

FrOGG  
groupe 3  
visio du 11/12/2025

# Participants

Zoom Réunion

Connexion Afficher

Participants (17)

Rechercher un participant

Identifiant	Nom	Statut
CL	Christine Lefebvre (Hôte, moi)	Microphone et Vidéo
A	agnes.daudignon	Microphone et Vidéo
EB	Estelle Balducci	Microphone et Vidéo
CB	claire Borie	Microphone et Vidéo
GT	Giulia Tueur	Microphone et Vidéo
BG	B. Gaillard	Microphone et Vidéo
BT	benboubker thami	Microphone et Vidéo
CG	Carine Gervais	Microphone et Vidéo
DP	dominique penther	Microphone et Vidéo
EC	Elise Chapiro	Microphone et Vidéo
GS	Gwendoline Soler	Microphone et Vidéo
HL	Hadjer Lazga	Microphone et Vidéo
J	Jean-Baptiste	Microphone et Vidéo
L	laurenveronese	Microphone et Vidéo
ME	Maxime et Jasmine	Microphone et Vidéo
NG	Nathalie Gachard	Microphone et Vidéo
R	roynard pauline	Microphone et Vidéo

vous pouvez maintenant envoyer un commentaire non verbal ("oui", "ralentir", etc.) depuis "Réactions" dans la barre d'outils

Désactiver le son Arrêter la vidéo Sécurité Participants Partager l'écran Réactions Applis Tableaux blancs Notes Plus Fin Inviter Désactiver tous les sons

# Ordre du jour

1. Agnès : validation de méthode et limite de l'OGM dans les LLC
2. Giulia : OGM et LLC
3. Nathalie Gachard, Maxime Roubinet : projet ATOLL  
LLC avec remaniement complexe de TP53 ; OGM et sensibilité à 1000X
4. Gwendoline Soler : diagnostic de lymphome B suspecté par OGM

# OGM dans la LLC : retour d'expérience Avicennoise

Giulia Tueur – FrOGG Lymphoïde

11/12/2025



# Cohorte

47 patients

Caryotype	
N	8
AN non complexe	14
CK3	2
CK4	4
CK $\geq$ 5	2
Echec	3

# Cohorte

47 patients

Caryotype	
N	8
AN non complexe	14
CK3	2
CK4	4
CK $\geq$ 5	2
Echec	3

FISH	
ATM	6
TP53	3
13q	22
dont 13q bi-allélique	6
+12	12
Echec	1

# Cohorte

47 patients

Caryotype	
N	8
AN non complexe	14
CK3	2
CK4	4
CK $\geq$ 5	2
Echec	3

FISH	
ATM	6
TP53	3
13q	22
dont 13q bi-allélique	6
+12	12
Echec	1

OGM	
Map rate >70% et coverage >300X	37
Coverage entre 200 et 300X	8
Coverage <100X	2

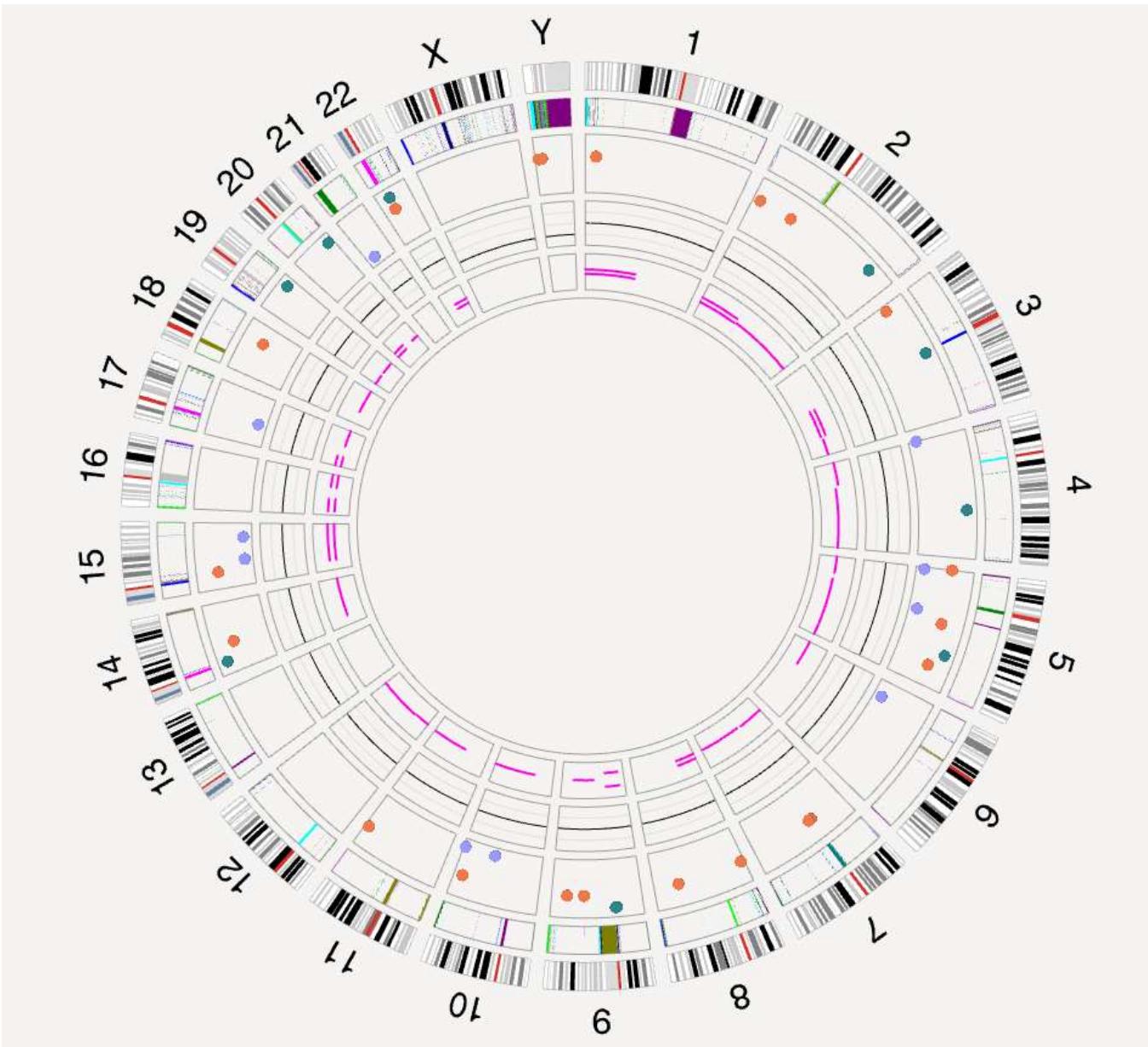
# Variants retenus OGM

- Paramètres « Recommended » Bionano
- All SV et all CNV masking filter
- Variants présents dans <1% population générale
  - Analyse non filtrée pour les translocations et les CNV
  - Analyse filtrée BED lymphoïde pour les SV de petite taille

## Dénombrement

- Anomalies >5 Mb = visibles au caryotype
- Anomalies totales

ées en GA!



Chromosomes to display:

- All chromosomes
- Only chromosomes that have structural variants
- Only chromosomes from this range

SV masking filter:

- Non-Masked Structural Variants Only

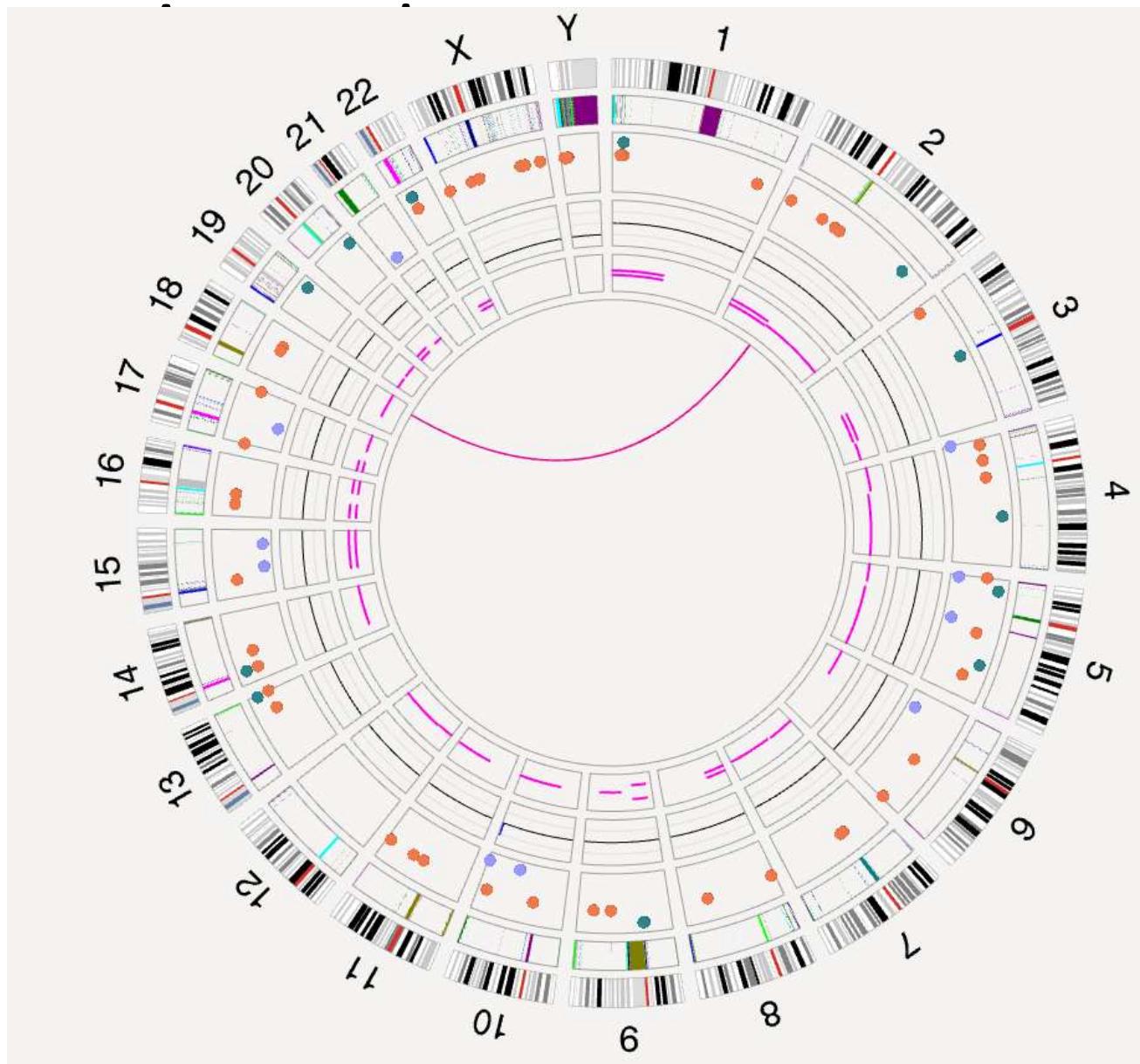
VAF filter min:

0

VAF filter max:

1

ées en GA!



Chromosomes to display:

- All chromosomes
- Only chromosomes that have structural variants
- Only chromosomes from this range:

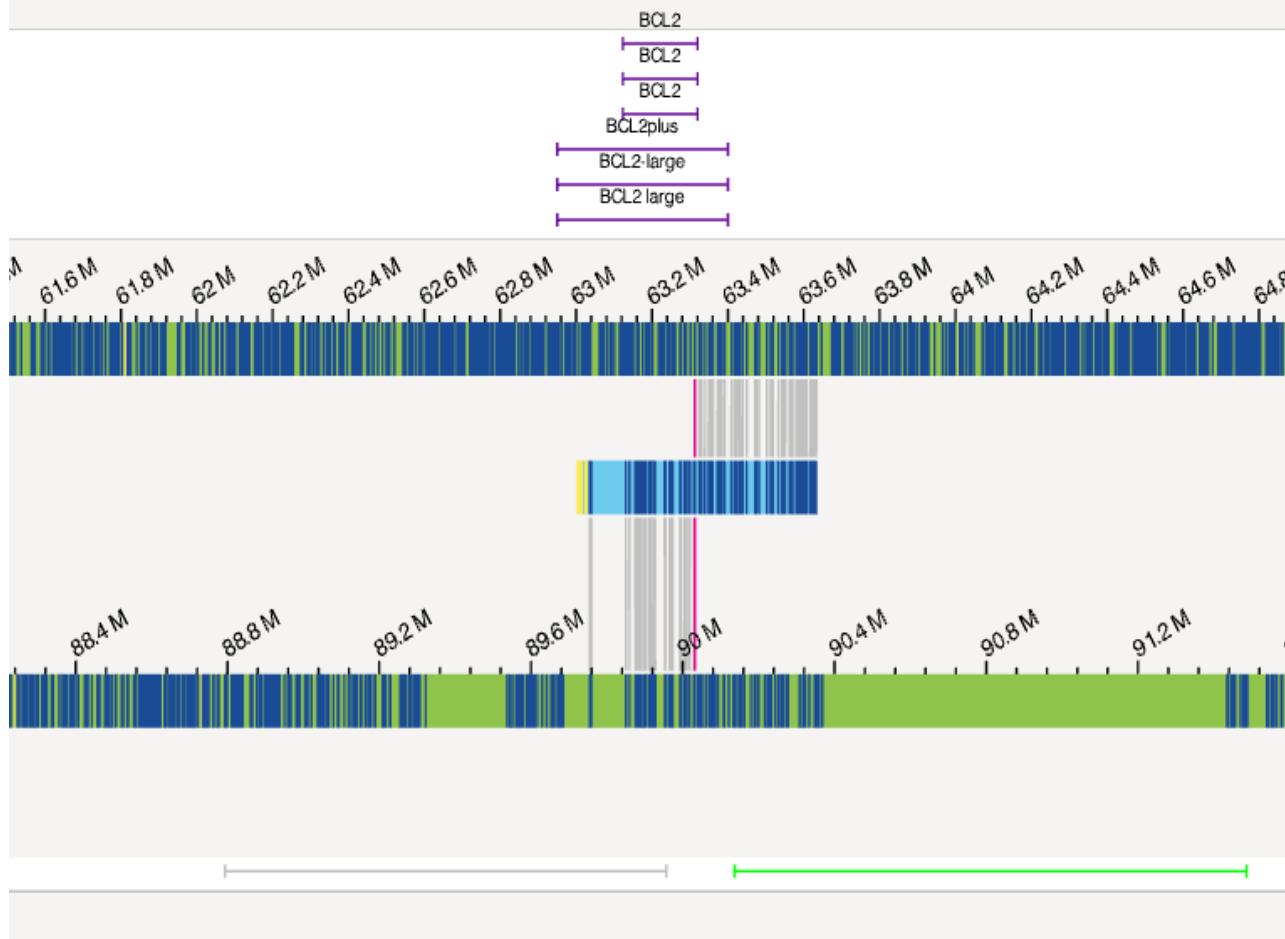
SV masking filter:

- All Structural Variants

VAF filter min:

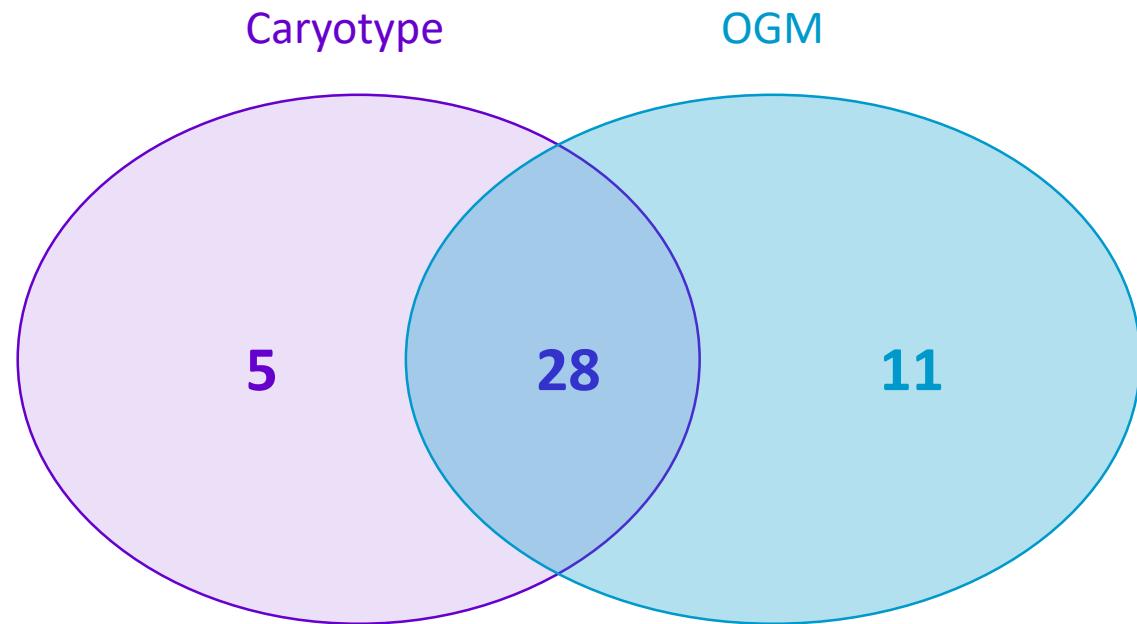
VAF filter max:

