

Cartographie optique du génome
Diagnostic et stratification pronostique des
hémopathies malignes

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

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Cartographie optique du génome

Diagnostic et stratification pronostique des hémopathies malignes

Rédaction

Julie Nieminen
Amélie Rousseau
Simon Bélanger

Collaboration

Catherine Gravel
Frédéric Breton

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 23 février 2023.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs et auteur principaux

Julie Nieminen, Ph. D.
Amélie Rousseau, M. Sc.
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

Collaboratrice et collaborateur internes

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.
Frédéric Breton, B. Sc. (jusqu'au 20 janvier 2023)

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.
Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-95216-9 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cartographie optique du génome - Diagnostic et stratification pronostique des hémopathies malignes. Avis rédigé par Julie Nieminen, Amélie Rousseau et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2023. 47 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Sébastien Chénier, médecin généticien, CIUSSS de l'Estrie

M^{me} Fléchère Fortin, cytogénéticienne, CIUSSS de l'Estrie

D^r Olivier Larochelle, médecin hématologue, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Michaël Munger, médecin hématologue, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

M. Vincent Beaucher, chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^{re} Stella Brunet, médecin interniste, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean - Hôpital d'Alma, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^{re} Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, départements de neuroscience et de pédiatrie, Université de Montréal

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, Service de biochimie, Département clinique de médecine de laboratoire au CIUSSS de l'Estrie-CHUS, professeur associé, Département de biochimie - génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, Équipe de rhumatologie - Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie-CHUS

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
1 MANDAT ET NATURE DE LA DEMANDE	1
1.1 Description de l'analyse	1
2 MÉTHODE D'ÉVALUATION	3
2.1 Question décisionnelle.....	3
2.2 Questions d'évaluation et type de synthèse	3
2.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	4
2.3.1 Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	4
2.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	4
2.3.3 Processus d'évaluation de la preuve scientifique	4
2.4 Données contextuelles et expérientielles	5
2.5 Évaluation économique.....	5
2.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	6
3 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	7
3.1 Description de la maladie.....	7
3.2 Interventions diagnostiques	8
3.3 Lignes directrices et recommandations	10
3.4 Contexte québécois	11
3.4.1 Perspectives des experts	12
3.5 Besoin non comblé	12
3.5.1 Perspectives des experts	13
4 DIMENSION CLINIQUE.....	14
4.1 Description de la méthode analytique	14
4.1.1 Limites	15
4.1.2 Caractéristiques techniques	15
4.1.3 Place de la COG dans la prise en charge actuelle	17
4.1.4 Temps de réponse	17
4.1.5 Perspectives des experts	17
4.2 Résultats cliniques.....	18
4.2.1 Revue de la littérature	18
4.2.1 Performance diagnostique.....	21
4.2.2 Utilité clinique.....	25
4.2.3 Appréciation des données cliniques.....	28
4.2.4 Perspectives des experts	29

5	DIMENSION ORGANISATIONNELLE	32
5.1	Expertise	32
5.1.1	Perspectives des experts	32
5.2	Organisation du laboratoire.....	32
5.2.1	Perspectives des experts	33
6	DIMENSION SOCIOCULTURELLE	34
6.1.1	Perspectives des experts	34
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE	35
7.1	Effcience.....	35
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	35
7.1.2	Évaluation économique de la cartographie optique du génome selon l'INESSS	35
7.2	Analyse d'impact budgétaire	38
	CONSTATS ET INCERTITUDES	42
	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	44
	RÉFÉRENCES.....	45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	3
Tableau 2	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique	5
Tableau 3	Forces et limites des techniques de cytogénétique traditionnelles.....	10
Tableau 4	Nombre moyen et type d'analyses requis pour le diagnostic des hémopathies malignes	11
Tableau 5	Analyses de cytogénétique présentes au <i>Répertoire</i> et volumétrie associée	11
Tableau 6	Caractéristiques techniques des différentes analyses disponibles	16
Tableau 7	Études retenues comparant l'évaluation de patients atteints d'hémopathies malignes par la cartographie optique du génome et par les méthodes traditionnelles.....	19
Tableau 8	Performance de la COG comparativement aux analyses cytogénétiques traditionnelles ...	22
Tableau 9	Concordance des résultats de COG comparativement aux analyses de caryotype et FISH*	23
Tableau 10	Utilité clinique de la COG pour l'évaluation des hémopathies malignes.....	26
Tableau 11	Liste de patients avec SMD pour lesquels la COG a détecté des anomalies qui ont eu un impact sur le pronostic ou la thérapie	27
Tableau 12	Changement de stratification du risque ELN à la suite de l'analyse de la COG	28
Tableau 13	Intrants de l'analyse de coûts	36
Tableau 14	Résultats de l'analyse de coûts	37
Tableau 15	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> de la cartographie optique du génome.....	40

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Description des étapes menant à l'obtention d'une cartographie optique du génome	14
----------	--	----

RÉSUMÉ

Mandat et nature de la demande

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été effectuée par le laboratoire de cytogénétique clinique de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal) et transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat confié vise à évaluer l'analyse par cartographie optique du génome (COG) pour la détection des anomalies chromosomiques cliniquement significatives dans les hémopathies malignes. Étant donné que ce test ne figure pas dans le *Répertoire*, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) juge nécessaire que la pertinence de l'analyse par COG soit évaluée.

Méthode d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès d'experts et autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de huit questions d'évaluation, portant notamment sur les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, économique et socioculturelle de l'analyse par COG dans le contexte du diagnostic et de la stratification pronostique des hémopathies malignes. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction du test au *Répertoire* a également été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective d'un système de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une grille synthèse afin de guider le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

Dimension populationnelle

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Les hémopathies malignes visées par l'analyse proposée incluent la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), le syndrome myélodysplasique (SMD), la néoplasie myéloproliférative (NMP) et le myélome multiple (MM).

Pour confirmer la condition spécifique à l'origine des signes et symptômes du patient, on procède par un diagnostic différentiel. À cet effet, les recherches de mutations par des techniques de séquençage et les recherches d'anomalies chromosomiques par des analyses de cytogénétique sont particulièrement utiles, notamment l'analyse du caryotype et celle par hybridation in situ fluorescente (ou FISH, de l'anglais *fluorescence in situ hybridization*). Les différentes anomalies génétiques identifiées aident au diagnostic, à la classification des hémopathies malignes, à la précision du pronostic et à

la détermination de la stratégie de traitement. En règle générale, dans les laboratoires d'analyse du Québec, la première étape de l'analyse cytogénétique est le caryotype. Par la suite, une série d'analyses par FISH sera effectuée.

Le diagnostic des hémopathies malignes repose de plus en plus sur la capacité des laboratoires à détecter la majorité des anomalies génétiques cliniquement significatives. Les ressources techniques, humaines et matérielles requises pour obtenir un maximum d'information à partir des prélèvements effectués ainsi que la capacité à effectuer ces analyses rapidement sans toutefois nuire à la performance analytique représentent un défi pour les laboratoires.

Afin d'assurer un diagnostic rapide, précis et fiable des hémopathies malignes, des solutions permettant une analyse pangénomique à haute résolution, rapides, qui ne discriminent pas entre différents types d'anomalies, peu coûteuses en matériel et en main-d'œuvre, qui présentent une facilité d'analyse et qui requièrent des échantillons faciles à prélever et à entreposer sont attendues.

Dimension clinique

L'intervention concernée est la cartographie optique du génome (COG). Celle-ci permet de détecter les anomalies chromosomiques structurales (ou VS, de l'anglais *structural variant*) et les variants de nombre de copies (VNC) de l'ADN de tout le génome (ADNg). Il s'agit d'une méthode d'analyse moléculaire effectuée à partir de l'ADN génomique de haut poids moléculaire. À la suite d'un marquage par fluorophore, les anomalies chromosomiques peuvent être visualisées grâce à l'appareil Saphyr^{MC} (Bionano) et à sa plateforme bio-informatique.

Le laboratoire demandeur compte remplacer près de 80 % des analyses de cytogénétique traditionnelles réalisées localement, telles que le caryotype et la FISH, par la COG pour les patients recevant un diagnostic d'hémopathies malignes de types LMA, LLA, SMD, NMP et MM, et ce, peu importe que le diagnostic soit *de novo* ou secondaire à une thérapie antérieure.

La revue de la littérature a permis de repérer 9 études publiées permettant principalement d'évaluer la concordance entre la COG et d'autres techniques de cytogénétique et de génétique moléculaire. Celle-ci est élevée pour toutes les études retenues. En effet, après l'analyse des faux négatifs et des faux positifs, la concordance de plusieurs études a été évaluée à 100 % pour les cas simples et plusieurs nouvelles anomalies ont pu être détectées. Deux études permettent quant à elles d'évaluer la performance diagnostique. Lorsqu'elle est comparée aux analyses de cytogénétique traditionnelles, la COG présente une spécificité qui peut atteindre 100 % quand les fréquences alléliques des variants sont supérieures à 5 %. La COG est aussi une analyse performante comparativement aux analyses de cytogénétique traditionnelles avec une valeur prédictive positive (VPP) de 100 et une valeur prédictive négative (VPN) entre 98 et 99,9. L'analyse par COG permet également d'identifier des variants supplémentaires qui ont le potentiel d'influencer la classification des hémopathies malignes, l'évaluation de leur pronostic et la prise en charge qui en découle.

Les limites de la COG concernent les anomalies présentes à une fréquence allélique inférieure. Toutefois, la signification clinique de ces variants serait limitée. Les anomalies dans certaines régions chromosomiques, principalement les régions hautement répétitives (centromères, bras court des chromosomes acrocentriques) ainsi que la région PAR du chromosome X, sont également difficilement identifiables par la COG.

Dimension organisationnelle

L'expertise requise pour procéder aux analyses par COG est déjà en place dans les laboratoires de cytogénétique du Québec. Avec une formation adéquate et une période d'apprentissage, le personnel en place pourra effectuer les analyses. La COG pourrait répondre en partie aux enjeux actuels de pénurie de main-d'œuvre et de hausse du nombre d'analyses à traiter en permettant l'obtention d'une cartographie complète (incluant les anomalies rares et cryptiques) en une seule analyse. Cela permettrait de diminuer de plus de 50 % le temps technique pour chaque patient et d'obtenir des résultats beaucoup plus complets en beaucoup moins de temps.

Dimension socioculturelle

L'engouement pour la technologie de COG est important au Québec et plusieurs laboratoires ont fait part de leur désir de se procurer cette technologie advenant son introduction au *Répertoire*.

Dimension économique

Aucune étude évaluant l'efficacité de la COG pour la détection des anomalies chromosomiques cliniquement significatives dans les hémopathies malignes n'a été repérée. En considérant que la COG est au moins aussi performante que les tests standards de cytogénétique et qu'elle pourrait ainsi permettre de les remplacer, il est estimé que son utilisation engendrerait une réduction des coûts variant de 212 à 1 274 \$ selon l'hémopathie maligne. L'ajout de la COG au *Répertoire* pourrait permettre des économies de 0,6 M\$ à 1,9 M\$ au cours des trois premières années.

Recommandation

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire l'analyse par COG au <i>Répertoire</i> si les conditions suivantes sont remplies :
Précisions accompagnant la recommandation
▪ La recommandation s'applique au contexte des hémopathies malignes; ▪ Les études de validation clinique en cours dans le laboratoire demandeur sont terminées et l'analyse satisfait aux exigences de la norme ISO 15189; ▪ À terme, le test devrait être réalisé uniquement dans les laboratoires qui détiennent l'expertise requise pour le faire et qui satisfont aux normes en vigueur; ▪ Comme l'analyse par COG ne pourra remplacer complètement les analyses de cytogénétique traditionnelle, les laboratoires qui implantent l'analyse par COG devront s'assurer de conserver l'expertise requise pour continuer à offrir les services d'analyse de cytogénétique traditionnelle; ▪ Afin d'assurer un accès équitable et une harmonisation des pratiques et des politiques à travers le Québec, un comité chargé du déploiement de cette technologie devrait être mis en place par le MSSS. Les enjeux de divulgation des résultats devraient notamment faire partie des travaux de ce comité.

SUMMARY

Optical Genome Mapping - Diagnosis and Prognostic Stratification of Hematological Malignancies

Mandate and Nature of Request

The clinical cytogenetics laboratory at Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal) submitted a new request for an analysis to be included in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the « *Répertoire* »). The request was transmitted to the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) in accordance with the evaluation mechanism for new medical biology analyses. The mandate given was to evaluate optical genome mapping (OGM) analysis for the detection of clinically significant chromosomal abnormalities in hematological malignancies. As this test is not listed in the *Répertoire*, the Ministry of Health and Social Services (MHSS) considers it necessary to evaluate the relevance of OGM analysis.

Evaluation Method

The evaluation approach included a review of the scientific literature, a grey literature search and consultations with experts and other stakeholders. The methodology was deployed around eight evaluation questions, focusing on the population, clinical, organizational, economic, and socio-cultural dimensions of OGM analysis in the context of diagnosis and prognostic stratification of hematological malignancies. A budgetary impact analysis was also conducted, considering the costs associated with introducing the test into the *Répertoire*. The costs were projected over a three-year time horizon from the perspective of a healthcare system. All scientific, contextual, and experiential data were interpreted and assessed using a synthesis grid to guide the deliberative process of the Standing Deliberative Committee - Diagnostic approaches and screening ("Comité délibératif permanent - Approches diagnostiques et dépistage") for the development of recommendations.

Population Dimension

Hematological malignancies are a heterogeneous group of cancers of blood cells and their precursors. The hematological malignancies covered by the proposed analysis include acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), myelodysplastic syndrome (MDS), myeloproliferative neoplasia (MPN) and multiple myeloma (MM).

To confirm the specific condition underlying the patient's signs and symptoms, a differential diagnosis is performed. Particularly useful in this context are the search for mutations using sequencing techniques, and the search for chromosomal abnormalities using cytogenetic analyses, mainly karyotype analysis and *fluorescence in situ hybridization (FISH)*. The various genetic abnormalities identified help to diagnose and

classify hematological malignancies, clarify prognosis, and determine treatment strategies. Generally, the first step in cytogenetic analysis in Quebec laboratories is the karyotype. This is followed by a series of FISH analyses.

The diagnosis of hematological malignancies increasingly relies on the ability of laboratories to detect the majority of clinically significant genetic abnormalities. The technical, human, and material resources required to obtain the maximum amount of information from the samples taken, and the ability to conduct these analyses rapidly without compromising analytical performance, represent a challenge for laboratories.

For rapid, accurate and reliable diagnosis of hematological malignancies, solutions are needed that enable high-resolution genome-wide analysis, are fast, do not discriminate between different types of abnormalities, are inexpensive in terms of equipment and labor, offer ease of analysis, and require samples that are easy to collect and store.

