Implémentation de la cartographie optique du génome en routine

Laboratoire d'Oncohématologie
Hôpital Necker-Enfants Malades

Bilan d'activité 01/06/2023 -> 19/09/2023 (15 semaines)

Sophie Kaltenbach
4 octobre 2023

Optical genome mapping in hematological malignancies

Balducci et al. 2022, 68 MDS/AML

Lestringant et al. 2021, 10 ALL

Valkama et al. 2023, 18 CLL

Lühman et al. 2020, 12 ALL
Suttorp et al. 2022, 24 AML

Soler et al. 2023, 29 AL

Levy et al. 2022, 100 AML

Kriegova et al. 2021, 11 MM

Yang et al. 2022, 101 MDS

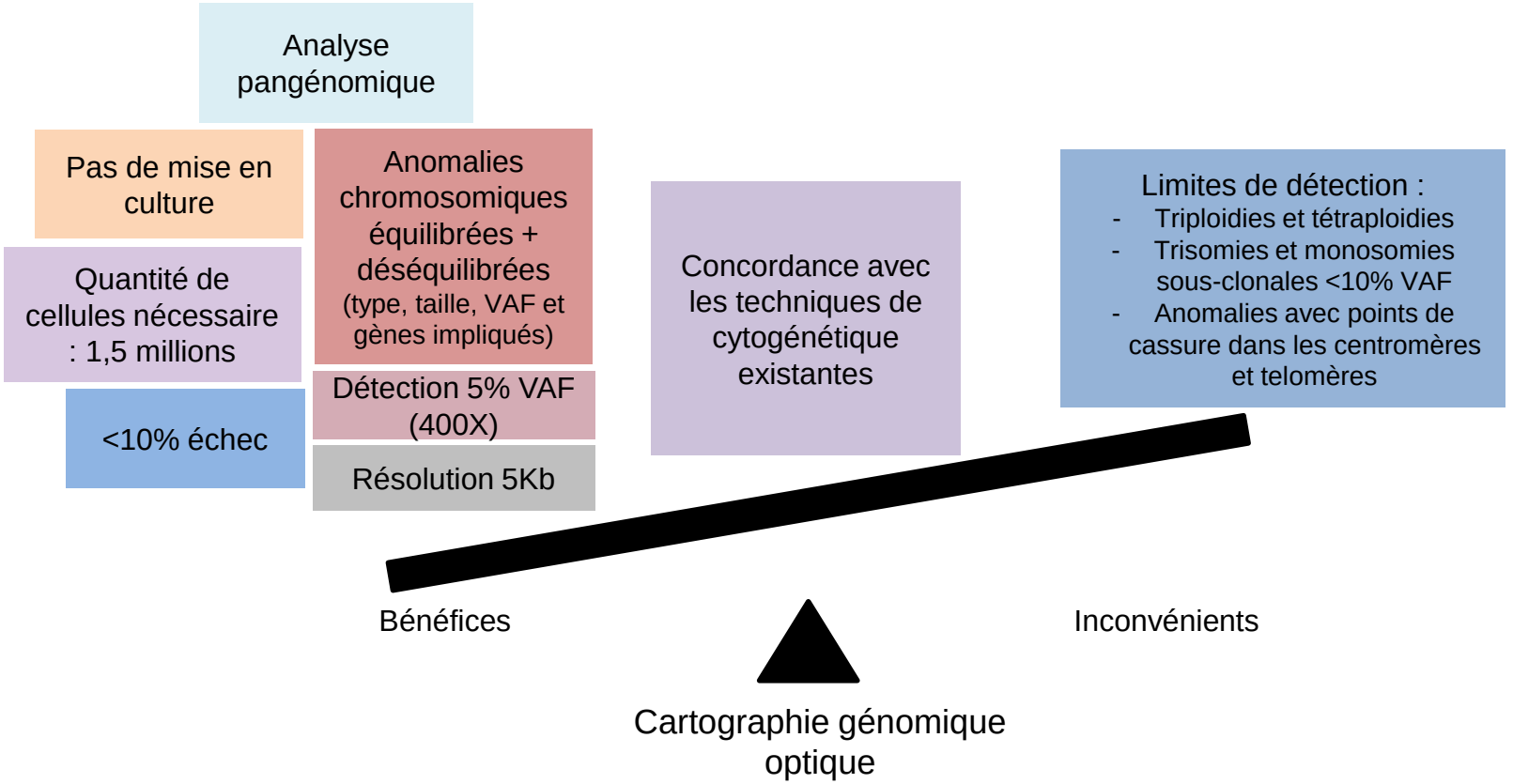
Rack et al. 2022, 46 ALL