# Atte en GA!



NB : Translocation détectée  
avec le filtre en RVA

# Discordances caryotype / OGM



# Discordances caryotype / OGM

- **5 cas « en faveur caryotype »**

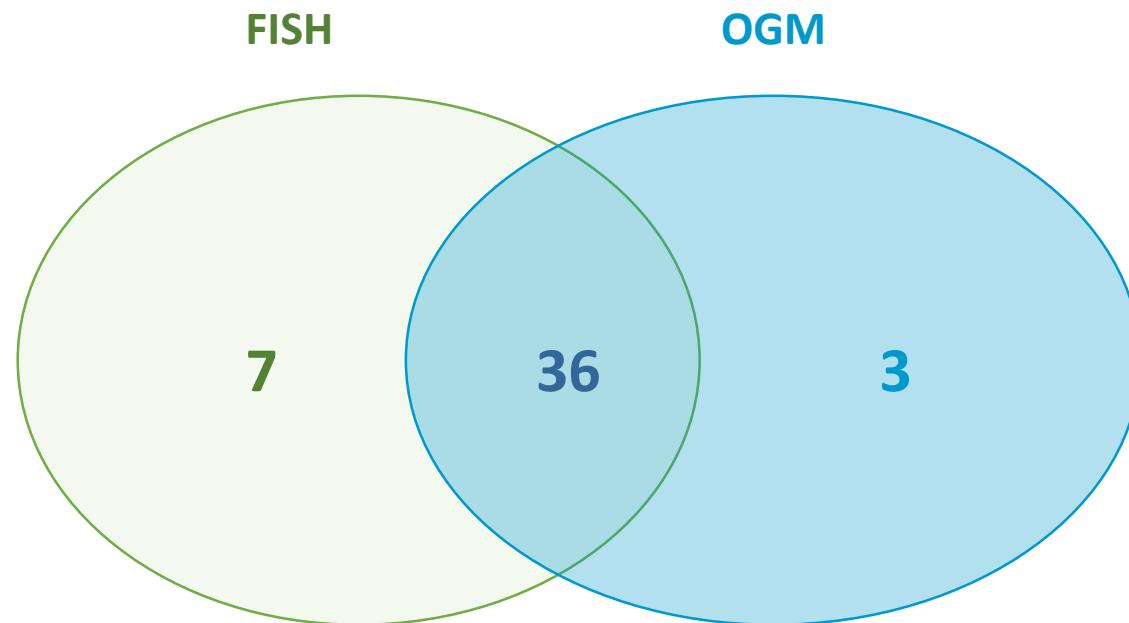
- 2 délétions 13q de taille théoriquement invisibles au caryotype
- 3 cas de translocations sous-clonales au caryotype

# Discordances caryotype / OGM

## • 11 cas « en faveur OGM »

- 1 délétion 6p22 de 11Mb (VAF 0,35), théoriquement visible mais qualité médiocre
- 1 délétion 13q14q21 de 9,8 Mb (VAF 0,4), théoriquement visible mais mauvaise qualité +++ (mais rattrapée par la FISH)
- t(3;13)(p13;q14.3) non retrouvée (VAF 0,23)
- 5 anomalies sous-clonales en OGM
- 1 t(X;4) déséquilibrée, très terminale, difficilement visible au caryotype (confirmée en FISH a posteriori)
- 1 cas complexe +++ (cf ci-après)

# Discordances FISH / OGM



# Discordances FISH/OGM

- **7 cas « en faveur FISH »**

- 3 délétions *TP53* sous-clonales, à la limite du seuil en FISH
- 1 délétion 13q (19% des noyaux)
- 3 délétions 13q bi-alléliques dans un sous-clone

# Discordances FISH/OGM

- **7 cas « en faveur FISH »**

- **3 délétions *TP53* sous-clonales, à la limite du seuil en FISH**

- 1 délétion 13q (19% des noyaux)
- 3 délétions 13q bi-alléliques dans un sous-clone

## Cas 1

Délétion TP53 6%

Couverture faible  
OGM

Pas de NGS

## Cas 2

Délétion TP53 7%

Pas de mutation en  
NGS

## Cas 3

Délétion TP53 6%

Mutation TP53 4% NGS

Evolution 9 mois + tard : CK ++,  
délétion TP53 14% des noyaux

# Discordances FISH/OGM

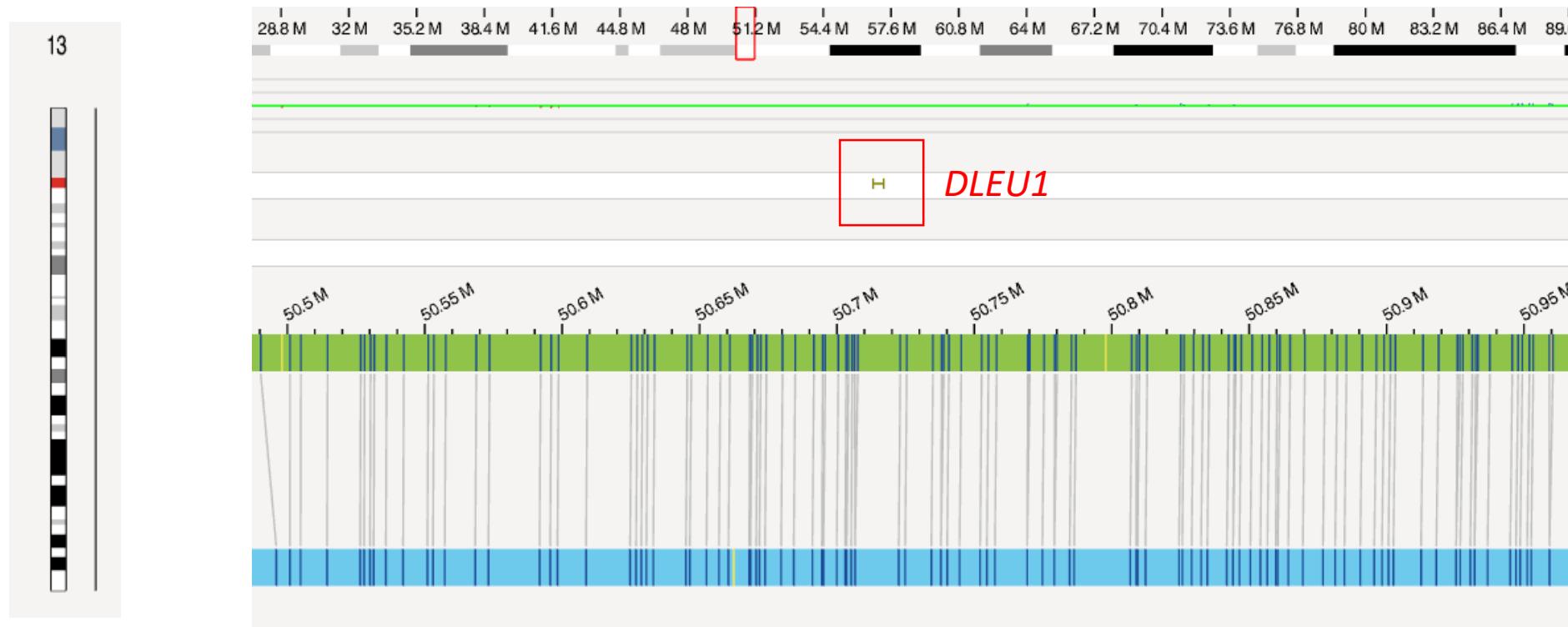
- **7 cas « en faveur FISH »**

- 3 délétions TP53 sous-clonales, à la limite du seuil en FISH
- **1 délétion 13q (19% des noyaux)**
- 3 délétions 13q bi-alléliques dans un sous-clone

# Discordances FISH/OGM

- 7 cas « en faveur FISH »

- 3 délétions TP53 sous-clonales, à la limite du seuil en FISH
- **1 délétion 13q (19% des noyaux)**
- 3 délétions 13q bi-alléliques dans un sous-clone



# Discordances FISH/OGM

- **7 cas « en faveur FISH »**

- 3 délétions *TP53* sous-clonales, à la limite du seuil en FISH
- 1 délétion 13q (19% des noyaux)
- 3 délétions 13q bi-alléliques dans un sous-clone

- **3 cas « en faveur OGM ?»**

- Délétion de *TP53* vue en OGM, non vue en FISH
- Délétion partielle d'*ATM*
- Délétion 13q bi-allélique

# Discordances FISH/OGM

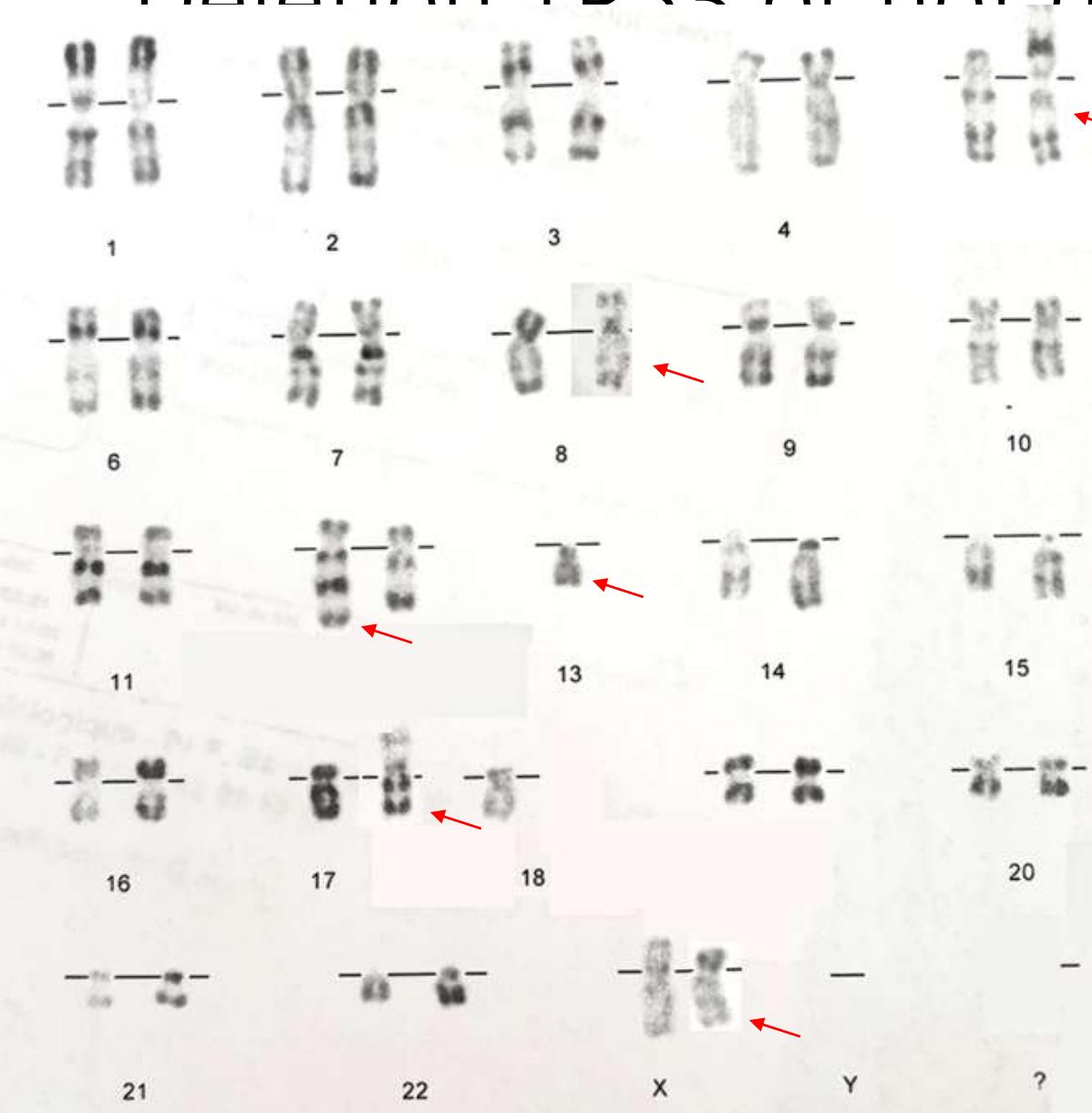
- **7 cas « en faveur FISH »**

- 3 délétions *TP53* sous-clonales, à la limite du seuil en FISH
- 1 délétion 13q (19% des noyaux)
- 3 délétions 13q bi-alléliques dans un sous-clone

- **3 cas « en faveur OGM ?»**

- **Délétion de *TP53* vue en OGM, non vue en FISH**
  - Délétion partielle d'*ATM*
  - Délétion 13q bi-allélique

# Délétion TD53 or not délétion TP53?

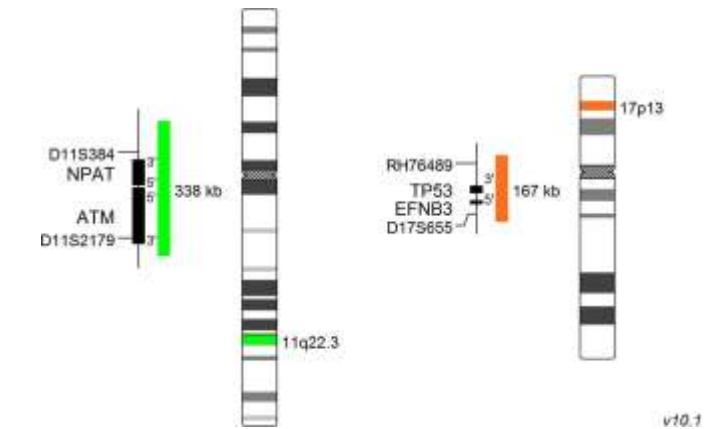
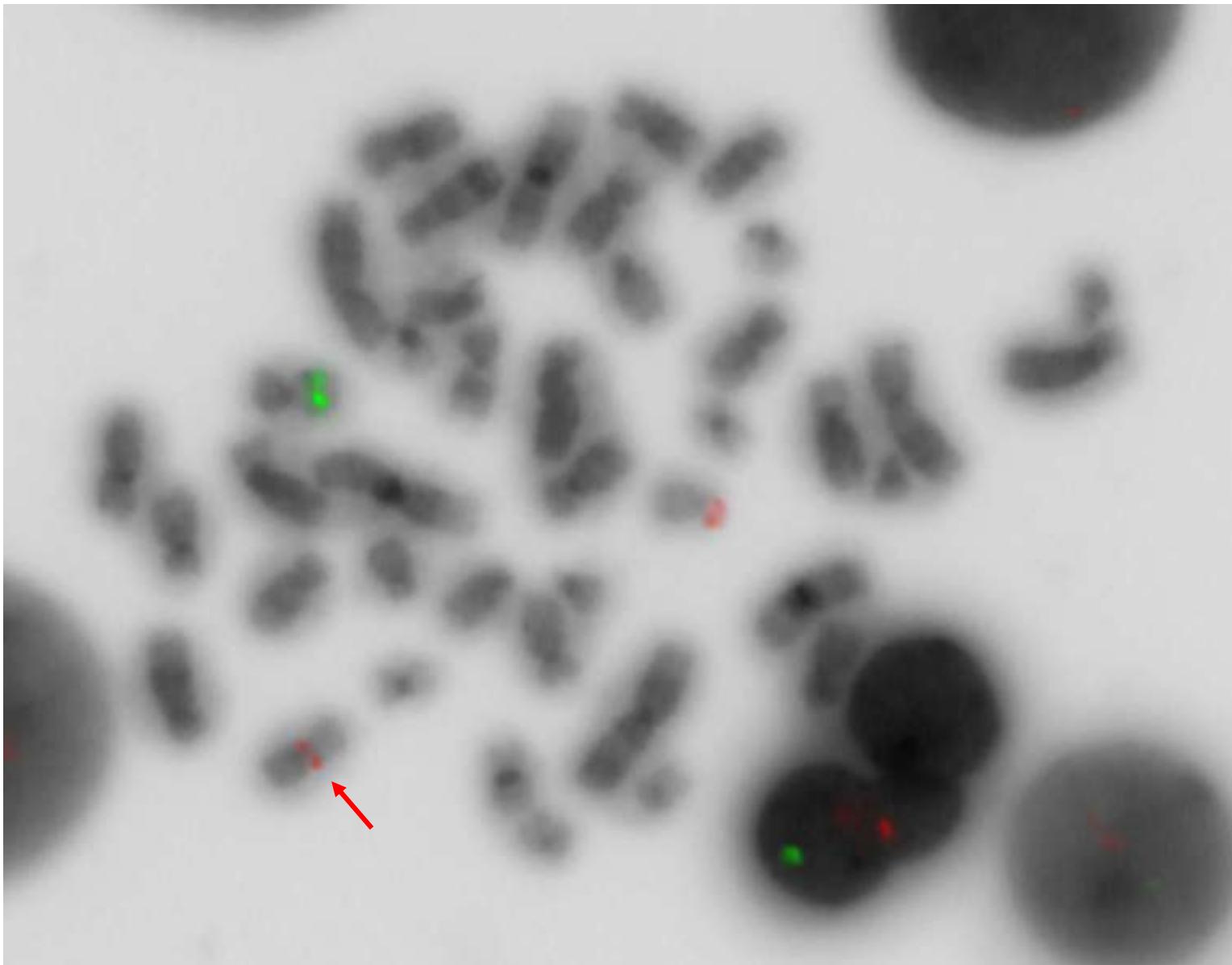


