

Formulaire de demande d'une rencontre d'orientation stratégique pour un acte professionnel

Libellé de l'acte professionnel : Cartographie optique du génome dans les hémopathies malignes agressives COG-HMA

Identification de l'organisme demandeur :	Numéro de SIRET : 394 848 121 00023 (SFH) Dénomination sociale : CNP d'Hématologie Adresse : Téléphone : e-mail :
Identification du correspondant	Nom, prénom : Bene Marie-Christine Qualité : Présidente du CNP d'Hématologie, PU-PH Téléphone : +33 6 62 01 86 67 e-mail : mariecbene@gmail.com
Identification du CNP/fabricant (si différent de l'organisme demandeur)	Dénomination sociale : Adresse : Téléphone : e-mail :

Description générale de l'acte professionnel

Description technique de l'acte	<p>Principe de la cartographie optique du génome</p> <p>La cartographie optique du génome (COG) constitue une technologie innovante d'analyse cytogénomique des hémopathies malignes.</p> <p>A partir de la linéarisation de longs fragments d'ADN, une « carte optique » du génome est générée afin de révéler les variants de nombre et de structure en un test unique standardisé. Très résolutive et sensible, cette technologie pangénomique se définit comme la cytogénétique de nouvelle génération et se positionne en remplacement de techniques de cytogénétique classique selon les pathologies (caryotype, hybridation in situ avec sondes fluorescentes (FISH) et analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)) au diagnostic et à la rechute.</p> <p><u>Acte technique :</u></p> <p>La réalisation de la COG ne nécessite pas un prélèvement spécifique. Cette analyse s'intègre dans le bilan initial de toutes les hémopathies malignes, à partir de prélèvements</p>
---------------------------------	---

primaires **effectués au titre du diagnostic de l'hémopathie** (sang périphérique, aspiration médullaire, prélèvement de liquide biologique (pleural), biopsie tissulaire). L'acte technique peut être également effectué lors de la rechute.

Pré-analytique :

La COG peut être réalisée directement sur matériel frais, sur culot cellulaire ou tissus congelés. La technique nécessite peu de cellules (de 500 000 à 1,5 Million de cellules fraîches ou congelées) (De Vlieghe et al., 2025)

Analytique :

La COG comporte plusieurs étapes successives :

- Une extraction manuelle (bientôt automatisable) d'ADN de très haut poids moléculaire
- Un marquage spécifique de l'ADN extrait par l'enzyme DLE-1, sur un motif de 6 pb, répété en moyenne tous les 15kb, établissant un code barre spécifique du génome
- Le dépôt de l'ADN marqué sur une puce dédiée constituée de nanocanaux permettant la linéarisation des molécules d'ADN avec acquisition des molécules fluorescentes à l'aide d'un microscope optique hautement résolutif, selon un principe d'électrophorèse
- La conversion des images de molécules d'ADN de taille suffisante (> 20 kb) en cartes optiques / codes barre
- La collection programmée des données (1500 Gbp) permet d'obtenir une profondeur d'analyse suffisante de 300~400X, compatible avec la détection des anomalies en onco-hématologie : détection des clones et des sous-clones, avec un seuil de sensibilité < 5% pour les anomalies de structure et 10% pour les anomalies de nombre de copies

Une fois les contrôles de qualité validés, l'analyse bioinformatique des données est effectuée à l'aide de trois pipelines intégrés :

- ✓ Rare Variant Analysis performant pour la détection des anomalies à une profondeur compatible avec la détection des clones et sous clones en oncologie
- ✓ *De Novo Assembly* performant pour l'identification des anomalies fines et pertes d'hétérozygotie (LOH, *Loss Of Heterozygosity*)
- ✓ Guided Assembly, cumulant les avantages des deux précédents.

Post-analytique :

L'interprétation des données est réalisée à l'aide d'outils dédiés mis à disposition par le fournisseur : Access ou Via (selon les versions).

Les différentes interfaces permettent au biologiste d'interpréter les données :

- vision globale et complète de l'ensemble des anomalies sur un « circos plot »
- génome entier « whole genome » pour visualiser les anomalies de nombre de copies (CNVs) de grande taille
- navigateur sur le génome « Genome Browser » pour explorer et interpréter chaque région chromosomique, chaque anomalie détectée et confirmer les réarrangements, les délétions, les gains et les LOH

L'interprétation finale est réalisée grâce à l'outil « Variant classifier » qui permet de sélectionner et compiler les anomalies/variants significatifs, en utilisant des « BED files » (format Browser Extensible Data), fichiers qui listent les gènes et régions d'intérêt diagnostique, pronostique et théranostique spécifiques à chaque type d'hémopathie. Ce type de fichiers est déjà utilisé en soin courant notamment pour les analyses par NGS ciblé.

Les fichiers BED sont enrichis et spécifiques à l'utilisation de la COG et incluent d'une part l'ensemble des gènes ou régions chromosomiques entrant dans les classifications diagnostiques, pronostiques et théranostiques, mais également des régions d'intérêt extragéniques (régions d'importance dans les pathologies lymphoïdes).

Ces fichiers sont établis par les groupes experts du FrOGG (French OGM Group from GFCH) pour chaque pathologie, à partir de la bibliographie et des recommandations internationales et mis à jour.

Ils sont à disposition de tous les laboratoires membres du Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH) sur le site web sécurisé de l'ACLF (eaclf.org)

Production du résultat :

Les résultats sont intégrés dans un compte-rendu élaboré par un cytogénéticien. Les résultats sont rendus selon les indications et les conséquences pour le patient :

- Anomalies diagnostiques et stratifiantes selon les recommandations et scores pronostiques établis : ELN (European Leukemia Net) 2022 (Döhner et al., 2022) pour les leucémies aigues myéloïdes (LAM), IMWG2025 (Avet-Loiseau et al., 2025) pour les Myélomes multiples (MM) ou la classification révisée de l'OMS 2022 (Alaggio et al., 2022) pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et/ou les protocoles cliniques nationaux et internationaux.
- Anomalies additionnelles d'intérêt et/ou théranostiques selon les données de la littérature

Opérateur(s) de l'acte

Description de la composition de l'équipe médicale et paramédicale (type, spécialité, nombre, rôle) requise pour chaque étape de la réalisation de l'intervention.

Intégration de la COG dans un laboratoire de cytogénétique : la COG ne nécessite pas de compétences supplémentaires à celles déjà existantes :

- Ingénieurs/techniciens de laboratoire : technique, validation et veille technologiques
- Direction des services informatiques : gestion des serveurs locaux et sauvegardes des données.

Important : l'interface logicielle ne requière pas d'intermédiaire bio-informatique en dehors de celle fournie par la société (bio-informatique embarquée).

- Biologistes – cytogénéticiens : validation biologique et veille scientifique (FrOGG, GFCH)

Intégration de la COG dans les réseaux nationaux existants et dédiés.

La COG a été initialement portée par quelques laboratoires à titre de recherche dès 2021 dans des laboratoires de cytogénétique constitutionnelle et somatique. Au vu des premiers résultats, la technologie s'est rapidement déployée dans les laboratoires de Cytogénétique Hématologique (20 laboratoires du GFCH équipés en 2025)



Figure 1 : Carte des laboratoires français équipés en COG en 2025.

La Cytogénétique hématologique en France est majoritairement représentée dans des laboratoires d'Hôpitaux publics (45 laboratoires), et au sein de deux centres anti-cancéreux et deux laboratoires privés (Cerba et Biomnis).

Tous ces laboratoires adhèrent au Groupe francophone de cytogénétique hématologique, le **GFCH** qui constitue un réseau professionnel, lui-même faisant partie de l'**ACLF**, l'association des cytogénéticiens de Langue Française, qui regroupe les activités constitutionnelle et somatique de Cytogénétique.



Le GFCH « Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique » est une société savante française déclarée (Déclaration association loi 1901 n°W751157264)

Le GFCH a été créé en 1978 par le Pr J Tanzer. Son objectif était de rassembler les cytogénéticiens travaillant dans le domaine des hémopathies malignes dans le but de les former et de colliger des observations pour aider à mieux définir et comprendre la nosologie et le pronostic de ces maladies. La présidence de ce groupe a ensuite été assurée par le Pr R Berger (1998-2008), le Pr S Romana (2008 à 2012), et par le Pr F Nguyen-Khac depuis 2012. En 2008, le GFCH rejoint l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) (Association loi 1901) qui fait elle-même partie de la Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH).

Le GFCH compte environ 100 membres représentant la très grande majorité des laboratoires publics et privés de Cytogénétique Hématologique de France (45 laboratoires au total), et inclut des laboratoires d'autres pays francophones (Algérie, Belgique, Canada, Liban, Luxembourg, Maroc, Suisse, Tunisie).

Le GFCH est une société savante qui mène depuis 1984 des actions scientifiques :

- Des travaux collaboratifs, qui ont abouti à ce jour, à 93 publications dans des revues scientifiques nationales et internationales répertoriées dans Pubmed. Ces travaux sont par ailleurs présentés régulièrement dans les différents congrès nationaux (SFH, ACLF) et internationaux (ASH, EHA), sous forme de posters ou communications orales.
- En **2023**, le GFCH a finalisé la mise à jour des **Recommandations en Cytogénétique Hématologique** dans un numéro spécial intitulé « Cytogenetics in the management of hematological malignancies : Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique », dans la revue Current Research in Translational Medicine, sous la forme de 12 articles , dont un consacré aux LAM, un aux LAL-B, un aux LAL-T, un aux Lymphomes B, un aux Lymphomes T, un aux Myélomes et un aux techniques alternatives pour la caractérisation cytogénétique (Bidet et al., 2023; Daudignon et al., 2023; De Bie et al., 2023; Gaillard et al., 2023; Lefebvre et al., 2023; Lestringant et al., 2024; Tueur et al., 2023).
- Le GFCH est représenté dans chaque groupe coopérateur en Onco-Hématologie, et participe à l'établissement des référentiels des hémopathies malignes de la Société Française d'Hématologie.
- Participation au congrès annuel de la SFH, avec organisation d'une réunion du Groupe, ainsi qu'une séance d'actualités depuis 2021.
- Organisation conjointement avec le groupe de cytogénétique constitutionnelle, d'un Congrès de l'ACLF qui a lieu tous les deux ans.

Le GFCH s'occupe également de questions liées à la qualité et à la nomenclature :

- Participation très active à l'inscription des actes de Cytogénétique Hématologique à la nomenclature nationale, ainsi qu'à la réflexion sur la reconnaissance de l'ACPA dans cette nomenclature.
- Rédaction de la partie hématologique du guide des bonnes pratiques en Cytogénétique, dont la mise à jour est en cours.
- Organisation d'une évaluation externe de qualité (EEQ) annuelle au niveau national.
- Production d'un bilan annuel comparatif anonymisé de l'activité des laboratoires participants.

- Etablissement pendant la crise sanitaire de 2020, d'une priorisation des actes de cytogénétique, en prenant en compte les restrictions sanitaires et la pénurie de consommables, avec encore en 2024 une fragilité pour certains produits.

Depuis janvier 2023, le GFCH a mis en place un groupe de travail dédié à l'évaluation et au développement de la cartographie optique du génome (COG) dans les hémopathies malignes : French speaking group for OGM from GFCH (**FrOGG**).



Le **FrOGG** travaille activement pour encadrer et organiser le déploiement de la technologie dans les laboratoires de cytogénétique.

- Tous les membres du FrOGG font partie du GFCH : 23 laboratoires français qu'ils soient équipés ou pas encore en COG, 2 laboratoires canadiens, 2 laboratoires suisses et 2 laboratoires belges.
- Au total, 74 personnes, biologistes cytogénéticiens et ingénieurs, œuvrent dans ce groupe.

Le **FrOGG** est organisé en 7 groupes de travail, avec deux coordonnateurs par groupe :

- Validation de méthode (20 participants)
- Pathologies myéloïdes et leucémies aiguës (40 participants)
- Pathologies lymphoïdes matures et Myélome (28 participants)
- Contrôle qualité (11 participants)
- Financement (11 participants)
- Chromoanagenesis (27 participants)
- Communication et Base de données (7 participants)

La production de ces divers groupes de travail fait partie intégrante du processus de validation complète de cette nouvelle technologie.

Dans ce contexte, les membres du FrOGG ont publiés depuis 2021, 12 articles originaux plus un soumis en review, et 4 case -report (Tableau 1)

Ces groupes de travail se réunissent plusieurs fois par an à des rythmes adaptés selon les groupes.