Puiggros et al. 2022, 42 Cll
Ramos-Campoy et al. 2022, 33 CLL

Neveling et al. 2020, 52 hematological malignancies

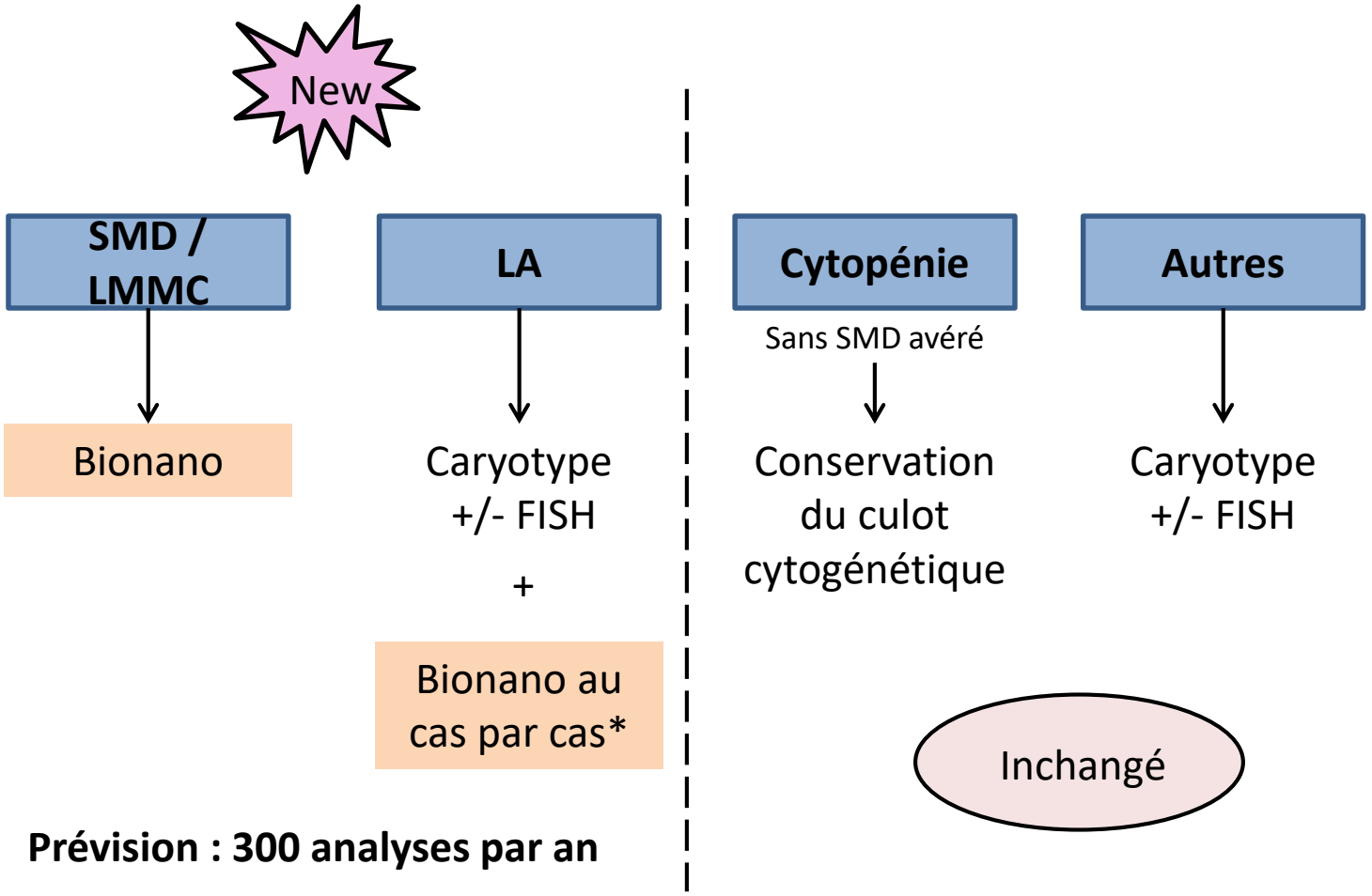
Gao et al. 2022, 46 ALL

Cartographie génomique optique : avantages et limites



NB : ne détecte pas les mutations

NOUVELLE ORGANISATION DES ANALYSES DE CYTOGÉNÉTIQUE



*échec de caryotype, prélèvement arrivé le vendredi, sujet jeune, recherche de cibles thérapeutiques, etc….

NOUVELLE ORGANISATION

Quand demande de caryotype : on attend le résultat du myélogramme (soir ou lendemain)
SAUF pour les prélèvements reçus le jeudi et le vendredi

- **SMD /LMMC** : plus de mise en culture.
  - Bionano pour diagnostic et suivi avec évolution.
  - Si suivi SMD sans indication caryo : congélation d'un aliquot dans DNA stabilliser

- **Leucémie aiguë** : caryotype+/-FISH et ADN Bionano de sauvegarde.
  - Si QI ou prélèvement reçu le vendredi -> privilégier le Bionano.
  - Si échec de caryotype -> Faire le Bionano à partir du prélèvement congelé

- **Tout le reste** : pas de changement, cytogénétique conventionnelle

Cartographie optique du génome
Bilan activité 05/06/2023 -> 19/09/2023
15 semaines

87 échantillons de routine

Soit 5,8/semaine (prévision 5,8/semaine)