46,XX,der(12)t(12;13)(q24;q21),del(13)(q13),-18,+mar[5]

44,sl,der(X)t(X;8)(p11;?p11),der(5)t(5;13)(p15;q13),  
der(8)t(8;8)(p11;q23),-13,der(17)t(17;18)(p13;q11)[18]

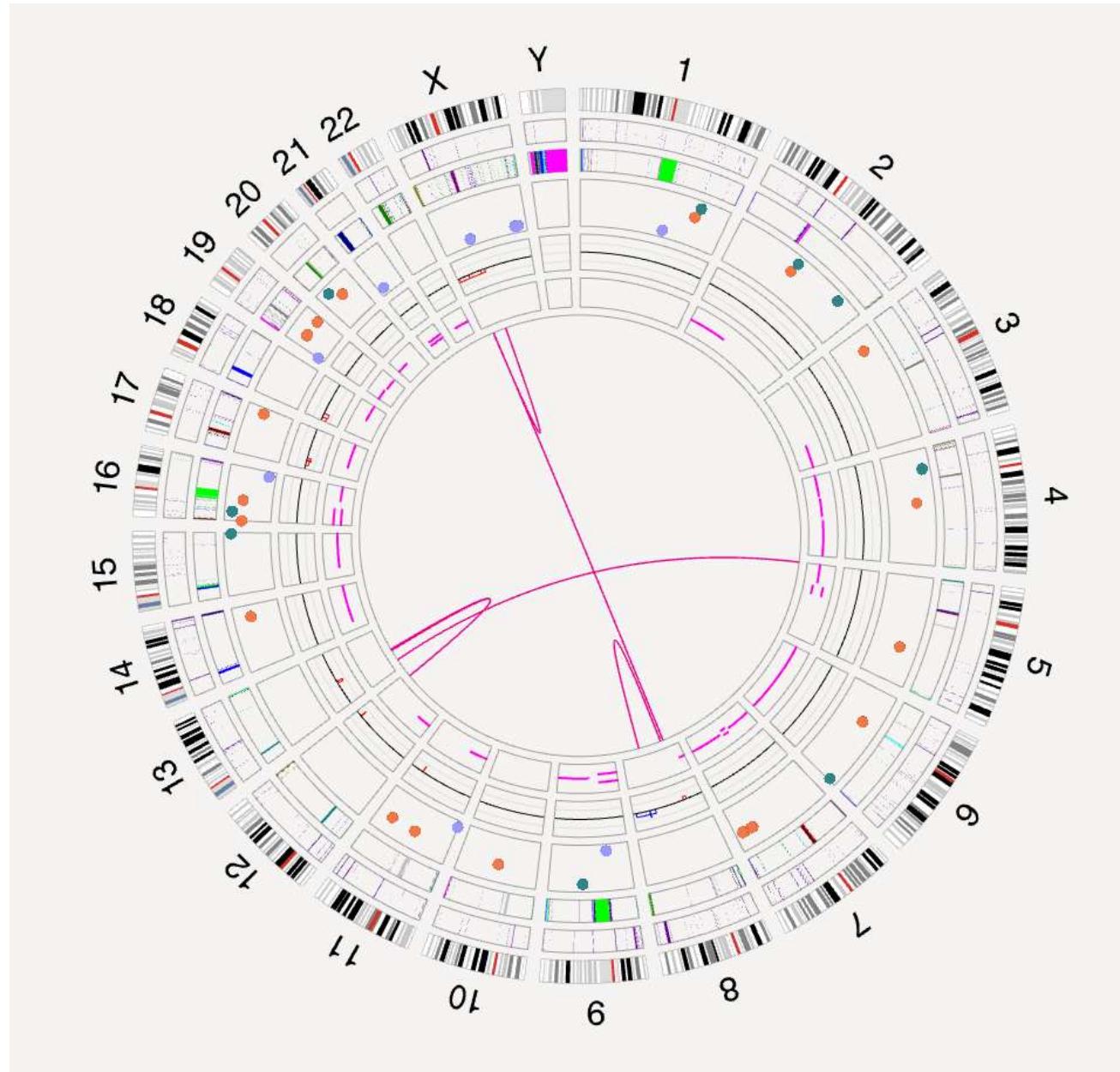
.ish der(X)(WCP8+,WCPX+)[2],der(5)(DLEU1+,LAMP1+)[2],  
der(8)(WCP8+,MYC++)[3],der(12)(D12Z3+,DLEU1-,LAMP1+)[2],  
der(17)(TP53+)[2],mar(WCPX-,WCP8+)[2]

.nuc ish(**ATMx1**,TP53x2)[183/200],  
(D12Z3x2,DLEU1x1,LAMP1x2)[172/200],(MYCx3)[117/200]

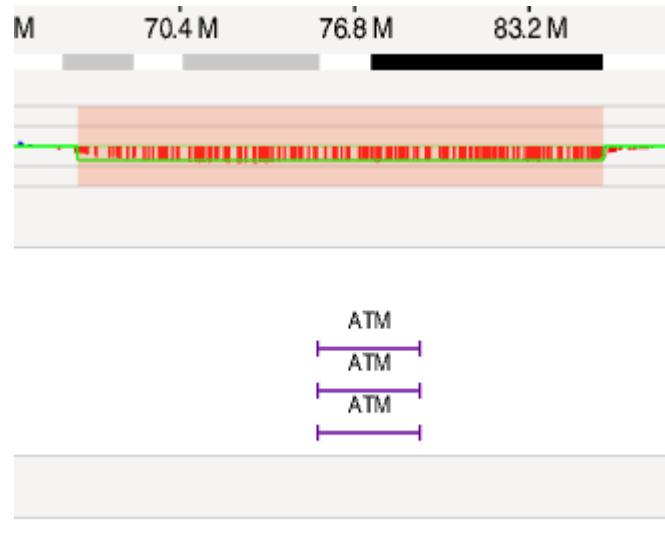


nuc ish(ATMx1,TP53x2)[183/200]

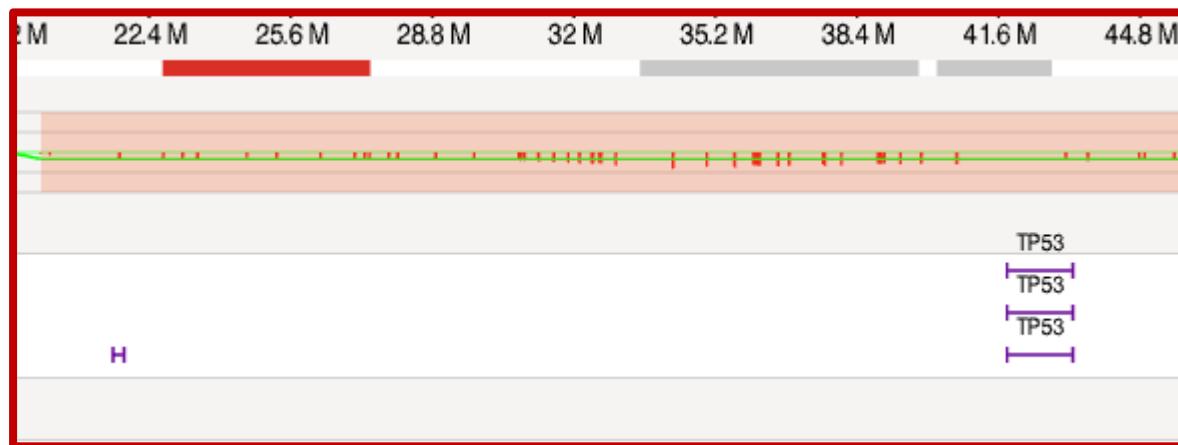
# OGM



# Délétion ciblée ATM

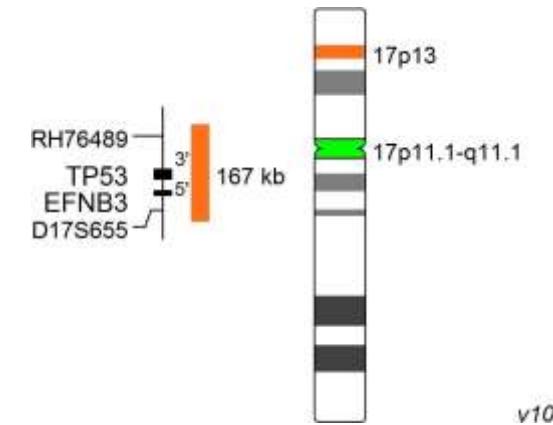
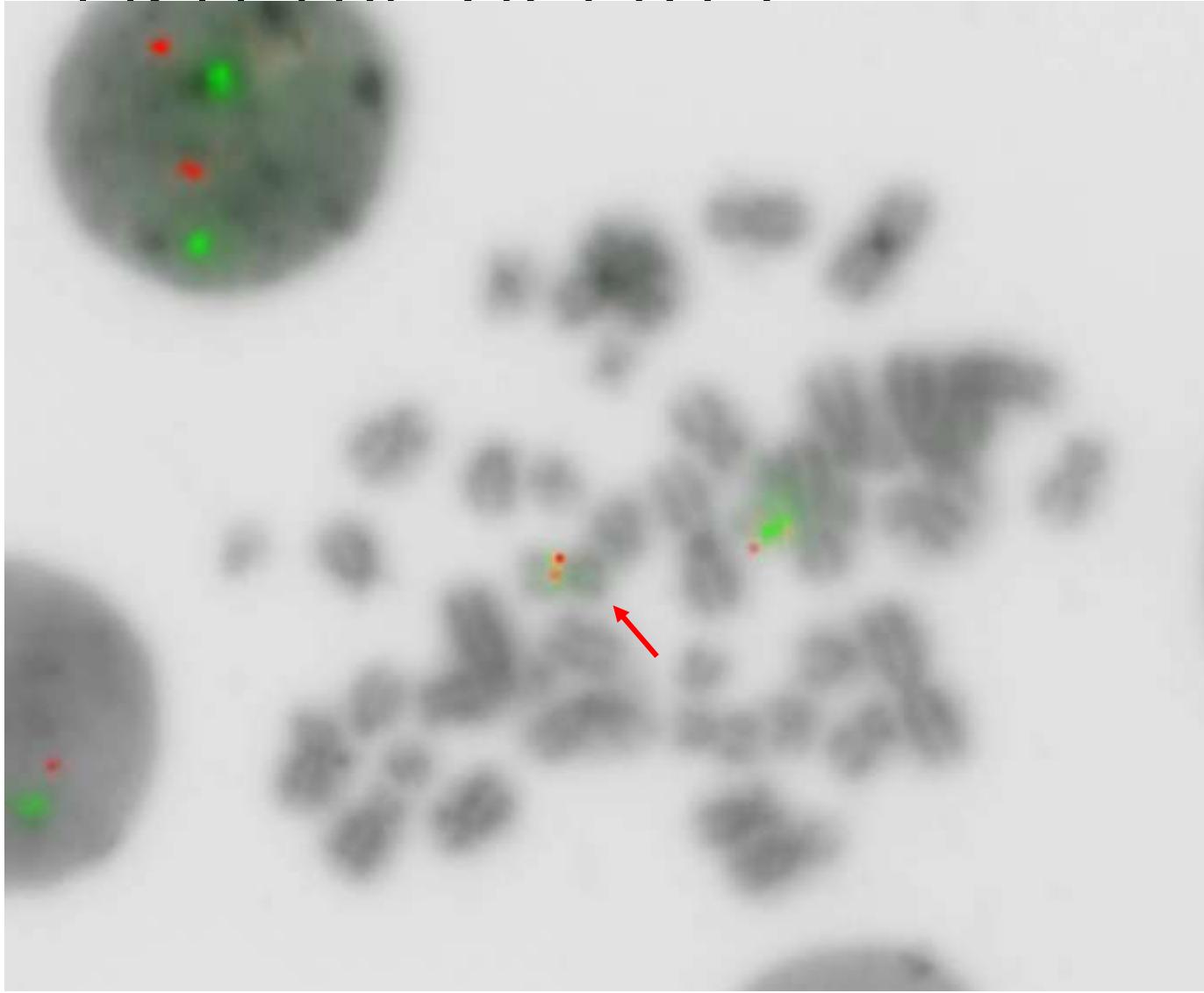


Size (bp)	Type	Fractional Copy Nu...	Copy Nu...	Confidence	VAF
751 923	loss	1,299	1	1,00	0,350



Size (bp)	Type	Fractional Copy Nu...	Copy Nu...
9 696 968	loss	1,666	2
1 330 160	loss	1,467	1
4 215 109	loss	1,594	2
Confidence	VAF	ISCN	
1,00	0,167	ogm[GRCh38] 17p13.1p11.2(72829...	
1,00	0,266	ogm[GRCh38] 17p11.2(16982013_...	
1,00	0,203	ogm[GRCh38] 17p11.2p11.1(18517...	

## FIGURE 2 / CEP17



# Biologie moléculaire

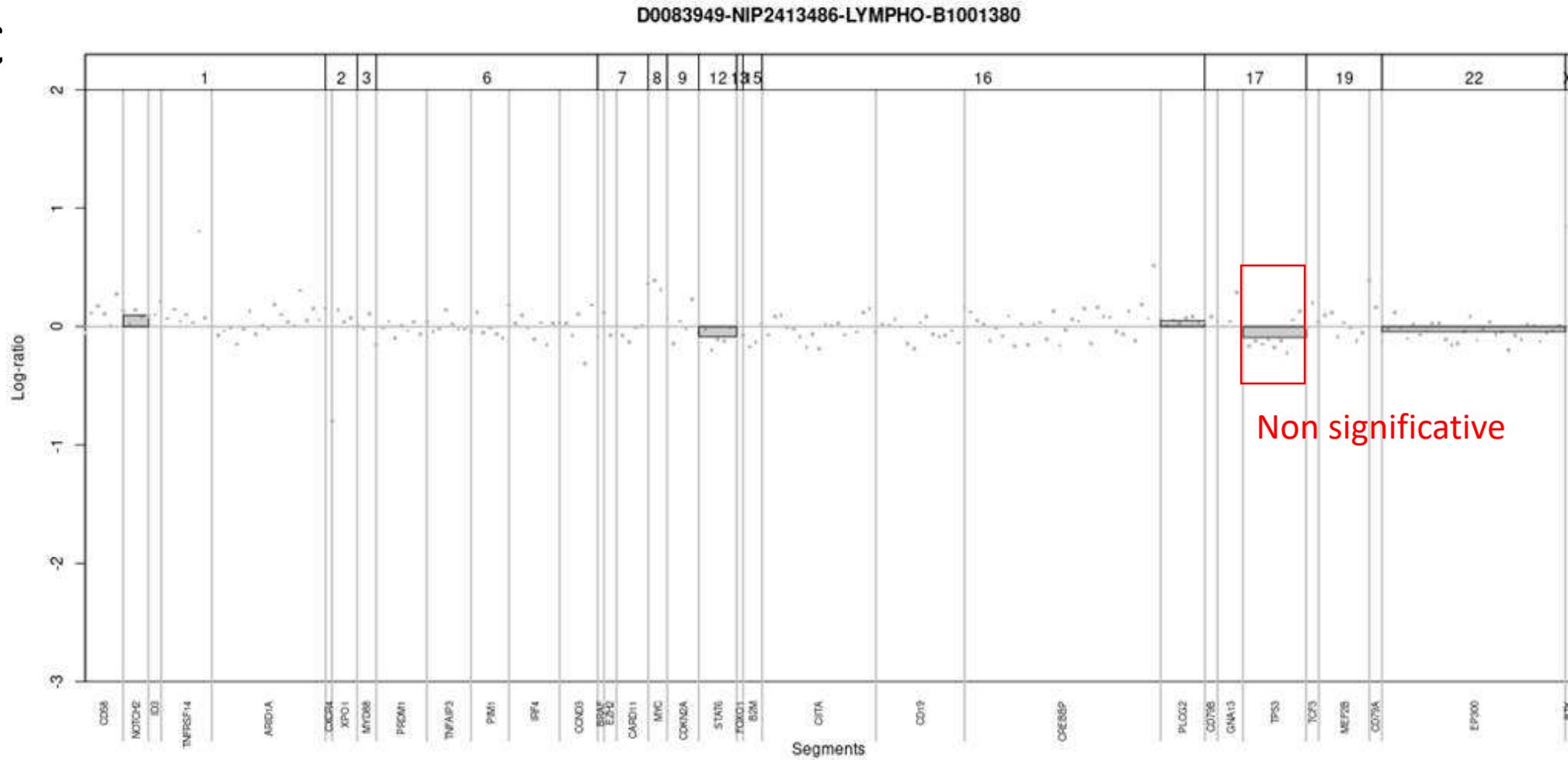
- NGS Avicenne panel LLC

*(ATM, BCL2 (exon2), BIRC3 (exons 7-9), BRAF (exon 15), BTK (exon 10-17), EGR2, FBXW7, IKZF3 (exon 5), MYD88 (exon 3-5), NFKBIE (exon 1-2), NOTCH1 (exon 34, 3 UTR), SF3B1 (exons 12-18), TP53, POT1, PLCG2 (exons 20, 24, 27, 30, 32), RPS15 (exon4), XPO1 (exon15))*

