Cartographie optique du génome en cytogénétique hématologique

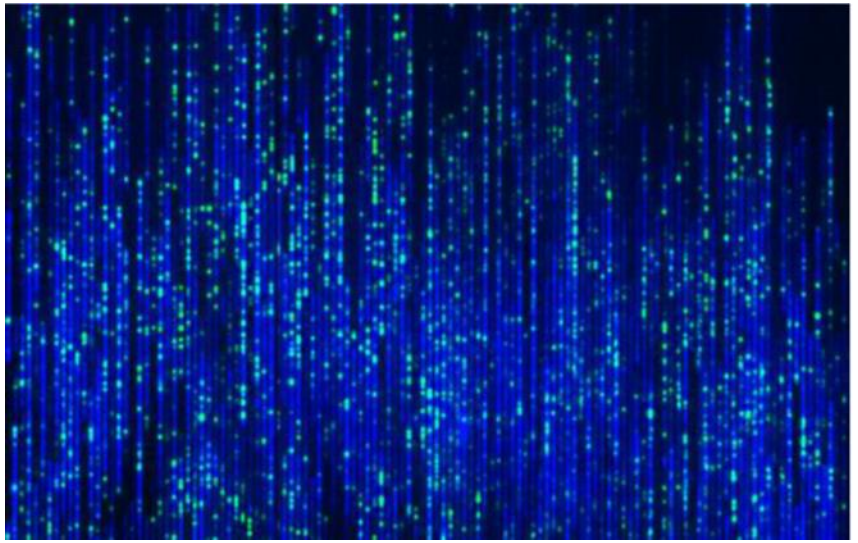
Demande de RIHN 2.0

Le 19 mai 2025

Cartographie optique du génome OGM : la cytogénétique 2.0

- Permet une analyse pangénomique des réarrangements chromosomiques équilibrés et déséquilibrés dès 500pb

- La technologie est basée sur le principe d'une FISH sur fibre d'ADN: visualisation directe de très grandes molécules d'ADN étirées marquées (150 Kpb~2.5Mpb).
  - Nano-fluidique
  - Microscopie de haute résolution