Clinical Dimension

The procedure in question is optical genome mapping (OGM), which detects structural variants (SVs) and copy number variants (CNVs) in genome-wide DNA (gDNA). This molecular analysis method uses high molecular weight genomic DNA. Following fluorophore labelling, structural variants can be visualized using the Saphyr™ instrument (Bionano) and its bioinformatics platform.

The requesting laboratory intends to replace nearly 80% of traditional local cytogenetic tests, such as karyotype and FISH, with OGM for patients diagnosed with AML, ALL, MDS, MPN and MM hematological malignancies, regardless of whether the diagnosis is *de novo* or secondary to prior therapy.

The literature review identified 9 published studies, mainly assessing the concordance between OGM and other cytogenetic and molecular genetic techniques. Concordance was high in all studies. Indeed, after analysis of false negatives and false positives, the concordance of several studies was evaluated at 100% for simple cases, while several new anomalies were detected. Two studies assess diagnostic performance. When compared with traditional cytogenetic analyses, OGM has a specificity of up to 100% when variant allele frequency (VAF) is greater than 5%. OGM also outperforms traditional cytogenetic testing, with a positive predictive value (PPV) of 100 and a negative predictive value (NPV) between 98 and 99.9. OGM analysis also enables the identification of additional variants that have the potential to influence the classification of hematological malignancies, the assessment of their prognosis and subsequent management.

The limits of OGM concern anomalies present at a lower VAF. However, the clinical significance of these variants would be limited. Abnormalities in certain chromosomal regions, highly repetitive regions (centromeres, short arm of acrocentric chromosomes) and the PAR region of the X chromosome, are also difficult to identify by OGM.

Organizational Dimension

The expertise required for OGM analysis is already in place in cytogenetic laboratories across Quebec. With appropriate training and a learning curve, existing staff will be able to perform the analyses. OGM could provide a partial response to the current issues of labor shortages and increasing numbers of analyses to be processed, by enabling a complete mapping (including rare and cryptic anomalies) to be obtained in a single analysis. This would cut technical time for each patient by more than 50% and provide much more complete results in significantly less time.

Sociocultural Dimension

The OGM technology is very popular in Quebec, and several laboratories have expressed a desire to acquire this technology if it is introduced into the *Répertoire*.

Economical Dimension

No studies evaluating the efficiency of OGM for the detection of clinically significant structural variants in haematological malignancies have been identified. Considering that OGM performs at least as well as standard cytogenetic tests, and could therefore replace them, it is estimated that its use would result in a cost reduction ranging from \$212 to \$1,274, depending on the hematological malignancy. The addition of OGM to the *Répertoire* could generate savings of \$0.6 to \$1.9 million over the first three years.

Recommendation

GENERAL RECOMMENDATION OF THE INESSS
Based on the above findings, INESSS recommends that the Minister introduce OGM analysis into the <i>Répertoire</i> if the following conditions are met:
Details Provided in Conjunction with the Recommendation
▪ The recommendation applies to hematological malignancies; ▪ The clinical validation studies in progress at the requesting laboratory have been completed and the analysis meets the requirements of ISO 15189; ▪ The tests should only be conducted in laboratories that have the necessary expertise and meet current standards; ▪ As OGM analysis cannot completely replace traditional cytogenetic testing, laboratories implementing OGM analysis will need to ensure that they retain the expertise required to continue offering traditional cytogenetic testing services; ▪ To ensure that access is equitable, and that practices and policies are harmonized across Quebec, the MHSS should set up a committee to oversee the deployment of this technology. In particular, issues relating to the disclosure of results should be part of this committee's mandate.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetic and Genomics
CCMG	Collège canadien des généticiens médicaux
CDP	Comité délibératif permanent
CGH	Hybridation comparative du génome (de l'anglais <i>comparative genomic hybridization</i>)
CMA	Analyse chromosomique par puce (de l'anglais <i>chromosomal microarray analysis</i>)
CN-LoH	Perte d'hétérozygotie à copie neutre (de l'anglais <i>loss of heterozygosity</i>)
COG	Cartographie optique du génome
FISH	Hybridation in situ fluorescente (de l'anglais <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
Indel	Insertion ou délétion
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Kb	Millier de paires de bases
LLA	Leucémie lymphoblastique aiguë
LMA	Leucémie myéloïde aiguë
LMO	Lymphome de la moelle osseuse
Mb	Million de paires de bases
MM	Myélome multiple
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NMP	Néoplasie myéloproliférative
SMD	Syndrome myélodysplasique
SNG	Séquençage de nouvelle génération
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
VAF	Fréquence allélique des variants (de l'anglais <i>variant allele frequency</i>)
VNC	Variant de nombre de copies
VS	Variants structuraux
VUS	Variant de signification incertaine

1 MANDAT ET NATURE DE LA DEMANDE

Cet avis consiste à présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation quant à l'introduction au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») d'une analyse par cartographie optique du génome (COG) pour la détection des anomalies chromosomiques cliniquement significatives dans les hémopathies malignes, incluant les leucémies myéloïdes aiguës (LMA), les leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA), les syndromes myélodysplasiques (SMD), les néoplasies myéloprolifératives (NMP) et les myélomes multiples (MM).

La demande d'introduction de cette analyse au *Répertoire* a été effectuée par le laboratoire de cytogénétique clinique de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal) et transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale¹. Advenant l'introduction de l'analyse par COG au *Répertoire*, celle-ci sera disponible pour tous les laboratoires de la province; l'évaluation de l'INESSS sera donc effectuée selon la perspective du réseau québécois de santé et de services sociaux.

1.1 Description de l'analyse

Demandeur	Laboratoire de cytogénétique clinique de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal.
Nom de l'analyse	Cartographie optique du génome (COG)
Domaine	Hémato-oncologie
Objectif	Remplacer les tests standards de cytogénétique par la COG pour le diagnostic et la stratification pronostique des hémopathies malignes.
Méthode analytique	Cartographie optique du génome (marquage pangénomique analysé par l'appareil Saphyr de Bionano Genomics). Système non homologué par Santé Canada ou la FDA et ne possédant pas la marque CE. Trousses commerciales à utiliser (Bionano Genomics) : – SP Blood & Cell Culture DNA Isolation kit v2 – Bone Marrow Aspirate (BMA) DNA Isolation kit v2 – DLS DNA Labelling kit – Saphyr chip G2,3

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux. Biologie médicale [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medecale/>.

Population cible	• Patients avec suspicion de cancer hématologique <i>de novo</i>, secondaire ou lié à une chimiothérapie ou à une radiothérapie antérieure. • Patients en traitement pour un cancer hématologique et qui sont en rechute ou réfractaires. • Patients en traitement pour un cancer hématologique en progression ou qui sont en transformation de leur maladie. • Patients en évaluation pour une thérapie cellulaire ou pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et patients en suivi post-greffe.
Valeur pondérée*	847,80
Analyses prévues annuellement	Le centre demandeur prévoit environ 1 000 analyses par année (18 par semaine) pour la population qu'il dessert. D'autres centres désirent se procurer la technologie pour couvrir leurs populations respectives.
Comparateurs	• Caryotype (pangénomique) • Hybridation in situ fluorescente (ou FISH, de l'anglais <i>fluorescence in situ hybridization</i>) • Hybridation comparative du génome (ou CGH, de l'anglais <i>comparative genomic hybridization</i>)
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	Le prélèvement sera effectué au centre de prélèvement (sang) ou en clinique d'hématologie (sang, aspiration médullaire et biopsie ostéo-médullaire) et le spécimen sera acheminé au laboratoire clinique de cytogénétique. Un temps de réponse maximum de 7 jours ouvrables est proposé pour les cas urgents avec une possibilité de le réduire à 24-48 h pour les cas très urgents (ex. : leucémie promyélocytaire aiguë). Les cas de routine seront analysés en 21 jours ouvrables.
Assurance qualité	<u>Interne</u> : pour chaque analyse de COG, une viabilité cellulaire sera calculée et les paramètres de qualité interne (couverture, densité de marquage et d'alignement) seront évalués. <u>Externe</u> : un programme d'échange d'échantillons avec un second laboratoire clinique de cytogénétique sera mis en place afin de contrôler la qualité des résultats rendus et l'interprétation.

* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

2 MÉTHODE D'ÉVALUATION

2.1 Question décisionnelle

Est-il pertinent, en contexte clinique, de remplacer la majorité des analyses cytogénétiques conventionnelles d'investigation des hémopathies malignes par la COG?

2.2 Questions d'évaluation et type de synthèse

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation menée auprès d'experts et de cliniciens (hématologie, oncologie, cytogénétique). Afin de répondre au présent mandat, les questions d'évaluation présentées dans le [tableau 1](#) ont été formulées.

Tableau 1 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Dimension populationnelle	Est-ce que la COG a le potentiel d'améliorer le parcours de soins des patients avec suspicion d'hémopathie maligne? Quelle est l'ampleur du besoin à combler?
Dimension clinique	Quelle est la performance diagnostique de la COG pour la détection des réarrangements structuraux chez les patients atteints d'hémopathies malignes comparativement aux méthodes classiques?
	Quelle est l'utilité clinique de la COG comparativement aux méthodes actuellement utilisées?
Dimension organisationnelle	Quels sont les gains possibles en termes d'utilisation des ressources de la COG comparativement aux méthodes classiques?
	Existe-t-il des freins importants à son implantation dans le contexte québécois?
Dimension économique	Quel est l'impact économique du remplacement de la majorité des analyses cytogénétiques (caryotype, FISH) par la COG dans l'investigation et le suivi des hémopathies malignes?
	Est-ce que la COG est une technique diagnostique efficiente comparativement aux méthodes classiques?
Dimension socioculturelle	Est-ce que des pressions ou des réticences de la part des différentes parties prenantes sont à prévoir?

2.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

2.3.1 Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) de l'INESSS. La littérature scientifique a été recherchée en interrogeant les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) à l'aide de mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH) (annexe A du document *Annexes complémentaires*).

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus d'experts ou des énoncés de position relatifs à l'utilisation de la cartographie optique du génome dans le contexte des hémopathies malignes (annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les références des documents retenus ont également été consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les données transmises par le centre demandeur ainsi que les monographies des troussees commerciales ont été consultées pour compléter les informations nécessaires.

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (annexe D du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction des informations et des résultats d'intérêt (annexe E du document *Annexes complémentaires*) ont été réalisées par un seul professionnel, mais vérifiées par un second.

2.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (annexe F du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée en double aveugle au moyen de la grille QUADAS-2.

Les désaccords ont été réglés par consensus.

2.3.3 Processus d'évaluation de la preuve scientifique

Un niveau de preuve scientifique a été attribué selon les quatre critères d'appréciation suivants : qualité des études, cohérence/fiabilité, précision et transférabilité. Afin d'évaluer le niveau de preuve scientifique global fondé sur les données publiées, l'outil de gradation de la preuve présenté au [tableau 2](#) a été utilisé.

Tableau 2 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

NIVEAU DE PREUVE	DÉFINITION
Élevé	Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance et ils considèrent que l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré et ils considèrent que l'effet estimé est comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance et ils considèrent que l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance dans le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ils ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.
Opinion d'experts	Malgré l'absence ou l'insuffisance des données scientifiques, la preuve issue des données expérientielles est suffisante pour élaborer une recommandation applicable à la plupart des patients ou à certaines décisions.

Un tableau synthèse de l'appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique est présenté à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

2.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, un comité consultatif a été mis sur pied. Il est composé d'experts cliniciens issus des spécialités médicales suivantes : oncologie, hématologie, génétique et cytogénétique. Les informations pertinentes pour l'évaluation seront résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes exprimés par les membres du comité.

2.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité de la COG pour la détection des réarrangements structuraux chez les patients atteints d'hémopathies malignes, comparativement aux tests standards de cytogénétique. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Advenant qu'aucune publication ne soit repérée et pertinente pour le contexte québécois, l'INESSS évaluera la possibilité de réaliser sa propre analyse d'efficacité. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de la COG a également été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

2.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une grille synthèse multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et les experts consultés ont déclaré leurs conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, qui sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

3 CONTEXTE D'ÉVALUATION

3.1 Description de la maladie

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Les hémopathies malignes visées par l'analyse proposée incluent la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), le syndrome myélodysplasique (SMD), la néoplasie myéloproliférative (NMP) et le myélome multiple (MM).

Pour le Québec, la Société canadienne du cancer prévoyait 1 470 leucémies et 800 décès des suites de ces maladies en 2022. Elle prévoyait également 990 myélomes multiples et 430 décès en découlant pour la même période [SCC, 2022]. La Société canadienne du cancer ne dispose pas de statistiques plus précises sur les leucémies ni sur les SMD ou les NMP.

Leucémies aiguës²

Les leucémies aiguës affectent les cellules souches ou progénitrices hématopoïétiques de la lignée myéloïde ou lymphoïde et sont génétiquement très hétérogènes. Les LMA et LLA se caractérisent par une prolifération clonale aberrante de cellules immatures dans la moelle osseuse, engendrant une réduction des lignées cellulaires matures avec apparition d'anémie, de thrombopénie et/ou de neutropénie. Le traitement des leucémies aiguës³ peut comprendre la chimiothérapie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la radiothérapie ainsi que des thérapies ciblées.

Syndromes myélodysplasiques

Les SMD sont un groupe d'affections hématologiques caractérisées par la présence de cytopénies périphériques et de signes de dysplasie des progéniteurs hématopoïétiques dans une moelle osseuse hypo- ou hypercellulaire. Le SMD d'environ un tiers des patients atteints évoluera vers une LMA. Le traitement du SMD vise à soulager les symptômes, à ralentir ou interrompre la transformation en LMA et à améliorer la qualité de vie. Le traitement du SMD comprend, en plus de la chimiothérapie, des médicaments visant à traiter ou prévenir les problèmes causés par une baisse du nombre de cellules sanguines, soit les transfusions, l'administration de facteurs de croissance et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

² Les descriptions des leucémies aiguës, syndromes myélodysplasiques, néoplasies myéloprolifératives et myélome multiple sont tirées du site Internet « Le manuel MSD, Édition professionnelle » consulté le 25 avril 2022 et disponible à l'adresse <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie>.

³ Les informations contenues dans cette section sont tirées du site Internet « Le manuel MSD, Édition professionnelle » ou du site de la Société canadienne du cancer, consultés le 17 mai 2022 et disponibles aux adresses suivantes : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/leukemia> et <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie>.

Néoplasies myéloprolifératives

Les NMP sont des proliférations anormales des cellules souches de la moelle osseuse. Elles peuvent se manifester par une augmentation des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs dans la circulation, et parfois par une augmentation de la fibrose dans la moelle osseuse avec hématopoïèse extramédullaire conséquente (production de cellules à l'extérieur de la moelle). Les NMP peuvent également chevaucher les SMD ou effectuer une transformation vers une leucémie. Le traitement des NMP diffère selon la classification de la néoplasie.