- ATM : c.6831\_6833delAAT:p.Gln2277\_Ile2278delinsHis 46%
- ATM : c.9116C>T:p.Ala3039Val
- Pas de mutation de TP53

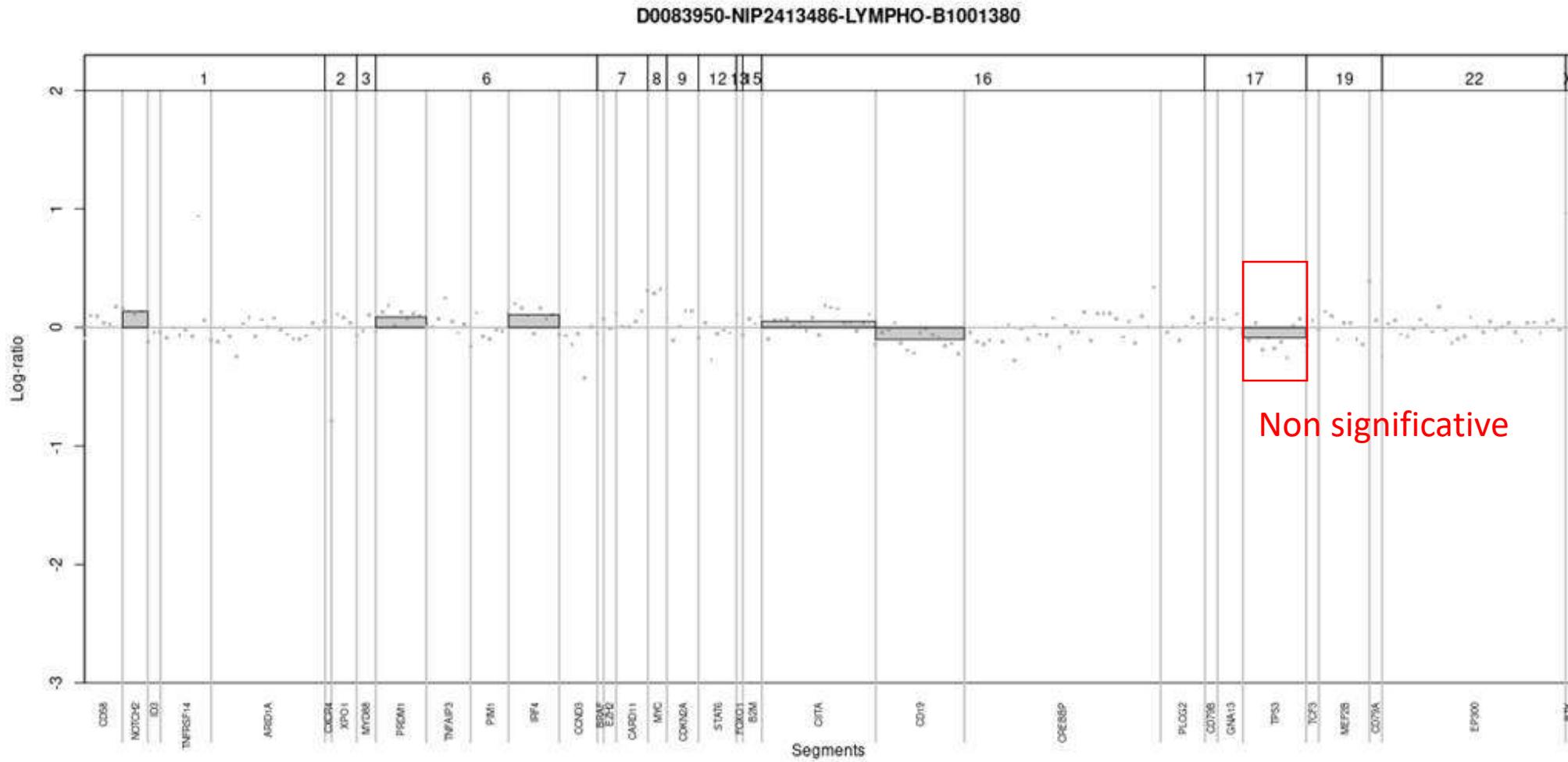
# NGS avec CNV Rouen (Culot de CGN post

C



# NGS avec CNV Rouen (ADN sang total sans

C



# Discordances FISH/OGM

- **7 cas « en faveur FISH »**

- 3 délétions *TP53* sous-clonales, à la limite du seuil en FISH
- 1 délétion 13q (19% des noyaux)
- 3 délétions 13q bi-alléliques dans un sous-clone

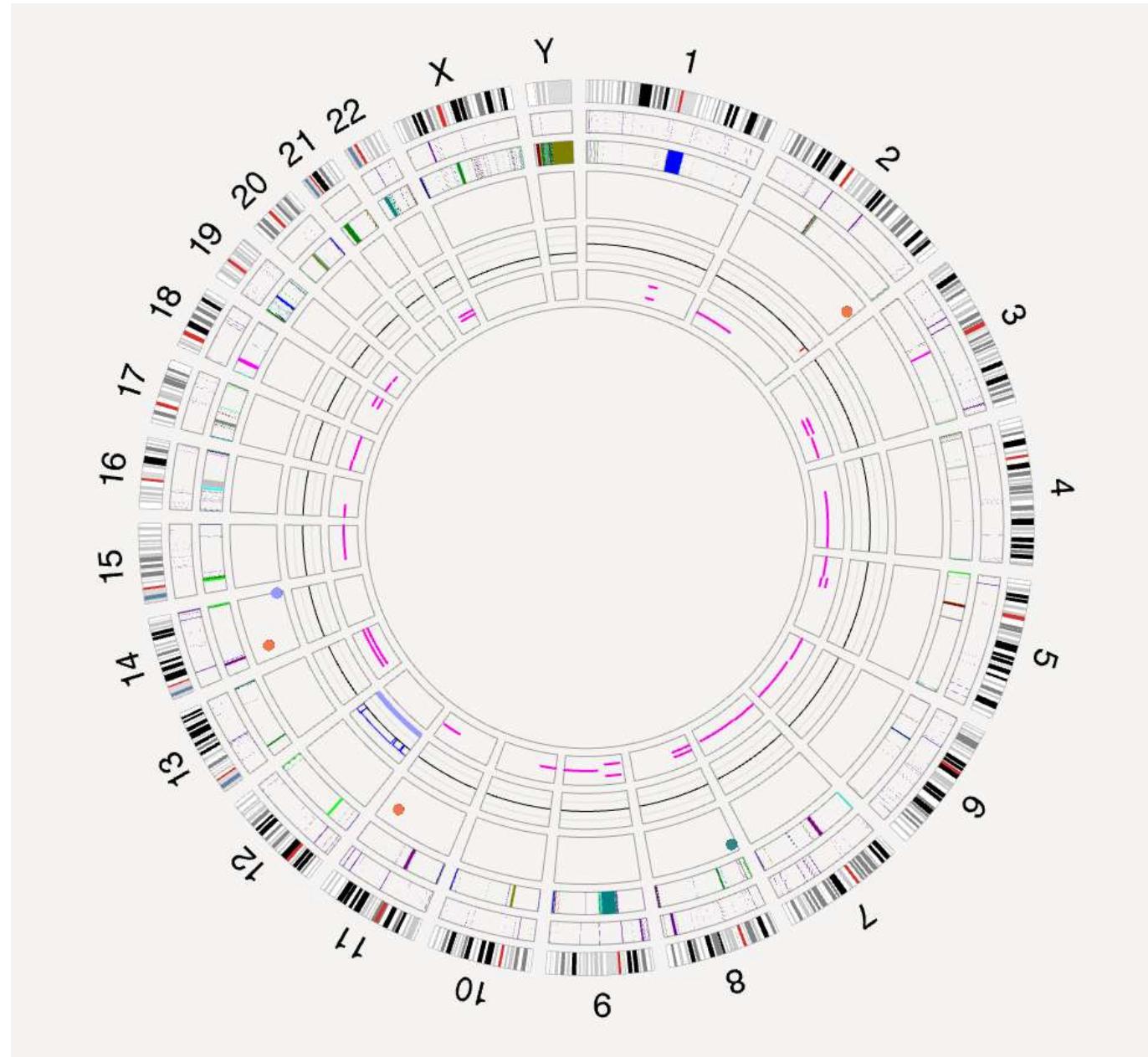
- **3 cas « en faveur OGM ?»**

- Délétion de *TP53* vue en OGM, non vue en FISH
- **Délétion partielle d'*ATM***
- Délétion 13q bi-allélique

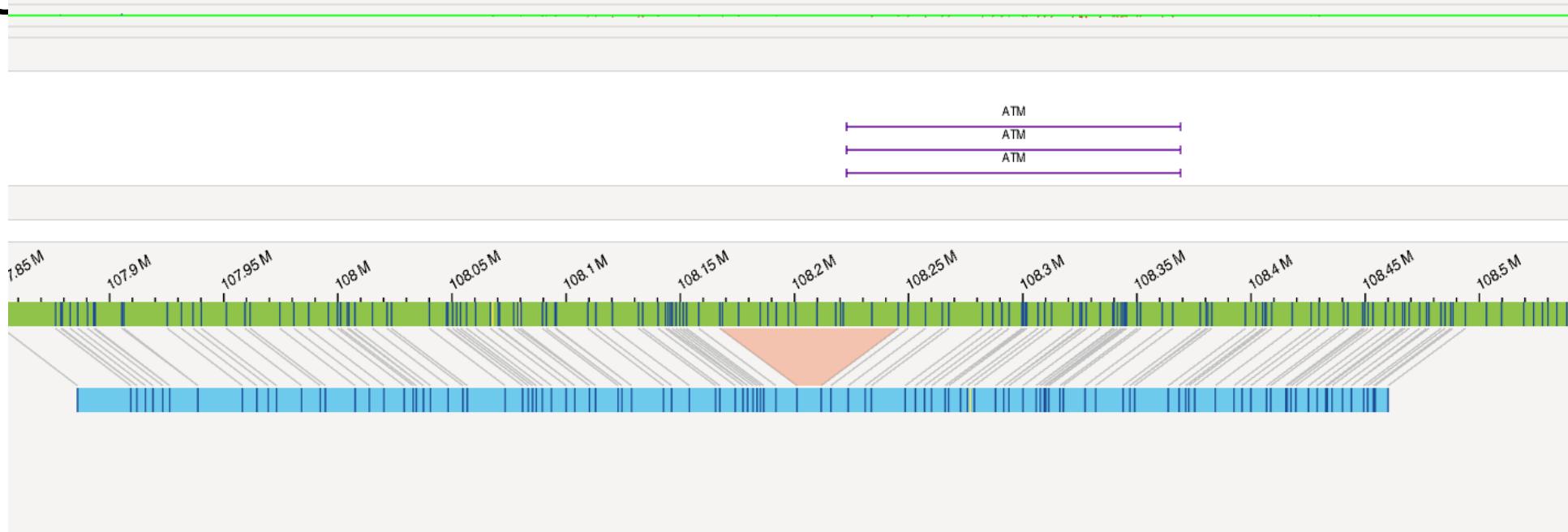
# Caryotype + FISH

- Caryotype : 47,XY,+12[10]/46,XY[14]
- FISH :  
nuc ish(ATM,TP53)x2[200],(D12Z3x3,DLEU1x2,LAMP1x2)[163/200]

# OGM



# OGM



Annotation	Match	CNV Annotation		Feature											
		Type	RefconfigID1	RefconfigID2	RefStartPos...	RefEndPos ...	Size (bp)	Zygosity	Confide...	SmapId	VAF				
	✓	deletion	11	11	108 167 308	108 245 511	67 608	heterozygous	0,99	1701	0,060				

# Biologie moléculaire

- NGS Avicenne panel LLC

*(ATM, BCL2 (exon2), BIRC3 (exons 7-9), BRAF (exon 15), BTK (exon 10-17), EGR2, FBXW7, IKZF3 (exon 5), MYD88 (exon 3-5), NFKBIE (exon 1-2), NOTCH1 (exon 34, 3 UTR), SF3B1 (exons 12-18), TP53, POT1, PLCG2 (exons 20, 24, 27, 30, 32), RPS15 (exon4), XPO1 (exon15))*

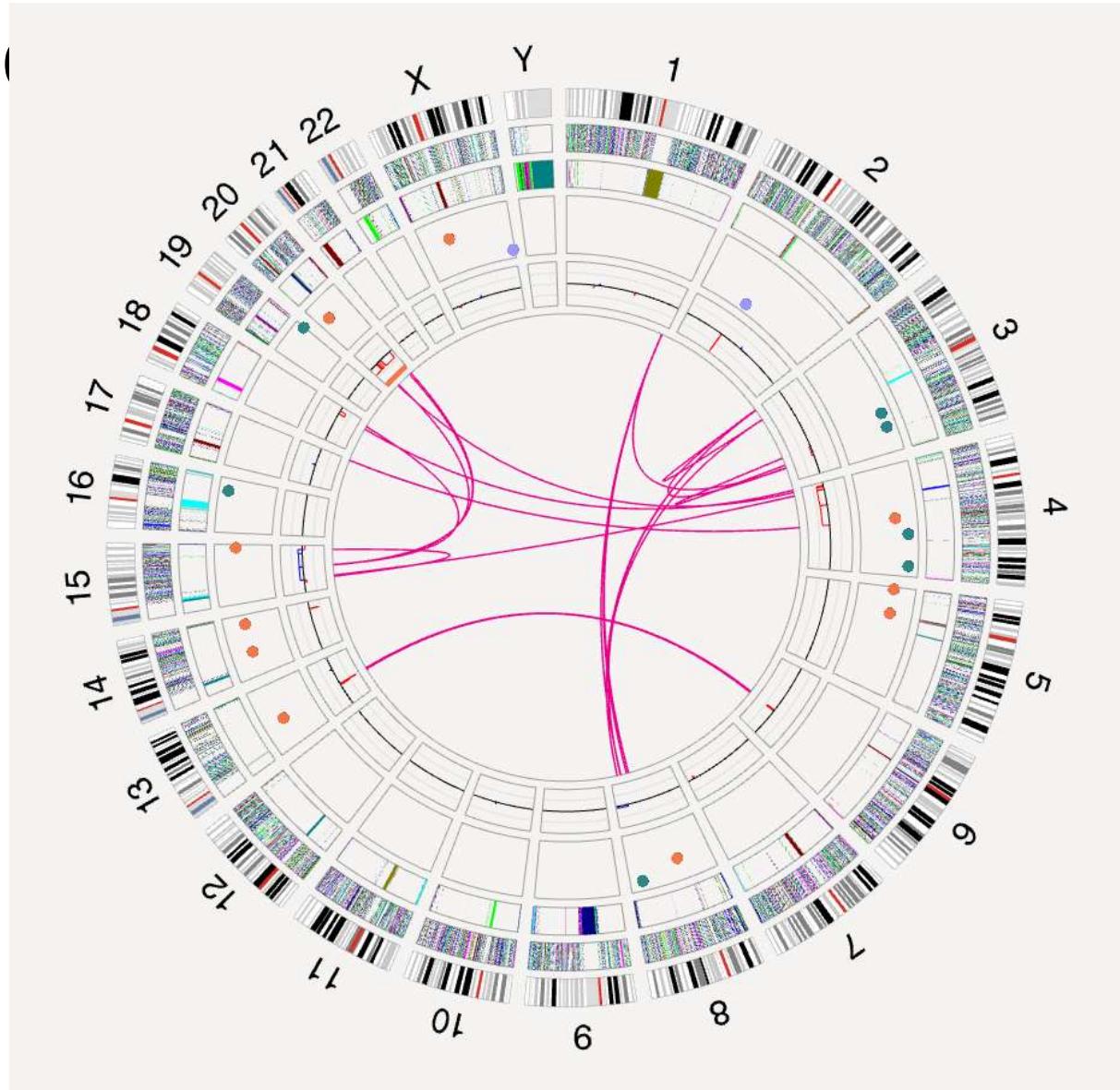
- NOTCH1 : c.7541\_7542delCT. p.Pro2514ArgfsTer4 38%
- ATM : c.6112C>A. p.His2038Asn 5%