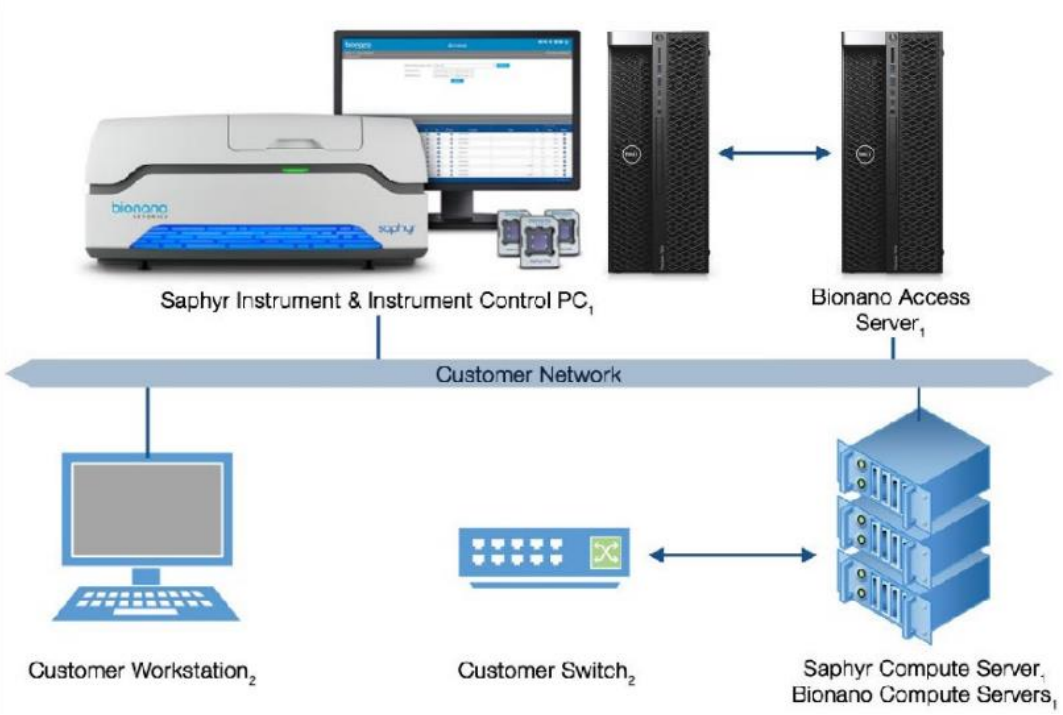


*FISH : hybridation *in situ* fluorescente

Pas de séquençage, ni de PCR → ne détectent pas les mutations ponctuelles

Plateau technique

- L'installation de l'OGM dans un laboratoire de cytogénétique ne nécessite pas d'aménagement spécifique et s'intègre naturellement dans la pratique de routine.
  - Salle technique de biologie avec tout le petit matériel nécessaire à l'extraction d'ADN de haut poids moléculaire
  - Aucune réaction d'amplification d'ADN n'étant réalisée, et l'analyse ne portant que sur les grands fragments d'ADN (>150kpb), il n'y a pas de nécessité de pièces dédiées en lien avec les contaminations (pré et post PCR).
  - Scanner (spécifique) : Saphyr ou Stratys (1m50 de linéaire paillasse)
  - Bio-informatique embarquée
  - Serveurs informatiques et stockage des datas



Intérêt / indication en Hématologie

- Mise en route en 2021 à titre de recherche dans quelques laboratoires au départ.

- Très résolutive et sensible, cette technologie pangénomique se définit comme la **cytogénétique de nouvelle génération** et se positionne à l'interface entre la cytogénétique conventionnelle (caryotype, FISH et SNP/CGH-array) et les techniques de séquençage de biologie moléculaire.

- Le **GFCH** (Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique) a décidé d'encadrer et d'organiser le déploiement de l'OGM au sein des laboratoires de cytogénétique Hématologique – Présidente Pr Florence NGuyen-Khac -

- Création du **FrOGG** (« French speaking OGM Group from GFCH ») en janvier 2023 qui intègre les laboratoires français, mais aussi belges, suisses et québécois - Coordonnatrice Dr Agnès Daudignon -

Etat des lieux en France en Hématologie en 2025

- 20/41 laboratoires équipés en OGM

Le réseau FrOGG : 6 groupes de travail

Groupe 1 Validation de méthode
Responsables Valentin Lestringant (CHU Amiens) et Nathalie Gachard (CHU Limoges)
20 participants

Groupe 2 Interprétation myéloïde/aigu
Responsables Nassera Abermil (APHP-Hôpital St Antoine et Hélène Guermouche (CHU Lille)
40 participants

Groupe 3 Interprétation lymphoïdechronique et MM
Responsables Christine Lefebvre (CHU Grenoble) et Agnès Daudignon (CHU Lille)
28 participants

Groupe 4 Contrôles qualité : EEQ et CQIL
Baptiste Gaillard (CHU Reims)
11 participants

Groupe 5 Financement
Responsables Dominique Penther (CHB Rouen) et Agnès Daudignon (CHU Lille)
11 participants

Groupe 6 Chromoanagénésis
Responsables Jean-Baptiste Gaillard (CHU Montpellier) et Hélène Guermouche (CHU Lille)
27 participants

Un septième groupe est en cours de formation en 2025 : communication gestion réseau / bases de données

Intérêt de l’OGM en onco-hématologie

96 publications internationales répertoriées dans PUBMED depuis 2020.

Une publication récente internationale sur des recommendations d’indications de l’OGM en hématologie :

Integration of Optical Genome Mapping in the Cytogenomic and Molecular Work-Up of Hematological Malignancies: Expert Recommendations From the International Consortium for Optical Genome Mapping
Rashmi Kanagal-Shamanna *et al*
Am J Hematol, 2025 Jun;100(6):1029-1048.

Publications internationales sur l'OGM des membres du GFCH

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 Oct;60(10):657

Podvin B, Roynard P, Boudry A, Guermouche H, Daudignon A, Terriou L, Bouabdelli W, Salameh M, Grardel N, Duployez N, Roche-Lestienne C. Whole-genome optical mapping to elucidate **myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia** and tyrosine kinase gene fusions. Leukemia Research 2022 Dec;123:106972

Balducci E, Kaltenbach S, Villarese P, Duroyon E, Zalmai L, Friedrich C, et al.). Optical genome mapping refines cytogenetic diagnostics, prognostic stratification and provides new molecular insights in **adult MDS/AML** patients, Blood Cancer Journal 2022 Sept ;12(9):126