Myélome multiple

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes dans lequel des plasmocytes anormaux se multiplient de façon incontrôlable dans la moelle osseuse, et parfois dans d'autres parties de l'organisme. Les personnes atteintes souffrent souvent de douleurs osseuses et de fractures. Elles peuvent également avoir des troubles rénaux, présenter une immunodépression ainsi que de la faiblesse et de la confusion. Le traitement du MM peut comprendre de la chimiothérapie, des corticostéroïdes, des inhibiteurs du protéasome, des médicaments immunomodulateurs, un inhibiteur de l'exportation cellulaire ainsi que des anticorps monoclonaux.

3.2 Interventions diagnostiques

Le diagnostic d'un myélome multiple est posé en mesurant la quantité de certains types d'anticorps dans le sang et dans l'urine, puis confirmé par une biopsie de la moelle osseuse. Le diagnostic des hémopathies malignes, quant à lui, est généralement réalisé par une numération de la formule sanguine, un frottis de sang périphérique et un examen de la moelle osseuse.

Pour confirmer la condition spécifique à l'origine des signes et symptômes du patient, on procède par un diagnostic différentiel. À cet effet, les recherches de mutations par des techniques de séquençage et les recherches d'anomalies chromosomiques par des analyses de cytogénétique sont particulièrement utiles, notamment l'analyse du caryotype et celle par hybridation in situ fluorescente (ou FISH, de l'anglais *fluorescence in situ hybridization*). Les différentes anomalies génétiques identifiées aident au diagnostic, à la classification des hémopathies malignes, à la précision du pronostic et à la détermination de la stratégie de traitement [Taylor *et al.*, 2017].

- **Caryotype**

L'analyse du caryotype permet la détection des anomalies chromosomiques d'environ 5 à 10 millions de paires de bases (Mb) sur des cellules tumorales en culture, dont les variants structuraux – VS (p. ex. inversion, translocation, insertion) et les variants de nombre de copies – VNC (p. ex. délétion, duplication, trisomie, monosomie). Cette technique requiert des cellules viables en division cellulaire (métaphase mitotique) pour bien visualiser le marquage des chromosomes.

L'analyse requiert ainsi un temps important engendré par la culture en plus de la technique elle-même et de l'analyse des anomalies observées.

- **FISH**

L'analyse par FISH est une technique qui vise à identifier des anomalies spécifiques prédéfinies. La FISH permet essentiellement d'identifier les mêmes types d'anomalies chromosomiques mais à une résolution plus fine, soit de 200 à 400 000 paires de bases (kb). Elle permet ainsi d'identifier des anomalies suspectées qui ne sont pas détectables par l'analyse du caryotype. La FISH permet toutefois de tester un nombre limité de locus lors de chaque analyse. Cette technique, lorsqu'elle est effectuée sur des noyaux interphasiques, est disponible en quelques jours puisqu'elle ne requiert pas de cellules en division active et donc pas de mise en culture des cellules.

Ces deux techniques représentent le standard de soins pour la détection des translocations, insertions, délétions et inversions chromosomiques dans la majorité des laboratoires.

Toutefois, d'autres types d'analyses telles que l'analyse par puce ou encore des techniques basées sur le séquençage sont parfois utilisées. L'analyse chromosomique par puce (CMA, de l'anglais *chromosomal microarray analysis*), aussi appelée hybridation génomique comparative (CGH, de l'anglais *comparative genomic hybridation*) offre une très bonne résolution (quelques kb) et peut détecter de petites délétions et duplications dans l'ADN en utilisant un ADN de référence pour comparaison. De plus, la présence d'un nombre anormal de copies de gènes peut être détectée. Ces anomalies peuvent être causées par des duplications, des délétions, des translocations et des inversions génomiques. Quant aux techniques de séquençage, elles sont nombreuses et offrent une grande flexibilité et une grande résolution. Toutefois, l'analyse des résultats peut souvent s'avérer complexe et aucune technique ne permet la détection de tous les types d'anomalies ([tableau 3](#)).

Tableau 3 Forces et limites des techniques de cytogénétique traditionnelles

Techniques	Forces et limites
Caryotype traditionnel	▪ Méthode non biaisée (toutes les anomalies au-dessus du seuil de résolution seront détectées) ▪ Méthode peu coûteuse (matériel) mais chronophage (main-d'œuvre) ▪ Détection de grandes anomalies chromosomiques simples (résolution maximale 5-10 Mb) ▪ Cultures cellulaires requises – Biais de sélection pour l'analyse de la fréquence des anomalies (avantages de croissance de certains clones) – Délais et possibilité d'échec de culture – Enjeux logistiques pour conserver la viabilité cellulaire
FISH	▪ Résolution élevée (100-200 kb) ▪ Méthode ciblée qui nécessite une connaissance a priori des cibles ▪ Analyse en cascade – Peut être coûteuse (matériel) – Chronophage (main-d'œuvre) – Délais si plusieurs analyses sont requises
Analyse par puce	▪ Approche globale (tout le génome) ▪ Détection des délétions, insertions, VNC ▪ Ne détecte pas les translocations ou les inversions balancées ▪ Risque de surestimer la perte d'hétérozygotie à copie neutre
SNG et PCR	▪ Approche ciblée ou globale selon la technique choisie ▪ Résolution élevée ▪ Analyse des résultats complexe ▪ SNG : ne détecte pas les variants de structure associés aux éléments répétitifs ou dans des régions non cartographiables ▪ PCR : requiert une connaissance a priori des cibles visées

Abréviations : kb : kilobase, Mb : mégabase, SNG : séquençage de nouvelle génération, VNC : variation du nombre de copies.

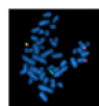
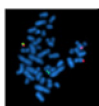
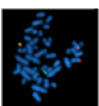
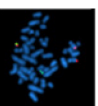
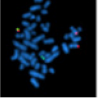
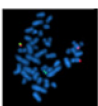
3.3 Lignes directrices et recommandations

Aucune des sociétés savantes qui ont émis des lignes directrices repérées par l'INESSS n'identifie spécifiquement la COG comme une méthode diagnostique. Toutefois, l'importance de détecter les différentes anomalies génétiques (p. ex. anomalies chromosomiques, mutations) afin d'aider au diagnostic, à la stratification pronostique et à préciser la stratégie de traitement est reconnue par la majorité d'entre elles. En effet, plusieurs publications présentent les principales anomalies génétiques qui devraient être investiguées pour différentes hémopathies malignes [Alaggio *et al.*, 2022; Arber *et al.*, 2022; Gerds *et al.*, 2022; Greenberg *et al.*, 2022; Khoury *et al.*, 2022; van de Loosdrecht et Mandac Smoljanovic, 2022; Cross *et al.*, 2021; Fenaux *et al.*, 2021; Killick *et al.*, 2021; Pollyea *et al.*, 2021; Heuser *et al.*, 2020; Mikhail *et al.*, 2016].

3.4 Contexte québécois

En règle générale, dans les laboratoires d'analyse du Québec, la première étape de l'analyse cytogénétique est le caryotype. Par la suite, une série d'analyses par FISH sera effectuée, souvent de façon séquentielle. Toutefois, dans les cas de suspicion de LMA, 2 analyses par FISH sont effectuées en priorité afin de déterminer la susceptibilité au traitement par le gentuzumab. Dans les cas de suspicion de MM, l'analyse du caryotype n'est pas effectuée. On procède plutôt à une purification plasmocytaire et à une série d'analyses par FISH. Le nombre d'analyses par FISH ainsi que les sondes utilisées varient selon les suspicions cliniques ainsi que les résultats précédents. Généralement, le nombre d'analyses de cytogénétique requises afin de confirmer le diagnostic d'une condition spécifique se situe entre 5 et 8 ([tableau 4](#)).

Tableau 4 Nombre moyen et type d'analyses requis pour le diagnostic des hémopathies malignes

SMD	NMP	LLA	LMA	MM	Autres
Caryotype 	Caryotype 	Caryotype 	Caryotype 	Non	Caryotype 
 4 FISH	 5 FISH	 7 FISH	 5 FISH	 Tri CD138 et 5 FISH	 5 FISH
5 analyses séquentielles	6 analyses séquentielles	8 analyses séquentielles	6 analyses séquentielles	6 analyses séquentielles	6 analyses séquentielles

Ces analyses de cytogénétique sont déjà au *Répertoire* ([tableau 5](#)).

Tableau 5 Analyses de cytogénétique présentes au Répertoire et volumétrie associée

CODE	DESCRIPTION	VP (22-23)	VOLUME (21-22)
50713	Caryotype pour hémopathies (moelle et sang)	618	3 256
50719	FISH sur noyau interphasique pour détection de réarrangement en oncologie avec sonde de fusion ou de séparation	202	9 108
50720	FISH en interphase	242	1 978
20665	Purification des plasmocytes	157	1 226
500	CGH sur micropuces - Hybridation génomique comparative	592	6 922*

* Selon l'établissement de santé consulté, il est estimé qu'entre 5 % et 20 % de ce volume d'analyses a été réalisé pour la caractérisation d'anomalies en hémopathies malignes.

3.4.1 Perspectives des experts

Les experts consultés rapportent qu'en plus des conditions présentées par le demandeur, la COG pourrait être utile pour le diagnostic des hémopathies lymphoïdes chroniques et pour certains lymphomes. En effet, ces conditions sont présentement diagnostiquées à l'aide des analyses de cytogénétique traditionnelles.

Les experts mentionnent également que, dans certains laboratoires de cytogénétique du Québec, l'analyse par FISH n'est pas systématiquement utilisée. Le recours à l'analyse par PCR ou à d'autres tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection de cibles précises ou encore la CGH sur puce peuvent en effet remplacer l'analyse par FISH dans certaines conditions.

Il apparaît également que différents laboratoires de cytogénétique utilisent différentes approches pour caractériser les anomalies chromosomiques et variants de structure selon les ressources disponibles dans chaque centre. Les experts consultés soulignent qu'il en va de même pour le nombre de sondes utilisées pour l'analyse par FISH qui peut varier légèrement d'un centre à l'autre. Toutefois, ils sont d'avis que le nombre moyen d'analyses présentées au [tableau 4](#) reflète bien la pratique au Québec, sauf en ce qui a trait au diagnostic des NMP, qui nécessite habituellement moins de 5 sondes FISH. Ils sont également d'avis que, dans la majorité des cas, plusieurs analyses peuvent être effectuées en parallèle et que ce ne sont pas toutes les analyses qui sont réalisées de façon séquentielle. Les experts reconnaissent toutefois la nature chronophage du diagnostic à l'aide des analyses de cytogénétique traditionnelles.

L'analyse par COG est une analyse de cytogénétique qui permet d'identifier les anomalies génétiques recherchées.

Cette analyse pourrait remplacer les analyses de caryotype et par FISH pour le diagnostic des hépatopathies malignes.

3.5 Besoin non comblé

Le diagnostic des hémopathies malignes repose de plus en plus sur la capacité des laboratoires à détecter la majorité des anomalies génétiques cliniquement significatives. Les ressources techniques, humaines et matérielles requises pour obtenir un maximum d'information à partir des prélèvements effectués ainsi que la capacité à effectuer ces analyses rapidement sans toutefois nuire à la performance analytique représentent un défi pour les laboratoires.

Présentement, les techniques de caryotypage traditionnel principalement utilisées au Québec ont des limites de résolution de seulement 5 à 10 Mb. De plus, certains variants de structure sont cryptiques et ne peuvent être identifiés par ces techniques, peu importe la résolution. Bien que les analyses par FISH démontrent une plus grande sensibilité que le caryotype, leur limite réside dans l'approche ciblée qui requiert une connaissance au préalable des gènes souvent impliqués et qui peut nécessiter plusieurs analyses en

cascade [Gerding *et al.*, 2022; Sahajpal *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2022; Garcia-Heras, 2021; Lestringant *et al.*, 2021; Levy *et al.*, 2020]. De plus, cette cascade d'analyses peut faire augmenter les temps de réponse et retarder le traitement, être coûteuse et mobiliser davantage de ressources humaines au sein du réseau. La logistique de gestion des échantillons est également un enjeu lorsque la croissance des cellules est requise.

Afin d'assurer un diagnostic rapide, précis et fiable des hémopathies malignes, des solutions permettant une analyse pangénomique à haute résolution, rapides, qui ne discriminent pas entre différents types d'anomalies, peu coûteuses en matériel et en main-d'œuvre, qui présentent une facilité d'analyse et qui requièrent des échantillons faciles à prélever et à entreposer sont attendues.

3.5.1 Perspectives des experts

En plus des éléments mentionnés aux paragraphes précédents, les experts consultés ont identifié la possibilité d'automatiser certaines étapes des analyses comme un avantage important pour les centres. La capacité de détecter des anomalies présentes à une fréquence allélique faible a également été mentionnée comme un besoin clinique important pour ce type d'analyse. Certains experts consultés ajoutent que les délais pour l'obtention des résultats sont à l'heure actuelle le principal défi pour le diagnostic des hémopathies malignes. Pour les patients et leur équipe de soins, le plus important est de pouvoir compter sur des analyses qui permettent d'identifier rapidement les anomalies qui ont un impact sur la prise en charge afin d'orienter le patient vers les meilleurs soins pour sa condition particulière.

Toutefois, les nouvelles technologies comme la COG permettent de détecter un nombre croissant d'anomalies dont la pathogénicité est incertaine. Selon les experts consultés, il sera important que l'analyse des résultats de COG puisse s'appuyer sur des guides d'interprétation des résultats qui prennent en compte les nouvelles données disponibles grâce à cette nouvelle technologie. La mise à jour de ces guides par les sociétés savantes et consortiums internationaux est en cours.

Le plus important pour les patients et les équipes de soins dans le contexte du diagnostic des hémopathies malignes est de pouvoir identifier les anomalies qui ont un impact sur la prise en charge afin d'orienter le patient vers les meilleurs soins pour sa condition particulière.