- 57 SMD
- 12 LMMC
- 10 LAM
- 4 SHE
- 3 aplasies médullaires

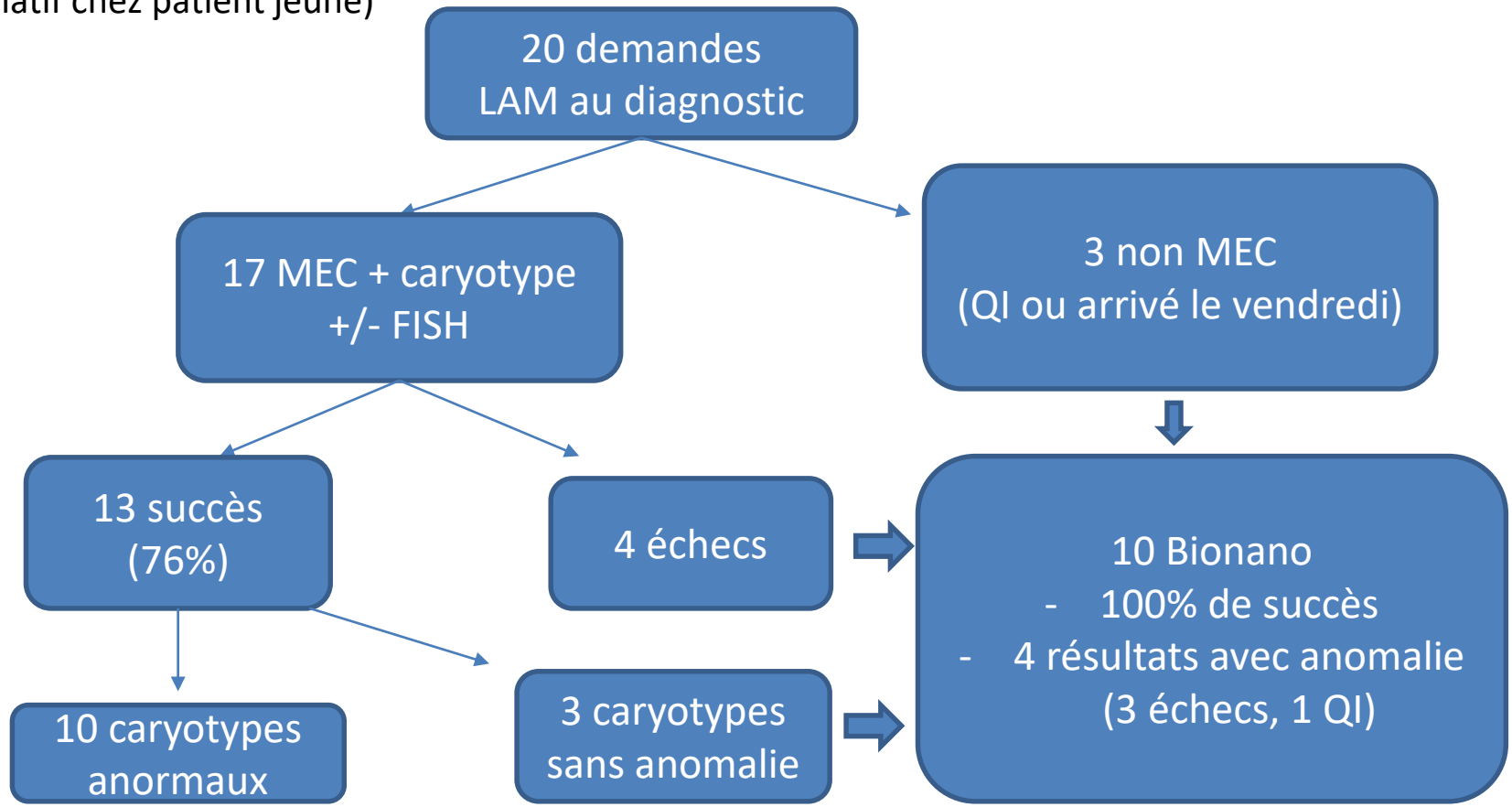
Cartographie optique du génome
Bilan activité 05/06/2023 -> 19/09/2023
15 semaines
Cytogénétique au diagnostic des SMD/LMMC

- Diagnostic, évolution, rechute : Bionano sans mise en culture
- Suivi sans évolution : congélation sans mise en culture

	Bionano 05/06/2023 -> 19/09/2023	***Caryotypes au diagnostic 2022***	***Caryotypes au diagnostic 2021***
Nb échantillons	69	*219*	*153*
Succès	65 (94%)	*186 (86,9%)*	*144 (94,1%)*
Caryotypes anormaux	19 (29,2%)	*59 (31,7%)*	*40 (27,8%)*
Délai de rendu médian	13 jours	*15 jours*	*13 jours*

Cartographie optique du génome
Bilan activité 05/06/2023 -> 19/09/2023
15 semaines
Cytogénétique au diagnostic des LAM

- MEC et carotype (+/- FISH) en première intention + congélation d'un aliquot pour Bionano
- Bionano si échec, trop peu de prélèvement ou demande du clinicien (par ex caryotype non informatif chez patient jeune)



Cartographie optique du génome
Bilan activité 05/06/2023 -> 19/09/2023
15 semaines
Cytogénétique au diagnostic des LAM

- MEC et carotype (+/- FISH) en première intention + congélation d'un aliquot pour Bionano
- Bionano si échec, trop peu de prélèvement ou demande du clinicien (par ex caryotype non informatif chez patient jeune)