Gwendoline Soler, Zangbéwendé Guy Ouedraogo, Carole Goumy, Benjamin Lebecque, Gaspar Aspas Requena, Aurélie Ravinet et al.. Optical Genome Mapping in Routine Cytogenetic Diagnosis of **Acute Leukemia**. Cancers 2023 April ;15(7):2131

Giguère A, Raymond-Bouchard I, Collin V, Claveau JS, Hébert J, LeBlanc R. Optical Genome Mapping Reveals the Complex Genetic Landscape of **Myeloma**. Cancers 2023 Sept;15(19):4687

Klos C, Roynard P, Berthon C, Soenen V, Marceau A, Fournier E, Fenwarth L, Daudignon A, Roche C, Guermouche H. Unravelling a KMT2A::ARHGEF12 fusion within chromoanagenesis in **acute myeloid leukemia** using Optical Genome Mapping. Annals of Hematology 2024 Nov;103(11):4793-4795

Guermouche H, Roynard P, Servoli F, Lestringant V, Quilichini B, Terré C, Defasque S, Roche-Lestienne C, Penther D, Daudignon A. Deciphering genomic complexity of **multiple myeloma** using optimized optical genome mapping. Journal of Molecular Diagnostics 2025 April;27(4):306

- **Leucémie lymphoïde chronique avec anomalies du gène *MYC* : C**aractérisation génomique et signification pronostique
  une étude du GFCH. Congrès de l'ACLF 2023

Elise Chapiro

- SFH 2024
- Comm orale
-
- Evaluation of Optical Genome Mapping for the detection of chromosomal abnormalities in lymphomas: a prospective study
- Christine Lefevbre CHU Grenoble

Patients/population concernés par l'acte professionnel

- **Hémopathies malignes (aiguës et chroniques, myéloïdes et lymphoïdes)**

- Le besoin médical consiste en la mise en évidence des marqueurs cytogénomiques type CNVs et SVs ayant un impact **diagnostique**, **pronostique** et **théranostique** dans les différentes hémopathies malignes et dans des délais compatibles avec la prise en charge thérapeutique.

Intérêts de l'OGM dans la prise en charge du patient

- L'OGM nécessite beaucoup moins de cellules que les techniques de cytogénétique conventionnelle : 1,5 millions de cellules sont requis et peuvent facilement être obtenus à partir de l'échantillon initial, donc sans nécessité de nouveau prélèvement pour le patient.

- L'OGM permet, en une seule technique, une analyse pan génomique des réarrangements chromosomiques équilibrés et déséquilibrés, avec une très bonne sensibilité (inférieure à 5% pour les variants structuraux, 10% pour les variations de nombre de copies, avec une couverture à ~400X).

- L'OGM permet une meilleure détection et caractérisation des remaniements complexes partiellement décrits par les autres technologies.

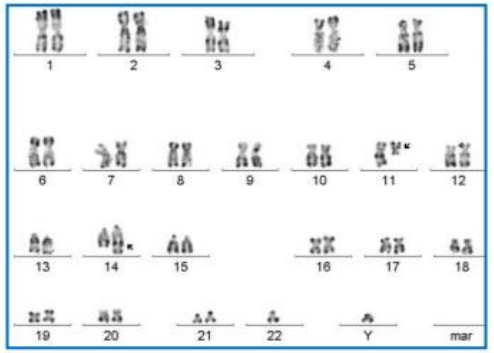
- La facilité d'emploi en lien avec la standardisation des protocoles techniques et l'analyse bioinformatique embarquée permettent également un délai de rendu court (1 semaine à 15 jours maximum) hors pathologies urgentes (LA < 1 semaine).

Description du comparateur pertinent de l'acte professionnel dans la stratégie de prise en charge

- Les comparateurs pertinents de l'OGM s'inscrivent dans le champ de la cytogénétique : techniques cumulatives et complémentaires pratiquées en routine.

Le **caryotype et la FISH**, associés ou non, selon les laboratoires, à l'**ACPA** (SNParray et CGHarray) et la **RT-MLPA**.