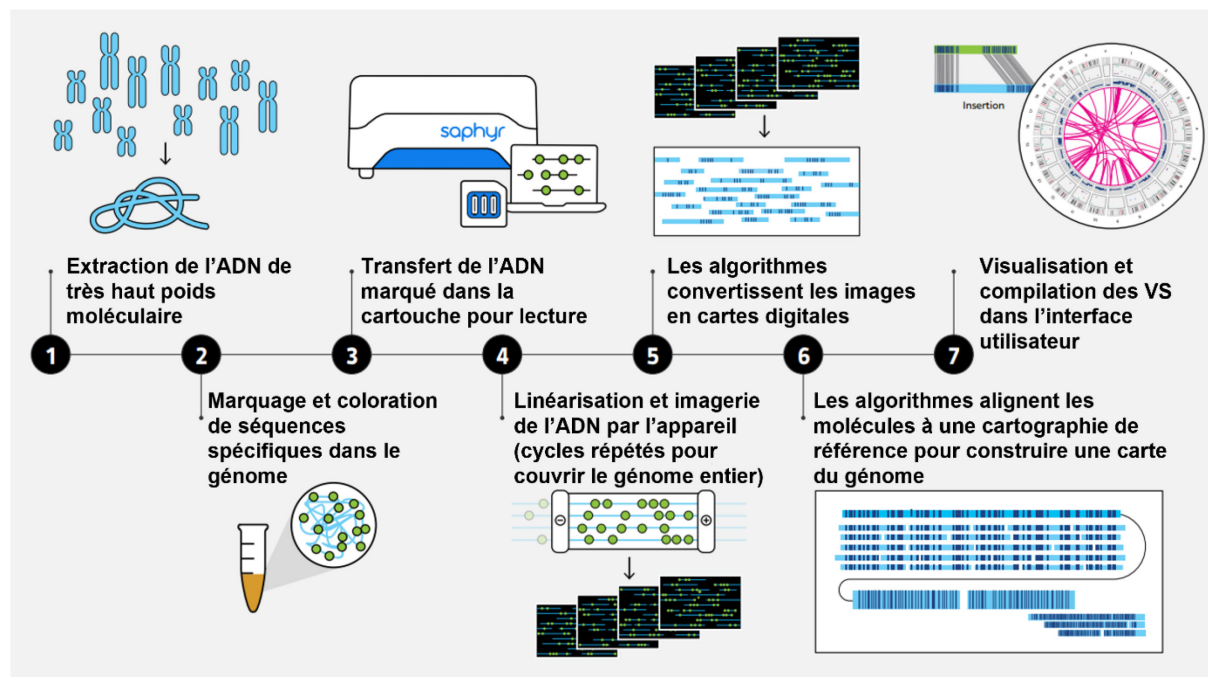
4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description de la méthode analytique

L'intervention concernée est la cartographie optique du génome (COG). Celle-ci permet de détecter les anomalies chromosomiques structurales (ou VS, de l'anglais *structural variant*) et les variants de nombre de copies (VNC) de l'ADN de tout le génome (ADNg).

La procédure est effectuée à partir d'une extraction d'ADN génomique de haut poids moléculaire. L'ADNg est d'abord marqué avec un fluorophore intercalant bleu puis apparié à une sonde de 6 bases couplée à un second fluorophore vert. Cette sonde reconnaît une séquence spécifique de 6 bases que l'on retrouve à un intervalle d'environ 5 000 bases dans le génome humain à l'exception de la région péricentromérique. L'ADNg ainsi marqué est introduit dans une cartouche où il sera linéarisé par électrophorèse par le biais de centaines de milliers de nanotubes en parallèle. Un appareil de lecture nommé Saphyr^{MC}, spécialement conçu pour suivre le marquage de l'ADNg qui défile, peut ainsi couvrir le génome de 3 patients 400 fois en 24 heures. La carte du génome est ensuite assemblée à l'aide d'un programme bio-informatique (Bionano Access^{MC}) qui la compare à une base de données afin d'identifier les réarrangements présents. Pour l'instant, l'appareil Saphyr^{MC} de la compagnie Bionano est le seul disponible commercialement pour les analyses de COG.

Figure 1 Description des étapes menant à l'obtention d'une cartographie optique du génome



Durée totale : environ 3 jours.

4.1.1 Limites

Les anomalies dans les régions hautement répétitives telles que les centromères et le bras court (bras p) des chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22) sont difficilement, voire non identifiables à l'aide de la COG. De plus, la détection de la perte d'hétérozygotie à copie neutre⁴ (ou LOH, de l'anglais *loss of heterozygosity*) n'est pas encore possible, mais cette fonctionnalité est en développement.

4.1.2 Caractéristiques techniques

L'article de Levy *et al.* [2020], qui rapporte les résultats d'une étude sur la COG effectuée dans le contexte de la LMA, présente également une analyse comparative des caractéristiques techniques des différentes méthodes analytiques permettant de détecter les anomalies chromosomiques ([tableau 6](#)).

Ce tableau permet de comparer les caractéristiques techniques de la COG à celles des autres analyses disponibles. Les bénéfices potentiels sont sa grande couverture du génome, sa résolution élevée, sa rapidité, son faible coût et sa faible complexité. Toutefois, il apparaît que l'analyse par FISH est plus rapide pour l'obtention de résultats pour des cibles spécifiques. De plus, la COG ne permet pas, contrairement à l'analyse par CMA, de détecter la LOH et ne permet pas non plus, contrairement au SNG, de détecter les mutations nucléotidiques.

⁴ Lorsqu'une région homologue d'un allèle parental est perdue, mais qu'en raison de certains mécanismes, deux copies identiques de cette région sont présentes sur le chromosome de l'autre parent (disomie uniparentale), le résultat est un caryotype normal ou « à copie neutre ».

Tableau 6 Caractéristiques techniques des différentes analyses disponibles

		Caryotype	FISH	CMA	SNG	PCR multiplexe ancrée	MPseq	COG
Couverture du génome		Complète	Ciblée	Complète	Complète ou ciblée	Ciblée	Complète	Complète
Résolution		5-10 Mb	100-200 kb	250-500 kb	100-150 bp	100-1000 pb	100-1000 pb	> 500bp ^{II}
Biais analytique technologique		Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Échantillon		Cellules en division	Noyau en interphase	ADN qualité+	ADN qualité+	ADN qualité+	ADN qualité+	ADN qualité++ Extraction spécialisée
Compatibilité avec les tissus paraffinés		Non	Oui	Oui	Oui*	Oui	Non	Non
Délais		≥ 3 jours	4 h à > 1 jour	≥ 3 jours	7-14 jours	≤ 3 jours	7-14 jours	> 3 jours
Coûts		++	+++	+++	++++	+++	++++	++
Complexité		+++	+	++	+++	+++	+++	+
Détection de la perte d'hétérozygotie à copie neutre (LOH)		Non	Non	Oui	Oui	Non	En développement	En développement**
Sensibilité analytique								
Évaluation pan-génomique	VS balancés	VAF : 2/20 métaphases	VAF : ≥ 0,6 % de noyau en interphase [†]	Non détectable	WGS seulement VAF > 20 % de l'échantillon	VAF : 50 copies du transcrit d'ARN de fusion	VAF > 10 % de l'échantillon	VAF > 10 % de l'échantillon
	VNC	2/20 métaphases	2,5 à 9,5 % de noyau en interphase	20-25 % de l'échantillon	> 20 % de l'échantillon	Non détectable	> 25 % de l'échantillon	> 10 % de l'échantillon
	VN	Non détectable	Non détectable	Non détectable	Détectable	Non détectable	Certains sont détectables avec un séquençage en profondeur	Non détectable
Besoins pour entreposage des données		Faible	Faible	Moyen	Haut	Faible	Haut	Moyen

* Données dérivées de Aypar *et al.* ref 15, Zheng *et al.* ref 15, Murphy *et al.* ref 43 et Akkari *et al.* ref 8 (Levy *et al.*).

** Présentement détectable dans les échantillons constitutifs, mais en développement pour les échantillons de cancer.

[†] Le seuil pour les VS et VNC varie selon la sonde utilisée.

^{II} Résolution pour détecter une délétion/duplication. Pour identifier l'anomalie, la résolution est plutôt de 30-50 kb et nécessite une densité de marquage plus grande.

Abréviations : CMA : analyse chromosomique par puce, de l'anglais *chromosomal microarray analysis* ; COG : cartographie optique du génome; MPseq : *Mate-Pair sequencing*; SNG : séquençage de nouvelles générations; VAF : fréquence allélique des variants (de l'anglais *variant allelic frequency*); VNC : variants du nombre de copies; VN : variant nucléotidique; VS : variants structuraux.

4.1.3 Place de la COG dans la prise en charge actuelle

Le laboratoire demandeur compte remplacer près de 80 % des analyses de cytogénétique traditionnelles réalisées localement, telles que le caryotype et la FISH, par la COG pour les patients recevant un diagnostic d'hémopathies malignes de types LMA, LLA, SMD, NMP et MM, et ce, peu importe que le diagnostic soit *de novo* ou secondaire à une thérapie antérieure.

Les demandes d'analyse par COG seront également acceptées pour les patients en traitement pour un cancer hématologique et qui sont en rechute ou réfractaires (recherche d'une cause de résistance conférée par l'apparition d'anomalies cytogénétiques) ou les patients en progression ou en transformation de leur maladie. Pour cette indication, une analyse des résultats antérieurs sera requise afin de justifier l'utilisation de la COG au lieu d'une FISH ciblée, par exemple.

Les patients en évaluation pour une thérapie cellulaire (ex. : CAR T-cell⁵) ou pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et les patients en suivi post-greffe représentent également des contextes cliniques pour lesquels la COG permettra d'évaluer le pronostic avant la thérapie ou la greffe et de confirmer un diagnostic de rechute post-thérapie.

La FISH serait toujours utilisée pour diagnostiquer les syndromes lymphoprolifératifs, ainsi que pour les analyses requises en urgence (confirmation diagnostique et choix thérapeutique) et certains cas pré/post-greffe. Le caryotype serait conservé pour clarifier la ploïdie d'entités génétiques précises (p. ex. LLA).

4.1.4 Temps de réponse

Le demandeur propose de réaliser les COG de routine dans un délai de 21 jours et dans un délai maximum de 7 jours pour les analyses urgentes. Pour les demandes requérant un résultat dans les 24 à 48 heures, une analyse par FISH sera d'abord réalisée. Ces délais sont conformes aux normes établies en laboratoire de cytogénétique de l'American College of Medical Genetic and Genomics (ACMG) et du Collège canadien des généticiens médicaux (CCMG) [Mikhail *et al.*, 2016; CCMG, 2010].

4.1.5 Perspectives des experts

Bien que la compagnie Bionano^{MC} soit le seul fournisseur offrant la technologie de COG, les experts consultés considèrent qu'il est possible d'ajouter des clauses à l'appel d'offres afin d'assurer la disponibilité d'appareils de remplacement et d'éviter les ruptures de stock pour les fournitures. De plus, selon eux, la technologie devrait être disponible

⁵ La thérapie CAR T-cell (de l'anglais *chimeric antigen receptor T-cells*) implique que des cellules T génétiquement modifiées produisent un récepteur antigénique chimérique à leur surface qui les rend aptes à reconnaître et à tuer les cellules cancéreuses. Informations tirées du site Internet « Thérapie immunocellulaire CAR T-cell contre les cancers hématologiques | Gouvernement du Québec », consulté le 27 mai 2022 à l'adresse : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/cancer/therapie-immunocellulaire-car-t-cell-contre-les-cancers-hematologiques>.

dans plusieurs centres plutôt qu'être centralisée afin d'assurer la redondance. Ils indiquent également qu'à moyen terme, d'autres technologies pourront offrir le même type d'analyses (p. ex. SNG et séquençage du génome).

Les experts consultés rappellent aussi qu'il est important de s'assurer que chaque demande d'analyse de cytogénétique est nécessaire. Certains experts sont par ailleurs d'avis que le résultat du médullogramme devrait être disponible avant de procéder à une analyse de cytogénétique afin d'assurer la pertinence des demandes. Selon eux, jusqu'à 30 % des demandes de caryotypes sont annulées par le laboratoire en raison d'un manque de pertinence, ce qui contribue à l'augmentation des délais, particulièrement en contexte de pénurie de main-d'œuvre.

Les délais de réponse proposés par le demandeur sont conformes aux normes du Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) et sont donc acceptables pour les experts consultés. Toutefois, des experts précisent que, dans certains cas (p. ex. leucémie myélocytaires), des résultats d'analyses doivent être disponibles le plus rapidement possible (p. ex. réarrangement PML-PARA, délai 24 à 48 h), et ce, peu importe que la COG soit disponible ou non. Les experts sont donc d'avis que les délais doivent être modulables selon le contexte clinique spécifique de chaque patient.

On compte remplacer près de 80 % des analyses de cytogénétique traditionnelles par la COG réalisées pour les cas de LMA, LLA, SMD, NMP et MM, ainsi que pour les patients en évaluation pour une thérapie cellulaire ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

4.2 Résultats cliniques

4.2.1 Revue de la littérature

La revue de la littérature a permis de repérer 9 études publiées ([Gerding *et al.*, 2022; Rack *et al.*, 2022; Sahajpal *et al.*, 2022; Suttorp *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2022; Lestringant *et al.*, 2021; Luhmann *et al.*, 2021; Neveling *et al.*, 2021; Levy *et al.*, 2020]; [tableau 7](#)). La majorité de ces études présentent des résultats de concordance entre la COG et d'autres techniques de cytogénétique et de génétique moléculaire, alors que 2 études présentent des résultats de performance diagnostique. La condition la plus représentée est la LMA (9 études) alors que les autres conditions ne sont couvertes que par quelques études : LLA (3 études), SMD (3 études), NMP (2 études) et MM (1 étude). Une seule étude couvre la population pédiatrique. Selon les études, les filtres de variants utilisés diffèrent quant au nombre de bases requises pour l'inclusion dans l'analyse (entre 500 bases et 5 Mb). La majorité des études ont restreint l'analyse à des VS jugés cliniquement significatifs. Toutefois, la définition utilisée pour filtrer ces variants varie d'une étude à l'autre ([tableau 7](#); exclusions).