	Global (caryotype + Bionano) Juin 2023 -> septembre 2023	***Caryotypes 2022***	***Caryotypes 2021***
Nb échantillons	20	*55*	*60*
Succès	20 (100%)	*48 (87,3%)*	*55 (91,7%)*
Caryotypes anormaux	14 (70%)	*22 (45,8%)*	*32 (58,2%)*
Délai de rendu médian	9 Jours pour caryotype et 10 jours pour Bionano	*8 jours*	*7 jours*

PRÉSENTATION DU COMPTE-RENDU DE CARTOGRAPHIE OPTIQUE DU GENOME

Anomalies cytogénétiques rendues

- Liste anomalies récurrentes dans le MDS/LMMC et LAM

Résultat technique

Résultats d'explorations : Bionano new | Résultats

Validée	Action *	Famille d'anomalie*	Anomalie à détecter	Statut de détection*	Anomalie détectée	Chromosome	Gène
Cliquer ici pour ajouter un nouvel élément							
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	t(1;22)(p13.3;q13.1) RBM15-MKL1	Non détectée		Chromosome 1;Chromosome 22	{RBM15 (NM_022768)};{MKL1 (NM_020831)}
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	t(15;17)(q24;q21) PML-RARA	Non détectée		Chromosome 15;Chromosome 17	{PML (NM_002675)};{RARA}
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	Inv(16) ou t(16;16) CBFB-MYH11	Non détectée		Chromosome 16	{CBFB (NM_001755);MYH11 (NM_001040113)}
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de nombre	Délétion 20q	Non détectée		Chromosome 20	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1	Non détectée		Chromosome 21;Chromosome 8	{RUNX1 (NM_001754)};{RUNX1T1 (NM_00434
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de nombre	Monosomie 5	Non détectée		Chromosome 5	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de nombre	Délétion 5q	Non détectée		Chromosome 5	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	t(6;9)(p23;q34.1) DEK-NUP214	Non détectée		Chromosome 6;Chromosome 9	{DEK};{NUP214 (NM_005085)}
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	Monosomie chr 7	Non détectée		Chromosome 7	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de nombre	Délétion 7q	Non détectée		Chromosome 7	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	Trisomie 8	Non détectée		Chromosome 8	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de nombre	Perte de l'Y	Non détectée		Chromosome Y	
✓	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	Absence d'anomalie vue en cartographie optique du génome.	Non détectée		GENOME	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de nombre	Caryotype complexe	Non détectée		GENOME	
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	MECOM (EVI1) remanié	Non détectée		Chromosome 3	EVI1 (NM_005241)
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	Duplication en tandem de KMT2A	Non détectée		Chromosome 11	KMT2A (NM_001197104)
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	KMT2A (MLL) remanié	Non détectée		Chromosome 11	KMT2A (NM_001197104)
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	Réarrangement de MYB	Non détectée		Chromosome 6	MYB (NM_001130173)
	61_OH_BIONANO_RUN	Anomalie de structure	Réarrangement de NUP98	Non détectée		Chromosome 11	NUP98 (NM_016320)

- Autres anomalies cytogénétiques rendues : anomalies de structure visibles en cytogénétique standard (>5Mb)

- Les anomalies qui n'auraient pas été vues au caryotype et qui ne touchent pas l'un des gènes de cette liste ne sont pas rendues pour le moment

- Définition de la **complexité génomique** entrant dans le calcul des scores de risque IPSS et ELN : un génome complexe est défini comme ayant 3 anomalies ou plus de **taille >5Mb**

Exemple de Compte rendu
MDS, caryotype sans anomalie

Né(e) le : 21/07/1961 Sexe : M N° ACP : CONG Reçu le : 26/09/2023

Indication : MDS

Méthode d'analyse :

Le caryotype moléculaire est établi par cartographie génomique optique sur l'appareil Saphyr (Bionano Genomics).
Pipelines bio-informatiques :« Rare variant pipeline » et « Copy Number Analysis ».
Logiciel d'analyse : Bionano Acces Software (v1.7)
Couverture moyenne : 527 X

Résultat :

Anomalie(s) significatives(s) détectée(s) :
Absence d'anomalie vue en cartographie optique du génome.