Une réunion annuelle de l'ensemble des groupes pour restitution des travaux a lieu en présentiel ou en visioconférence.

Par ailleurs, chacune des trois réunions du GFCH organise un point d'actualité FrOGG.

Le **FrOGG** a des connections internationales :

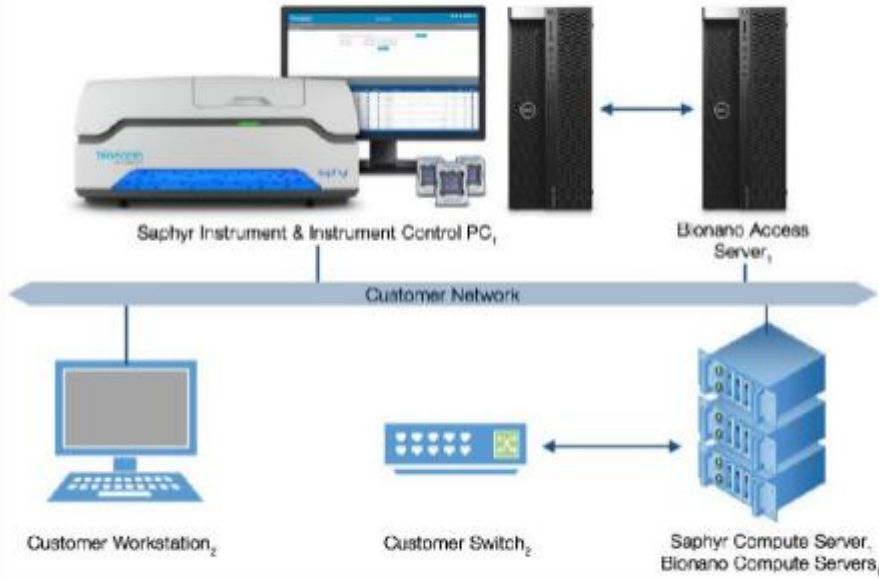
- Il fait partie du consortium COG européen avec les groupes espagnols, allemands, Nord-Europe, incluant Israël
- Il fait partie du consortium international IGOGN.

Grâce à une approche collaborative et rigoureuse, le GFCH et le FrOGG s'imposent comme des acteurs majeurs de l'innovation en cytogénétique hématologique.

Dans le contexte d'une demande de RIHN, ce réseau en place est capable de prendre en charge l'organisation de la partie « recueil de données », qui impliquera tous les laboratoires français équipés en COG et répondant aux exigences de l'étude de validation via un ecrf et une contractualisation entre les participants, l'équipe de méthodologistes et le GFCH-FrOGG.

Tableau 1 : Publications internationales sur la COG des membres du GFCH par hémopathies à ce jour

Pathologies	Nombre de publications du GFCH	Références
LAL	3	Balducci et al., 2025 ; Lestringant et al., 2021 ; Soler et al., 2023
LAM	3 + 3 case-report	Assaf et al.,2025 ; Balducci et al.,2022 ; Bidet A et al.,2026 ; Bidet and Klein,2025 ; Klos et al.,2024 ; Soler et al.,2023
Myélomes	2	Giguère et al.,2023 ; Guermouche et al.,2025
Lymphomes	1 + 1 soumis	Fall C et al.,n.d.2026; Verhasselt et al.,2025
Néoplasies myéloprolifératives (NMP)	1 + 1 case-report	Podvin et al.,2022 ; Vanhevel et al.,2025
Néoplasies myélodysplasiques (NMD)	1	Balducci et al.,2022
Général	1	Lestringant et al.,2021
Total	12	articles originaux publiés
	1	soumis en révision
	4	case-report

Plateau technique	<p><i>Description du plateau technique requis pour chaque étape de la réalisation de l'intervention. Cette description précise également l'environnement technique (bloc opératoire, salle interventionnelle...) et les équipements techniques requis.</i></p> <p>L'installation de la COG dans un laboratoire de cytogénétique ne nécessite pas d'aménagement spécifique et s'intègre naturellement dans la pratique de routine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salle technique de biologie avec tout le petit matériel nécessaire à l'extraction d'ADN de haut poids moléculaire : Hula mixeur, thermomixeur, thermocycleur, Qubit, Dynamag. • Aucune réaction d'amplification d'ADN n'étant réalisée, il n'y a pas de nécessité de pièces dédiées en lien avec des contaminations (pré et post PCR). • Le Scanner (spécifique) : Saphyr ou Stratys nécessite 1m50 de linéaire pailleasse. • Espace dédié au Serveurs informatiques et stockage des datas. <p>Voir Figure 2 ci-dessous : https://bionano.com/wp-content/uploads/CG-30145-Saphyr-Site-Preparation-Guide.pdf</p> 
Standardisation technique de l'acte	<p><i>Justification par des références bibliographiques de la standardisation technique de l'acte.</i></p> <p>Un seul fournisseur à ce jour, Bionano : https://bionano.com/support-documentation/</p>

Patients/population concernés par l'acte professionnel

Indications

**Hémopathies Malignes Agressives
(Leucémies Aigües, Myélomes Multiples et Lymphomes Non-Hodgkiniens agressifs)**

Les leucémies aiguës (LA), qu'elles soient myéloïdes (LAM) ou lymphoblastiques (LAL), sont des hémopathies malignes rares mais particulièrement agressives nécessitant un diagnostic et une caractérisation biologique exhaustive afin de permettre, en urgence, une prise en charge thérapeutique adaptée.

Le myélome multiple (MM) est caractérisé par une grande hétérogénéité clinique et biologique. La maladie peut être agressive et s'accompagner d'atteintes sévères d'organes, imposant une prise en charge rapide, adaptée et multidisciplinaire. Dans ce contexte, la stratégie actuelle vise à identifier précocement les myélomes multiples à haut risque génétique, notamment selon les critères définis par l'IMWG 2025 (Avet-Loiseau et al., 2025), afin d'adapter l'intensité et la nature du traitement. Ces formes à haut risque se caractérisent par une évolution rapide de la maladie, une fréquence accrue de comorbidités et un risque élevé d'hospitalisations. Parallèlement, la reconnaissance des formes à faible risque permet d'éviter un surtraitement.

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) représentent un groupe hétérogène de pathologies dont certaines sont agressives et nécessitent une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide et adaptée au sous-type de lymphome. Les entités agressives incluent notamment les lymphomes du manteau (LM), les lymphomes de Burkitt (LB), les lymphomes B diffus à grandes cellules B (LBDGD), les lymphomes de haut grade (LHG) et les transformations de lymphomes de bas grade (incluant la transformation de Richter), ainsi que les lymphomes T/NK, tels que définis dans la classification OMS 2022 (WHOHAEM5 2022). (Alaggio et al., 2022). Le diagnostic de ces entités agressives repose sur l'association de critères morphologiques, immunophénotypiques et génétiques.

Données
épidémiologique
s

Une étude collaborative publiée en 2019, coordonnée par Santé publique France et l'Institut national du cancer a rapporté les estimations des taux d'incidence et de mortalité et/ou survie, des hémopathies malignes (HM) en France métropolitaine entre 1990 et 2018 (Le Guyader-Peyrou et al., 2016)

En 2018, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine était estimé à 45.000 (25.000 chez l'homme et 20.000 chez la femme), soit **12% des nouveaux cas de cancer**.

Tableau 2 : taux standardisés monde d'incidence, des différentes hémopathies (Le Guyader-Peyrou et al., 2016)

Évolution des taux d'incidence standardisés monde entre le début de la période d'étude et 2018

TABLEAU A1.2-H. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre le début de la période d'étude et 2018, Homme

Entité	Année début ^a	TSM Incidence			VAM	
		Début ^a	2010	2018	Début ^a -2018	2010-2018
Lymphome de Hodgkin	1990	2,7	3,2	3,7	1,2 [0,7 ; 1,6]	1,7 [0,5 ; 2,9]
LLC / Lymphome lymphocytaire	1990	4,1	4,8	4,0	0,0 [-0,3 ; 0,3]	-2,2 [-3,0 ; -1,4]
Lymphome folliculaire	1995	1,6	2,3	2,9	2,8 [2,2 ; 3,4]	3,0 [2,3 ; 3,6]
Lymph. diffus B	1995	3,6	4,3	4,7	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,9 [0,3 ; 1,5]
Lymphome à cellules du manteau	2003	0,7	0,8	1,0	2,2 [0,7 ; 3,8]	2,2 [0,7 ; 3,8]
Lymphome de Burkitt	1995	0,5	0,6	0,5	-0,2 [-1,6 ; 1,2]	-2,6 [-5,3 ; 0,2]
Myélome multiple	1995	3,3	4,1	4,2	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,1 [-0,7 ; 0,9]
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	1995	1,8	1,3	1,2	-1,7 [-2,4 ; -1,0]	-1,5 [-2,2 ; -0,8]
Lymphome T/NK à cellules matures	2003	1,8	1,8	1,8	0 [NC*]	0 [NC*]
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	1995	2,0	2,0	2,0	0 [NC*]	0 [NC*]
Leucémie à tricholeucocytes	1990	0,3	0,4	0,5	1,2 [0,2 ; 2,3]	0,1 [-2,4 ; 2,7]
Lymphome de la zone marginale	2003	1,2	1,6	2,3	4,7 [3,4 ; 5,9]	4,7 [3,4 ; 5,9]
Leucémies aiguës myéloïdes	1990	2,2	2,9	3,1	1,2 [0,8 ; 1,6]	0,8 [-0,2 ; 1,8]
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	1990	1,2	1,0	1,0	-0,7 [-1,3 ; -0,1]	-0,4 [-1,5 ; 0,8]
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	2003	2,9	2,9	2,9	0 [NC*]	0 [NC*]
Syndromes myélodysplasiques	2003	3,0	3,3	3,4	0,7 [0,0 ; 1,5]	0,0 [-1,2 ; 1,3]
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	2003	0,7	0,8	1,1	3,2 [1,7 ; 4,8]	3,2 [1,7 ; 4,7]

^a : L'année de début de la période étudiée est variable selon l'hémopathie
^{**} : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

TABLEAU A1.2-F. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre le début de la période d'étude et 2018, Femme

Entité	Année début ^a	TSM Incidence			VAM	
		Début ^a	2010	2018	Début ^a -2018	2010-2018
Lymphome de Hodgkin	1990	1,7	2,6	2,7	1,7 [1,2 ; 2,2]	0,6 [-0,7 ; 1,9]
LLC / Lymphome lymphocytaire	1990	2,2	2,6	2,1	-0,1 [-0,4 ; 0,3]	-2,1 [-3,0 ; -1,3]
Lymphome folliculaire	1995	1,4	1,9	2,0	1,8 [1,1 ; 2,5]	0,8 [-0,4 ; 2,0]
Lymph. diffus B	1995	2,3	3,0	3,2	1,5 [0,9 ; 2,0]	1,0 [0,1 ; 1,9]
Lymphome à cellules du manteau	2003	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]
Lymphome de Burkitt	1995	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]
Myélome multiple	1995	2,6	2,8	2,9	0,6 [0,1 ; 1,0]	0,4 [-0,2 ; 1,1]
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	1995	0,7	0,6	0,5	-1,7 [-2,5 ; -0,8]	-2,5 [-4,0 ; -1,0]
Lymphome T/NK à cellules matures	2003	1,0	1,1	1,3	2,0 [0,6 ; 3,4]	2,0 [0,6 ; 3,4]
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	1995	1,5	1,5	1,5	0 [NC*]	0 [NC*]
Leucémie à tricholeucocytes	1990	0,1	0,1	0,1	0 [NC*]	0 [NC*]
Lymphome de la zone marginale	2003	0,9	1,2	1,7	4,5 [3,0 ; 5,9]	4,0 [2,0 ; 6,0]
Leucémies aiguës myéloïdes	1990	1,8	2,2	2,3	0,9 [0,5 ; 1,4]	0,7 [0,1 ; 1,4]
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	1990	0,7	0,7	0,7	0 [NC*]	0 [NC*]
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	2003	2,1	2,3	2,5	1,2 [0,3 ; 2,0]	1,1 [0,3 ; 2,0]
Syndromes myélodysplasiques	2003	1,5	2,0	1,6	0,5 [-0,3 ; 1,4]	-3,0 [-4,6 ; -1,5]
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	2003	0,3	0,4	0,5	5,0 [3,0 ; 7,0]	4,9 [3,0 ; 7,0]

^a : L'année de début de la période étudiée est variable selon l'hémopathie
^{**} : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

TSM Taux (d'incidence) standardisé sur la population mondiale ; **VAM** Variation annuelle moyenne

Le codage de mortalité issu des certificats de décès n'a pas rendu possible l'établissement du taux de mortalité selon la classification des hémopathies malignes adoptée dans l'étude. Les données de mortalité ne sont donc pas présentées, mais les taux de survie sont regroupés au sein du tableau 3, qui montre, en rouge, la mortalité plus élevée pour les pathologies agressives que nous ciblons dans notre demande.