Tableau 7 Études retenues comparant l'évaluation de patients atteints d'hémopathies malignes par la cartographie optique du génome et par les méthodes traditionnelles

ÉTUDE, DEVIS, PAYS	HÉMOPATHIES, ÉCHANTILLONS	COMPARATEURS	EXCLUSIONS*
[Gerding <i>et al.</i> , 2022] Étude prospective Allemagne	27 LMA et SMD	Caryotype, FISH, RT-PCR, CGH	- ADN < 150 kb - VS absents CGC-Mayo Myeloid gene database du Cancer Genomics Consortium
[Rack <i>et al.</i> , 2022] Étude rétrospective Belgique	41 LLA sélectionnés	Caryotype, FISH, MLPA, RT-PCR	- VNC < 5 Mb - VS < 500 bases - VS < 5 Mb sauf si dans un locus concernant la LLA ou impliqué dans un réarrangement structural débalancé
[Sahajpal <i>et al.</i> , 2022] Étude rétrospective États-Unis	69 échantillons (12 SMD, 6 MM, 3 NMP, 2 LMC, 3 lymphomes, 18 LMA, 15 LLC, 10 contrôles)	Caryotype, FISH, SNG	- Polymorphismes présents dans la population > 1 % de la base de données contrôle COG - VAF < 5 %
[Suttorp <i>et al.</i> , 2022] Étude prospective Allemagne	24 LMA pédiatriques	Caryotype, FISH	- Anomalies qui ne sont pas cliniquement significatives pour LMA pédiatrique - Polymorphismes présents dans la population
[Yang <i>et al.</i> , 2022] Étude rétrospective États-Unis	101 SMD ou LMA secondaires à un SMD sélectionnées	Caryotype, FISH, CGH, SNG	- VS < 500 bases - FAV < 10 % - indel < 5 kb - VNC < 5 Mb - Variants présents < 2 échantillons ou variants ne chevauchant pas de gène impliqué dans les néoplasies myéloïdes
[Lestringant <i>et al.</i> , 2021] Étude rétrospective France	10 LLA sélectionnées	Caryotype, FISH, CGH, RT-MLPA	< 100 kb sauf si un locus pertinent - VS impliquant les centromères - CN-LOH - FAV < 10 % - Variants non documentés
[Luhmann <i>et al.</i> , 2021] Étude prospective Allemagne	12 LLA pédiatriques	Caryotype, FISH, CGH, RNA-Seq fusion	Anomalies qui ne sont pas cliniquement significatives
[Neveling <i>et al.</i> , 2021] Étude rétrospective Pays-Bas	52 (LMA, LLC, LMC, LMO, MM, NMP, LPL-T) sélectionnés	Caryotype, FISH, CGH	- VS qui ne sont pas cliniquement significatifs - VS avec FAV < 10 %

ÉTUDE, DEVIS, PAYS	HÉMOPATHIES, ÉCHANTILLONS	COMPARATEURS	EXCLUSIONS*
[Levy <i>et al.</i> , 2020] Étude rétrospective États-Unis	100 LMA	Caryotype, FISH, CGH	▪ VNC < 5 Mb ▪ indel < 5 kb ▪ Anomalies qui ne sont pas cliniquement significatives

* L'exclusion de certains résultats a été effectuée en appliquant un filtre à l'aide du logiciel d'analyse de l'appareil.

Abréviations : CGH : hybridation génomique comparative (de l'anglais *Comparative Genomic hybridization*); CN-LOH : perte d'hétérozygotie à nombre de copies neutres (de l'anglais *Copy neutral loss of heterozygosity*); indel : insertion ou délétion; LMO : lymphome de la moelle osseuse; LPL-T : leucémie prolymphocytaire à cellules T; MLPA : amplification multiplexe des amorces dépendantes de la ligature (de l'anglais *multiplex ligation-dependant probe amplification*); VNC : variants de nombre de copies; VS : variants structuraux; FAV : fréquence allélique des variants.

4.2.1 Performance diagnostique

Certaines études ont analysé les paramètres de performance tels que la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative. Les résultats de l'étude de Sahajpal et ses collaborateurs [2022] sont présentés ici puisque les techniques de cytogénétique utilisées comme comparateurs, soit l'analyse du caryotype et les analyses par FISH, sont les plus pertinentes pour le contexte québécois. De plus, 10 échantillons contrôles (sans hémopathies) ont été analysés ([tableau 8](#)). Les données de l'étude de Levy et ses collaborateurs [Levy *et al.*, 2020] sont également présentées, bien que le comparateur soit limité au caryotype traditionnel. Lorsqu'elle est comparée aux analyses de cytogénétique traditionnelles, la COG présente une spécificité qui atteint 100 % dans les trois populations testées alors que la sensibilité se situe à environ 98 % lorsque les VS dont la VAF est supérieure ou égale à 5 % sont analysés [Sahajpal *et al.*, 2022; Levy *et al.*, 2020]. La spécificité de la technique diminue à 90 % lorsque les VS dont la VAF est inférieure à 5 % sont analysés. La précision de la technique est donc liée à la fréquence allélique des anomalies. Celle-ci est supérieure à 99 % lorsque la VAF est supérieure à 5 %, mais chute à 66,6 % lorsque la VAF est inférieure à 5 %. Les autres valeurs indiquent que la COG est une analyse performante comparativement aux analyses de cytogénétique traditionnelles avec une valeur prédictive positive (VPP) de 100 et une valeur prédictive négative (VPN) entre 98 et 99,9. Dans les études de [Gerding *et al.*, 2022; Rack *et al.*, 2022; Suttorp *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2022; Lestringant *et al.*, 2021; Luhmann *et al.*, 2021; Neveling *et al.*, 2021], les comparateurs et paramètres utilisés ne permettent pas une analyse de la performance pertinente pour le contexte québécois.

Tableau 8 Performance de la COG comparativement aux analyses cytogénétiques traditionnelles

	[Sahajpal <i>et al.</i> , 2022]	[Levy <i>et al.</i> , 2020]	
Critère	Performance COG vs Caryotype + FISH	Performance COG vs Caryotype VAF < 5 %	Performance COG vs Caryotype VAF ≥ 5 %
n	164	100	100
Sensibilité, %	98,7	90,1	98,4
Spécificité, %	100	100	100
VPP	100	100	100
VPN	98	99,6	99,9
Précision	99,2	66,6	99,6

Sensibilité : vrais positifs/(vrais positifs + faux négatifs).

Spécificité : vrais négatifs/(vrais négatifs + faux positifs).

VPN : valeur prédictive négative (vrais négatifs/(vrais négatifs + faux négatifs)); VPP ; valeur prédictive positive (vrais positif/(vrais positifs + faux positifs)).

Précision : vrais positifs + vrais négatifs / tous les résultats.

Toutefois, parmi les études repérées qui procèdent à une analyse de la performance diagnostique de la COG, la majorité ont comme paramètre principal d'intérêt le nombre d'anomalies correctement identifiées, ou concordance, comparativement aux autres techniques de cytogénétique, notamment les analyses de caryotype et FISH ([tableau 9](#)). La concordance est élevée pour toutes les études repérées. En effet, en règle générale, les anomalies détectées par les analyses de cytogénétique traditionnelles sont également identifiées par la COG. Après l'analyse des faux négatifs et des faux positifs, la concordance de plusieurs études a été évaluée à 100 % pour les cas simples [Sahajpal *et al.*, 2022; Suttorp *et al.*, 2022; Neveling *et al.*, 2021]. Plusieurs nouvelles anomalies ont également été détectées par la COG. Toutefois, il n'a pas toujours été possible de valider la signification clinique de ces nouvelles anomalies. Dans les cas jugés plus complexes, la concordance de la COG comparativement aux analyses de caryotype et FISH demeure élevée, mais certaines anomalies peuvent ne pas avoir été détectées. Celles-ci sont discutées à la sous-section suivante.

Tableau 9 Concorde des résultats de COG comparativement aux analyses de caryotype et FISH*

		[Sahajpal <i>et al.</i> , 2022]	[Neveling <i>et al.</i> , 2021]	[Neveling <i>et al.</i> , 2021]	[Lestringant <i>et al.</i> , 2021] [†]	[Rack <i>et al.</i> , 2022]	[Suttorp <i>et al.</i> , 2022]
Performance de l'analyse	N50** (> 150 kb)	303 kb (±35)	263 kb (±31,2)	300 kb (±40)	286 kb (258-334)	260 kb (±30)	n.d.
	Taux de cartographie (%)	87.5 (±7.5)	71,7 (±10,0)	90 (±4)	83,3 (71,6-90,7)	79 (±13)	
	Densité de marquage (%/100 kb)	15,8 (±1,0)	14,6 (±1,6)	15,37 (±0.65)	14,25 (12,54-15,28)	14 (±1)	
	Couverture moyenne (X)	391 (±89)	283 (±54)	421 (±44)	339 (289-380)	312 (±89)	
Concorde		162/164 anomalies	caryotype : 47/49 cas	caryotype : 25/27 cas	n.d.	Anomalies clonales : 12/12 cas VS récurrent : 26/26 cas Aneuploidie : 38/41 cas	Caryotype + FISH : 15/24 COG 21/24
			FISH : 100 %	FISH : 100 %			
Nouvelles anomalies détectées		8 chromo-anagnèses 148 translocations 68 fusions de gènes	Au moins 2/5 translocations	33 VS, 28 VNC	12 anomalies	Anomalies clonales : 6 cas VS récurrents : 10 anomalies	9 cas

* Certaines études présentaient des comparaisons avec d'autres méthodes telles que l'analyse par CMA ou SNG. Sauf indication contraire, ces résultats ne sont pas présentés ici.

** Le paramètre N50 réfère à la qualité de l'assemblage du génome en termes de contiguité. Lorsque tous les contigs de taille égale ou supérieure sont sélectionnés, on obtient une couverture de 50 % de l'assemblage. Plus cette valeur est haute, moins l'assemblage est fragmenté.

[†] De la contamination entre 2 échantillons 7 et 4) a été détectée.

^{||} Les résultats présentés comprennent des anomalies détectées par d'autres techniques et il n'a pas été possible d'isoler les anomalies détectées par caryotypage ou FISH.

4.2.1.1 Variants non détectés par la COG

Seuil de détection des aberrations sous-clonales

Parmi les variants qui n'ont pu être repérés par la COG, plusieurs étaient présents à une fréquence allélique inférieure au seuil d'appel, mais étaient présents dans les données brutes. De tels variants ont été rencontrés dans cinq des huit études repérées, soit toutes les études qui décrivent des variants non détectés par la COG.

L'étude réalisée par Neveling et ses collaborateurs [2021] indique une concordance de 100 %, mais cela en précisant que le seuil d'appel des VNC avait dû être abaissé. De cette façon, toutes les anomalies détectées par les analyses de cytogénétique traditionnelles ont été identifiées, ainsi que 3 variants de structure et 14 VNC supplémentaires par patient.

Pour Sahajpal et ses collaborateurs [2022], 2 variants n'ont pas été détectés par la COG; ces variants n'étaient présents que dans 3/29 et 3/20 cellules au caryotype. Selon leurs analyses de la qualité, 4 variants témoins ont pu être détectés en triplicats à des fractions alléliques de 12,5 %, 10 % et 5 %. Similairement, le seul événement non détecté par la COG n'était présent que dans 2/20 métaphases (VAF 5,2 %) dans l'étude de Levy et ses collaborateurs [2020]. Plusieurs des anomalies non détectées durant cette étude n'étaient présentes qu'à des VAF < 5 %. La détection manquée d'anomalies présentes à des VAF faibles a également été notée par Rack et ses collaborateurs [2022] (7 patients). Les auteurs ont établi que le seuil de détection de la COG était une fréquence allélique supérieure ou égale à 15 %. Ce seuil est en phase avec les résultats de l'étude réalisée par Gerding et ses collaborateurs [2022]. Dans celle-ci, le gain du chromosome 21 n'a pas été détecté à 2 reprises par la COG alors qu'il était respectivement présent dans 4 des 29 métaphases (14 %) et dans 3 des 31 métaphases (9,7 %). Lestringant et ses collaborateurs [2021] ont aussi comparé la détection par les différentes techniques d'une trisomie 21 qui a été manquée par COG. Celle-ci était également absente par CGH alors qu'elle était présente dans 7 des 22 métaphases (32 %) et dans seulement 7 % des noyaux examinés par FISH. Les auteurs ont ainsi conclu que ce clone avait un index de prolifération *in vitro* élevé et que sa présence était inférieure au seuil de détection de la COG et de la CGH.

Identification de la ploïdie par la COG

Rack et ses collaborateurs [2022] ont également noté que la COG a de la difficulté à mettre en évidence la ploïdie, ce qui représente une faiblesse pour les LLA-B, selon eux, puisqu'il s'agit d'un sous-groupe clé de stratification pronostique.

Limites de couverture du génome par la COG

Lestringant et ses collaborateurs [2021] ont rencontré 2 VNC dans la région PAR du chromosome X qui n'ont pu être identifiés par la COG puisque la région n'est pas couverte adéquatement par la technique. La COG est également incapable de détecter des réarrangements dans les régions hautement répétitives telles que les centromères et

le bras court (bras p) des chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22) [Rack *et al.*, 2022].

4.2.1.2 Variants additionnels identifiés par la COG

Des variants additionnels détectés par la COG ont été rapportés dans 5 études. Ces variants étaient de différentes natures comme le démontrent les résultats de Rack et ses collaborateurs [2022], qui ont rapporté des translocations, une inversion, une délétion ainsi qu'un chromosome dicentrique additionnel. Sahajpal et ses collaborateurs [2022] ont également détecté des anomalies supplémentaires dans 18 cas en plus de raffiner l'information sur plusieurs des anomalies détectées par les autres techniques.

Les variants additionnels ainsi détectés par la COG, lorsque dénombrés par les auteurs, étaient plus nombreux que les variants non repérés par cette technique. Certaines études n'ont pas rapporté les variants additionnels identifiés par la COG.

4.2.2 Utilité clinique

Les variants supplémentaires identifiés par la COG, au-delà du nombre, ont un impact sur la classification des hémopathies malignes, l'évaluation de leur pronostic et la prise en charge qui en découle. Les données appuyant l'utilité clinique de la COG sont présentées dans le [tableau 10](#).

Tableau 10 Utilité clinique de la COG pour l'évaluation des hémopathies malignes

Étude	Patients	Patients avec nouveaux variants et impact pronostique
[Gerding <i>et al.</i> , 2022] Étude prospective	27	Méthodes traditionnelles : 17 COG : 23 (caryotype redéfini chez 18 patients) La COG a permis : ▪ pour 2 patients : d'établir un caryotype où les méthodes classiques avaient échoué; ▪ pour 1 patient : de modifier la prise en charge; ▪ pour 1 patient : de confirmer la prise en charge établie.
[Yang <i>et al.</i> , 2022] Étude rétrospective	13	Reclassement de la catégorie de risque pour 17 à 21 % des patients selon divers systèmes d'évaluation pronostique. La précision de la COG a permis de distinguer des variants qui ont un impact sur le pronostic ou la décision thérapeutique de 13 patients.
[Rack <i>et al.</i> , 2022] Étude rétrospective	41	Méthodes traditionnelles : 23 COG : 32 (32 patients au lieu de 23 pour lesquels la prise en charge aurait pu être basée sur la présence de variants cliniquement significatifs)
[Levy <i>et al.</i> , 2020] Étude rétrospective	100	Méthodes traditionnelles : 52 COG : 55 (variants cliniquement significatifs seulement) La COG a permis : ▪ pour 13 patients : plus de précision sur les points de rupture ou la résolution d'anomalies établies par les analyses traditionnelles; ▪ pour 7 patients : l'identification d'aberrations cliniquement significatives supplémentaires; ▪ pour 4 patients : l'identification d'aberrations cliniquement significatives supplémentaires et la résolution ou le raffinement du caryotype.