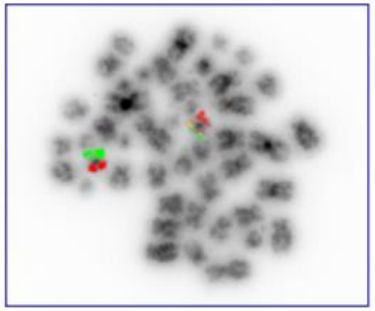
CARYOTYPE
~5-10 Mpb



Analyse pan-génomique, permettant la détection des aneuploidies et les anomalies de structure équilibrées et déséquilibrées

Limite: faible résolution

FISH
~150 Kpb



Analyse ciblée de gène ou de région d'intérêt

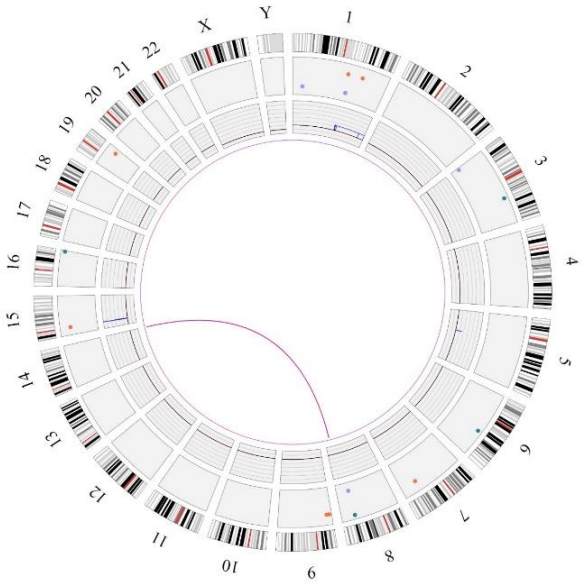
Limite: pas de vision de l'ensemble du génome

SNP-CGH array (~50 Kpb)

Analyse pan-génomique, plus sensible que le caryotype, permettant la détection d'anomalies déséquilibrées

Limite: ne détecte pas les remaniements équilibrés, importants en cancérologie

OGM



Analyse pan-génomique permet la détection des anomalies de structures équilibrées ou non, et des anomalies numériques (gain, délétion de toute taille) et aneuploïdies, avec une sensibilité de l'ordre de 5% pour les SV et 10% pour les CNV

Intérêt dans la classification pronostique des patients

Revue de la littérature :

- L'OGM permet en moyenne 10 à 15% de reclassification pronostique toutes pathologies confondues, avec une plus-value élevée pour certaines hémopathies comme les LAL et le MM

- L'OGM détecte plus d'anomalies que les techniques de cytogénétique classiques, et permet l'identification d'anomalies ayant une conséquence thérapeutique directe pour, 7% à 28% des patients selon les pathologies et les études

- L'OGM permet la mise en évidence d'anomalies additionnelles, dont la compilation recèle un intérêt majeur en recherche clinique.

Expertise Biologique : le réseau des sociétés savantes

- L'expertise biologique est portée par les cytogénéticiens qui maitrisent le champ des anomalies chromosomiques et leurs mécanismes.

- L'existence d'un réseau national existant performant, le GFCH, et de son groupe de travail à l'OGM dédié le FrOGG est une garantie pour la validation de l'analyse à l'échelle nationale.

Conclusion

L’OGM se distingue des autres approches cytogénétiques par sa capacité à fournir une vision exhaustive du génome tout en levant de nombreuses limitations techniques rencontrées avec les méthodes conventionnelles. Elle se positionne ainsi comme un outil incontournable pour améliorer la stratégie de prise en charge des patients, en optimisant la détection des anomalies génomiques complexes et en ouvrant la voie à des diagnostics plus précis et rapides.