# Discordances caryotype / OGM

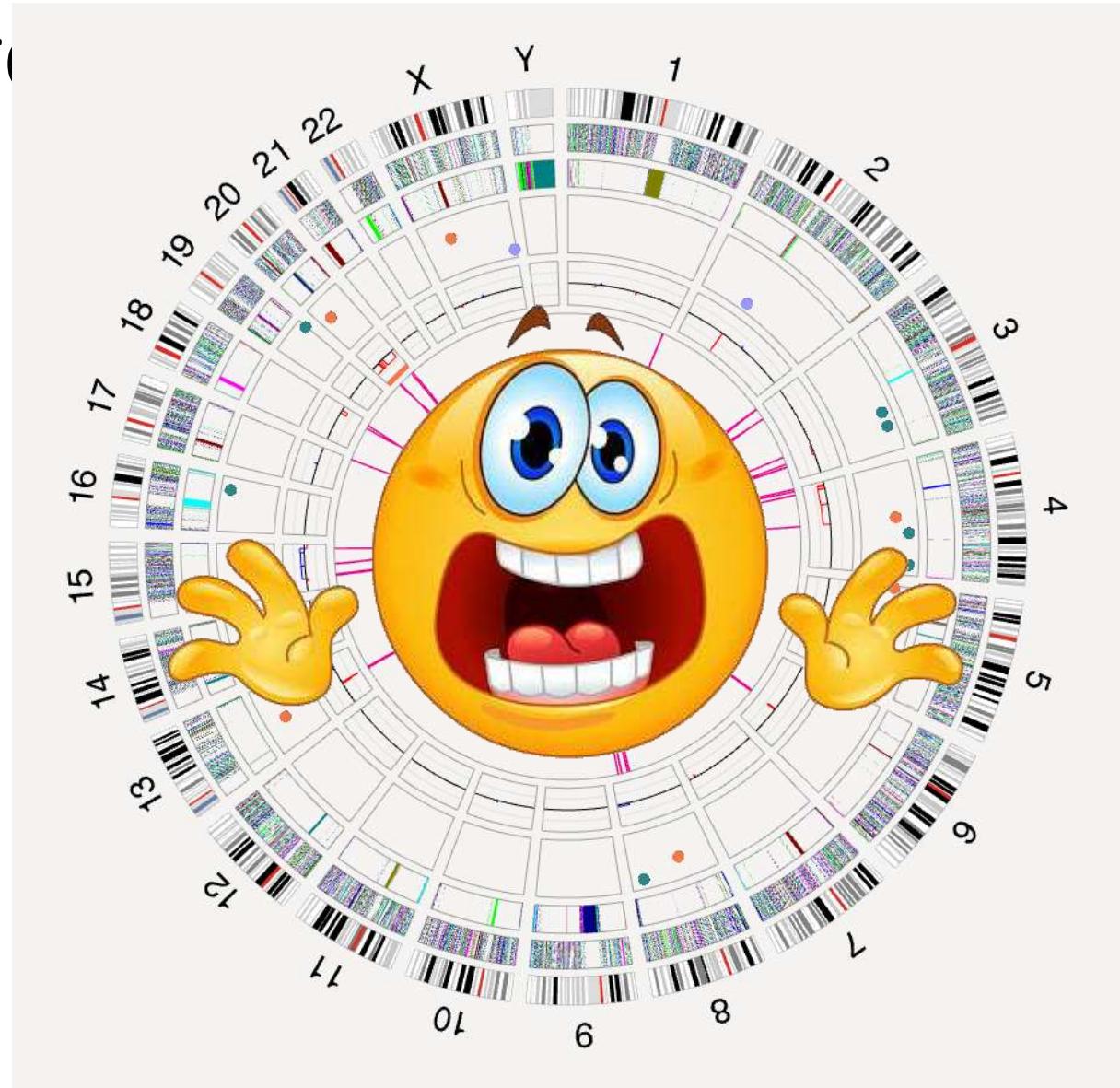
## • 11 cas « en faveur OGM »

- 1 délétion 6p22 de 11Mb (VAF 0,35), théoriquement visible mais qualité médiocre
- 1 délétion 13q14q21 de 9,8 Mb (VAF 0,4), théoriquement visible mais mauvaise qualité +++ (mais rattrapée par la FISH)
- t(3;13)(p13;q14.3) non retrouvée (VAF 0,23)
- 5 anomalies sous-clonales en OGM
- 1 t(X;4) déséquilibrée, très terminale, difficilement visible au caryotype (confirmée en FISH a posteriori)
- **1 cas complexe +++ (cf ci-après)**

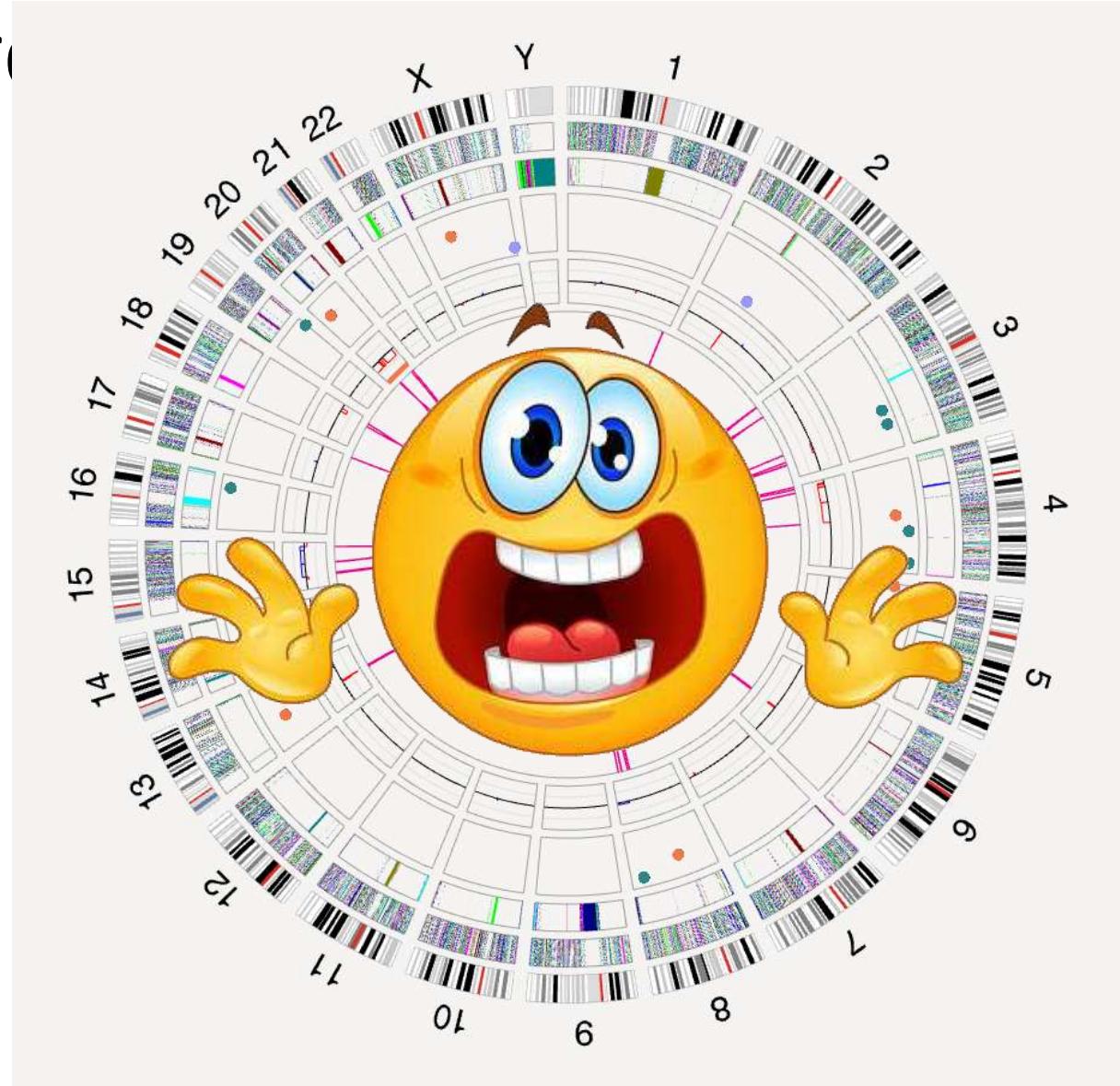
# Cas hyper



Cas hyper



Cas hyper



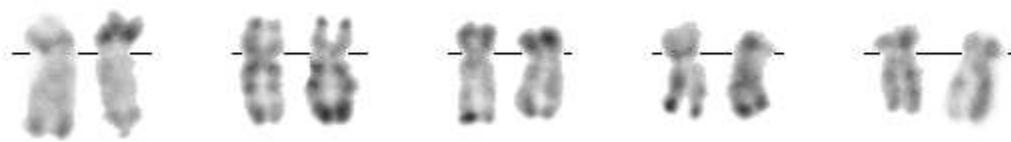
**HELP !**  
**CARYOTYPE ?**

# Caryotype



1 2 3 4 5

44,XX,-4,-15,der(17)t(4;17)(q1?2;q25),ins(18;15)(q22;q12q26),  
-20[6]



6 7 8 9 10



11 12 13 14 15



16 17 18 19 20



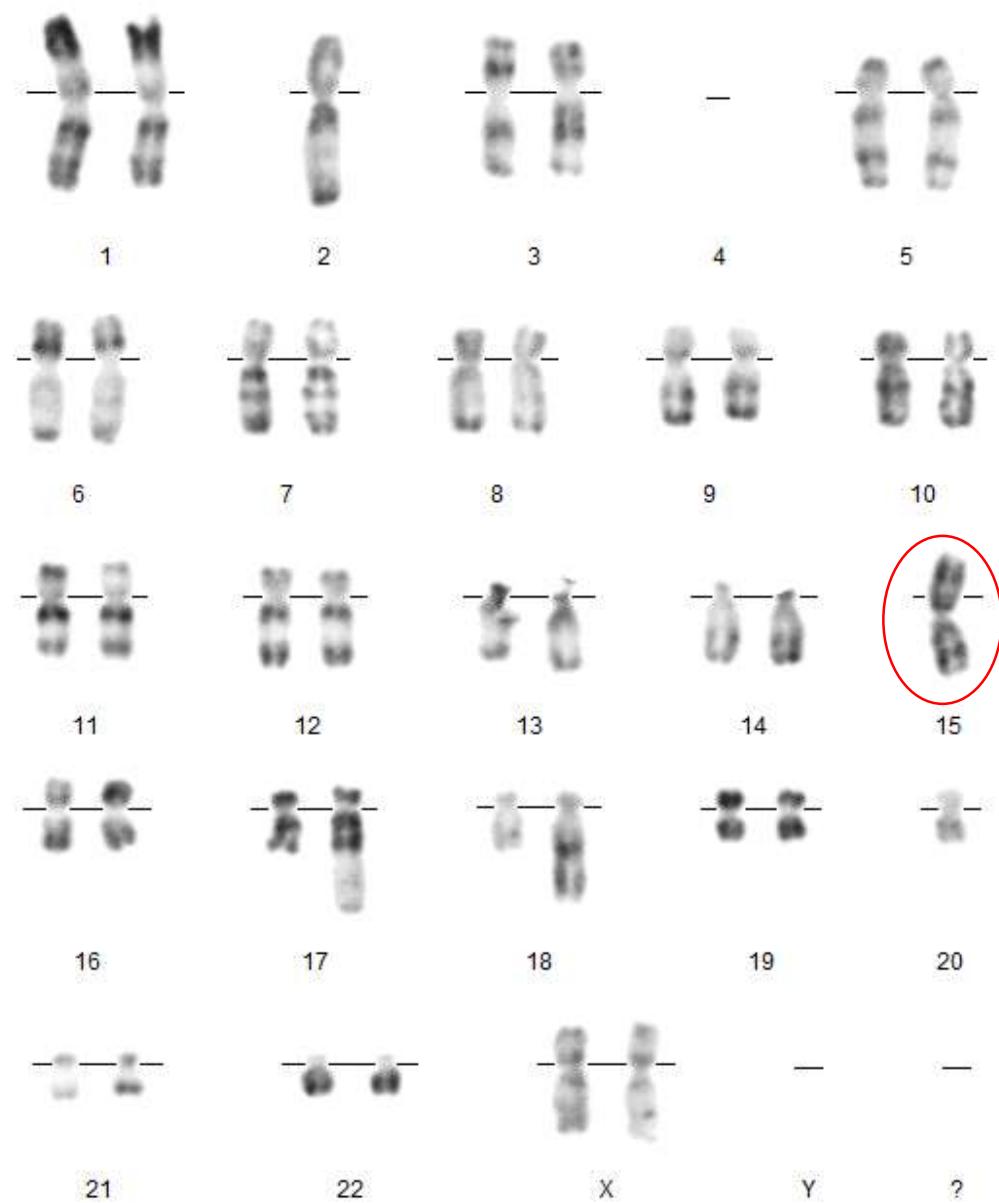
21 22 X Y ?

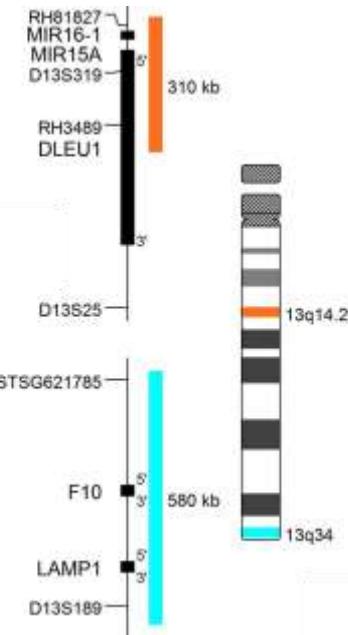
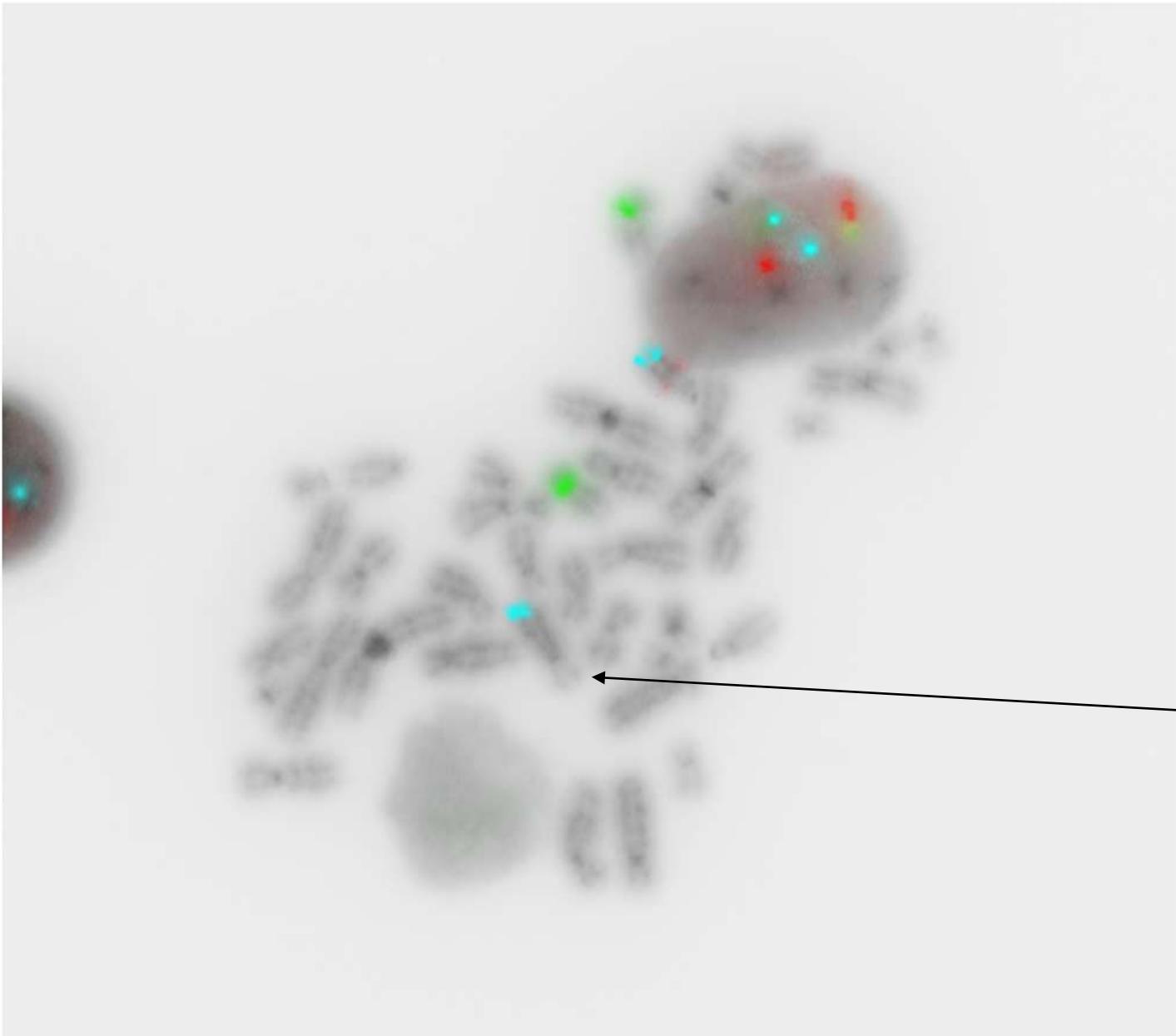
# Cas hypercomplexe : Car

44,sl,i(15)(q10)[3]/46,XX[13]

.ish i(15)(WCP15+)[2],der(17)(TP53+)[2],  
ins(18;15)(WCP18+,BCL2+,WCP15+,WCP18+)[3]

nuc ish(ATM,TP53)x2[200],  
(D12Z3x2,DLEU1x1dim,LAMP1x2)[228/300],(BCL2x2)[200]





Perte du locus 13q14 (DLEU1)  
Localisation du signal télomérique  
sur un grand chromosome

# Cas hypercomplexe : conclusion caryotype + FISH

Caryotype hypodiploïde très complexe associant dans 6 mitoses :

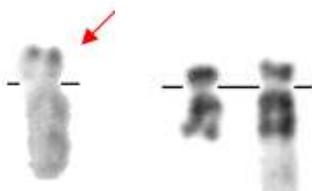
- La perte d'un chr4 et d'un chr15
- Une translocation déséquilibrée entre les bras longs d'un chr4 et d'un chr17
- Une insertion d'une partie du bras long du chr15 dans le bras long d'un chr18
- Evolution dans un sous-clone (3 mitoses) présentant en plus un isochromosome 15q

Perte d'un signal du locus 13q14 (DLEU1) associée à une diminution de l'intensité du signal résiduel dans environ 76% des noyaux analysés. L'analyse métaphasique de la sonde a montré la délocalisation du signal 13q34 (LAMP1) sur un autre chr que le chr13, non identifié en FISH.