De ces études, celle réalisée par Gerding et ses collaborateurs [2022] était la seule à devis prospectif. Dans celle-ci, la COG a permis de redéfinir le caryotype de 18 des 27 patients. Parmi ceux-ci, le patient 22, qui était atteint de LMA, présentait initialement un mauvais pronostic selon la classification du risque de l'European LeukemiaNet (ELN). Ce pronostic était attribuable à un caryotype complexe. La COG a permis d'identifier une translocation balancée des chromosomes 15 et 18 et ainsi de corriger sa classification en un pronostic favorable. Une telle correction du pronostic a permis au patient d'éviter une greffe allogénique et de plutôt recevoir de la chimiothérapie. Pour la patiente 21, atteinte de SMD, la COG a détecté une fusion *KMT2A-PTD* et a plutôt permis d'appuyer l'équipe médicale dans la décision de procéder à une greffe allogénique. Les auteurs ont indiqué que les deux patients allaient bien et n'avaient pas connu de rechute au moment de la rédaction du manuscrit.

De plus, l'analyse traditionnelle du caryotype avait échoué chez 2 patients (patients 5 et 10) alors que la COG avait fonctionné normalement pour tous les patients. La COG a permis d'établir un caryotype chez ces 2 patients et d'identifier des variants dans des régions génétiques impliquées dans les hémopathies malignes myéloïdes.

En plus de variants additionnels, Yang et ses collaborateurs [2022] ont décrit 4 situations où la précision supplémentaire apportée par la COG avait un impact sur le pronostic des patients. La détection ou la mise à l'écart des variants et leur impact sont présentés au [tableau 11](#).

Tableau 11 Liste de patients avec SMD pour lesquels la COG a détecté des anomalies qui ont eu un impact sur le pronostic ou la thérapie

ID	Variants de structure actionnable détectés par la COG*	Impact
1	Réarrangement <i>MECOM</i>	▪ Pronostic IPSS-R ▪ Étude clinique
2	Absence d'anomalie <i>TP53</i> [add(17p) par caryotype]	▪ Pronostic (monallélique vs multiallélique)
3	Anomalie biallélique <i>TP53</i> avec <i>TP53</i> sauvage (délétion et translocation)	▪ Pronostic (monallélique vs multiallélique)
4	Réarrangement cryptique <i>NUP98:NSD1</i>	▪ Étude clinique
5	Duplication partielle en tandem <i>KMT2A</i>	▪ Pronostic
6	Délétion <i>KMT2A</i>	▪ Pronostic
7	Anomalie biallélique <i>TP53</i> (mutation et délétion <i>TP53</i> ponctuelle)	▪ Pronostic (monallélique vs multiallélique)
8	Réarrangement <i>MECOM</i>	▪ Pronostic IPSS-R ▪ Étude clinique
9	Réarrangement <i>MECOM</i> (2 différents)	▪ Pronostic IPSS-R ▪ Étude clinique
10	Absence d'anomalie <i>TP53</i> [add(17p) par caryotype] avec mutation ponctuelle <i>TP53</i>	▪ Pronostic (monallélique vs multiallélique)
11	Duplication partielle en tandem <i>KMT2A</i>	▪ Pronostic IPSS-R, M
12	Duplication partielle en tandem <i>KMT2A</i>	▪ Pronostic IPSS-R, M
13	t(3;6) sans implication du gène <i>MECOM</i>	▪ Pronostic IPSS-R (<i>MECOM</i>) ▪ Étude clinique

* Détection essentielle pour le pronostic ou la prise de décision thérapeutique (dans le cas d'une détection ou d'une suspicion par caryotype, une analyse de confirmation est requise).

L'étude de Levy et ses collaborateurs présente également des cas pour lesquels des changements dans la stratification du risque ELN ou l'opportunité de participer à des études cliniques ont été modifiés par la COG ([tableau 12](#)).

Tableau 12 Changement de stratification du risque ELN à la suite de l'analyse de la COG

Cas	Cytogénétique	Risque ELN	COG	Risque ELN	Chang. ELN	Étude clinique
75	t(8;21)	Favorable	<i>RUNX1::RUNX1Tq</i> atypique, del(5)	Défavorable	x	
61	Caryotype simple	Intermédiaire	<i>CBFB::MY11</i>	Favorable	x	
23	Caryotype normal	Intermédiaire	<i>ETV6::MECOM</i>	Défavorable	x	
51	Caryotype simple	Intermédiaire	7q deletion, <i>RUNX1</i> deletion	Défavorable	x	
22	Caryotype normal	Intermédiaire	<i>NUP98::NSD1</i>	Intermédiaire		x
48	Caryotype normal	Intermédiaire	<i>NUP98::NSD1</i>	Intermédiaire		x
62	Caryotype simple	Intermédiaire	<i>KMT2A::MLLT3</i>	Intermédiaire		x
53	del(17p)	Défavorable	Complexe	Défavorable		x
56	Mono 17	Défavorable	Complexe	Défavorable		x
93	del(5q), del(17p)	Défavorable	Del(5q)	Défavorable		x
95	del(5q), del(17p)	Défavorable	Del(5q, del(17p), <i>KMT2A</i> r	Défavorable		x
99	del(5q), mono 7, del(17p)	Défavorable	Del*5q), mono 7	Défavorable		x

La détection d'anomalies non repérées par les analyses de cytogénétique traditionnelles ainsi qu'une plus grande précision dans la caractérisation des anomalies ont été possibles grâce à la COG dans l'étude de Luhmann et ses collaborateurs [2021]. Par exemple, pour certains patients, l'information fournie par la COG concernant des délétions dans *IKZF1* a permis d'attribuer un pronostic défavorable. Également, certaines translocations et fusions détectées pourraient donner accès aux patients à des traitements connus ou expérimentaux (p. ex. ruxolitinib, inhibiteur de tyrosine kinase).

Dans l'étude de Suttrop et ses collaborateurs [2022], 1 patient sur 24 a pu être reclassifié dans le groupe à risque élevé par la COG alors que la cytogénétique traditionnelle le classait plutôt dans le groupe à risque intermédiaire.

Les 4 autres études [Rack *et al.*, 2022; Sahajpal *et al.*, 2022; Lestringant *et al.*, 2021; Neveling *et al.*, 2021] ne spécifient pas comment l'évaluation des patients serait affectée par l'utilisation de la COG.

4.2.3 Appréciation des données cliniques

Les études disponibles pour évaluer la concordance de la COG avec les analyses de cytogénétique traditionnelles ont été jugées dans l'ensemble comme possédant un risque de biais faible. Toutefois, un grand nombre des patients de ces études avaient un diagnostic de LMA. Les autres conditions représentent seulement une faible proportion des cas. De plus, très peu de données sont disponibles pour la population pédiatrique. Les données de performance de l'analyse disponibles au [tableau 7](#) permettent

également d'apprécier l'importance des étapes de préparation des échantillons qui peuvent mener à des taux de cartographie, de densité de marquage et de couverture moyenne qui varient d'un site ou d'une personne à l'autre. Ces paramètres soulignent par ailleurs l'importance d'une formation adéquate du personnel et d'un processus de contrôle de qualité en laboratoire afin d'assurer l'uniformité et la qualité des résultats de la COG. Le devis rétrospectif de la majorité des études représente également une limite puisque, dans plusieurs cas, les auteurs ont modifié des paramètres de l'analyse COG a posteriori afin d'expliquer des résultats non concordants. Des ajustements aux paramètres d'analyse du logiciel ont aussi été mentionnés par certains auteurs, soulignant à nouveau l'importance de l'expertise du personnel pour l'analyse des résultats.

4.2.4 Perspectives des experts

Caractéristiques techniques

Les caractéristiques techniques montrent que la COG est une analyse performante pour le diagnostic des hémopathies malignes selon les experts consultés. Les différentes forces et limites de la technologie permettent également d'identifier les applications potentielles. Par exemple, certains experts mentionnent que la COG n'est pas en mesure de détecter un mosaïsme faible. Les experts notent aussi que la quantité d'ADN de bonne qualité aura un impact sur la qualité des résultats obtenus et que, dans les cas de myélofibrose, cette quantité risque de ne pas être suffisante. D'autres méthodes diagnostiques demeureront donc nécessaires pour ces cas. Comme c'est le cas pour les autres types d'analyses, une bonne connaissance des forces et limites de la technologie permettra aux professionnels de la santé de faire le bon choix de technique pour chaque contexte clinique. La sensibilité de la COG permet de détecter des anomalies présentes à des fractions alléliques supérieures à 5 % seulement, ce qui ne représente pas une limite importante pour les experts consultés. À ces fréquences, les anomalies n'ont souvent aucune implication clinique. Selon eux, un seuil de 5 à 10 % de fréquence allélique est acceptable.

Performances

À la lumière des résultats présentés, les experts consultés notent les caractéristiques uniques de la COG qui, selon eux, est une technologie équivalente au caryotype mais avec une résolution très élevée, du niveau du CGH. Certains experts mentionnent notamment qu'en raison de contraintes logistiques et budgétaires, plusieurs laboratoires limitent le nombre d'analyses réalisées (p. ex. FISH). Avec la COG, il n'est pas nécessaire d'identifier de cible précise a priori, toutes les sondes FISH sont automatiquement incluses dans l'analyse, ce qui représente un avantage important. Toutefois, certains experts mentionnent qu'une validation analytique locale sera nécessaire avant l'implantation complète de la technologie. Cette validation permettra de confirmer que les différentes anomalies qui sont recherchées de façon routinière dans différents contextes cliniques sont bien détectées par la COG. Elle permettra également

au personnel de développer l'expertise nécessaire pour la préparation des échantillons et l'analyse des résultats. Il s'agit par ailleurs d'une exigence pour l'accréditation du laboratoire.

Limites

Parmi les limites de la COG soulevées par les études retenues, les experts consultés mentionnent que des modifications au logiciel d'analyse ont été apportées récemment afin d'assurer la détection des ploïdies. Selon eux, il ne s'agit plus d'une limite de la technologie. Il demeure toujours possible selon certains experts de procéder à un caryotype dans les cas de LLA pour assurer la détection des ploïdies. De plus, les experts mentionnent que l'analyse des résultats peut être complexe et qu'une optimisation sera nécessaire. En effet, il faudrait présentement naviguer entre deux logiciels pour interpréter différents types de variants.

Population pédiatrique

Les experts consultés sont d'avis que, malgré la paucité de données pour la population pédiatrique, celles obtenues chez l'adulte sont transposables à cette population. Toutefois, ceux-ci soulignent que la pratique au Québec en cas de cancers pédiatriques est de procéder à un séquençage par SNG de l'exome et du transcriptome. Certains des éléments de la COG pourraient donc être redondants avec l'analyse de l'exome et du transcriptome. La place de la COG dans le diagnostic des cancers pédiatriques devrait donc être évaluée en fonction de la prise en charge globale prévue selon les experts consultés.

Impact sur la prise en charge

Étant donné la grande résolution de la COG, la découverte de nouvelles anomalies cliniquement significatives est à prévoir selon les experts consultés. Ce qui est présentement considéré comme étant un caryotype complexe pourra vraisemblablement être mieux caractérisé. Il est mentionné que le bénéfice principal de la COG sera une meilleure caractérisation des anomalies et une meilleure stratification pronostique pour le patient. Selon eux, l'impact sur la prise en charge sera important au niveau individuel, car un patient pourrait passer d'un pronostic défavorable à un pronostic favorable, ou vice-versa, mais ne devrait pas entraîner de changements significatifs au niveau global sur le parcours de soins des patients.

Variants de signification incertaine (VSI)

Les experts consultés anticipent une stratification pronostique plus précise lorsque les nouvelles anomalies détectées par la COG seront mieux caractérisées et que les guides de pratique clinique seront mis à jour. D'ici là, des défis d'interprétation des résultats sont à prévoir. Les experts mentionnent qu'il existe deux écoles de pensée concernant la divulgation des VUS et que, pour certains spécialistes, il est important d'obtenir toute l'information disponible, peu importe la signification clinique. Les experts consultés suggèrent de limiter pour l'instant l'information contenue dans les rapports à ce qu'il

aurait été possible de détecter par caryotype et par FISH. La mise en place de procédures claires par les laboratoires est également à privilégier selon eux et elles devront être mises à jour régulièrement en fonction de la littérature.

La COG est une technique performante qui possède plusieurs caractéristiques techniques supérieures à celles des analyses de cytogénétique traditionnelles.

La COG est une nouvelle technique qui n'a pas fait l'objet de validation par des sociétés savantes, d'évaluation des technologies en santé et qui n'est pas mentionnée par les guides de pratique actuels.

La concordance entre les résultats de la COG et des analyses de cytogénétique traditionnelles est élevée.

Lorsque la fréquence allélique des variants se situe sous le seuil de 5 à 10 % selon les études, le nombre de variants non détectés par la COG augmente. Toutefois, la majorité de ceux-ci ne sont pas cliniquement significatifs selon les experts consultés.

La COG ne permet pas d'identifier les anomalies dans les régions hautement répétitives du génome.

La résolution supérieure de la COG permet de raffiner la stratification pronostique de certains patients.

Un grand nombre de VUS sont identifiés par la COG. Les guides d'interprétation pour ces variants sont en développement.

Selon les experts consultés, la COG est une technique au moins aussi performante que l'analyse du caryotype et l'analyse par FISH.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Expertise

La littérature rapporte que la technique et les appareils nécessaires aux analyses de COG sont faciles d'utilisation [Sahajpal *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2022; Garcia-Heras, 2021]. De plus, l'analyse des résultats serait simplifiée par l'utilisation du logiciel disponible avec l'appareil. Toutefois, des disparités entre utilisateurs peuvent être observées et une formation adéquate doit être offerte pour assurer la qualité des résultats [Sahajpal *et al.*, 2022].

5.1.1 Perspectives des experts

Les experts consultés notent l'importance que les spécialistes qui feront l'analyse des résultats de COG possèdent une expertise en hémopathies malignes avec une spécialisation en diagnostic moléculaire afin de pouvoir interpréter les résultats correctement. Il en va de même pour le personnel de laboratoire qui devra avoir une bonne connaissance de la cytogénétique traditionnelle et recevoir la formation pour l'utilisation de cette nouvelle technologie.

5.2 Organisation du laboratoire

Le demandeur rapporte vivre de nombreuses difficultés à réaliser ses fonctions dans les conditions actuelles étant donné qu'il accuse un retard technologique très important et fait face à une pénurie de ressources humaines significative et à une hausse annuelle des volumes et de la complexité des analyses. Les conséquences sur l'organisation du laboratoire sont nombreuses et incluent notamment des retards pour le traitement des analyses non prioritaires, des transferts d'analyses dans d'autres centres, des limites dans le nombre d'anomalies investiguées et une difficulté pour le personnel d'accomplir les tâches connexes au laboratoire. Des difficultés de recrutement et de rétention du personnel sont également mentionnées. Le demandeur note également que la formation des technologistes est longue et contribue aux défis de recrutement.

La COG pourrait répondre en partie aux enjeux actuels en permettant l'obtention d'une cartographie complète (incluant les anomalies rares et cryptiques) en une seule analyse. Cela permettrait de diminuer de plus de 50 % le temps technique pour chaque patient et d'obtenir des résultats beaucoup plus complets en beaucoup moins de temps.