Formule : ogm[GRCh37](X,Y)x1,(1-22)x2

Caryotype interprété après cartographie génomique optique : 46,XY

Commentaires et conclusion :

Il n'a pas été détecté d'anomalie clonale en cartographie optique du génome.
Pronostic favorable, 0 point pour le score IPSS et 1 point pour le score R-IPSS

Validé biologiquement le : 29 septembre 2023 15:22

Date d'édition : 29 septembre 2023 15:22

Exemple de Compte rendu
MDS, caryotype avec anomalie

Indication : MDS

Méthode d'analyse :

Le caryotype moléculaire est établi par cartographie génomique optique sur l'appareil Saphyr (Bionano Genomics).
Pipelines bio-informatiques :« Rare variant pipeline » et « Copy Number Analysis ».
Logiciel d'analyse : Bionano Acces Software (v1.7)
Couverture moyenne : 500 X

Résultat :

Anomalie(s) significatives(s) détectée(s) :
Monosomie chr 7

Formule : ogm[GRCh37](7)x1
Caryotype interprété après cartographie génomique optique : 45,XY,-7

Commentaires et conclusion :

Détection d'une mosomie 7
Pronostic défavorable, 1 point pour le score IPSS et 3 points pour le score R-IPSS.

Validé biologiquement le : 31 août 2023 14:18
Date d'édition : 31 août 2023 14:18

Exemple de Compte rendu
Annexe CR MDS/LMMC/LAM

Annexe technique :

Les anomalies chromosomiques pertinentes dans l'hémopathie maligne concernée sont rapportées.
Ne sont pas détectées :
- les mutations ponctuelles,
- les pertes d'hétérozygotie sans perte de copie,
- les anomalies touchant des séquences répétées péri-centromériques, sub-télomériques ou situées au niveau des satellites,
- les anomalies chromosomiques de faible fréquence allélique (<5% pour une couverture de 400X)
- les anomalies chromosomiques de taille inférieure à 7 Kb

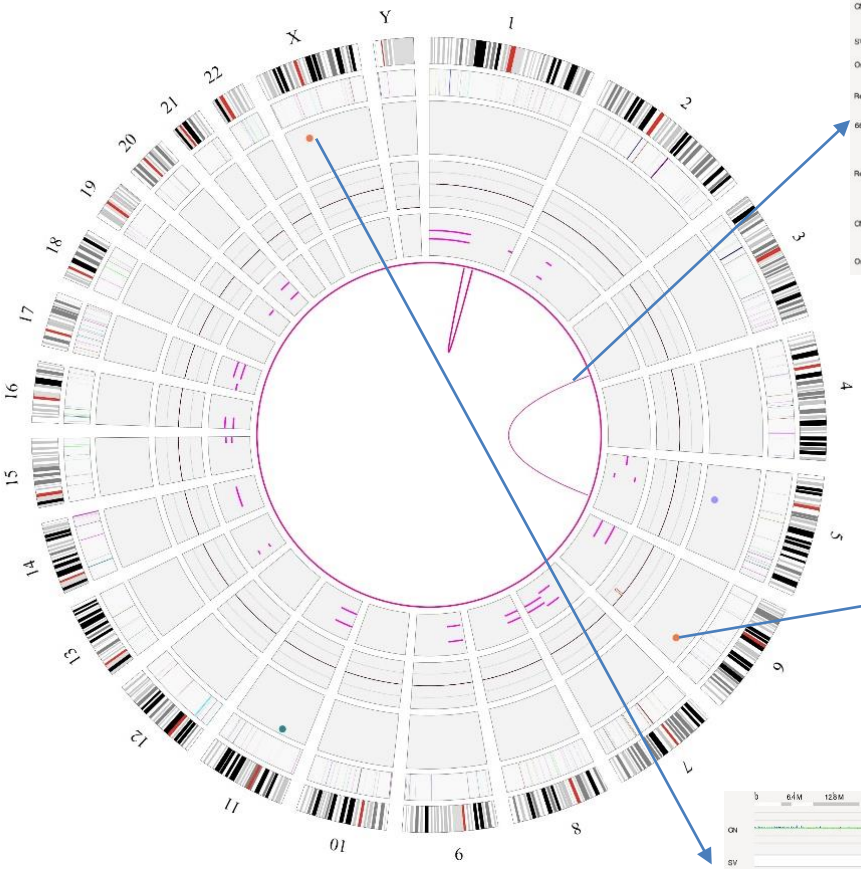
Ne sont pas rapportées :
- les anomalies chromosomiques considérées à ce jour comme polymorphiques
- les anomalies chromosomiques constitutionnelles