Absence de délétion significative des loci 11q22 (ATM) et 17p13 (TP53) dans les noyaux analysés.

Absence de réarrangement du gène BCL2 détecté dans les noyaux analysés.

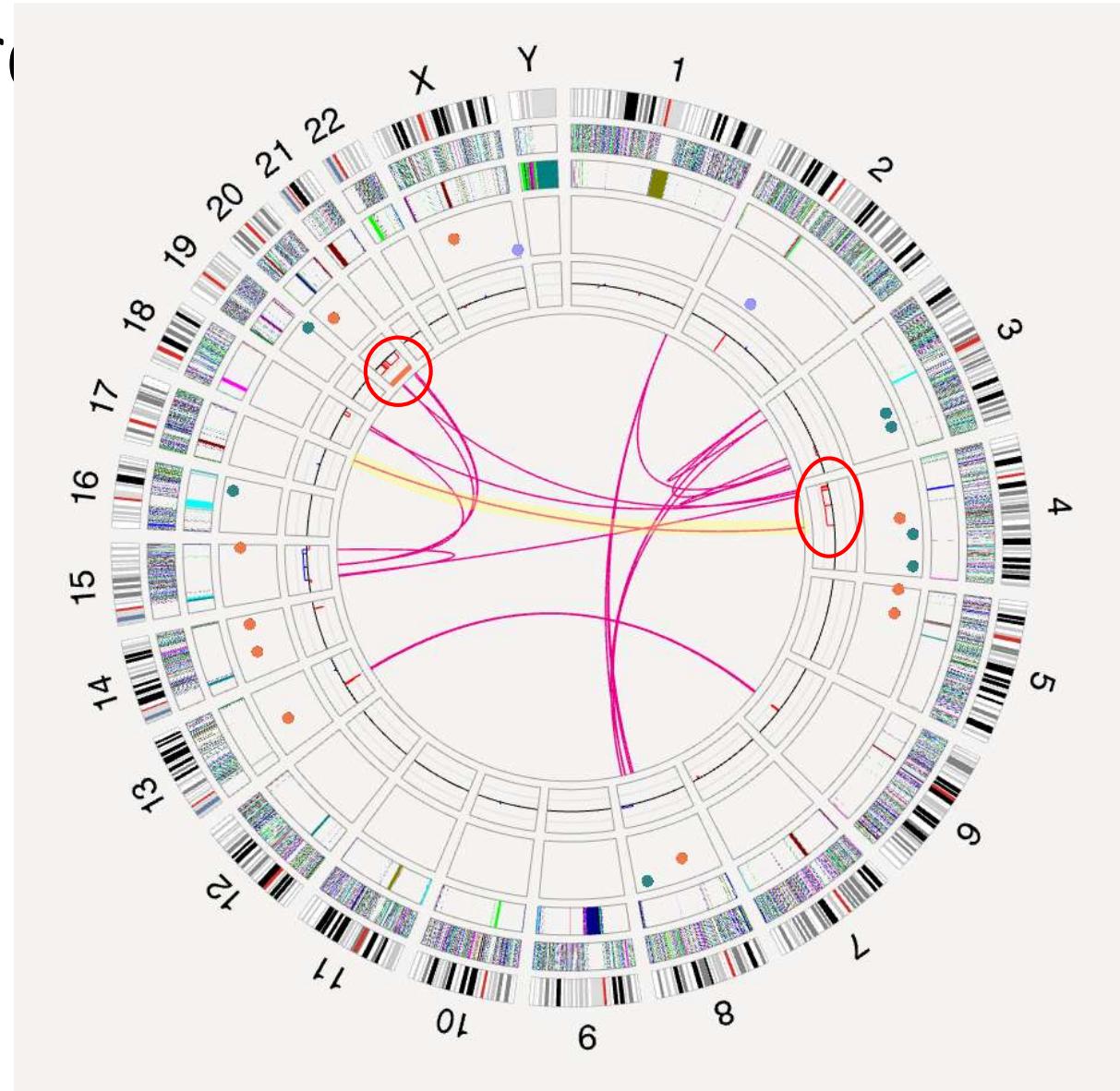
# Cas hyper



4 17



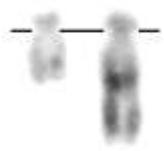
20



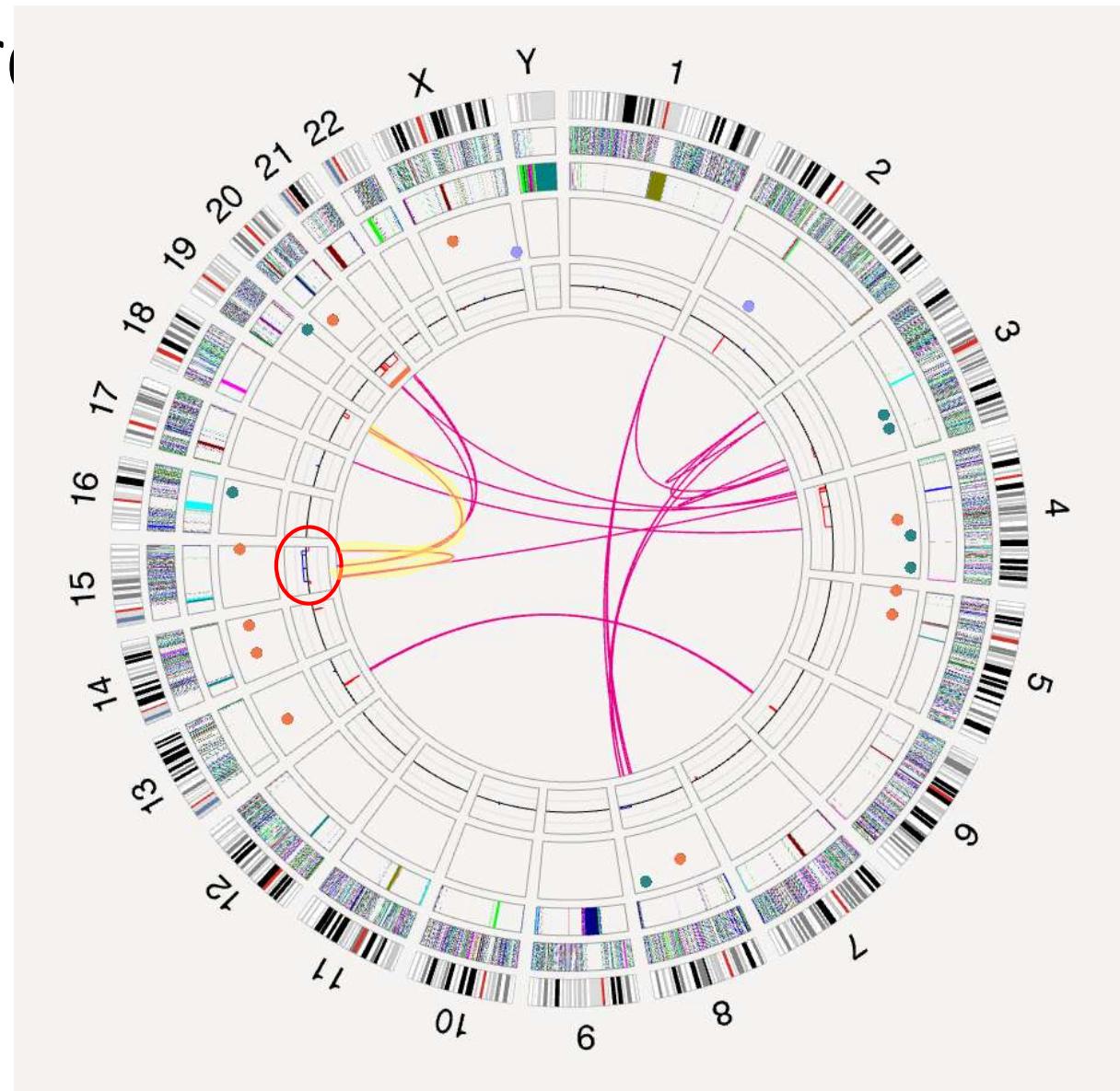
# Cas hyper



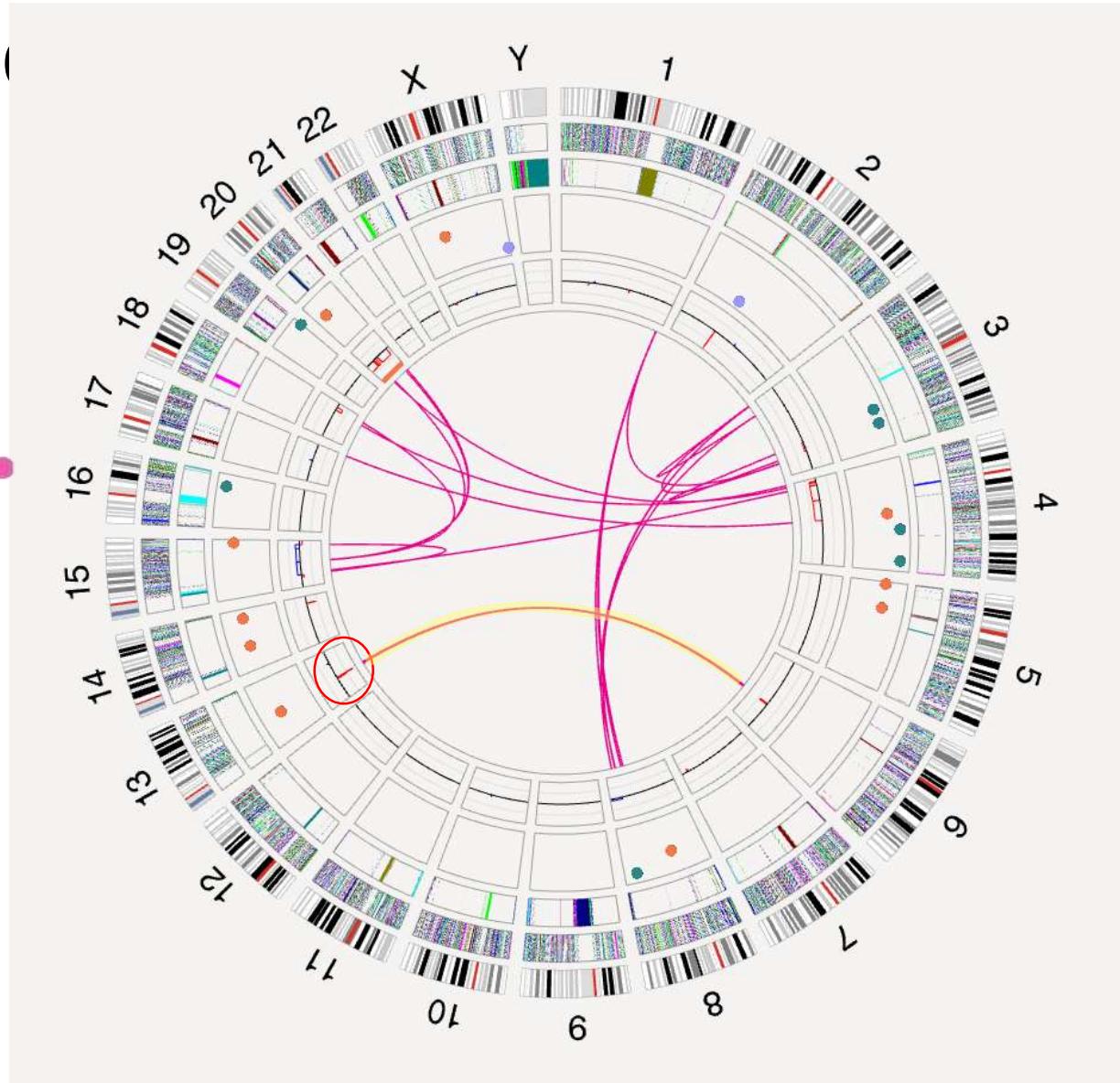
15



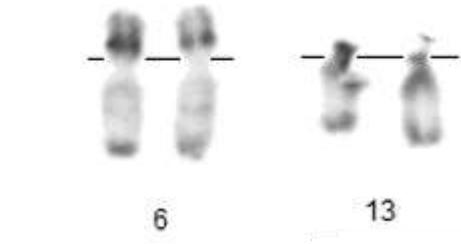
18



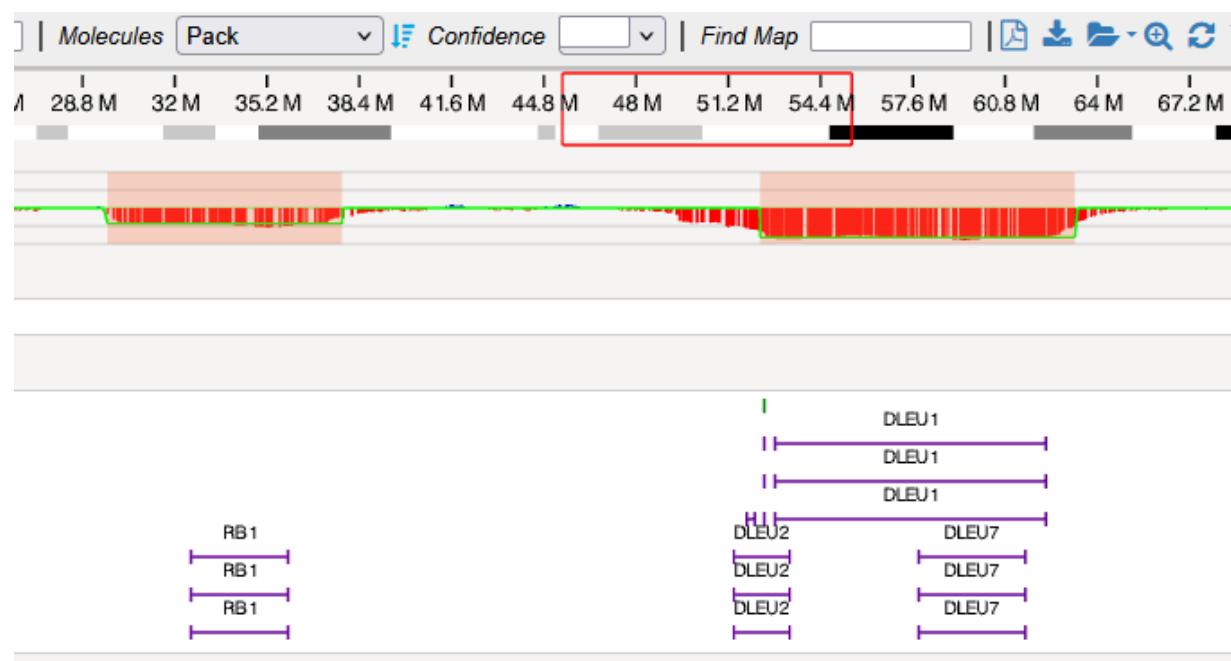
# Cas hyper



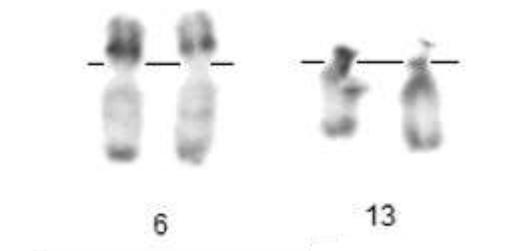
**t(6;13) !**



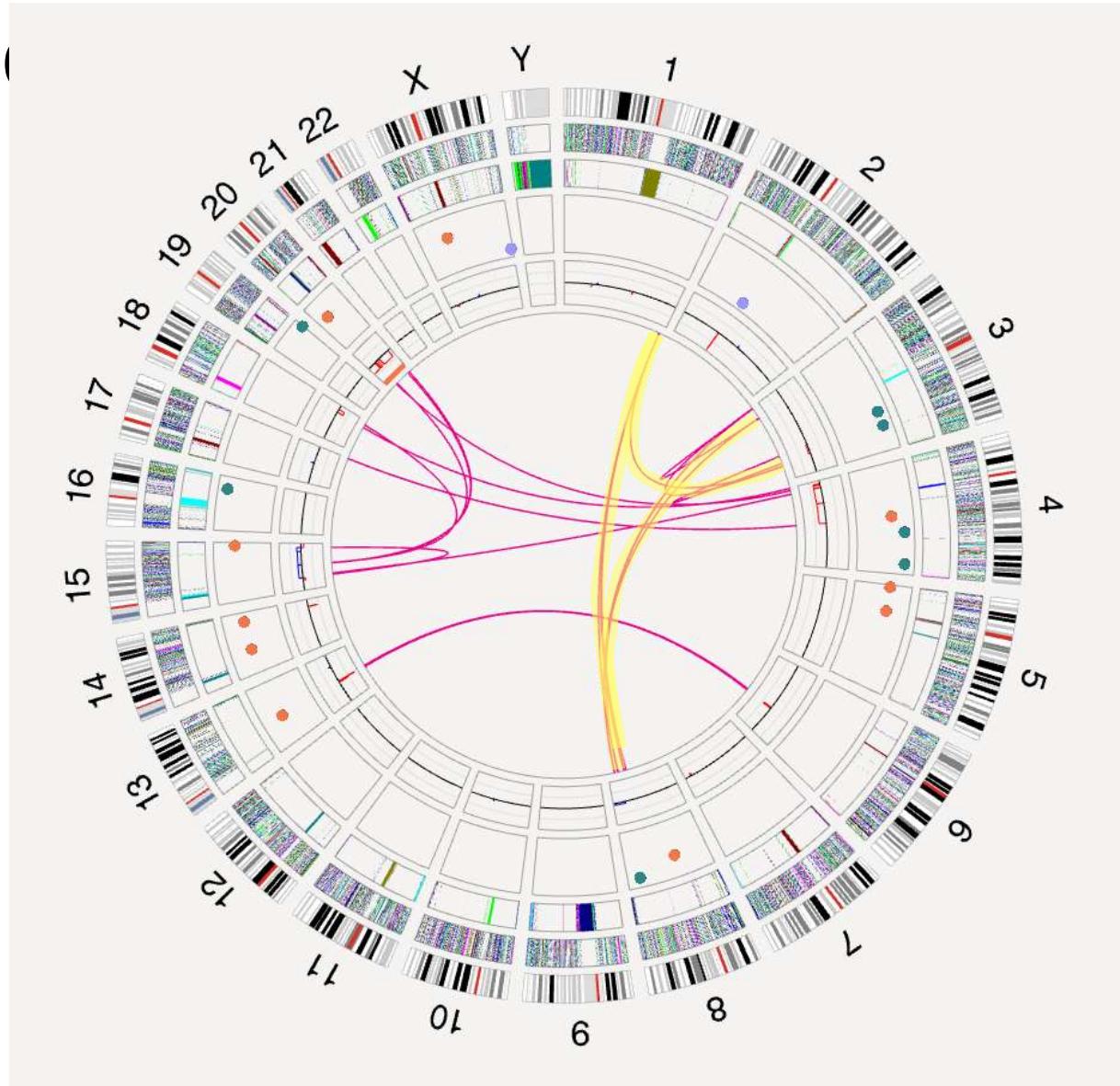
# Cas hypercomplexe : OGM



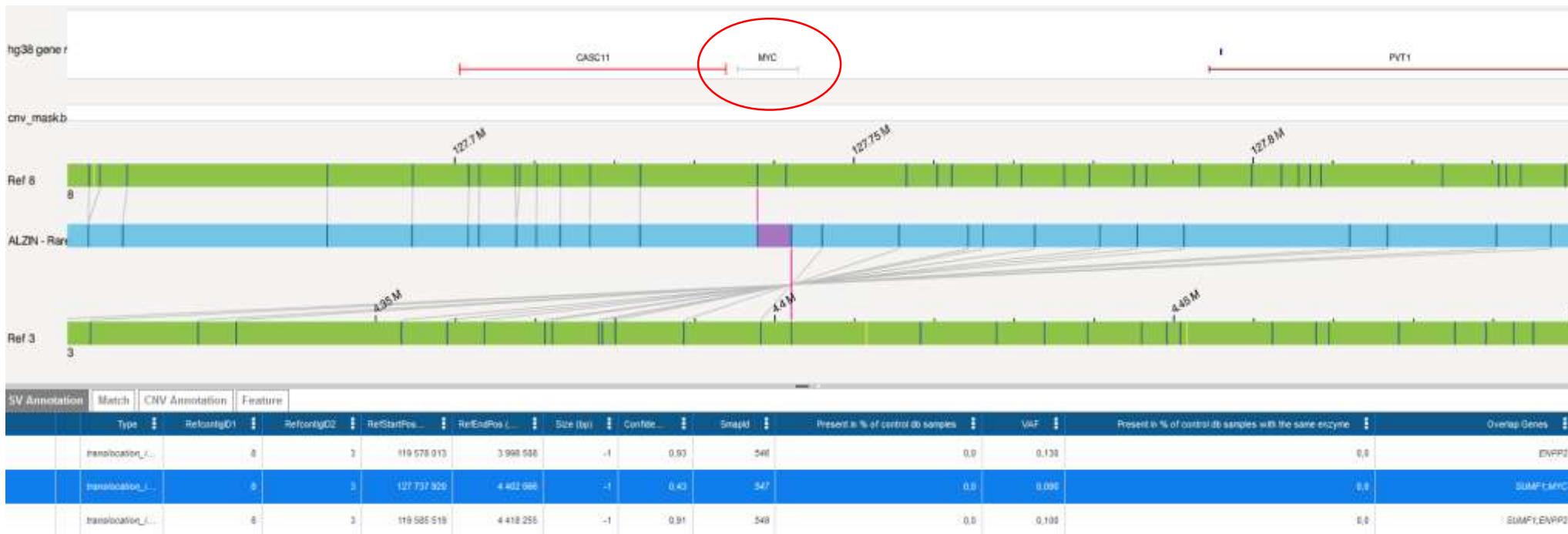
**t(6;13) !**



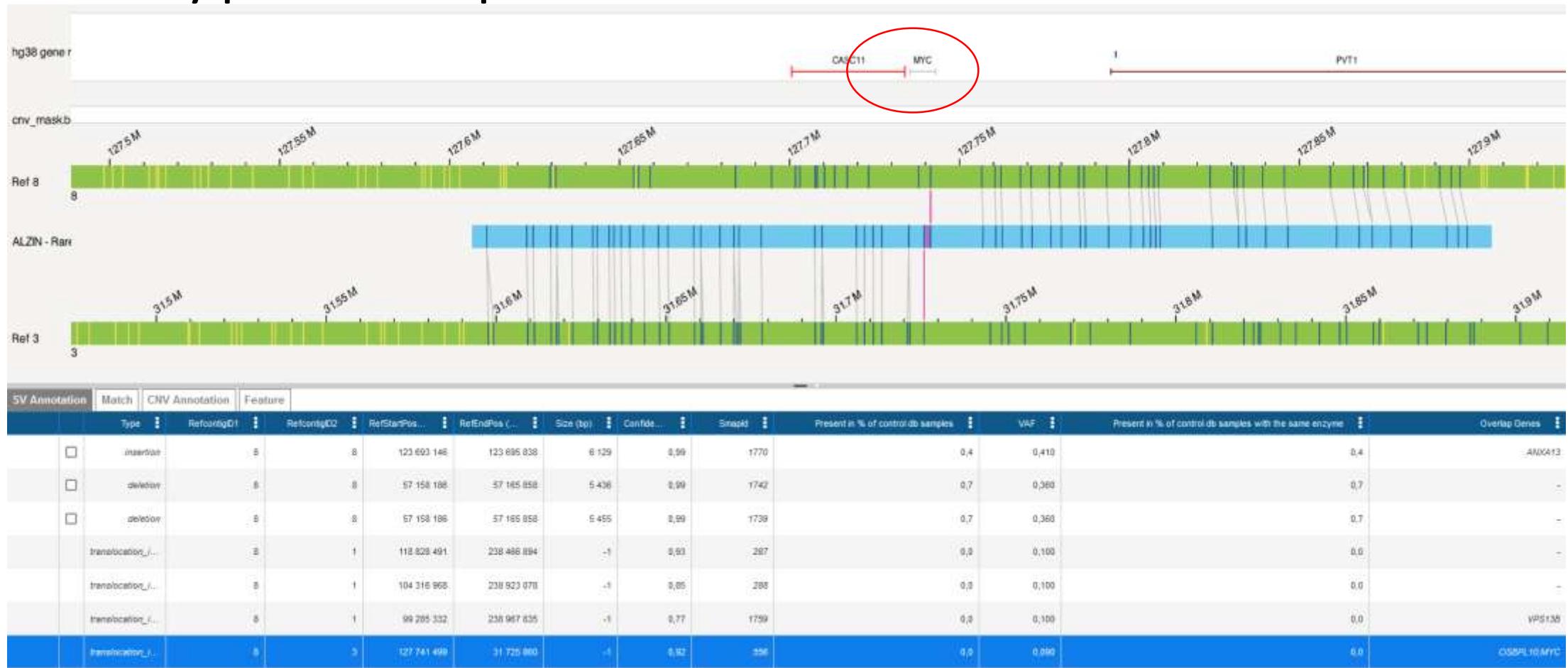
Cas hyper



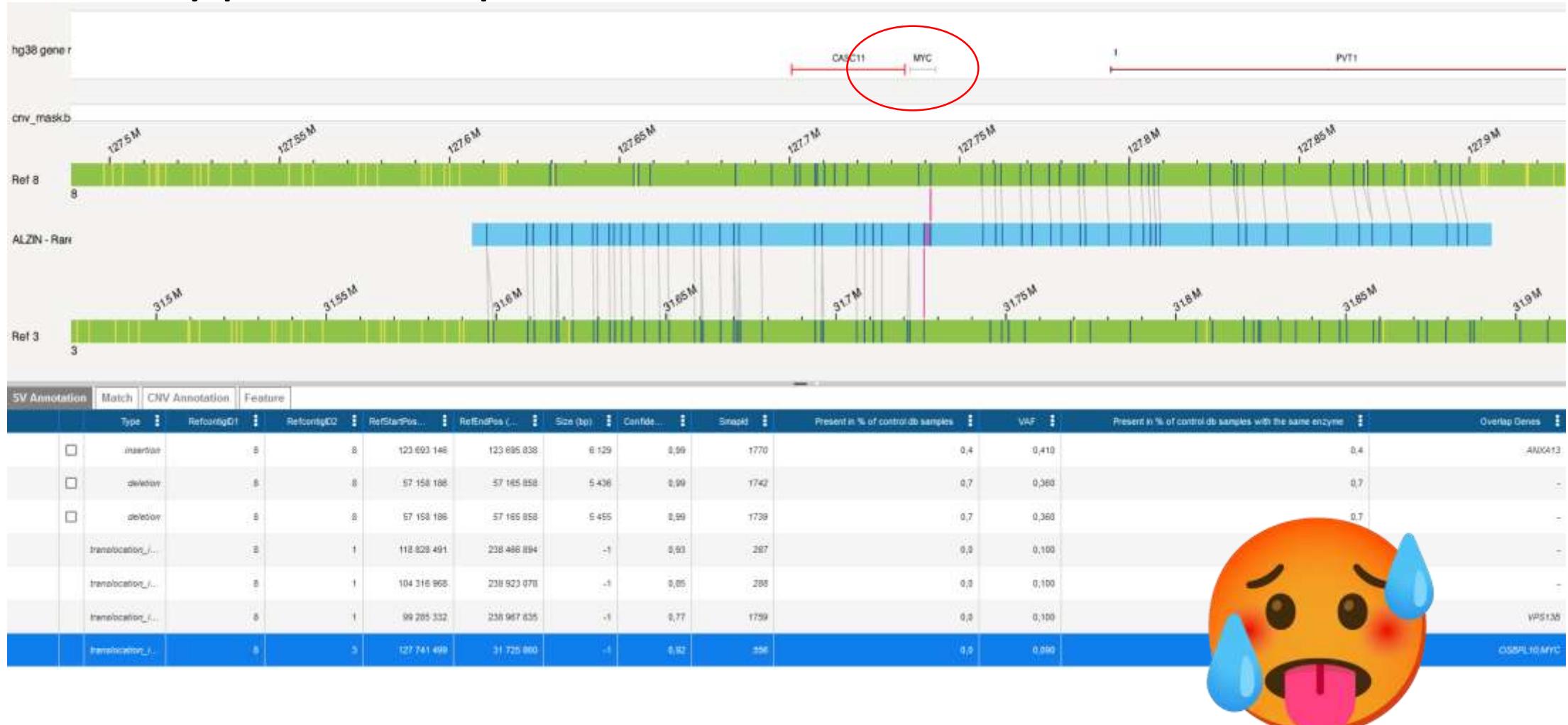
# Cas hypercomplexe : OGM

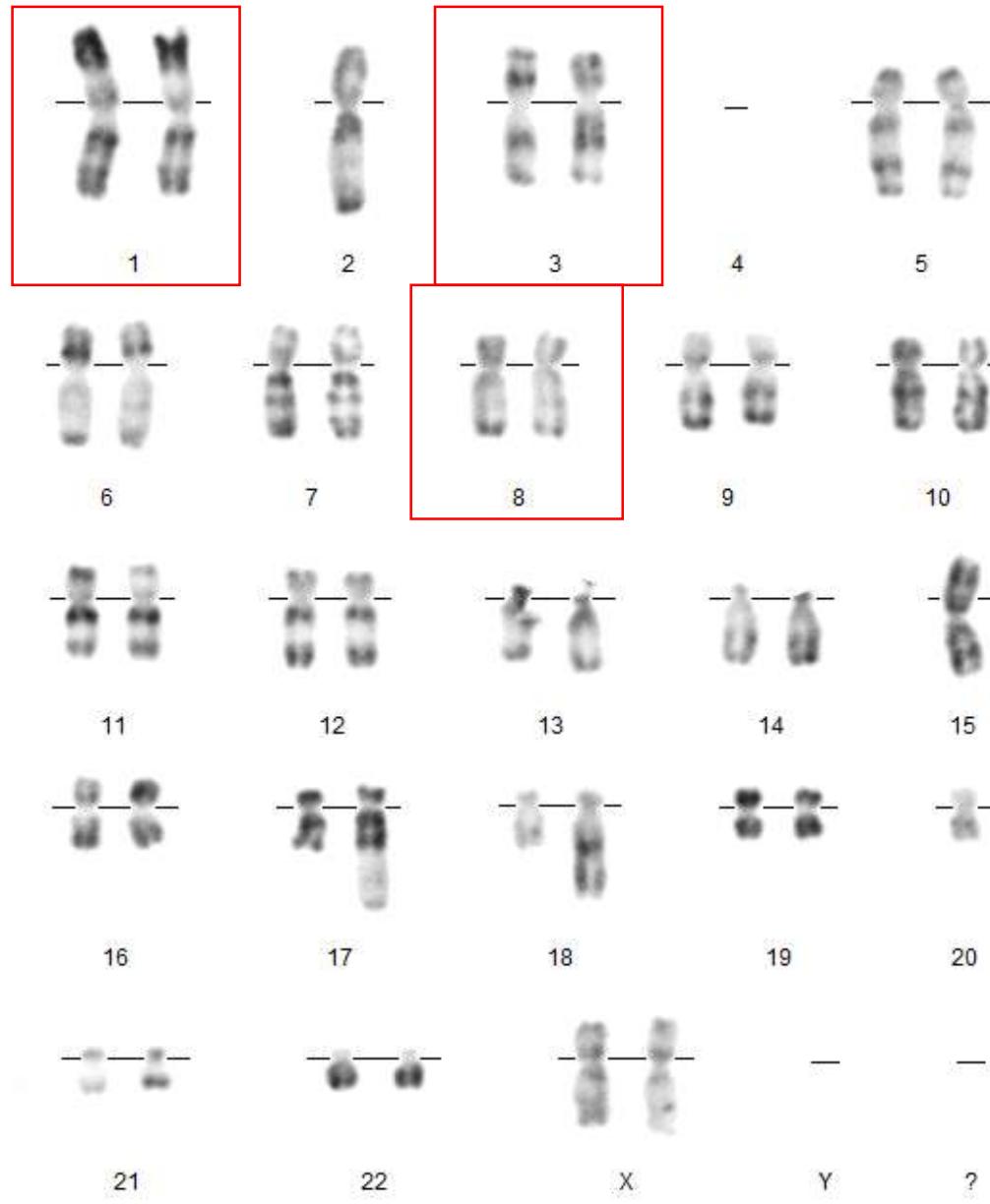


# Cas hypercomplexe : OGM

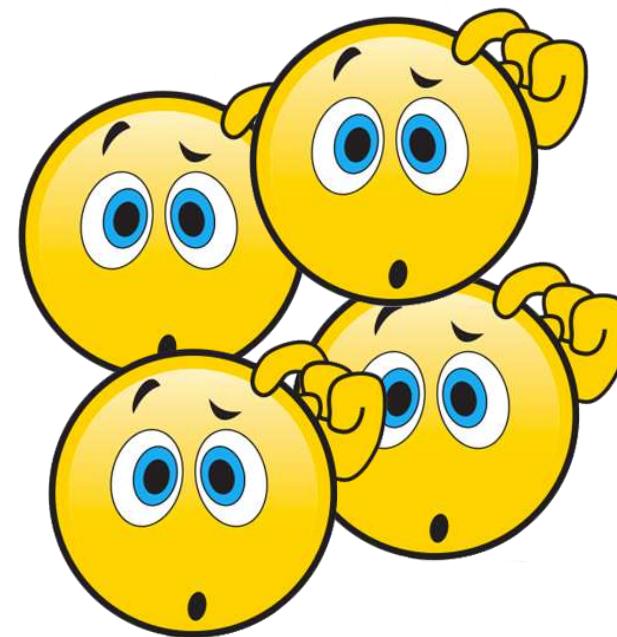


# Cas hypercomplexe : OGM



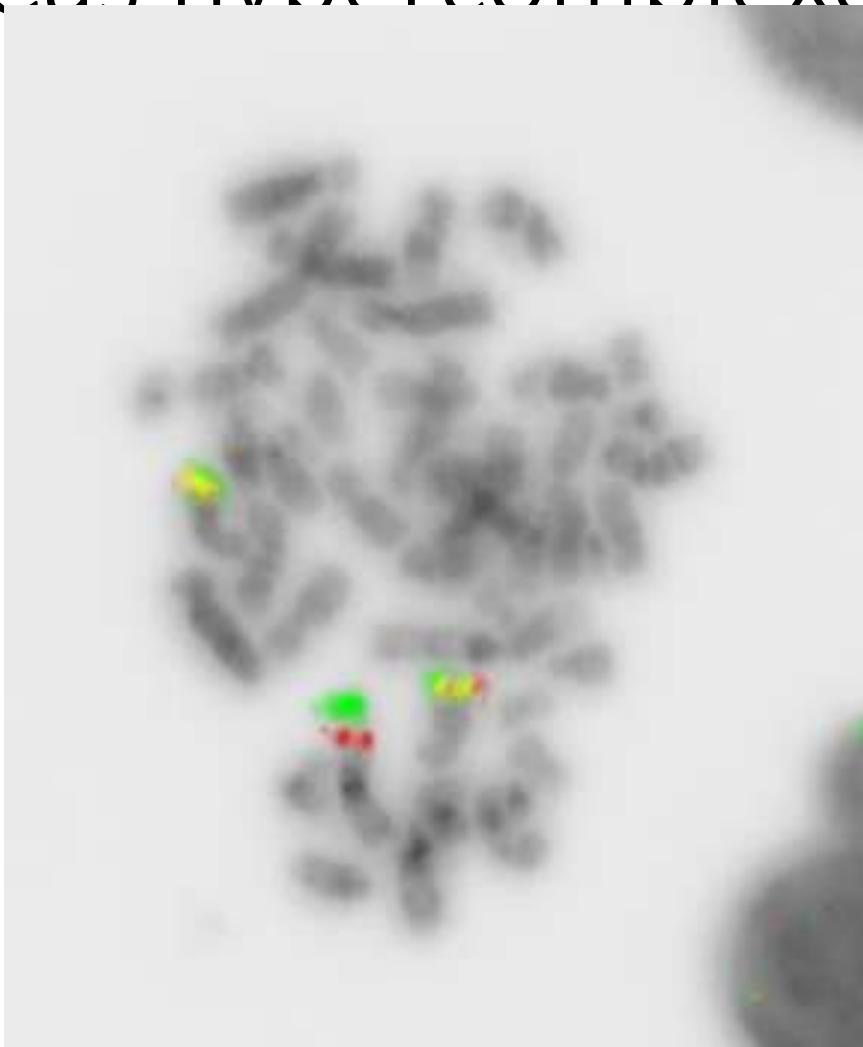


# : Caryotype



# FISH MYC!

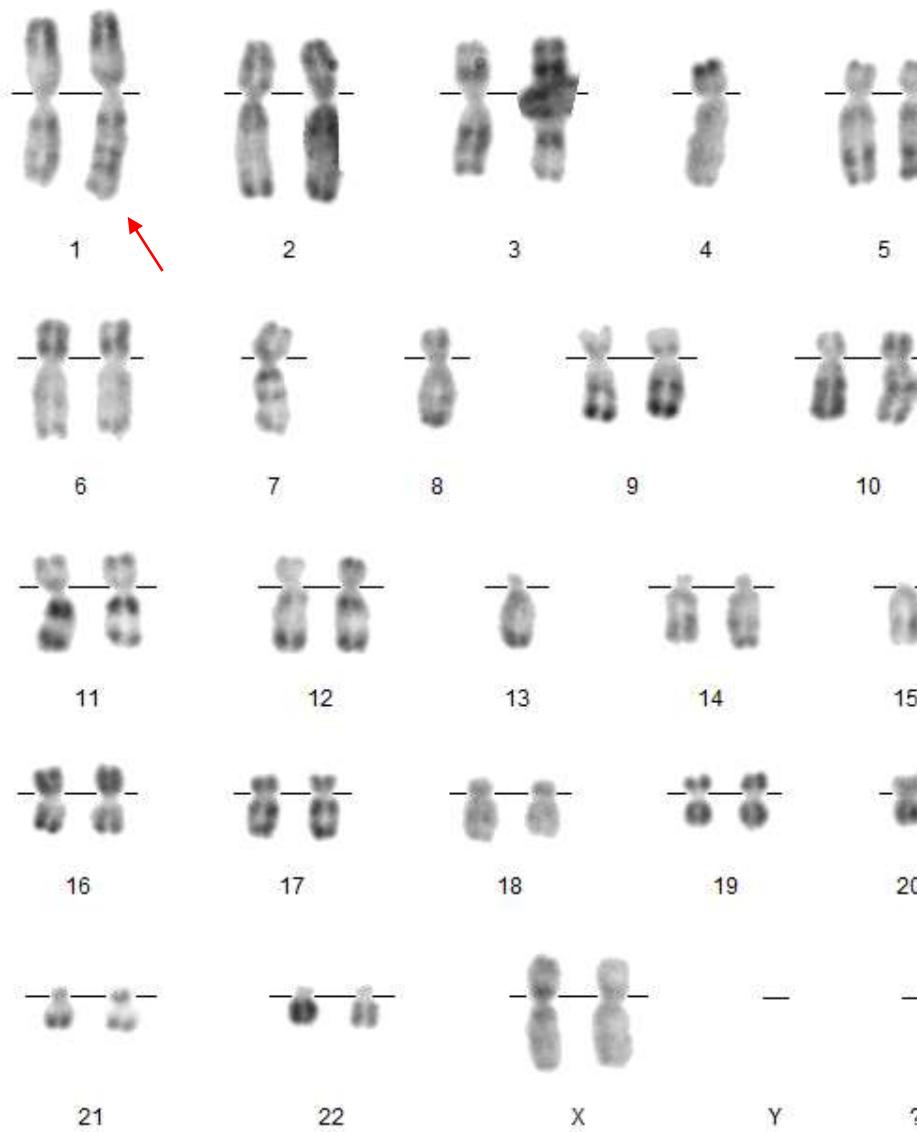
# Cas hypercomplexe : FISH



Clone avec 3 signaux dont 1 signal réarrangé sur un chromosome n'étant pas un 8.

→ Chromosome 1 ?

# Cas hypercomplexe



# Cas hypercomplexe : conclusion

- Caryotype très complexe associant deux clones :