Présentement, le temps de réponse pour les analyses de cytogénétique traditionnelles est estimé à 21 jours alors que l'analyse par COG pourrait s'effectuer en 5 à 7 jours.

5.2.1 Perspectives des experts

Les enjeux auxquels fait face le laboratoire demandeur sont communs dans les différents laboratoires de la province selon les experts consultés. En effet, la pénurie de ressources humaines est actuellement le principal défi et toute solution qui permet l'automatisation des tâches doit être considérée selon eux. Présentement, ils identifient 3 goulots d'étranglement relativement à l'analyse de cytogénétique : 1) l'extraction de l'ADN; 2) la capacité de l'appareil, c'est-à-dire le nombre d'échantillons qui peuvent être analysés en même temps; 3) l'interprétation des résultats qui est limitée par le manque de personnel qualifié. Ils estiment par ailleurs que l'analyse par COG a effectivement le potentiel de réduire le temps technique requis pour les analyses de cytogénétique d'environ 50 %. Selon eux, il est même possible qu'une réduction supplémentaire du temps technique soit possible par l'automatisation des étapes de préparation de l'ADN. De nouvelles troupes seraient en effet en développement par le fournisseur. Ils ajoutent que l'analyse par COG ne requiert pas l'embauche de personnel supplémentaire et que les ressources humaines en place possèdent déjà les connaissances pour faire ce type d'analyse. Ils soulignent toutefois qu'une formation spécifique sera nécessaire et qu'une courbe d'apprentissage est à prévoir. Ainsi, l'utilisation optimale de la technologie pourrait être observée après quelques années suivant son implantation dans les laboratoires québécois. Certains experts notent également que la quantité de données générées par la COG est importante et qu'une structure informatique adéquate pour leur entreposage est essentielle.

Le personnel déjà en place dans les laboratoires sera en mesure d'effectuer les analyses par COG à la suite d'une formation adéquate. Une courbe d'apprentissage est à prévoir.

La COG a le potentiel de réduire d'au moins 50 % le temps technique requis pour les analyses de cytogénétique.

Dans un contexte de pénurie de main-d'œuvre, l'automatisation des tâches est à privilégier.

L'infrastructure informatique pour le stockage des données doit être disponible.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

L'engouement pour la technologie de COG est important au Québec et plusieurs laboratoires ont fait part de leur désir de se procurer cette technologie advenant son introduction au *Répertoire*. Cet engouement doit être mis en balance avec l'impératif de se questionner non seulement sur la performance de la COG dans le contexte des hémopathies malignes, mais aussi sur sa capacité à assurer la durabilité du système de santé et de services sociaux.

6.1.1 Perspectives des experts

Selon les experts consultés, l'intérêt pour la technologie de COG est grandissant dans le réseau et il est probable que plusieurs établissements souhaiteront se procurer la technologie. Par ailleurs, ceux-ci notent que l'intérêt pourrait s'étendre à d'autres contextes cliniques où le diagnostic repose présentement en partie sur les tests de cytogénétique traditionnels. Parmi les exemples de conditions pour lesquelles la COG pourrait être utilisée, les experts mentionnent notamment les autres types de cancer (p. ex. tumeurs solides) et le diagnostic moléculaire en contexte germlinal (p. ex. déficience intellectuelle, retard de croissance, malformations).

L'engouement est donc réel et partagé par plusieurs laboratoires. Advenant l'ajout de l'analyse par COG au *Répertoire*, les experts estiment que plusieurs laboratoires désireront se procurer la technologie. Selon eux, il est important que l'implantation de la technologie soit décentralisée afin de garantir l'équité d'accès aux soins et aux services. De plus, en raison des capacités de l'appareil, un seul centre ne sera pas suffisant pour répondre à la demande provinciale. L'implantation dans plusieurs laboratoires au niveau provincial nécessitera toutefois une coordination et une harmonisation des pratiques selon les experts consultés. Toujours dans un souci d'équité, les critères d'accès, les normes pour la divulgation des résultats, la conservation et le transport des échantillons devraient faire l'objet de discussions afin d'harmoniser les pratiques à l'échelle de la province. Les experts consultés notent également que l'analyse par COG pourrait être utile dans d'autres contextes cliniques.

Il est possible que plusieurs laboratoires désirent se procurer la technologie advenant l'ajout de la COG au *Répertoire*.

Une implantation décentralisée devrait être privilégiée selon les experts consultés.

Une harmonisation des pratiques permettrait d'assurer l'équité d'accès aux soins et aux services à travers le réseau.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience de la cartographie optique du génome pour la détection des anomalies chromosomiques cliniquement significatives dans les hémopathies malignes n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

7.1.2 Évaluation économique de la cartographie optique du génome selon l'INESSS

Une analyse de coûts a été privilégiée afin d'évaluer l'impact économique de la COG par rapport aux tests standards de cytogénétique pour le diagnostic et la stratification des hémopathies malignes, étant donné qu'aucune donnée permettant de quantifier l'ampleur des bénéfices de santé liés à l'utilisation de la COG n'a été repérée. De plus, les experts sont d'avis que la technologie ne devrait pas entraîner de changements significatifs au regard du parcours de soins des patients ([section 4.2.4](#)). Ainsi, seuls les coûts liés à l'acquisition et à l'entretien de l'équipement ainsi que ceux liés aux analyses de biologie médicale pour chacune des stratégies (COG et standards de soins) ont été considérés. Les intrants utilisés pour l'analyse de coûts réalisée selon la perspective du système de soins de santé québécois sont détaillés au [tableau 13](#).

Les standards de soins modélisés comprennent un caryotype et des analyses par FISH, dont le nombre varie selon l'hémopathie maligne ([section 3.4](#)). Bien que d'autres techniques d'analyse puissent être utilisées, elles n'ont pas été considérées puisque leur usage est plus limité. Les coûts associés aux analyses cytogénétiques traditionnelles ont été estimés à partir de leurs valeurs pondérées [MSSS, 2022-2023]. Les coûts d'acquisition et d'entretien de la COG (appareil Saphyr et serveurs) et sa valeur pondérée sont basés sur les informations soumises par l'établissement demandeur. La méthode du coût annuel équivalent⁶ [Drummond, 2015] a été utilisée afin de mesurer le coût d'acquisition annuel de la technologie (annexe H du document *Annexes complémentaires*). L'ensemble des coûts fixes associés à la COG (coûts d'acquisition annuels et coûts d'entretien) ont été convertis en coût par analyse en considérant la volumétrie moyenne réalisée annuellement estimée à partir de la consultation avec les experts et des données du MSSS.

⁶ La méthode du coût annuel équivalent reproduit le traitement comptable d'un département des finances où les fournisseurs reçoivent le montant des ventes dès le début alors que l'organisation acquérante amortit l'achat sur la durée de vie utile de l'équipement.

Tableau 13 Intrants de l'analyse de coûts

	VALEUR	SOURCE
Cartographie optique du génome (COG)		
Coûts d'acquisition		
Appareil Saphyr	177 660 \$	Établissement demandeur
Serveur Saphyr	31 500 \$	
Serveur Bionano	31 500 \$	
Coûts d'entretien par année (à partir de la 2 ^e année)	21 875 \$	Établissement demandeur
Durée de vie de l'appareil (année)	10	Hypothèse
VP*	847,80	Établissement demandeur
Taux d'actualisation	1,5 %	Lignes directrices de l'ACMTS (4 ^e édition) [ACMTS, 2017]
Nombre moyen d'analyses réalisées annuellement, par appareil	1 006	Estimation†
Caryotype		
VP* - Caryotype pour hémopathies (moelle et sang)	618	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2022-2023) (code : 50713)
FISH		
VP* - FISH sur noyau interphasique pour détection de réarrangement en oncologie avec sonde de fusion ou de séparation	202	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2022-2023) (code : 50719)
VP* - FISH en interphase pour anomalie de nombre	242	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2022-2023) (code : 50720)
VP* - Sélection + ou - de cellules du sang ou de la moelle osseuse avec microbilles	157	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2022-2023) (code : 20665)

Abréviations : COG : cartographie optique du génome; VP : valeur pondérée.

Les coûts en devise étrangère ont été convertis en dollars canadiens de 2023 à partir de la méthode des parités de pouvoir d'achat (disponibles au <https://data.oecd.org/fr/conversion/parites-de-pouvoir-d-achat-ppa.htm>) et des données concernant l'indice des prix à la consommation (disponibles au <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>).

* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

† Valeur moyenne estimée à partir des données du MSSS (2021-2022). Les calculs ont été réalisés en considérant que la volumétrie d'analyses augmentera de 5 % à 15 % par année et que l'utilisation optimale de la technologie (remplacement de 80 % des analyses standards) est attendue à la 5^e année suivant son implantation.

Résultats

Les résultats de l'analyse de coûts sont présentés au [tableau 14](#). Les coûts de la COG s'élèvent à 898 \$ par patient, dont environ 50 \$ sont associés à l'acquisition et à l'entretien de l'équipement. En considérant que la COG est au moins aussi performante que les tests standards de cytogénétique ([section 4.2](#)) et qu'elle pourrait ainsi permettre de les remplacer, il est estimé que son utilisation engendrerait une réduction des coûts variant de 212 à 1 274 \$, selon l'hémopathie maligne.

Tableau 14 Résultats de l'analyse de coûts

	Coûts	Δ Coûts
Syndrome myélodysplasique (SMD)		
Intervention : COG*	902 \$	- 608 \$ Intervention dominante
Comparateur : Caryotype + 4 FISH	1 506 \$	
Néoplasies myéloprolifératives (NMP)		
Intervention : COG*	902 \$	- 830 \$ Intervention dominante
Comparateur : Caryotype + 5 FISH	1 728 \$	
Leucémie lymphoïde aiguë (LLA)		
Intervention : COG*	902 \$	-1 274 \$ Intervention dominante
Comparateur : Caryotype + 7 FISH	2 172 \$	
Leucémie myéloïde aiguë (LMA)		
Intervention : COG*	902 \$	- 830 \$ Intervention dominante
Comparateur : Caryotype + 5 FISH	1 728 \$	
Myélomes multiples (MM)[†]		
Intervention : COG*	902 \$	- 212 \$ Intervention dominante
Comparateur : 5 FISH	1 110 \$	
Autres hémopathies		
Intervention : COG*	902 \$	- 826 \$ Intervention dominante
Comparateur : Caryotype + 5 FISH	1 728 \$	

COG : cartographie optique du génome.

* Les coûts non récurrents ont été mesurés à partir de la méthode du coût annuel équivalent [Drummond, 2015], qui intègre le coût d'acquisition de l'équipement, sa durée de vie ainsi que le taux d'actualisation du capital investi (voir l'annexe H du document *Annexes complémentaires*). Les coûts fixes unitaires sont calculés en considérant le nombre moyen d'analyses pouvant être réalisées annuellement.

[†] Pour cette indication, une purification plasmocyte (tri CD138) est également effectuée; cette analyse ne serait pas remplacée advenant l'utilisation de la COG.

Comme mentionné précédemment, l'analyse exclut certaines analyses parfois utilisées pour le diagnostic et la stratification des hémopathies malignes. Les conclusions rapportées ne devraient toutefois pas en être influencées, puisque ces analyses sont généralement employées de manière complémentaire aux standards de soins modélisés.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel de la COG au *Répertoire*. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel l'analyse de COG n'est pas introduite au *Répertoire* et 2) un nouveau scénario selon lequel l'analyse y est ajoutée. Elle repose sur des renseignements obtenus de diverses sources incluant la consultation d'experts impliqués dans la prise en charge de patients atteints d'hémopathies malignes. Les intrants utilisés sont détaillés à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

- Selon les données du MSSS, 3 256 caryotypes pour hémopathies (moelle et sang), 1 226 purifications des plasmocytes (tri CD138) et 11 086 analyses par FISH (FISH sur noyau interphasique pour détection de réarrangement en oncologie avec sonde de fusion ou de séparation et FISH en interphase) auraient été réalisés en 2021-2022. Par ailleurs, selon les différents établissements de santé consultés, il est estimé qu'entre 5 % et 20 % des hybridations génomiques comparatives (CGH) sur micropuce sont effectuées pour le diagnostic et la classification des hémopathies malignes, ce qui représente environ 1 287 analyses pour cette période.
- L'augmentation annuelle de la volumétrie de ces analyses est estimée entre 5 % et 15 % sur la base des informations fournies par le laboratoire demandeur et les experts consultés.
- Selon les experts consultés, une implantation progressive de la COG est attendue advenant son ajout au *Répertoire*, notamment en raison de la phase de validation de la technologie. Par ailleurs, il est anticipé que certaines analyses de cytogénétique demeurent en place, notamment pour le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs ainsi que pour les analyses requises en urgence (confirmation diagnostique et choix thérapeutique). Ainsi, il est attendu que la COG permettra de remplacer entre 40 % et 50 % des analyses de cytogénétique traditionnelles la première année suivant son implantation, entre 50 % et 60 % la deuxième année et entre 60 % et 70 % la troisième année.
- Le nombre d'analyses de COG a été estimé à partir de la proportion de caryotypes et de purifications des plasmocytes (tri CD138) à remplacer dans le scénario *statu quo*.
- Selon les experts consultés, une implantation décentralisée de la COG devrait être privilégiée ([section 6](#)). Ainsi, l'analyse d'impact budgétaire considère que tous les établissements qui effectuent présentement des caryotypes et des analyses de purification des plasmocytes (tri CD138) se procurent la technologie.

- Les coûts d'acquisition et d'entretien de l'équipement ont été basés sur l'information fournie par le demandeur. L'analyse considère que les coûts non récurrents surviennent lors de la première année.
- Aucun coût lié à la formation du personnel n'a été considéré dans l'analyse, puisque ce type de coût a été inclus dans l'acquisition de l'équipement par le demandeur. Les coûts liés à l'embauche de personnel ont également été exclus de l'analyse, puisque les ressources humaines possédant les connaissances liées à l'utilisation de la COG sont déjà en place dans les établissements de santé du Québec selon les experts consultés ([section 5.2.1](#)).
- La valeur pondérée soumise par le demandeur pour la COG est de 847,80 \$.
- Le coût des analyses de cytogénétique a été estimé à partir de leur valeur pondérée [MSSS, 2022-2023].

Résultats

Vu l'incertitude entourant certains paramètres de l'analyse, notamment l'augmentation annuelle de la volumétrie des analyses de cytogénétique ainsi que le taux d'implantation de la technologie dans les établissements de santé du Québec, une approche par scénarios a été privilégiée. Les résultats sont résumés au [tableau 15](#). La répartition du nombre d'analyses, selon les scénarios, est détaillée à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. Les analyses de sensibilité présentées tiennent compte des variations à la hausse, comme à la baisse, du coût d'acquisition et d'entretien de la technologie de la COG ($\pm 20\%$), de sa valeur pondérée ($\pm 20\%$) et des valeurs pondérées des analyses de cytogénétique standards ($\pm 10\%$).