Tableau 3 : Survie à 5 ans pour les différentes hémopathies malignes

Entité	Survie à 5 ans [2005-2010]
Lymphome de Hodgkin	Homme : 83% Femme : 88%
LLC / Lymphome lymphocytaire	NI
Lymphome folliculaire	87%
Lymphome diffus à grandes cellules B	58%
Lymphome à cellules du manteau	48%
Lymphome de Burkitt	84%
Myélome multiple	47%
Leucémies et Lymphomes lymphoblastiques	48%
Lymphome de la zone marginale	87%
Leucémie aiguë Promyélocytaire	65%**
Leucémies aiguës myéloïdes	21%
Leucémie myéloïde chronique	83%
Myélofibrose Primitive	<60 ans : 70% ; >60ans : 40%
Syndromes Myélodysplasiques	NI
Leucémie Myélomonocytaire Chronique	18,5%* [2007-2013]

NI : non indiqué

* selon une étude américaine SEER program-18 publiée en 2016

** avant la généralisation de l'ATRA/Arsenic

Epidémiologie des LA

En France, les LA représentent environ **4 500 à 5 000 nouveaux cas par an**, toutes classes d'âge confondues mais leur incidence varie fortement selon l'âge et le type de leucémie (Le Guyader-Peyrou et al., 2016). Chez l'enfant, les LA constituent le **cancer pédiatrique le plus fréquent**, représentant environ **30 % des cancers avant l'âge de 15 ans**, avec une incidence estimée à **45–50 cas par million d'enfants par an**. Les LAL prédominent très largement, représentant environ **80–85 % des leucémies aiguës pédiatriques**, majoritairement de phénotype B. L'incidence maximale est observée entre **2 et 5 ans**. Grâce aux progrès thérapeutiques et à une stratification génétique fine, le pronostic est favorable, avec un taux de survie globale à 5 ans supérieur à **85–90 %** dans les cohortes françaises récentes (Lacour et al., 2014)

Chez l'adolescent et l'adulte jeune, l'incidence des LAL diminue, tandis que celle des LAM augmente progressivement. Chez l'adulte, la LAM devient la forme prédominante, avec une incidence globale d'environ **2 à 3 cas pour 100 000 personnes-années**, augmentant fortement avec l'âge pour atteindre plus de **15–28 cas pour 100 000 après 70 ans**. L'âge médian au diagnostic de LAM en France est d'environ **69–72 ans** (Le Guyader S et al., 2019). Le pronostic des LA de l'adulte demeure globalement défavorable. Pour les LAL de l'adulte, la survie globale à 5 ans reste inférieure à **40 % après 40 ans**, malgré l'adaptation de protocoles inspirés de la pédiatrie. Cette différence pronostique marquée entre l'enfant et l'adulte s'explique en grande partie par une **distribution différente des anomalies génétiques**, certaines altérations à haut risque étant nettement plus fréquentes avec l'âge.

Epidémiologie des MM

Le MM représente environ **1 % de l'ensemble des cancers et près de 10 % des hémopathies malignes**, avec une incidence estimée à environ 5 400 nouveaux cas par an

en France(Chalopin Thomas, 2023). Il s'agit d'une pathologie touchant majoritairement les sujets âgés, un tiers des patients ayant plus de 75 ans au moment du diagnostic, bien que des formes particulièrement agressives puissent également survenir chez des patients plus jeunes.

Le pronostic du myélome multiple est marqué par une grande hétérogénéité, largement conditionnée par le risque génétique. Le taux de survie globale à cinq ans est estimé à environ 60 %, avec des disparités majeures selon les groupes de risque : 84 % pour les patients à risque standard, 62 % pour les risques intermédiaires et 40 % pour les formes à haut risque (Caers et al., 2018).

Epidémiologie des LNH agressifs

A l'échelle mondiale, l'incidence des LNH a augmenté au cours des dernières années. En France en 2018, il était recensé 5071 nouveaux cas de LBDGC, 887 LM, 200 LB et 1777 lymphomes T/NK (Le Guyader S et al., 2019). Chez l'adulte, les LNH surviennent majoritairement chez les sujets âgés, avec un âge moyen de diagnostic autour de 65–67 ans, et plus de la moitié des patients diagnostiqués ayant plus de 65 ans (Thandra et al., 2021). La mortalité varie selon le type de LNH. Elle est la plus élevée chez les patients atteints de LM, LBDGC, LHG ou une transformation d'un lymphome de bas grade (Al-Hamadani et al., 2015; Le Guyader S et al., 2019)

Besoin médical des patients concernés par l'acte professionnel

Besoin
médical
pour le
patient :

La caractérisation génomique des hémopathies malignes (HM) est essentielle pour établir un diagnostic précis, définir un pronostic et orienter les choix thérapeutiques conformément aux recommandations internationales (ELN 2022, ICC 2022, WHOHAEM5 2022, IMWG2025)(Alaggio et al., 2022; Arber et al., 2022; Döhner et al., 2022; Khoury et al., 2022).

Besoin médical des patients atteints de LA

L'analyse cytogénétique et moléculaire occupe aujourd'hui une place centrale dans le diagnostic de ces pathologies. Les LA se caractérisent en effet par une grande diversité d'anomalies chromosomiques et géniques acquises, dont l'identification est indispensable non seulement pour établir le diagnostic, mais également pour la classification pronostique et la stratification thérapeutique. Cette caractérisation permet d'orienter la prise en charge individuelle du patient en identifiant des cibles thérapeutiques spécifiques, des facteurs de risque de rechute justifiant une intensification thérapeutique, ou à l'inverse des facteurs de bon pronostic permettant d'éviter des traitements excessivement agressifs, associés à des toxicités parfois sévères voire létales.

Les différents types de LA sont définis et stratifiés selon des classifications internationales qui prennent en compte des critères cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et surtout génétiques, dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes.

Outre la classification OMS (Khoury et al., 2022)les LAM de l'adulte sont stratifiées selon la classification ELN, qui définit trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire, défavorable) sur la base d'anomalies génétiques précises, dont une dizaine sont classiquement explorées par les techniques cytogénétiques conventionnelles. Il en est de même concernant les LAM

pédiatriques dont les protocoles thérapeutiques comme le MyeChild identifient plus d'une dizaine d'anomalies stratifiantes.

La classification génétique des LAL est particulièrement élaborée et distingue aujourd'hui plus de 20 sous-types génétiques distincts (Duffield et al., 2023; Pölönen et al., 2024). En France, la prise en charge des LAL pédiatriques repose sur le protocole international ALL-Together (A2G) qui définit des groupes de risque standard et haut risque nécessitant des intensifications thérapeutiques spécifiques, en fonction des anomalies cytogénétiques et moléculaires identifiées. La caractérisation cytogénétique complète des LAL nécessite l'exploration d'au moins neuf anomalies récurrentes, dont plusieurs sont cryptiques au caryotype conventionnel, impliquant la multiplication d'analyses ciblées. Cette cascade diagnostique est chronophage, consommatrice de matériel cellulaire, génératrice de résultats parfois incomplets ou redondants, et peut conduire à l'épuisement de l'échantillon, imposant la répétition de gestes invasifs chez le patient. Malgré cela, la complexité de certains réarrangements reste parfois insuffisamment élucidée.

Dans ce contexte d'augmentation constante du nombre d'anomalies d'intérêt clinique, il apparaît nécessaire d'évoluer d'une approche fragmentée et ciblée vers une vision globale, exhaustive et hautement résolutive du génome. La COG répond à cette exigence en offrant une analyse pangénomique performante des variations de structure.

Besoin médical des patients atteints de MM

La mise en évidence d'anomalies cytogénomiques de type variations structurelles (SVs) et variations du nombre de copies (CNVs) présentant un impact pronostique et théranostique est devenue un enjeu majeur dans la prise en charge du myélome multiple. Ces anomalies répondent aux critères de définition des myélomes multiples à haut risque selon l'IMWG 2025 et incluent, outre les anomalies classantes, d'autres altérations associées à un pronostic péjoratif telles que le chromoanagénésis, les réarrangements de *MYC* ou certains sous-types de la translocation t(4;14), ainsi que des anomalies impliquées dans la non-réponse aux CAR-T cells, comme la délétion de *BCMA*. L'identification de ces marqueurs doit être réalisée dans des délais compatibles avec la décision thérapeutique.

En routine, l'exploration cytogénétique repose principalement sur l'analyse FISH réalisée sur des plasmocytes médullaires triés par CD138, ciblant un nombre limité d'anomalies considérées comme péjoratives par l'IFM, incluant la t(4;14), le gain de 1q, la délétion 1p et la délétion de *TP53*. La translocation t(11;14), à visée théranostique, était recherchée secondairement en l'absence de t(4;14), notamment afin de guider l'utilisation du vénétoclax. Toutefois, lorsque le prélèvement médullaire initial présente une plasmocytose faible ou limite, le tri CD138 ne permet pas toujours d'obtenir un nombre suffisant de cellules pour l'ensemble des sondes FISH requises.

L'élargissement du nombre d'anomalies à rechercher selon les recommandations IMWG 2025 (Avet-Loiseau et al., 2025), imposent une évolution des stratégies analytiques. Il apparaît désormais indispensable de disposer d'un outil génomique capable, à partir d'un prélèvement médullaire unique, de détecter de manière exhaustive les anomalies chromosomiques spécifiques et stratifiantes nécessaires à une classification pronostique et à une prise en charge thérapeutique optimisée. De plus l'ADN de très haut poids moléculaire utilisé pour la COG peut être utilisé pour faire une recherche des mutations de *TP53* par NGS.

Besoin médical des patients atteints de LNH agressifs

La cytogénétique occupe une place centrale dans la prise en charge des LNH agressifs. Elle permet d'une part d'identifier les anomalies « drivers » permettant le diagnostic précis (ex :

t(11;14)(q13;q32) IGH::CCND1 dans le lymphome du manteau, ou réarrangement du gène *MYC* dans le lymphome de Burkitt) mais aussi de détecter des anomalies secondaires ayant une valeur pronostique majeure et guidant les choix thérapeutiques (Lefebvre et al., 2023)

La stratégie actuelle de cytogénétique classique dans les LNH agressifs repose sur une approche combinée associant caryotype conventionnel et FISH.

Le caryotype est fortement recommandé, voire indispensable, lorsqu'un échantillon infiltré est disponible. Cependant, la réalisation du caryotype à partir de tissus solides reste techniquement contraignante, nécessitant du matériel frais non fixé et des circuits dédiés, qui ne sont pas déployés dans tous les centres français. Le caryotype est également non-informatif dans 15 à 30% des cas, en particulier lorsqu'il est réalisé sur tissu.

Dans les lymphomes B agressifs, en particulier les LBDGC, la FISH est devenue un outil central du diagnostic, permettant de discriminer les différentes entités génétiques (lymphome de Burkitt, LBDGC/LHG avec réarrangements de *MYC* et *BCL2*, autres LBDGC ou sous-types plus rares). Une orientation diagnostique rapide peut être obtenue par l'utilisation de panels étendus de sondes FISH (*MYC*, IGH/*MYC*, *BCL2*, *BCL6*), réalisées de façon simultanée ou séquentielle selon une stratégie guidée par les données morphologiques et cliniques. L'ACPA peut être utilisée de manière complémentaire dans des indications ciblées, mais son incapacité à détecter les réarrangements équilibrés et sa sensibilité limitée en restreignent l'usage dans les LNH agressifs (Gaillard et al., 2023; Lefebvre et al., 2023)

Cette stratégie de cytogénétique classique présente plusieurs limites. L'absence de caryotype lorsqu'il n'y a pas de matériel tumoral frais oblige à avoir recours à la seule analyse FISH interphasique, avec un nombre restreint de cibles, ce qui expose au risque de méconnaître des translocations rares ou des réarrangements cryptiques, et ne permet pas d'évaluer la complexité génomique, qui peut être discriminante pour le diagnostic différentiel ou l'évaluation pronostique. Même lorsqu'un caryotype est possible, la combinaison caryotype + FISH peut être mise en défaut en raison de la complexité de certains réarrangements ou de leur nature cryptique, sans compter le temps technique important lorsqu'un panel étendu de FISH doit être réalisé.