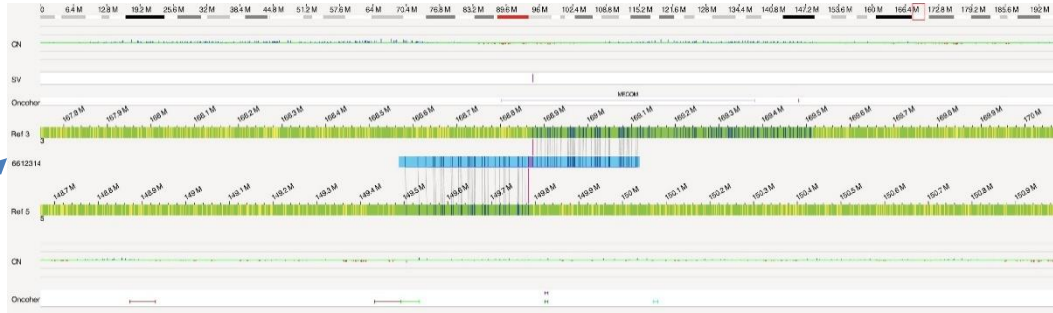
Les résultats pourront être réinterprétés en fonction de l'évolution des connaissances.
Les points de cassure des anomalies sont disponibles à la demande.

Liste des anomalies spécifiquement analysées dans le cadre des MDS/LMMC/LAM :

Réarrangement de KMT2A
Réarrangement de MECOM
t(15;17), PML-RARA
inv(16) ou t(16;16), CBFB-MYH11
t(8;21), RUNX1-RUNX1T1
t(6;9), DEK-NUP214
t(1;22), RBM15-MKL1
Réarrangement de NUP98
Délétion 5q ou Monosomie 5
Délétion 7q ou Monosomie 7
Trisomie 8
Amplification intrachromosomie du 21 (ERG)
Duplication partielle en tandem de KMT2A
Réarrangement de MYB
Délétion 20q
Délétion de TP53
Perte du chromosome Y

Femme 85 ans
Exploration anémie macrocytaire arégénérative
Myélogramme : Nombreux mégacaryocytes souvent dystrophiques (mégacaryocytes à noyau monolobé ou hypolobé type 5q-). Présence également de signes plus modérés de dysérythropoïèse (lacunaires). La blastose est estimée à 5%.
En conclusion, aspect cytologique évoquant un syndrome myélodysplasique.





Exemple de Compte rendu
MDS, caryotype avec anomalie

Indication : MDS

Méthode d'analyse :

Le caryotype moléculaire est établi par cartographie génomique optique sur l'appareil Saphyr (Bionano Genomics).
Pipelines bio-informatiques :« Rare variant pipeline » et « Copy Number Analysis ».
Logiciel d'analyse : Bionano Acces Software (v1.7)
Couverture moyenne : 522 X

Résultat :

Anomalie(s) significatives(s) détectée(s) :
MECOM (EVI1) remanié
Réarrangement de MYB

Formule : ogm[GRCh37] t(3;5)(q26.2;q32),6q23.2q23.3(134195897_138477387)x1

Caryotype interprété après cartographie génomique optique : 46,XX,t(3;5)(q26.2;q32),del(6)(q23.2q23.3)