Tableau 15 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* de la cartographie optique du génome

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario 1				
Augmentation annuelle de la volumétrie : 5 %; taux d'implantation sur 3 ans : 40 %, 50 % et 60 %				
Nombre de COG	1 977	2 594	3 269	7 840
IMPACT BRUT*	3 119 689 \$	2 330 645 \$	2 902 487 \$	8 352 821 \$
IMPACT NET†	873 933 \$	- 616 911 \$	- 811 433 \$	- 554 411 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			- 2 917 622 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			2 006 876 \$
Scénario 2				
Augmentation annuelle de la volumétrie : 5 %; taux d'implantation sur 3 ans : 50 %, 60 % et 70 %				
Nombre de COG	2 471	3 113	3 814	9 397
IMPACT BRUT*	3 538 622 \$	2 770 524 \$	3 364 360 \$	9 673 505 \$
IMPACT NET†	731 426 \$	- 766 543 \$	- 968 547 \$	- 1 003 664 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			- 3 974 582 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			1 982 363 \$
Scénario 3				
Augmentation annuelle de la volumétrie : 15 %; taux d'implantation sur 3 ans : 40 %, 50 % et 60 %				
Nombre de COG	2 371	3 408	4 703	10 483
IMPACT BRUT*	3 454 075 \$	3 020 791 \$	4 118 816 \$	10 593 682 \$
IMPACT NET†	760 186 \$	- 851 676 \$	- 1 225 187 \$	- 1 316 677 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			- 4 626 449 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			- 1 316 677 \$
Scénario 4				
Augmentation annuelle de la volumétrie : 15 %; taux d'implantation sur 3 ans : 50 %, 60 % et 70 %				
Nombre de COG	2 964	4 090	5 487	12 541
IMPACT BRUT*	3 956 604 \$	3 598 699 \$	4 783 410 \$	12 338 713 \$
IMPACT NET†	598 242 \$	- 1 048 251 \$	- 1 451 260 \$	- 1 910 279 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			- 5 802 920 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			1 982 363 \$

COG : cartographie optique du génome.

* L'impact brut correspond aux coûts liés à la couverture publique de la cartographie optique du génome.

† L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel la cartographie optique du génome est ajoutée au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

‡ Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du coût d'acquisition et d'entretien de la technologie de la COG ($\pm 20\%$), de sa valeur pondérée ($\pm 20\%$) et des valeurs pondérées des analyses cytogénétiques présentement utilisées ($\pm 10\%$).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction de la COG au *Répertoire* pourrait permettre une réduction des coûts de 0,6 M\$ à 1,9 M\$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité réalisées montrent toutefois que les coûts engendrés par l'introduction de la COG au *Répertoire* pourraient varier de - 5,8 M\$ à 2,0 M\$ sur trois ans. Le principal paramètre qui influence ces résultats est la valeur pondérée de la COG.

L'impact net rapporté pourrait être sous-estimé étant donné que l'implantation optimale de la technologie pourrait être observée au-delà de l'horizon temporel projeté. À ce moment, il est prévu que 80 % à 90 % des analyses de cytogénétique seront remplacées par la COG. En considérant que cette implantation optimale survient à la 5^e année suivant l'introduction de la COG au *Répertoire*, on estime que la réduction des coûts sur cette période pourrait varier entre 2,0 M\$ et 3,6 M\$.

Toutefois, ces économies pourraient être influencées par l'usage de la technologie pour d'autres indications, notamment les hémopathies lymphoïdes chroniques et les lymphomes.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes sociétés savantes ainsi que la perspective des experts permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence de l'analyse par COG dans le contexte des hémopathies malignes.

	CONSTATS	INCERTITUDES
DIMENSION POPULATIONNELLE	- Les analyses de cytogénétique traditionnelles sont utilisées pour le diagnostic des hémopathies malignes (LMA, LLA, SMD, NMP, MM). - Le nombre d'analyses varie selon la condition suspectée et certaines analyses sont effectuées de façon séquentielle. - Les analyses traditionnelles ont plusieurs limites : - Caryotype : chronophage, culture cellulaire requise, faible résolution; - FISH : méthode ciblée, coûteuse, chronophage; - CGH : détection de certains types d'anomalies seulement. Besoin non comblé : - Pouvoir identifier les anomalies qui ont un impact sur la prise en charge afin d'orienter le patient vers les meilleurs soins pour sa condition particulière.	- D'autres conditions pourraient bénéficier de l'analyse par COG : hémopathies lymphoïdes chroniques, lymphomes. - Certaines pratiques diffèrent selon le laboratoire : - Nombre d'analyses par FISH effectuées; - Utilisation de la CGH et du PCR.
DIMENSION CLINIQUE	- La COG est une technique performante qui possède plusieurs caractéristiques techniques supérieures à celles des analyses de cytogénétique traditionnelles. - La concordance entre les résultats de la COG et des analyses de cytogénétique traditionnelles est élevée. - Lorsque la fréquence allélique des variants se situe sous le seuil de 5 à 10 %, le nombre de variants non détectés par la COG augmente. - La résolution supérieure de la COG permet de raffiner la stratification pronostique de certains patients. - Selon les experts consultés, la COG est une technique au moins aussi performante que l'analyse du caryotype et l'analyse par FISH.	- La COG ne permet pas d'identifier les anomalies dans les régions hautement répétitives du génome. - La limite de détection des anomalies présentes dans moins de 5 à 10 % des cellules pourrait limiter l'utilisation de la COG à certaines applications. - Plusieurs des anomalies détectées par la COG ne sont pas présentes dans les guides d'interprétation à l'heure actuelle, mais ceux-ci sont en développement. - Les nouvelles informations fournies par l'analyse de COG ne permettent pas encore de modifier significativement le parcours de soins des patients. - Les préférences des cliniciens quant à la quantité de données à inclure dans les rapports peuvent varier.

	CONSTATS	INCERTITUDES
		La COG n'est pas une analyse répandue et n'a pas été standardisée dans la communauté scientifique et médicale.
DIMENSION ORGANISATIONNELLE	- Le personnel déjà en place dans les laboratoires sera en mesure d'effectuer les analyses par COG. - La COG a le potentiel de réduire d'au moins 50 % le temps technique requis pour les analyses de cytogénétique. - Dans un contexte de pénurie de main-d'œuvre, l'automatisation des tâches est à privilégier	- L'implantation de la technologie devra s'accompagner de formation pour le personnel et l'utilisation optimale de la technologie demandera du temps. - La disponibilité des ressources informatiques pour le stockage de données est incertaine. - Certaines caractéristiques et fonctions de la COG sont toujours en développement.
DIMENSION SOCIOCULTURELLE	- L'engouement pour la technologie est élevé et plusieurs laboratoires pourraient se la procurer advenant son ajout au <i>Répertoire</i>. - Une implantation décentralisée devrait être privilégiée selon les experts consultés.	Les pratiques diffèrent selon les laboratoires, ce qui pourrait mener à des iniquités d'accès aux soins et aux services
DIMENSION ÉCONOMIQUE	Efficience - L'efficience de la COG ne peut pas être évaluée. Toutefois, en considérant qu'elle est au moins aussi performante que les tests standards de cytogénétique, la COG permet une réduction des coûts variant de 212 à 1 274 \$ par rapport aux standards de soins actuels. Analyse d'impact budgétaire - L'introduction de la COG au <i>Répertoire</i> pourrait permettre une réduction des coûts de 0,6 M\$ à 1,9 M\$ au cours des trois premières années.	L'impact net lié à l'ajout de la COG au <i>Répertoire</i> pourrait grandement être influencé par la valeur pondérée de la technologie ainsi que le taux d'implantation de cette dernière par les différents établissements québécois.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Les membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS reconnaissent que l'analyse par COG est au moins aussi performante que les analyses de cytogénétique traditionnelles pour le diagnostic des hémopathies malignes.

Les données démontrant la concordance des résultats des analyses par COG comparativement aux analyses de cytogénétique traditionnelles sont nombreuses et indiquent même une résolution supérieure pour l'identification des anomalies. De plus, dans le contexte actuel de pénurie de main-d'œuvre, les besoins pour des techniques permettant de libérer des ressources dans les laboratoires sont importants.

Il s'agit toutefois d'une technologie émergente qui n'a pas encore fait l'objet d'homologation. Le laboratoire demandeur a par ailleurs entrepris ses propres études de validation dans son institution. Des guides d'interprétation des résultats spécifiques à cette technologie ne sont pas encore disponibles.

Les membres du CDP sont donc d'avis que les données disponibles sont suffisantes pour démontrer un bénéfice clinique et organisationnel pour l'analyse par COG, mais ceux-ci préconisent tout de même la prudence. Les membres du CDP sont d'avis qu'une introduction au *Répertoire* serait une option juste et raisonnable si certaines conditions sont remplies.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire l'analyse par COG au *Répertoire* si les conditions suivantes sont remplies :

Précisions accompagnant la recommandation

- La recommandation s'applique au contexte des hémopathies malignes;
- Les études de validation clinique en cours dans le laboratoire demandeur sont terminées et l'analyse satisfait aux exigences de la norme ISO 15189;
- À terme, le test devrait être réalisé uniquement dans les laboratoires qui détiennent l'expertise requise pour le faire et qui satisfont aux normes en vigueur;
- Comme l'analyse par COG ne pourra remplacer complètement les analyses de cytogénétique traditionnelles, les laboratoires qui implantent l'analyse par COG devront s'assurer de conserver l'expertise requise pour continuer à offrir les services d'analyse de cytogénétique traditionnelle;
- Afin d'assurer un accès équitable et une harmonisation des pratiques et des politiques à travers le Québec, un comité chargé du déploiement de cette technologie devrait être mis en place par le MSSS. Les enjeux de divulgation des résultats devraient notamment faire partie des travaux de ce comité.

RÉFÉRENCES

- ACMTS Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la Santé au Canada. 4 éd. Ottawa : 2017.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-48.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200-28.
- CCMG C. Recommendations for the indications, analysis and reporting of cancer specimens. CCMG Practice Guidelines for Cytogenetic Analysis. Ottawa : 2010. Disponible à : https://www.ccmg-ccgm.org/documents/Politiques_etc/Pract_Guidelines/PractGuide_CYTO_COnc_13_July2010.pdf.
- Cross NCP, Godfrey AL, Cargo C, Garg M, Mead AJ, Paper ABSfHGP. The use of genetic tests to diagnose and manage patients with myeloproliferative and myeloproliferative/myelodysplastic neoplasms, and related disorders. *Br J Haematol* 2021;195(3):338-51.
- Drummond MS, MJ; Claxton, K; Stoddart, GL; Torrance, GW Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4th éd. Oxford, Royaume-Uni : 2015.
- Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(2):142-56.
- Garcia-Heras J. Optical Genome Mapping: A Revolutionary Tool for "Next Generation Cytogenomics Analysis" with a Broad Range of Diagnostic Applications in Human Diseases. *J Assoc Genet Technol* 2021;47(4):191-200.
- Gerding WM, Tembrink M, Nilius-Eliliwi V, Mika T, Dimopoulos F, Ladigan-Badura S, *et al.* Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients. *Int J Cancer* 2022;
- Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Dunbar A, Elshoury A, *et al.* Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(9):1033-62.
- Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM, *et al.* Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2022;20(2):106-17.

- Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, *et al.* Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(6):697-712.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703-19.
- Killick SB, Wiseman DH, Quek L, Cargo C, Culligan D, Enright H, *et al.* British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of Adult Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 2021;194(2):282-93.
- Lestringant V, Duployez N, Penther D, Luquet I, Derrieux C, Lutun A, *et al.* Optical genome mapping, a promising alternative to gold standard cytogenetic approaches in a series of acute lymphoblastic leukemias. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;60(10):657-67.
- Levy B, Baughn L, Chartrand S, LaBarge B, Claxton D, Lennon A, *et al.* A National Multicenter Evaluation of the Clinical Utility of Optical Genome Mapping for Assessment of Genomic Aberrations in Acute Myeloid Leukemia. *medRxiv* 2020;
- Luhmann JL, Stelter M, Wolter M, Kater J, Lentjes J, Bergmann AK, *et al.* The Clinical Utility of Optical Genome Mapping for the Assessment of Genomic Aberrations in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)* 2021;13(17)
- Mikhail FM, Heerema NA, Rao KW, Burnside RD, Cherry AM, Cooley LD. Section E6.1-6.4 of the ACMG technical standards and guidelines: chromosome studies of neoplastic blood and bone marrow-acquired chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2016;18(6):635-42.
- MSSS MdISsedSs Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicales, les annexes. Gouvernement du Québec; 2022-2023. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-922-02W.pdf>.
- Neveling K, Mantere T, Vermeulen S, Oorsprong M, van Beek R, Kater-Baats E, *et al.* Next-generation cytogenetics: Comprehensive assessment of 52 hematological malignancy genomes by optical genome mapping. *Am J Hum Genet* 2021;108(8):1423-35.
- Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(1):16-27.
- Rack K, De Bie J, Ameye G, Gielen O, Demeyer S, Cools J, *et al.* Optimizing the diagnostic workflow for acute lymphoblastic leukemia by optical genome mapping. *Am J Hematol* 2022;
- Sahajpal NS, Mondal AK, Tvrdik T, Hauenstein J, Shi H, Deeb KK, *et al.* Clinical Validation and Diagnostic Utility of Optical Genome Mapping for Enhanced Cytogenomic Analysis of Hematological Neoplasms. *J Mol Diagn* 2022;24(12):1279-91.

- SCC Qc – statistiques spécifiques 2022. Société canadienne du cancer; 2022. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2022-statistics/2022-province-specific/qc-specific-stats-2022-fr.pdf?rev=26f4625d58a94a38882cfae53a2de565&hash=3EEAE9028634C3792A089EF361D5F6AA&_gl=1*_oyjl6*_ga*MjA3ODc2NDIwNC4xNTk2MTM3MjU1*_ga_23YMKBE2C3*MTY1MjgxMDIxMC4yNi4xLjE2NTI4MTAzMTEuMjk.
- Smith AC, Neveling K, Kanagal-Shamanna R. Optical genome mapping for structural variation analysis in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2022;97(7):975-82.
- Suttorp J, Luhmann JL, Behrens YL, Gohring G, Steinemann D, Reinhardt D, *et al*. Optical Genome Mapping as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)* 2022;14(9)
- Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood* 2017;130(4):410-23.
- van de Loosdrecht AA et Mandac Smoljanovic I. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up for Myelodysplastic Syndromes. *HemaSphere* 2022;6(3):e695.
- Yang H, Garcia-Manero G, Sasaki K, Montalban-Bravo G, Tang Z, Wei Y, *et al*. High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations of prognostic and therapeutic significance. *Leukemia* 2022;36(9):2306-16.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