- Le premier, pseudodiploïde, retrouvant dans 10 mitoses la présence de matériel additionnel non identifiable sur le bras long d'un chr1 (avec délocalisation d'un signal réarrangé de MYC identifiée en FISH).
- Le second, hypodiploïde, retrouvant dans 6 mitoses :
  - La perte d'un chr4, d'un chr15 et d'un chr20
  - Une translocation déséquilibrée entre les bras longs d'un chr4 et d'un chr17
  - Une insertion d'une partie du bras long du chr15 dans le bras long d'un chr18
- Evolution dans un sous-clone (3 mitoses) présentant en plus un isochromosome 15q.

# Cas hypercomplexe : conclusion

Perte d'un signal du locus 13q34 (DLEU1) associée à une diminution de l'intensité du signal résiduel dans environ 76% des noyaux analysés. L'analyse métaphasique de la sonde a montré la délocalisation du signal 13q34 (LAMP1) sur un autre chr que le chr13, non identifié en FISH.

Présence d'un signal surnuméraire réarrangé de MYC dans environ 25% des noyaux analysés. L'analyse métaphasique de la sonde montre la délocalisation des deux signaux, avec réarrangement, sur le bras long d'un chr1 (**translocation complexe avec un autre partenaire et insertion de matériel?**).

Absence de délétion significative des loci 11q22 (ATM) et 17p13 (TP53) dans les noyaux analysés.