Ces contraintes soulignent la nécessité d'évoluer vers des approches cytogénomiques intégrées, capables de fournir une vision globale et exhaustive du génome tumoral dans des délais compatibles avec la prise en charge thérapeutique.

Couverture actuelle de ce besoin

Les anomalies génétiques acquises rencontrées dans les HM sont variées : variations de nombre de copies (CNV= Copy number variation) et variations structurales (SV= Structural variant), mutations ponctuelles (SNV =single nucléotide variation) et les petites insertions/délétions (indels), souvent combinées au sein d'une même hémopathie.

Les classifications pré-citées reposent encore sur la combinaison de détection de SV, de CNV ainsi que de mutations de gènes spécifiques par pathologies.

Aucune technique ne permettant de détecter à elle seule l'ensemble de ces altérations, une approche intégrée demeure indispensable en pratique clinique.

1- Chaque technologie apporte une information spécifique et présente ses limites (Tableau 4) :

Tableau 4 : description des techniques en cytogénomique (COG incluse) et des techniques moléculaires (Akkari et al., 2022)

Technique	Ce que cela permet de voir	Mutations (SNV +indels)	CNV (pertes/gains)	SV (réarrangements)	Limites principales
Techniques de cytogénomique					
Caryotype	Vue d'ensemble des chromosomes au microscope	✗	✓ (à partir de 5 à 10Mb)	✓ (translocations, inversions, grandes anomalies)	Résolution faible, nécessite des cellules en division
FISH	Recherche ciblée d'une anomalie avec sondes fluorescentes	✗	✓ (si ciblé)	✓ (si ciblé)	Ne répond qu'à une question à la fois
Array-CGH / SNP-array	Détection fine des pertes/gains d'ADN	✗	✓✓ (petites et grandes)*	✗ (SV équilibrés non visibles)	Ne détecte pas mutations ni réarrangements équilibrés
OGM (Optical Genome Mapping)	Cartographie très fine de la structure du génome	✗	✓ (à partir de 20 kb)*	✓✓✓ (meilleur pour SV complexes)	Ne détecte pas les petites mutations ponctuelles
Techniques de biologie moléculaire					
RT-MLPA	Détection transcrits de fusion exon-exon	✗	✗	✓ (si ciblé)	Ciblé : ne couvre que jonctions des exons des gènes inclus dans le panel
NGS- Panel ciblé	Détection de SNV et de indels	✓✓	✓ (si ciblé)	✗	Ne détecte pas les anomalies présentes en dehors du panel, ne voit pas les SV
NGS – WES (Whole Exome Sequencing)	Analyse uniquement des gènes codants	✓✓ (mutations des gènes)	✓ (CNV dans les gènes)/✗ certaines CNV larges	✓/✗ (quelques fusions détectables, SV complexes souvent manqués)	Ne voit pas les régions non codantes, détecte mal les SV
NGS – WGS (Whole Genome Sequencing)	Analyse de tout l'ADN du génome	✓✓	✓✓*	✓/✗ (réarrangements, mais parfois difficiles à reconstruire dans les tumeurs complexes)	Coût, délai, besoin d'expertise bioinformatique forte

*permet la mise en évidence des pertes d'hétérozygotie (LOH, Loss Of Heterozygosity)

Techniques Cytogénétiques

- **Caryotype conventionnel** : analyse l'ensemble des chromosomes (pangénomique), détecte efficacement les grands SV (translocations, inversions) et les CNV de grande taille, permet de visualiser l'architecture clonale.

L'interprétation nécessite une expertise longue à acquérir. Le caryotype est très consommateur en cellules et nécessite une culture cellulaire pouvant entraîner des résultats faussement négatifs ou des échecs. Son principal inconvénient est sa faible résolution (5 à 10 Mb) limitant l'identification des anomalies fines et/ou complexes et nécessite la confirmation ou l'exploration complémentaire par FISH.

- **FISH** : analyse ciblée sur des régions spécifiques, elle confirme rapidement un CNV ou un SV attendu sur des segments de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de kb. Bien que précise, elle est limitée à un nombre restreint de cibles analysables et face au nombre exponentiellement croissant de cibles requises, le cumul de ces analyses devient problématique en termes de coût et d'investissement humain.
- **Puce à ADN (CGH ou SNP-array, ACPA)** : détecte les CNV de petite taille (30–50 kb) sur l'ensemble du génome, mais présente pour principal défaut de ne pas détecter les remaniements équilibrés (translocations, insertions, inversions), alors que ces types d'anomalies sont l'apanage des hémopathies. Par ailleurs, elle ne rend pas totalement compte de l'architecture clonale.

Techniques de biologie moléculaire

- **Techniques basées sur l'ARN (RT-PCR, RT-MLPA, RNA-seq ciblé)** : permettent d'identifier des néo-transcrits issus de variant structuraux ou certaines sur-expression de gènes avec un très bonne sensibilité, mais il s'agit d'une analyse ciblée dédiée à certaines pathologies, et non exhaustive pour le diagnostic.
- **Techniques basées sur le séquençage d'ADN : NGS** (séquençage de nouvelle génération)

En routine : détection des mutations par panels ciblés, identifiant efficacement SNV et « indels » sur des gènes d'intérêt.

De manière exploratoire dans certaines indications et pour un nombre limité de patients :

- Le WES (Whole Exome Sequencing) explore tous les exons codants mais reste limité pour les SV et CNV larges, ainsi que pour la détection des variants situés dans les régions introniques ou intergéniques (très fréquentes en pathologie lymphoïde)
- Le WGS (Whole Genome Sequencing) couvre l'ensemble du génome, offrant une vue simultanée de SNV, CNV et SV. Il reste cependant difficile à déployer en routine en raison de son coût, de la complexité technique et du volume de données généré. Il peut aussi manquer certains SV complexes (il s'agit d'ADN de faible poids moléculaire) ou des mutations dans de petits clones (moins de profondeur qu'en NGS ciblé).

- 2- **La couverture actuelle de ces besoins** est réalisée à partir de la combinaison des techniques sus-citées. Néanmoins l'ensemble de ces technologies ne sont pas toutes déployées sur le territoire, ce qui engendre des disparités dans l'accès de proximité aux diagnostics (tableau 5A,5B,5C).

Tableau 5A LAL/LAM

Données issues du CQ activité du GFCH pour les 20 laboratoires équipés en OGM : 2777 diagnostics de LA en 2025

LA au diagnostic [2777]									
Centre	nb patients LAL	Cytogénétique classique			Biologie moléculaire				OGM
		Caryotype	FISH (nb sonde)	ACPA	MLPA	RT-MLPA	RT-QPCR	NGS ciblé mutations	
1	29	+	4 à 7	-	-	-	-	-	-
2	5	+	2 à 4	-	-	+ ^{ext}	+ ^{ext}	+ ^{ext}	VDM
3	72	+	1	-	+ ^{ext}	+	-/+	+ ^{ext}	+
4	13	+	1 à 2	-	-	-	-	+ ^{ext}	+
5	7	+	4 à 7						-
6	27	+	0 à 1	-	+ ^{ext}	-	-/+	+ ^{ext}	+
7	60	+	1	-	-	+	-	+	+
8	16	+	0 à 1	-	-	+	+	+	+
9	46	+	4 à 7	-	-	-	-	-	VDM
10	36	+	4 à 7	-	-	+ ^{ext}	+ ^{ext}	+ ^{ext}	-
11	7	+	2 à 4	-	-	-	+ ^{ext}	-	VDM
12	19	+	0 à 2	-	-	-	-	-	+
13	0								
14	78	+	1 à 2	-	+	+	+	+	+
15	126	+	?	-	-	+	+	+	+
16	15	+	0 à 1	-	-	-	-	-	+
17	31	+	1	+	-	+	-/+	+	+
18	22	+	4 à 7	-	-	-	-/+	-	-
19	56	+	0 à 1	-	+	+	-/+	+	+
20	19	+	1	-	+ ^{ext}	+	+ ^{ext}	+ ^{ext}	+

+ analyse effectuée
+^{ext} analyse externalisée
-/+ analyse effectuée selon le contexte clinico-biologique
VDM validation de méthode en cours

nb patients LAM	Cytogénétique classique			Biologie moléculaire				OGM
	Caryotype	FISH (nb sonde)	ACPA	MLPA	RT-MLPA	RT-QPCR	NGS ciblé mutations	
65	+	4 à 7	-	-	-	-	-	-
36	+	2 à 4	-	-	+ ^{ext}	+ ^{ext}	+ ^{ext}	VDM
204	+	0 à 1	-	-	+	-/+	+	+
91	+	1 à 2	-	-	-	-	+	-
95	+	2 à 4						-
97	+	2 à 3 / 0	-	-	-	+	+	-/+
201	+	2 à 3 / 0 à 1	-	-	+	-/+	+	-/+
50	+	0 à 1	-	-	+	+	+	+
43	+	4 à 7	-	-	-	-	+	-
122	+	4 à 7	-	-	-	-/+	+	-
36	+	2 à 4	-	-	+ ^{ext}	+	+	VDM
53	+	0 à 2	-	-	-	-	-	-
21	+	1 à 2	-	-	+	+	+	-
116	+	1 à 2 / 1	-	-	+	+	+	-/+
180	+	2 à 5 / 1 à 2	-	-	+	+	+	-/+
49	+	2 à 4 / 0 à 1	-	-	-	-	+	-/+
190	+	2 à 4 / 0	+ ^{comp}	-	+	-/+	+	-/+
50	+	4 à 7	-	-	-	-/+	+	-
258	+	0 à 1	-	-	+	-/+	+	+
136	+	1	-	+ ^{ext}	+	+ ^{ext}	+ ^{ext}	-

+ analyse effectuée

+^{ext} analyse externalisée

-/+ analyse effectuée selon le contexte clinico-biologique

VDM validation de méthode en cours

Tableau 5 B : MM

Données issues du CQ activité du GFCH pour les 20 laboratoires équipés en OGM : 1295 diagnostics de MM par FISH en 2025

MM [1295]		Cytogénétique classique			Biologie moléculaire					OGM
Centre	nb patients	Caryotype	FISH sur tri (Nb sonde)		ACPA	MLPA	RT-MLPA	RT-QPCR	NGS ciblé*	
1	non précisé	-	+ ^{ext}	1	-	-	-	-	-	+ ^{ext}
2	0	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
3	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
4	204	-	+	4	-	-	-	-	-	-
5	27	+	+	3 à 6	-	-	-	-	-	-
6	100	-	+	4	-	-	-	-	-	-
7	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{pro}	-
8	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
9	41	-	+	3	-	-	-	-	-	-
10	175	-	+	4	-	-	-	-	-	-
11	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
12	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
13	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
14	non précisé	+	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
15	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+ ^{ext}	-
16	108	+	+	1	-	-	-	-	-	+
17	200	-	+	1	-	-	-	-	+ ^{pro}	+
18	95	-	+	4	-	-	-	-	-	-
19	non précisé	-	-	-	-	-	-	-	+	-
20	289	-	+	1	-	-	-	-	+ ^{pro}	+

* adapté pour la détection des mutations + grands SVs et CNV

+ analyse effectuée

+^{ext} analyse externalisée

+^{pro} l'analyse pour les patients protocolaires est externalisée.

Tableau 5 C : LNH

Données issues du CQ activité du GFCH pour les 20 laboratoires équipés en OGM : 1295 diagnostics de MM par FISH en 2025

LNH [K=2162] [FFPE= 463]

Centre	nb patients	Cytogénétique classique				Biologie moléculaire				OGM
		Caryotype	FISH (nb sondes)	FISH FFPE (nb patients)	ACPA	MLPA	RT-MLPA	RT-QPCR	NGS ciblé mutation	
1	77	+	1 à 4	5	-	-	-	-	-	-
2	67	+	1 à 4	6	-	-	-	-	+	+/-
3	64	+	1 à 4	-	-	-	+	-	+	-
4	165	+	2	-	-	-	-	-	-	-
5	82	+	2 à 4	36	-	-	-	-	-	-
6	190	+	0 à 1	-	-	-	+/-	-	+	+
7	285	+	0 à 1	-	-	-	+/-	+/-	+	+
8	59	+	1 à 4	-	-	-	-	-	+	-
9	43	+	0 à 4	-	-	-	-	-	-	-
10	104	+	1 à 4	-	-	-	-	-	+	-
11	44	+	1 à 4	245	-	-	-	-	+	-
12	37	-	1 à 5	157	-	-	-	-	-	+/-
13	53	+	1 à 2	10	-	-	-	-	-	-
14	32	+	1 à 4	-	-	-	-	+/-	+	-
15	106	+	1 à 4	-	-	-	-	-	-	-
16	100	+	1 à 4	4	-	-	-	+/-	+	-
17	129	+	0 à 1	34	+/-	-	+	-	+	+
18	88	+	1 à 4	-	-	-	-	-	+	-
19	182	+	0 à 1	-	-	-	-	-	+/-	+
20	314	+	1 à 4	2	-	-	-	-	+/-	-

+ analyse effectuée

- analyse non réalisée

+/- analyse effectuée selon le contexte clinico-biologique

L'enjeu actuel est de proposer une stratégie diagnostique génétique cohérente, adaptée à la gravité des pathologies, techniquement réalisable par tous les laboratoires spécialisés et compatible avec les délais cliniques requis pour une prise en charge thérapeutique optimale.