Commentaires et conclusion :

La cartographie optique de génome retrouve les anomalies suivantes :
-une translocation t(3;5) impliquant le gène MECOM (EVI1) en 3q26 et dont le point de cassure en 5q32 se situe à proximité du gène RPS14
-une délétion en 6q23 emportant le gène MYB

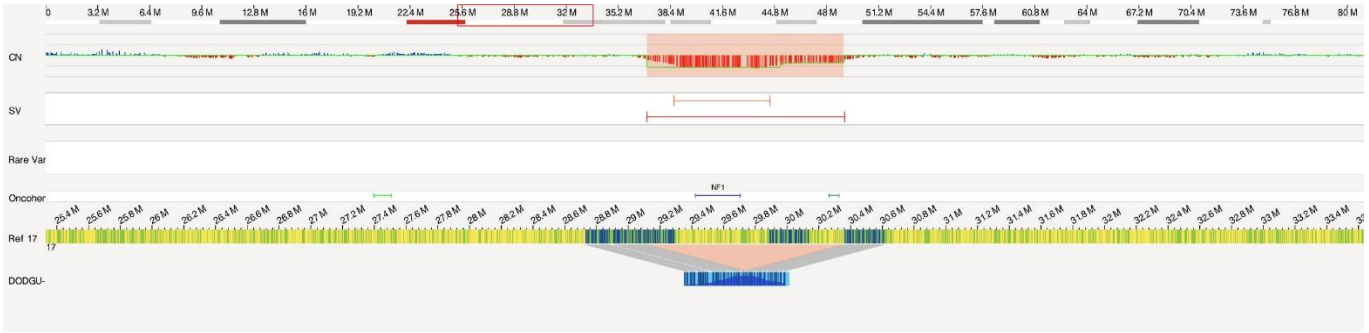
Pronostic défavorable, 1 point pour le score IPSS et 3 points pour le score R-IPSS.

Validé biologiquement le : 28 septembre 2023 14:16
Date d'édition : 28 septembre 2023 14:17

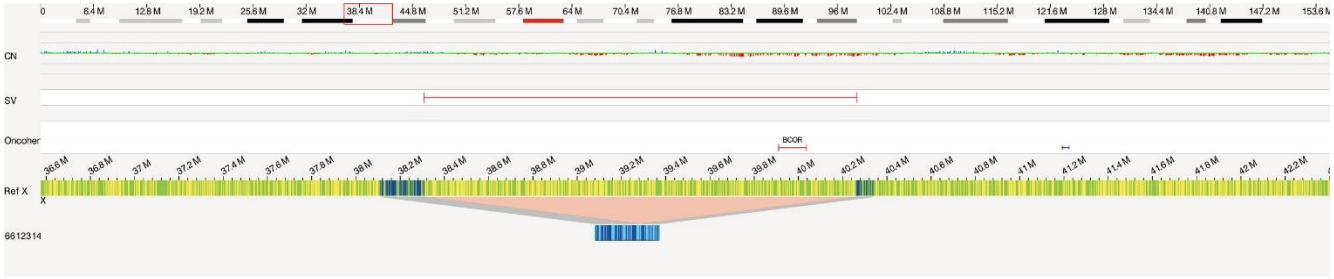
Les anomalies qui n’auraient pas été vues au caryotype et qui ne touchent pas l’un des gènes de la liste ne sont pas rendues

Délétion TET2

Délétion NF1



Délétion BCOR



En conclusion

- Retour positif de tous les intervenants : Cliniciens, biologistes, techniciens

- La mise en place du circuit nécessite une très bonne communication et coordination

- Très peu d'échecs

- Le délai de rendu pourrait être écourté :
  - on attend résultat caryo pour lancer bionano dans LAM
  - on est bloqué par analyse RVA (amélioration en cours)

- Que faire des anomalies identifiées, non rendues? Evaluer le pronostic, large cohortes, voir avec les labos de bio mol? Actuellement non rendu par labo bio mol cochin