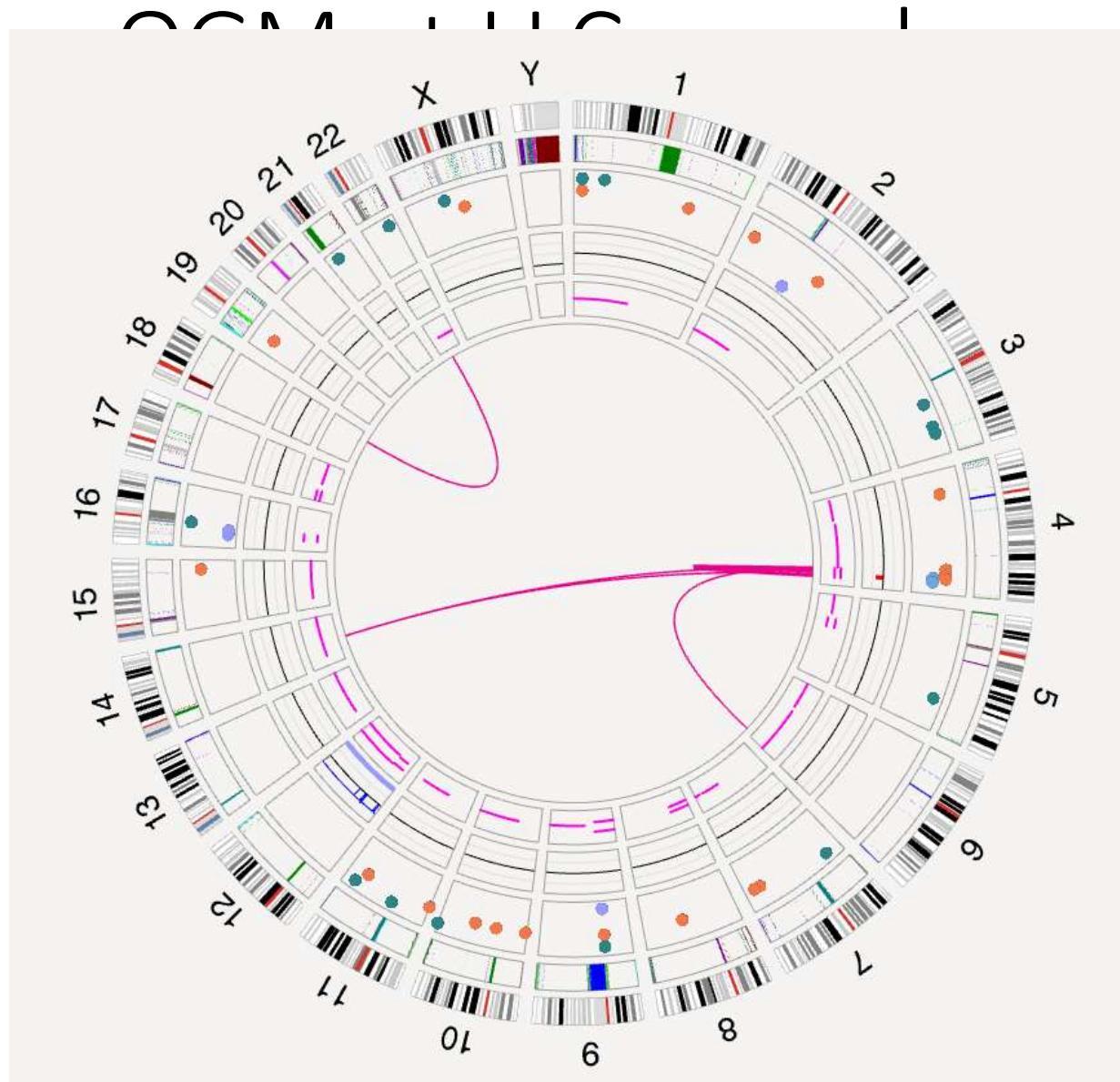
Absence de réarrangement du gène BCL2 détecté dans les noyaux analysés.

A noter, une cartographie optique du génome a été réalisée sur ce prélèvement et montre :

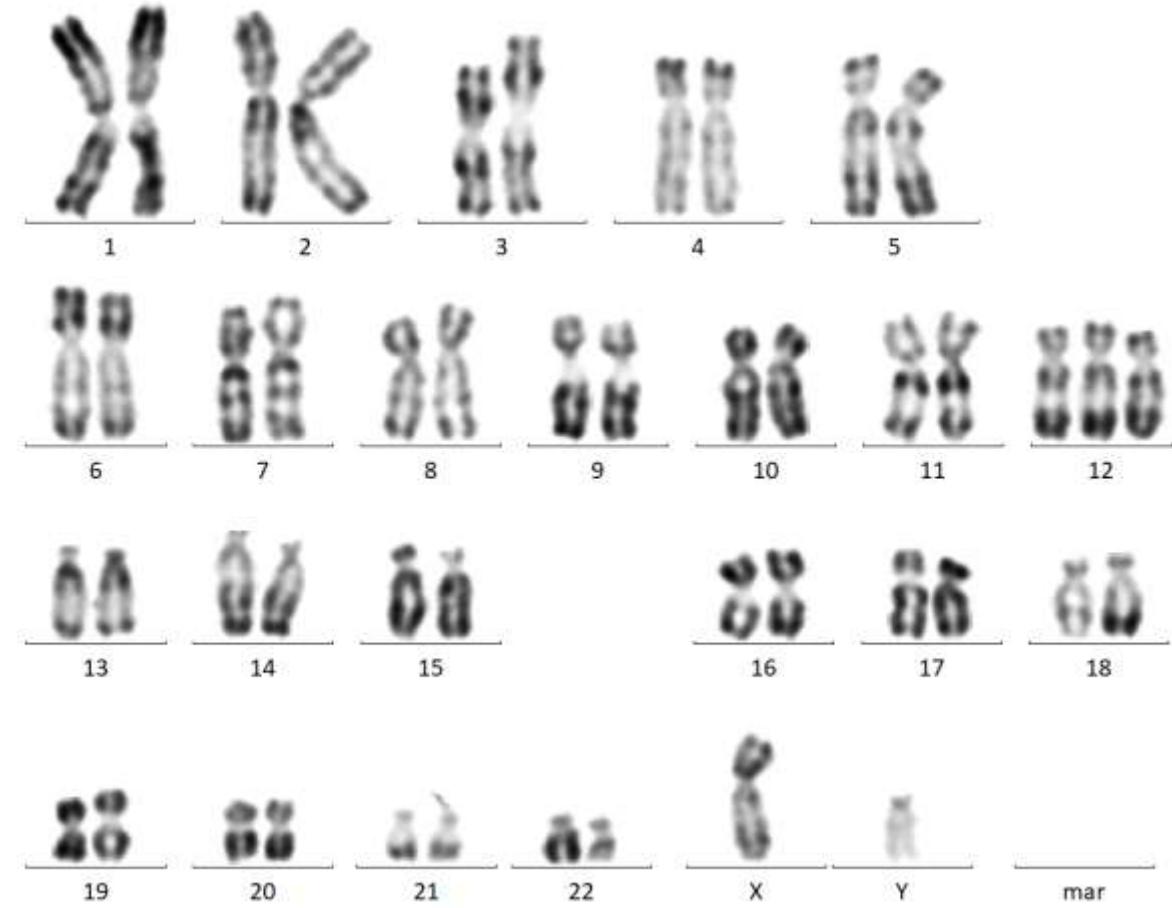
- Des pertes de matériel en 4p, 4q, 6q (dont FOXO3), 13q (dont MIR16-1, MIR15A, DLEU1), 18q (sans perte de BCL2)
- Un gain 15q
- La perte d'un chr20
- Une translocation complexe entre les chr1, 3 et 8 avec remaniement de MYC (OSBPL-MYC ou SUMF1-MYC ?) en lien avec le dérivé 1 anormal vu au caryotype
- Une translocation complexe entre les chr4, 15, 17, 18 et 20
- Une translocation t(6;13), cryptique au caryotype mais probablement en lien avec la délocalisation du signal 13q34 identifiée en FISH

# OGM et LLC : cas des caryotypes complexes

- Définition de la complexité selon le caryotype
- OGM ?
- Décompte des anomalies >5Mb ?
  - Translocations très terminales ?
  - Limite pour considérer qu'une translocation est visible au caryotype ?
  - Délétions multiples à merger ou non ?



chromotypes complexes





Interprétation ?  
Décompte des anomalies ?

# OGM et LLC : cas des caryotypes complexes

- Nécessité de définir la complexité en OGM
- Etude :
  - Rétrospective ?
  - Prospective ?

**Merci de votre attention !**