Capacité revendiquée de l'acte à couvrir le besoin médical pour le patient

Aujourd'hui, la multiplicité des tests nécessaires pour cartographier précisément les anomalies cytogénomiques entraîne une lourdeur procédurale : elle mobilise un temps précieux, exige une quantité importante de cellules et aboutit parfois à des résultats partiels ou redondants. Pour optimiser la prise en charge des patients et garantir un diagnostic fiable et rapide, il est essentiel d'adopter des stratégies plus intégrées et efficaces.

- La COG permet, en une seule technique, une analyse pangénomique des réarrangements chromosomiques équilibrés et déséquilibrés dès 500pb, avec une très bonne sensibilité (inférieure à 5% pour les SV, 10% pour les CNV, avec une couverture à ~400X). En plus d'obtenir les informations fournies par toutes les techniques cytogénomiques précitées, elle permet la détection de petits remaniements de structure

et une meilleure caractérisation de la complexité génomique. Son seuil de sensibilité la rend adaptée à la détection des petits sous-clones.

- La COG nécessite beaucoup moins de cellules que les techniques de cytogénétique classique (10-12 millions de cellules). En effet, seuls 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. Les dernières adaptations techniques permettent également de descendre à 500 000 cellules si cela est nécessaire.
- Dans le contexte du diagnostic d'une HM agressive, le prélèvement de base étant invasif (aspiration de moelle osseuse, biopsie) il est important de ne pas multiplier les tubes : la pratique actuelle prévoit un tube pour la biologie moléculaire (NGS par ex), un tube pour l'immunophénotypage et un tube pour la cytogénétique. La COG ne nécessite pas de tube supplémentaire et peut se pratiquer à partir du tube dédié à la cytogénétique ou du surplus du tube dédié à l'immunophénotypage selon les organisations locales.
- L'extraction d'ADN de très haut poids moléculaire réalisée pour la COG permet d'effectuer une analyse NGS sur le même extrait (l'inverse n'étant pas possible). Un seul prélèvement pourrait permettre, dans un work-flow pragmatique, de ne travailler qu'à partir d'un seul tube pour les analyses de COG puis de NGS.
- La facilité d'emploi en lien avec la standardisation des protocoles techniques et l'analyse bioinformatique embarquée permettent également un délai de rendu adapté (1 semaine à 15j maximum).

Dans la stratégie de caractérisation génomique des HM agressives, la COG se positionne en remplacement de plusieurs technologies de cytogénétique conventionnelle (caryotype et/ou FISH et/ou ACPA) et autres techniques de biologie moléculaire liées à la détection ciblée de transcrits de fusion, comme la RT-MLPA. Les technologies de séquençage investiguant les SNV (mutations ponctuelles d'intérêt) restent indispensables et doivent être maintenues en complément de la COG (tableaux 5A, B, C).

Cette complémentarité est au cœur des classifications récentes, comme l'ELN 2022 pour les leucémies aiguës myéloïdes ou l'IMWG2025 pour les myélomes, qui reposent sur la combinaison d'anomalies cytogénétiques (SV et CNV) et de mutations (SNV) dans des gènes spécifiques. La COG et le NGS permettent donc de couvrir l'ensemble des anomalies nécessaires pour appliquer ces recommandations, garantissant un diagnostic et une stratification du risque fiable. En pratique, aucune des deux technologies ne se substitue entièrement à l'autre : elles se complètent pour fournir une vue complète et précise du génome du patient.

En résumé, la place de la COG dans le bilan cytogénétique et les bénéfices attendus dans les hémopathies agressives sont les suivants :

I. Place stratégique de la COG dans le bilan cytogénétique

- Positionnement de la COG en première intention,
- En remplacement d'au moins deux techniques de cytogénétique classique (caryotype / FISH/ ACPA),
- Dans une temporalité compatible avec la prise en charge clinique du patient dans ce contexte de pathologies agressives.

II. Apports et bénéfices : amélioration du parcours diagnostique et pronostique du patient (annexes 1 et 2)

- **Réduction de l'errance diagnostique** par l'identification et la précision d'anomalies diagnostiques classantes pour le diagnostic, non détectables par les méthodes standard de cytogénétique classique voire de biologie moléculaire (insertion cryptique à points de cassures variants, autres)
- **Détection d'anomalies théranostiques et/ou actionnables** : la COG permet l'identification d'anomalies ayant une conséquence thérapeutique directe pour 7% à 28% des patients selon les pathologies et les études.
- **Reclassification pronostique** des patients : la COG permet en moyenne 10 à 15% de reclassification pronostique toutes pathologies confondues, avec une valeur ajoutée très élevée pour certaines hémopathies comme les LAL et le MM.
- Mise en évidence d'anomalies additionnelles, dont la compilation recèle un intérêt majeur dans la révision des classifications pronostiques.

Comparateur de l'acte professionnel

Comparateur pertinent

Les comparateurs naturels pertinents de la COG s'inscrivent dans le champ de la cytogénétique classique précédemment documentée, c'est-à-dire les techniques cumulatives pratiquées en routine, le caryotype et la FISH, associés ou non, selon les laboratoires, à l'ACPA (tableaux 5A, 5B, 5C).

Niveau de maturité de l'acte professionnel

Plan de développement -- *Le plan de développement clinique de l'acte a-t-il été débuté ?*

La COG dans les hémopathies agressives est largement déployée en Europe et aux Etats-Unis, avec une prise en charge financière en Belgique, en Espagne et aux Etats-Unis.

En France, la COG a d'ores et déjà été intégrée dans une étude européenne et est utilisée par les équipes participantes : Protocole européen ALLTogether (phase III, EudraCT number 2018-001795-38, ClinicalTrials ID NCT04307576), amendement COG à la place de FISH, ACPA et MLPA (annexe 3).

La COG est utilisée en routine dans le MM en remplacement de la FISH.

Pour les LAM et les LNH, la COG est utilisée en remplacement de la FISH (métaphasique et tissulaire) et en évaluation pour la substitution du caryotype.

– Des études cliniques ont-elles été publiées ? Si **oui**, sont-elles comparatives ou non comparatives (fournir les publications in extenso) ?

Les publications parues sur l'utilité clinique de la COG sont comparatives avec la cytogénétique classique (caryotype, FISH, CGH-array ou SNP-array) et ont permis d'identifier l'impact diagnostique, pronostique et/ou théranostique d'une proportion significative de patients (annexe 1).

– Des études cliniques sont-elles en cours ?

Une étude clinique française ciblant les LAM est achevée et acceptée pour publication : protocole de recherche COALA (ClinicalTrials.gov ID: NCT05499611) (étude rétrospective non interventionnelle) (annexe 4)(Bidet et al., 2026)

Une étude prospective ciblant les LNH est achevée, l'article est soumis pour publication, à la phase de revue, qui montre un impact diagnostique et pronostique de la COG dans le diagnostic des LNH (annexe 5)

Objet de la demande

Difficultés rencontrées

Questions à discuter :

La COG a démontré tout son intérêt dans la prise en charge des pathologies hématologiques agressives. Plusieurs études, notamment françaises, publiées dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture, non prédatrices, ont confirmé sa pertinence, sa robustesse technique et sa reproductibilité.

Les données actuellement disponibles montrent que cette technologie est mature et suffisamment validée pour une utilisation en pratique courante. Dans ces pathologies agressives, elle modifie en profondeur le paradigme diagnostique en permettant, en première intention, une caractérisation génomique exhaustive, avec un niveau de résolution supérieur aux techniques de cytogénétique conventionnelle qu'elle peut remplacer en routine.

Dans ce contexte, un passage direct à la nomenclature des actes de droit commun pourrait être envisagé pour ces indications spécifiques. Une telle évolution faciliterait l'intégration de la COG dans l'ensemble des laboratoires français de cytogénétique somatique et garantirait un déploiement équitable sur le territoire national, au bénéfice de l'ensemble des patients concernés.

Les autres pathologies hématologiques nécessiteraient une évaluation de type RIHN2.

Références :

- Akkari, Y.M.N., Baughn, L.B., Dubuc, A.M., Smith, A.C., Mallo, M., Dal Cin, P., Diez Campelo, M., Gallego, M.S., Granada Font, I., Haase, D.T., Schlegelberger, B., Slavutsky, I., Mecucci, C., Levine, R.L., Hasserjian, R.P., Solé, F., Levy, B., Xu, X., 2022. Guiding the global evolution of cytogenetic testing for hematologic malignancies. *Blood* 139, 2273–2284. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014309>
- Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A.D., Araujo, I.B. de O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A.M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J.K.C., Cheuk, W., Chng, W.-J., Choi, J.K., Chuang, S.-S., Coupland, S.E., Czader, M., Dave, S.S., de Jong, D., Du, M.-Q., Elenitoba-Johnson, K.S., Ferry, J., Geyer, J., Gratzinger, D., Guitart, J., Gujral, S., Harris, M., Harrison, C.J., Hartmann, S., Hochhaus, A., Jansen, P.M., Karube, K., Kempf, W., Khoury, J., Kimura, H., Klapper, W., Kovach, A.E., Kumar, S., Lazar, A.J., Lazzi, S., Leoncini, L., Leung, N., Leventaki, V., Li, X.-Q., Lim, M.S., Liu, W.-P., Louissaint, A., Marcogliese, A., Medeiros, L.J., Michal, M., Miranda, R.N., Mitteldorf, C., Montes-Moreno, S., Morice, W., Nardi, V., Naresh, K.N., Natkunam, Y., Ng, S.-B., Oschlies, I., Ott, G., Parrens, M., Pulitzer, M., Rajkumar, S.V., Rawstron, A.C., Rech, K., Rosenwald, A., Said, J., Sarkozy, C., Sayed, S., Saygin, C., Schuh, A., Sewell, W., Siebert, R., Sohani, A.R., Tooze, R., Traverse-Glehen, A., Vega, F., Vergier, B., Wechalekar, A.D., Wood, B., Xerri, L., Xiao, W., 2022. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- Al-Hamadani, M., Habermann, T.M., Cerhan, J.R., Macon, W.R., Maurer, M.J., Go, R.S., 2015. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am. J. Hematol.* 90, 790–795. <https://doi.org/10.1002/ajh.24086>
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R.P., Borowitz, M.J., Calvo, K.R., Kvasnicka, H.-M., Wang, S.A., Bagg, A., Barbui, T., Branford, S., Bueso-Ramos, C.E., Cortes, J.E., Dal Cin, P., DiNardo, C.D., Dombret, H., Duncavage, E.J., Ebert, B.L., Estey, E.H., Facchetti, F., Foucar, K., Gangat, N., Gianelli, U., Godley, L.A., Gökbuget, N., Gotlib, J., Hellström-Lindberg, E., Hobbs, G.S., Hoffman, R., Jabbour, E.J., Kiladjian, J.-J., Larson, R.A., Le Beau, M.M., Loh, M.L.-C., Löwenberg, B., Macintyre, E., Malcovati, L., Mullighan, C.G., Niemeyer, C., Odenike, O.M., Ogawa, S., Orfao, A., Papaemmanuil, E., Passamonti, F., Porkka, K., Pui, C.-H., Radich, J.P., Reiter, A., Rozman, M., Rudelius, M., Savona, M.R., Schiffer, C.A., Schmitt-Graeff, A., Shimamura, A., Sierra, J., Stock, W.A., Stone, R.M., Tallman, M.S., Thiele, J., Tien, H.-F., Tzankov, A., Vannucchi, A.M., Vyas, P., Wei, A.H., Weinberg, O.K., Wierzbowska, A., Cazzola, M., Döhner, H., Tefferi, A., 2022. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140, 1200–1228. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
- Assaf, N., Alawieh, S., Hammoud, R., Daudignon, A., Luquet, I., Lambert, J., Terré, C., 2025. Rare case of PLAG1::RUNX1 fusion mimicking classical t(8;21): the value of optical genome mapping in acute myeloid leukemia. *Mol. Cytogenet.* 18, 29. <https://doi.org/10.1186/s13039-025-00733-4>
- Avet-Loiseau, H., Davies, F.E., Samur, M.K., Corre, J., D'Agostino, M., Kaiser, M.F., Raab, M.S., Weinhold, N., Gutierrez, N.C., Paiva, B., Neri, P., Weisel, K., Maura, F., Walker, B.A., Bustoros, M., Stewart, A.K., Usmani, S.Z., Hillengass, J., Chng, W.J., Keats, J.J., Martinez-Lopez, J., Sperling, A.S., Touzeau, C., Zhan, F., Raje, N.S., Cavo, M., Bolli, N., Ghobrial, I.M., Dhodapkar, M.V., Jagannath, S., Spencer, A., Parekh, S., Bahlis, N.J., Lonial, S., Sonneveld, P., Bergsagel, L., Orłowski, R.Z., Morgan, G., Mateos, M.V., Rajkumar, S.V., San Miguel, J.F., Anderson, K.C., Moreau, P., Kumar, S., Prósper, F., Munshi, N.C., 2025. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 43, 2739–2751. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01893>
- Balducci, E., Kaltenbach, S., Villarese, P., Duroyon, E., Zalmai, L., Friedrich, C., Suarez, F., Marcais, A., Bouscary, D., Decroocq, J., Birsén, R., Fontenay, M., Templé, M., Brouzes, C., Touzart, A., Steimlé, T., Cieslak, A., Lhermitte, L., Almiré, C., Chapuis, N., Hermine, O., Asnafi, V., Kosmider, O., Couronné, L., 2022. Optical genome mapping refines cytogenetic diagnostics, prognostic stratification and provides new molecular insights in adult MDS/AML patients. *Blood Cancer J.* 12, 126. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00718-1>
- Bidet, A., Klein, E., 2025. Chromoplexy and FNDC3B::RARB fusion: deciphering a rare case of PML::RARA-negative APL. *Blood* 145, 1588. <https://doi.org/10.1182/blood.2024027991>
- Bidet, A., Laharanne, E., Dos Santos, M., De Grande, A.-C., Leguay, T., Pigneux, A., Frison, E., Achard, S., Dupont-Moufakkir, S., Klein, E., Dumas, P.-Y., 2026. Optical genome mapping detects cryptic high-risk and targetable abnormalities in adult AML. *Br. J. Haematol.* <https://doi.org/10.1111/bjh.70349>