Remboursement de l’acte aux USA

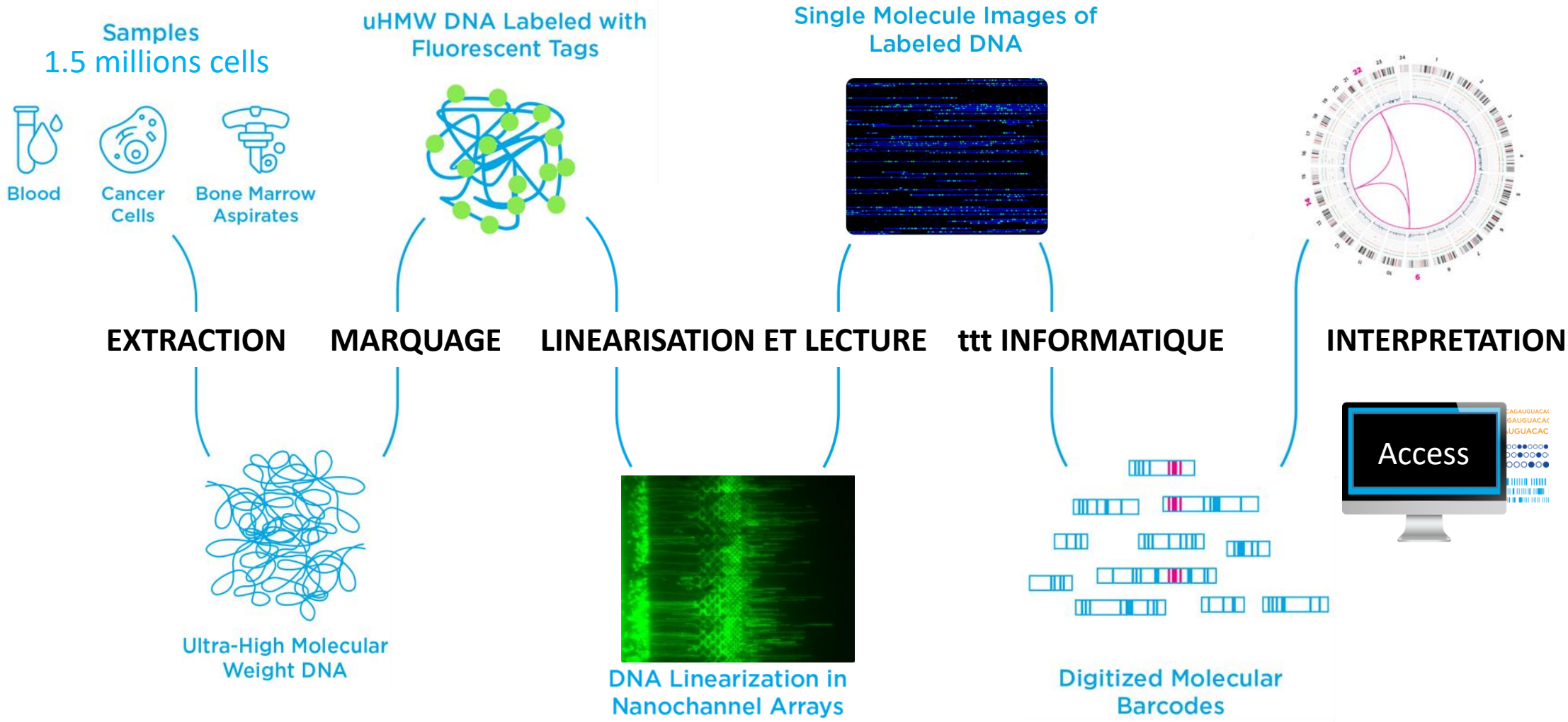
- l'American Medical Association (AMA) a établi un nouveau code Current Procedural Terminology (CPT®) de catégorie I pour l'utilisation de la cartographie optique du génome (OGM) dans l'analyse cytogénomique à l'échelle du génome afin de détecter les variations structurelles et du nombre de copies liées aux hémopathies malignes.
- Le code CPT est un élément clé pour obtenir le remboursement du test développé en laboratoire (LDT) OGM-Dx™ HemeOne auprès des tiers payeurs.
- Le code CPT de catégorie I devrait être inclus dans le prochain livre de codes CPT et entrer en vigueur le 1er janvier 2025.Traduit avec DeepL.com (version gratuite)

Tests nécessaires en routine pour explorer les anomalies cytogénomiques dans les hémopathies malignes

- Techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire dans les 20 centres français équipés en OGM (source FrOGG/GFCH 2025)

Centres équipés OGM	Comparateurs OGM					
	Caryotype	FISH	RT-MLPA	SNParray	CGHarray	MLPA
1	o	o	o	o		
2	o	o				
3	o	o	o	o		
4	o	o	o	o		o
5	o	o	o			o
6	o	o	o			o
7	o	o				
8	o	o	o			
9	o	o				
10	o	o	o			
11	o	o	o	o	o	o
12	o	o				
13	o	o	o	o		0
14	o	o				
15	o	o				
16	o	o				
17	o	o				
18	o	o	o			o
19	o	o	o	o	o	o
20	o	o			o	

Descriptif technique de l’ OGM



H. Guermouche; Bionano Genomics