- Bidet, A., Quessada, J., Cucchini, W., Decamp, M., Lafage-Pochitaloff, M., Luquet, I., Lefebvre, C., Tueur, G., Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH), 2023. Cytogenetics in the management of acute myeloid leukemia and histiocytic/dendritic cell neoplasms: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr. Res. Transl. Med.* 71, 103421. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103421>
- Boyle, E.M., Blaney, P., Stoeckle, J.H., Wang, Y., Ghamlouch, H., Gagler, D., Braunstein, M., Williams, L., Tenenbaum, A., Siegel, A., Chen, X., Varma, G., Avigan, J., Li, A., Jinsi, M., Kamnietzsky, D., Arbini, A., Montes, L., Corre, J., Rustad, E.H., Landgren, O., Maura, F., Walker, B.A., Bauer, M., Bruno, B., Tsirigos, A., Davies, F.E., Morgan, G.J., 2023. Multiomic Mapping of Acquired Chromosome 1 Copy-Number and Structural Variants to Identify Therapeutic Vulnerabilities in Multiple Myeloma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 29, 3901–3913. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3209>
- Caers, J., Garderet, L., Kortüm, K.M., O'Dwyer, M.E., van de Donk, N.W.C.J., Binder, M., Dold, S.M., Gay, F., Corre, J., Beguin, Y., Ludwig, H., Larocca, A., Driessen, C., Dimopoulos, M.A., Boccadoro, M., Gramatzki, M., Zweegman, S., Einsele, H., Cavo, M., Goldschmidt, H., Sonneveld, P., Delforge, M., Auner, H.W., Terpos, E., Engelhardt, M., 2018. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* 103, 1772–1784. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.189159>
- Chalopin Thomas, 2023. Diagnostic et prise en charge du myélome multiple [WWW Document]. EM-Consulte. URL <https://www.em-consulte.com/article/1628693/diagnostic-et-prise-en-charge-du-myelome-multiple> (accessed 2.27.26).
- Cisneros, A., Mallo, M., Méndez-López, A., Villena, C., Santafé, E., Tijero, J., Abel, M., Ruiz-Xivillé, N., Ibarra, G., Abril, L., Sureda, A.M., Escoda, L., González-Montes, Y., Ortín, X., Navarro, J.T., Oriol, A., Solé, F., Granada, I., 2025. Optical Genome Mapping (OGM): Validation and Clinical Utility in the Cytogenetic Diagnosis of Multiple Myeloma. *Am. J. Hematol.* 100, 2114–2117. <https://doi.org/10.1002/ajh.70077>
- Coccaro, N., Zagaria, A., Anelli, L., Tarantini, F., Tota, G., Conserva, M.R., Cumbo, C., Parciante, E., Redavid, I., Ingravallo, G., Minervini, C.F., Minervini, A., Specchia, G., Musto, P., Albano, F., 2023. Optical Genome Mapping as a Tool to Unveil New Molecular Findings in Hematological Patients with Complex Chromosomal Rearrangements. *Genes* 14, 2180. <https://doi.org/10.3390/genes14122180>
- Daudignon, A., Cucchini, W., Bracquemart, C., Godon, C., Quilichini, B., Penther, D., 2023. Cytogenetics in the management of multiple Myeloma: The guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr. Res. Transl. Med.* 71, 103427. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103427>
- De Bie, J., Quessada, J., Tueur, G., Lefebvre, C., Luquet, I., Toujani, S., Cucchini, W., Lafage-Pochitaloff, M., Michaux, L., 2023. Cytogenetics in the management of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr. Res. Transl. Med.* 71, 103431. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103431>
- De Vlieghe, E., Nollet, F., Devos, H., Cauwelier, B., 2025. Successful optical genome mapping from 500 000 cells: A low-input UHMW DNA extraction approach. *MethodsX* 15, 103742. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2025.103742>
- Döhner, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., Craddock, C., DiNardo, C.D., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Godley, L.A., Hasserjian, R.P., Larson, R.A., Levine, R.L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E.M., Tallman, M.S., Tien, H.-F., Wang, J., Wierzbowska, A., Löwenberg, B., 2022. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140, 1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- Duffield, A.S., Mullighan, C.G., Borowitz, M.J., 2023. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* 482, 11–26. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03448-8>
- Edelman Saul, E., Urrutia, S., Yang, H., Montalban-Bravo, G., Tang, G., Toruner, G., Patel, K., Luthra, R., Bueso-Ramos, C., Wang, S.A., Chien, K., Sasaki, K., Atluri, H., Goulart, H., Thakral, B., Garcia-Manero, G., Kanagal-Shamanna, R., 2025. A Case of Cryptic CBFβ::MYH11 Acute Myeloid Leukemia With Noncanonical Breakpoints Detected by Optical Genome Mapping. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 23, e257015. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.7015>
- Finlay, D., Murad, R., Hong, K., Lee, J., Pang, A.W.C., Lai, C.-Y., Clifford, B., Burian, C., Mason, J., Hastie, A.R., Yin, J., Vuori, K., 2024. Detection of Genomic Structural Variations Associated with Drug Sensitivity and Resistance in Acute Leukemia. *Cancers* 16, 418. <https://doi.org/10.3390/cancers16020418>
- Gaillard, J.-B., Chapiro, E., Daudignon, A., Nadal, N., Penther, D., Chauzeix, J., Nguyen-Khac, F., Veronese,

- L., Lefebvre, C., 2023. Cytogenetics in the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr. Res. Transl. Med.* 71, 103428. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103428>
- George, G.V., Elsawadi, M., Evans, A.G., Ali, S., Zhang, B., Iqbal, M.A., 2024. Utilization of RT-PCR and Optical Genome Mapping in Acute Promyelocytic Leukemia with Cryptic PML::RARA Rearrangement: A Case Discussion and Systemic Literature Review. *Genes* 16, 7. <https://doi.org/10.3390/genes16010007>
- Gerding, W.M., Tembrink, M., Nilius-Eliliwi, V., Mika, T., Dimopoulos, F., Ladigan-Badura, S., Eckhardt, M., Pohl, M., Wünnenberg, M., Farshi, P., Reimer, P., Schroers, R., Nguyen, H.P., Vangala, D.B., 2022. Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients. *Int. J. Cancer* 150, 1998–2011. <https://doi.org/10.1002/ijc.33942>
- Giguère, A., Raymond-Bouchard, I., Collin, V., Claveau, J.-S., Hébert, J., LeBlanc, R., 2023. Optical Genome Mapping Reveals the Complex Genetic Landscape of Myeloma. *Cancers* 15, 4687. <https://doi.org/10.3390/cancers15194687>
- Gil, J.V., Avetisyan, G., Miralles, A., de Las Heras, S., Díaz-González, Á., López-Benet, C., Del Cañizo, M., Vicente, A., Andreu, R., Fuentes, C., Fernández, J.M., Barragán, E., Such, E., Llop, M., 2025. Benchmarking standard-of-care and emerging genomic approaches to enhance diagnosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Br. J. Cancer* 133, 1744–1754. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-03204-0>
- Guermouche, H., Roynard, P., Penther, D., Daudignon, A., 2025a. Chromoanagenesis in Multiple Myeloma: A Comprehensive Overview. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 2968, 343–360. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4750-9_20
- Guermouche, H., Roynard, P., Servoli, F., Lestringant, V., Quilichini, B., Terré, C., Defasque, S., Roche-Lestienne, C., Penther, D., Daudignon, A., 2025b. Deciphering Genomic Complexity of Multiple Myeloma Using Optimized Optical Genome Mapping. *J. Mol. Diagn. JMD* 27, 306–322. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2025.01.003>
- Khoury, J.D., Solary, E., Abal, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J.F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J.K.C., Chen, W., Chen, X., Chng, W.-J., Choi, J.K., Colmenero, I., Coupland, S.E., Cross, N.C.P., De Jong, D., Elghetany, M.T., Takahashi, E., Emile, J.-F., Ferry, J., Fogelstrand, L., Fontenay, M., Germing, U., Gujral, S., Haferlach, T., Harrison, C., Hodge, J.C., Hu, S., Jansen, J.H., Kanagal-Shamanna, R., Kantarjian, H.M., Kratz, C.P., Li, X.-Q., Lim, M.S., Loeb, K., Loghavi, S., Marcogliese, A., Meshinchi, S., Michaels, P., Naresh, K.N., Natkunam, Y., Nejati, R., Ott, G., Padron, E., Patel, K.P., Patkar, N., Picarsic, J., Platzbecker, U., Roberts, I., Schuh, A., Sewell, W., Siebert, R., Tembhare, P., Tyner, J., Verstovsek, S., Wang, W., Wood, B., Xiao, W., Yeung, C., Hochhaus, A., 2022. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- Klausner, M., Stinnett, V., Ghabrial, J., Morsberger, L., DeMetrick, N., Long, P., Zhu, J., Smith, K., James, T., Adams, E., Zou, Y.S., 2024. Optical Genome Mapping Reveals Complex and Cryptic Rearrangement Involving PML::RARA Fusion in Acute Promyelocytic Leukemia. *Genes* 15, 1402. <https://doi.org/10.3390/genes15111402>
- Klos, C., Roynard, P., Berthon, C., Soenen, V., Marceau, A., Fournier, E., Fenwarth, L., Daudignon, A., Roche, C., Guermouche, H., 2024. Unravelling a KMT2A::ARHGEF12 fusion within chromoanagenesis in acute myeloid leukemia using Optical Genome Mapping. *Ann. Hematol.* 103, 4793–4795. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05948-w>
- Kriegova, E., Fillerova, R., Minarik, J., Savara, J., Manakova, J., Petrackova, A., Dihel, M., Balcarkova, J., Krhovska, P., Pika, T., Gajdos, P., Behalek, M., Vasinek, M., Papajik, T., 2021. Whole-genome optical mapping of bone-marrow myeloma cells reveals association of extramedullary multiple myeloma with chromosome 1 abnormalities. *Sci. Rep.* 11, 14671. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93835-z>
- Lacoste, S.A., Gagnon, V., Béliveau, F., Lavallée, S., Collin, V., Hébert, J., 2024. Unveiling the Complexity of KMT2A Rearrangements in Acute Myeloid Leukemias with Optical Genome Mapping. *Cancers* 16, 4171. <https://doi.org/10.3390/cancers16244171>
- Lacour, B., Goujon, S., Guissou, S., Guyot-Goubin, A., Desmée, S., Désandes, E., Clavel, J., 2014. Childhood cancer survival in France, 2000-2008. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* 23, 449–457. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000006>
- Le Guyader S, Defosse G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, 2019. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. *Santé Publique Fr.* 2, 169.

- Le Guyader-Peyrou, S., Belot, A., Maynadié, M., Binder-Foucard, F., Remontet, L., Troussard, X., Bossard, N., Monnereau, A., French network of cancer registries (Francim), 2016. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 64, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.12.017>
- Lefebvre, C., Veronese, L., Nadal, N., Gaillard, J.-B., Penther, D., Daudignon, A., Chauzeix, J., Nguyen-Khac, F., Chapiro, E., 2023. Cytogenetics in the management of mature B-cell non-Hodgkin lymphomas: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hematologique (GFCH). *Curr. Res. Transl. Med.* 71, 103425. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103425>
- Lestringant, V., Guermouche-Flament, H., Jimenez-Pocquet, M., Gaillard, J.-B., Penther, D., 2024. Cytogenetics in the management of hematological malignancies: An overview of alternative technologies for cytogenetic characterization. *Curr. Res. Transl. Med.* 72, 103440. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2024.103440>
- Levy, B., Baughn, L.B., Akkari, Y., Chartrand, S., LaBarge, B., Claxton, D., Lennon, P.A., Cujar, C., Kolhe, R., Kroeger, K., Pitel, B., Sahajpal, N., Sathanoori, M., Vlad, G., Zhang, L., Fang, M., Kanagal-Shamanna, R., Broach, J.R., 2023. Optical genome mapping in acute myeloid leukemia: a multicenter evaluation. *Blood Adv.* 7, 1297–1307. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007583>
- Loghavi, S., Wei, Q., Ravandi, F., Quesada, A.E., Routbort, M.J., Hu, S., Toruner, G.A., Wang, S.A., Wang, W., Miranda, R.N., Li, S., Xu, J., DiNardo, C.D., Daver, N., Kadia, T.M., Issa, G.C., Kantarjian, H.M., Medeiros, L.J., Tang, G., 2024. Optical genome mapping improves the accuracy of classification, risk stratification, and personalized treatment strategies for patients with acute myeloid leukemia. *Am. J. Hematol.* 99, 1959–1968. <https://doi.org/10.1002/ajh.27435>
- Lühmann, J.L., Zimmermann, M., Hofmann, W., Bergmann, A.K., Mörcke, A., Cario, G., Schrappe, M., Schlegelberger, B., Stanulla, M., Steinemann, D., 2024. Deciphering the molecular complexity of the IKZF1plus genomic profile using Optical Genome Mapping. *Haematologica* 109, 1582–1587. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284115>
- Maclachlan, K.H., Rustad, E.H., Derkach, A., Zheng-Lin, B., Yellapantula, V., Diamond, B., Hultcrantz, M., Ziccheddu, B., Boyle, E.M., Blaney, P., Bolli, N., Zhang, Y., Dogan, A., Lesokhin, A.M., Morgan, G.J., Landgren, O., Maura, F., 2021. Copy number signatures predict chromothripsis and clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Nat. Commun.* 12, 5172. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25469-8>
- Maura, F., Rajanna, A.R., Ziccheddu, B., Poos, A.M., Derkach, A., Maclachlan, K., Durante, M., Diamond, B., Papadimitriou, M., Davies, F., Boyle, E.M., Walker, B., Hultcrantz, M., Silva, A., Hampton, O., Teer, J.K., Siegel, E.M., Bolli, N., Jackson, G.H., Kaiser, M., Pawlyn, C., Cook, G., Kazandjian, D., Stein, C., Chesi, M., Bergsagel, L., Mai, E.K., Goldschmidt, H., Weisel, K.C., Fenk, R., Raab, M.S., Van Rhee, F., Usmani, S., Shain, K.H., Weinhold, N., Morgan, G., Landgren, O., 2024. Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 42, 1229–1240. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01277>
- Neveling, K., Mantere, T., Vermeulen, S., Oorsprong, M., van Beek, R., Kater-Baats, E., Pauper, M., van der Zande, G., Smeets, D., Weghuis, D.O., Stevens-Kroef, M.J.P.L., Hoischen, A., 2021. Next-generation cytogenetics: Comprehensive assessment of 52 hematological malignancy genomes by optical genome mapping. *Am. J. Hum. Genet.* 108, 1423–1435. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.06.001>
- Nilius-Eliliwi, V., Gerding, W.M., Schroers, R., Nguyen, H.P., Vangala, D.B., 2023. Optical Genome Mapping for Cytogenetic Diagnostics in AML. *Cancers* 15, 1684. <https://doi.org/10.3390/cancers15061684>
- Ok, C.Y., Tang, G., Loghavi, S., Hu, S., Wei, Q., Quesada, A.E., Routbort, M.J., Kanagal-Shamanna, R., Yin, C.C., Sarami, I., Garces, S., Agarwal, N.K., Luthra, R., Fang, H., Jelloul, F.Z., Bryan, J., Medeiros, L.J., Patel, K.P., Toruner, G.A., 2025. Comparative Analysis of Targeted RNA-Seq and Optical Genome Mapping for Detecting Gene Rearrangements in Acute Leukemia. *Cancers* 17, 3458. <https://doi.org/10.3390/cancers17213458>
- Palacios, J.A., Bernal, M., Vílchez, J.R., Garrido, P., Jiménez, P., Gutiérrez-Bautista, J.F., Barrera-Aguilera, M.C., Ballesta, L., Rodríguez, T., Olivares-Durán, M.J., Ruiz-Cabello, F., 2025. Optical genome mapping reveals complex cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Haematologica* 110, 3133–3139. <https://doi.org/10.3324/haematol.2025.288008>
- Pölönen, P., Di Giacomo, D., Seffernick, A.E., Elsayed, A., Kimura, S., Benini, F., Montefiori, L.E., Wood, B.L., Xu, J., Chen, C., Cheng, Z., Newman, H., Myers, J., Iacobucci, I., Li, E., Sussman, J., Hedges, D., Hui, Y., Diorio, C., Uppuluri, L., Frank, D., Fan, Y., Chang, Y., Meshinchi, S., Ries, R., Shraim, R., Li, A., Bernt, K.M., Devidas, M., Winter, S.S., Dunsmore, K.P., Inaba, H., Carroll, W.L., Ramirez, N.C., Phillips, A.H., Kriwacki, R.W., Yang, J.J., Vincent, T.L., Zhao, Y., Ghate, P.S., Wang, J., Reilly, C., Zhou, X., Sanders, M.A., Takita, J., Kato, M., Takasugi, N., Chang, B.H., Press, R.D., Loh, M.,

- Rampersaud, E., Raetz, E., Hunger, S.P., Tan, K., Chang, T.-C., Wu, G., Pounds, S.B., Mullighan, C.G., Teachey, D.T., 2024. The genomic basis of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 632, 1082–1091. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07807-0>
- Quesada, A.E., Hu, S., Li, S., Toruner, G.A., Wei, Q., Loghavi, S., Ok, C.Y., Jain, P., Thakral, B., Nwogbo, O.V., Kim, D., Iyer, S.P., You, M.J., Medeiros, L.J., Tang, G., 2024. Optical genomic mapping is a helpful tool for detecting CCND1 rearrangements in CD5-negative small B-cell lymphoma: Two cases of leukemic non-nodal mantle cell lymphoma. *Hum. Pathol.* 144, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.01.012>
- Rustad, E.H., Yellapantula, V., Leongamornlert, D., Bolli, N., Ledergor, G., Nadeu, F., Angelopoulos, N., Dawson, K.J., Mitchell, T.J., Osborne, R.J., Ziccheddu, B., Carniti, C., Montefusco, V., Corradini, P., Anderson, K.C., Moreau, P., Papaemmanuil, E., Alexandrov, L.B., Puente, X.S., Campo, E., Siebert, R., Avet-Loiseau, H., Landgren, O., Munshi, N., Campbell, P.J., Maura, F., 2020. Timing the initiation of multiple myeloma. *Nat. Commun.* 11, 1917. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15740-9>
- Sathyanarayana, S.H., Bickford, M.A., Smuliac, N.A., Tonseth, K.A., Murad, F., Bao, J., Steinmetz, H.B., Sullivan, M.R., Kaur, P., Kars, J.X., Khan, W.A., 2025. Complex genetic structural aberrations revealed by optical genome mapping in a case of APL-like morphology. *Cancer Genet.* 292–293, 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2025.02.005>
- Seto, A., Downs, G., King, O., Salehi-Rad, S., Baptista, A., Chin, K., Grenier, S., Nwachukwu, B., Tierens, A., Minden, M.D., Smith, A.C., Capo-Chichi, J.-M., 2024. Genomic Characterization of Partial Tandem Duplication Involving the KMT2A Gene in Adult Acute Myeloid Leukemia. *Cancers* 16, 1693. <https://doi.org/10.3390/cancers16091693>
- Smith, A.C., Neveling, K., Kanagal-Shamanna, R., 2022. Optical genome mapping for structural variation analysis in hematologic malignancies. *Am. J. Hematol.* 97, 975–982. <https://doi.org/10.1002/ajh.26587>
- Soler, G., Ouedraogo, Z.G., Goumy, C., Lebecque, B., Aspas Requena, G., Ravinet, A., Kanold, J., Véronèse, L., Tchirkov, A., 2023. Optical Genome Mapping in Routine Cytogenetic Diagnosis of Acute Leukemia. *Cancers* 15, 2131. <https://doi.org/10.3390/cancers15072131>
- Stong, N., Ortiz-Estévez, M., Towfic, F., Samur, M., Agarwal, A., Corre, J., Flynt, E., Munshi, N., Avet-Loiseau, H., Thakurta, A., 2023. The location of the t(4;14) translocation breakpoint within the NSD2 gene identifies a subset of patients with high-risk NDMM. *Blood* 141, 1574–1583. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016212>
- Suttorp, J., Lühmann, J.L., Behrens, Y.L., Göhring, G., Steinemann, D., Reinhardt, D., Neuhoﬀ, N. von, Schneider, M., 2022. Optical Genome Mapping as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Cancers* 14, 2058. <https://doi.org/10.3390/cancers14092058>
- Tang, G., Jain, P., Hu, S., Ok, C.Y., Wang, W.J., Quesada, A.E., Wei, Q., Li, S., Xu, J., Loghavi, S., Toruner, G.A., Medeiros, L.J., 2025. Optical genome mapping reveals diverse mechanisms of cyclin activation in mantle cell lymphomas lacking IGH::CCND1. *Hum. Pathol.* 159, 105793. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2025.105793>
- Thandra, K.C., Barsouk, Adam, Saginala, K., Padala, S.A., Barsouk, Alexander, Rawla, P., 2021. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med. Sci. Basel Switz.* 9, 5. <https://doi.org/10.3390/medsci9010005>
- Toruner, G.A., Hu, S., Loghavi, S., Ok, C.Y., Tang, Z., Wei, Q., Kanagal-Shamanna, R., Medeiros, L.J., Tang, G., 2025. Clinical Utility of Optical Genome Mapping as an Additional Tool in a Standard Cytogenetic Workup in Hematological Malignancies. *Cancers* 17, 1436. <https://doi.org/10.3390/cancers17091436>
- Tsai, M.-J.M., Kao, H.-J., Chen, H.-H., Yu, C.-H., Chien, Y.-H., Hwu, W.-L., Kwok, P.-Y., Lee, N.-C., Yang, Y.-L., 2025. Optical genome mapping with whole genome sequencing identifies complex chromosomal structural variations in acute leukemia. *Front. Genet.* 16, 1496847. <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1496847>
- Tueur, G., Quessada, J., De Bie, J., Cuccuini, W., Toujani, S., Lefebvre, C., Luquet, I., Michaux, L., Lafage-Pochitaloff, M., 2023. Cytogenetics in the management of B-cell acute lymphoblastic leukemia: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr. Res. Transl. Med.* 71, 103434. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103434>
- Verhasselt, A., Ameye, G., Vanhevel, J., Tousseyn, T., Vets, J., Hauben, E., Meeus, P., Bempt, M.V., Debackere, K., Forsyth, R.A., Harbers, L., Demeulemeester, J., Michaux, L., Rack, K., Dewaele, B., De Bie, J., 2025. Optical Genome Mapping Is a Powerful Diagnostic Tool in Non-Hodgkin Lymphoma. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 100951. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100951>
- Wei, Q., Toruner, G.A., Thakral, B., Patel, K.P., Pemmaraju, N., Wang, S.A., Kanagal-Shamanna, R., Tang, G., Issa, G.C., Loghavi, S., Medeiros, L.J., DiNardo, C., 2025. Cryptic KMT2A::AFDN Fusion Due to

AFDN Insertion into KMT2A in a Patient with Acute Monoblastic Leukemia. *Genes* 16, 317. <https://doi.org/10.3390/genes16030317>

Yoon, J., Jeon, T., Kwon, J.-A., Yoon, S.-Y., 2024. Characterization of MYC Rearrangements in Multiple Myeloma: an Optical Genome Mapping Approach. *Blood Cancer J.* 14, 165. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01147-y>

Yoon, J., Kwon, J.A., Yoon, S.-Y., 2025. Clinical Validation of Optical Genome Mapping in Multiple Myeloma Without Plasma Cell Enrichment. *Am. J. Hematol.* 100, 700–703. <https://doi.org/10.1002/ajh.27589>

Zou, Y.S., Klausner, M., Ghabrial, J., Stinnett, V., Long, P., Morsberger, L., Murry, J.B., Beierl, K., Gocke, C.D., Xian, R.R., Toomer, K.H., Ye, J.C., Orlowski, R.Z., Huff, C.A., Ali, S.A., Imus, P.H., Gocke, C.B., Tang, G., 2024. A comprehensive approach to evaluate genetic abnormalities in multiple myeloma using optical genome mapping. *Blood Cancer J.* 14, 78. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01059-x>

ANNEXES

Annexe 1 : bibliographie comparée de la COG dans les hémopathies malignes agressives

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas	prélèvement	techniques comparées	concordance	nombre de cas avec anomalies supplémentaires identifiées par OGM	nombre de changement de classe de risque cytogénétique	nombre de cas avec détection d'anomalies avec conséquences thérapeutiques	nombre de cas avec anomalies pronostiques identifiées uniquement par l'OGM	limites
33982372	Lestringant	2021	LAL B et T	10	diagnostic	Caryotype/FISH/ RT-MLPA/SNP Array	91%	70%	non rapporté	non rapporté	non rapporté	Anomalie sous-clonale Tétraploidie
34503197	Lühmann	2021	LAL B et T	12	diagnostic / sang	Caryotype/FISH/ RNA-Seq/SNP Array	100%	75%	17%	8%	8%	
35119131	Rack	2022	LAL B et T	41	diagnostic / sang et moelle	Caryotype/FISH/MLPA	100%	24%		2% (JAK2)	21%	Anomalie sous-clonale Anomalie de la ploïdie
36612032	Gao	2022	LAL B	46	diagnostic	Caryotype/FISH/PCR	93%	23%	2%	2% (JAK2)	4%	délétion P2RY8::CRLF2 non vue
36980958	Vieler	2023	LAL B et T	11	diagnostic ou rechute 10 moelle et 1 sang	Caryotype/PCR	100%	81%			64% (CDKN2A/CDKN2B deletion)	
37046792	Soler	2023	LAL B et T	5	Moelle ou sang	Caryotype+/FISH/PCR	73%	80%	20% (1 SET::NUP241)		60%	Translocation robertsonienne (pas d'impact en hématologie)
38031808	Lühmann	2024	LAL B (BCP-ALL)	142	BCR::ABL1 - avec profil IKZF1+ (n=69) ou del IKZF1 (n=73), moelle ou sang	MLPA	95%	52%	5,6%	45% (HeH, ETV6::RUNX1, iamp2 1, fusions)	non applicable	étude limitée à IKZF1

41242614	Smith	Preview 2025	LALB, T et MPAL (+myeloide)	80		caryotype +FISH + Panel OncoKids (ADN +ARN)	93% (Tier 1 et 2)				22%	
41028561	Gil	2025	LAL	60	Diagnostic (55) et rechute (5) / Sang et Moelle	Carryotype+FISH/dMLPA/RNaseq/t-NGS-RNA	<ul style="list-style-type: none"> *détection d'aneuploïdie: 100% OGM/caryo et OGM/(d)MLPA *CNV UKALL: 91,7% OGM/(d)MLPA *fusions géniques: 100% OGM/ t-NGS-RNA 	<ul style="list-style-type: none"> *détection d'aneuploïdie : 8% *CNV UKALL : 26% *fusions géniques : 25% 	8,30%		<ul style="list-style-type: none"> *détection d'aneuploïdie : 5,4% *fusions géniques : 4,3% 	locus IGH
40541469	Enjeti	2025	LAL B+T	9		caryotype + FISH + SNP Array	92% avec le caryotype	non rapporté	non rapporté	non rapporté	non rapporté	Anomalie sous-clonale
40242470	Tsai	2025	LALB+T	4	DMSO Moelle	porte sur la complémentarité entre OGM et WGS	Lorsque l'OGM a permis de localiser le point de cassure à quelques kb près, le WGS permet de définir précisément ce point de cassure grâce à Manta					transcrit IGH::DUX4, non vue par OGM et WGS
39843811	Hidalgo-Gomez	2025	LALB	11		caryotype + FISH +MLPA +t-NGS	100%	54%	0,00%	54,60%	36%	

40565225	Ballesta-Alcaraz	20250	LALB+T	13		Caryotype + FISH	64% (vs caryotype) 67% (vs FISH)	>38%	38%		38%	Anomalie sous-clonale
41173472	Ning	2025	LALT	2	diagnostic / Moelle osseuse	caryotype + FISH	100%	100%	non applicable	50% (KMT2A-r)	100%	
40981401	Urbanski	2025	LAL	1	hyperéosinophilie/moelle après isolation PBMC/ focus sur IGH::IL3	caryotype + FISH + RNAseq	100%					blastose médullaire <5%
35245931	Jean	2022	LALB	42	LAL B / diagnostic ou rechute / centrée sur PAX5	caryotype + FISH + CMA +t-NGS	100%					étude limitée à PAX intragenique tandem multiplication

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas	prélèvement	techniques comparées	concordance	nombre de cas avec anomalies supplémentaires	nombre de changement de classe de	nombre de cas avec détection d'anomalies avec	nombre de cas avec anomalies pronostiques	limites
Cohortes												
35064925	Gerding	2022	LAM (+SMD)	21	moelle ou sang	caryotype +/- FISH +/- ACPA +/- PCR fusion panel	93%	59%	4%	7,5% (1 NUP98 + 1 KMT2A)	8%	Anomalie sous-clonale
35565187	Suttorp	2022	LAM / 1 biphenol / 1 pheno mixte /	24		caryotype/FISH +/-PCR long range et séquençage		62%	4%	non précisé	0%	séquences répétées, bras courts des acrocentriques Détection des sous clones : 37%
36055992	Balducci	2022	LAM (+SMD)	41		caryotype/FISH KMT2A et MECOM : FISH chez 63% des cas	85%	36%	0%	19% (1NUP98 + 7KMT2A-PTD)	2%	Anomalie sous-clonale
36417763	Levy	2023	LAM (chimio intensive)	100	98 diagnostics/2 rechutes	caryotype +/- FISH +/- ACPA (3 cas)	98,40%	13%	5%	non précisé	6%	
37046792	Soler	2023	LAM (+LAL)	24	Moelle osseuse ou sang	Caryotype +/- FISH / PCR	73%	8%	0%	4% (1 cas KMT2A-PTD)	0%	Anomalie sous-clonale /translocation robertsonienne /
38254907	Finlay	2024	LAM	23		caryotype +FISH +/- panel mutations	100%	non précisé	non précisé	non précisé	non précisé	
39016111	Loghavi S	2024	LAM	159	103 diagnostics/53 rechutes	caryotype + FISH CFBF et RUNX1::RUNX1T1 systématique + panel NGS	89%	48%	6%	12%	11% (+14% de chromoanagenesis)	
41242614	Smith	Préview 2025	LAM	16	16 diagnostics	caryotype +FISH + Panel OncoKids (ADN + ARN)	93% (Tier 1 et 2)					
40541469	Enjeti	2025	LAM	12	NA	caryotype + FISH + SNP Array	92% avec le caryotype /73% avec la FISH et 27% avec la SNP-Array	non précisé	non précisé	non précisé	non précisé	Anomalie sous-clonale
40242470	Tsai	2025	LAM	1	DMSO Moelle (5 échantillons au total)	complémentarité entre OGM et WGS	Lorsque l'OGM a permis de localiser le point de cassure à quelques kb près, le WGS permet de définir précisément ce point de cassure grâce à Manta					
39871121	Wei	2025	LAM	410	sang ou moelle/ 292 diagnostics et 118 rechutes/refractaires	caryotype + t-NGS 81 genes	non précisé	16% de chromoanagenesis	non précisé	non précisé	1.3% (chromoanagenesis avec K < 5)	données peu détaillées
41622767	Bidet	2026	LAM	100	moelles congelées	caryo + FISH	91%	37%	14%	10%	14%	Anomalie sous-clonale Tétraploidie

Cas cliniques et focus sur une anomalie

39766070	Lacoste	2024	LAM	38	KMT2A-r + KMT2A-PTD : 12 KMT2A-r cryptiques ou difficiles à caractériser, 20	caryotype + FISH +RNASeq	Cas de fusions KMT2A : dans les 12 cas sélectionnés, OGM a détecté un SV avec réarrangement de KMT2A dans tous les cas.			Tous les cas avec réarrangement KMT2A détectés		imprécisions sur les points de cassure à l'échelle de l'exon
38730645	Seto	2024	LAM	13 OGM	KMT2A-PTD	t-NGS + MLPA	avec t-NGS: 85%	15%	15%	15%	15%	points de cassure moins précis que le t-N
41137136	Assaf	2025	LAM	1	1 LAM en rechute _fusion PLAG1::RUNX1	caryotype + FISH + panel NGS + MLPA + QMPSF + qRT-PCR	100%	1	0	0	0	une délétion 13q cryptique additionnelle révélée par OGM et confirmée par FISH
40178845	Bidet	2025	LAM	1	RARB	caryotype + FISH + sanger	> OGM	anomalie RARB et partenaire FNDC3B identifié au sein d'un		les APL like RARA-négatives sont généralement		
40345240	Edelman	2025	LAM	1	CBFB::MYH11	caryotype, FISH, RT PCR	> OGM	OGM met en évidence une inv(16), avec points de cassure non canoniques				
40149468	Wei	2025	LAM	1	KMT2A::AFDN par ins(11;6)	FISH + RNA seq + OGM		ins(11;6) avec réarrangement 11q cplx (délétion 11q et inv péricentrique) RNAS seq montre KMT2A::AFDN par insertion, secondairement détecté par OGM après inspection manuelle des cartographies				
39858554	George	2025	LAM	1	PML::RARA	caryotype + 2 sondes de FISH : Abbott et Cytocell + RT PCR	> OGM	caryotype et FISH Abbott sans anomalie, FISH Cytocell et OGM montre une insertion de RARA dans PML (~62kb)				
39596602	Klausner	2024	LAM	1	PML::RARA	caryotype + FISH RARA break apart et FISH PML/RARA dual fusion + RT PCR + SNP	> OGM	premier rapport d'une insertion de PML (320 kb de 15q) dans RARA, accompagnée d'une petite duplication en tandem de 17q21.2 détectée par OGM				
39207558	Klos	2024	LAM	1	KMT2A::ARHGEF12	caryo, FISH, High throughput DNA sequencing (HTS)		Mise en évidence d'un réarrangement de KMT2A cryptique au sein d'un caryotype complexe => indication possible d'inhibiteur de menine				
39999580	Sathyanarayana	2025	LAM	1	APL Like	caryotype + FISH +RTPCR	> OGM	blastés circulants d'aspect promyélocytaire, granules cytoplasmiques et nucléoles visibles, sans corps d'auer Pheno avec CD34- et HLADR - : Ampli MYC et perte TP53, permet de caractériser totalement (exclusion réarrangement RAR) ce cas APL like				

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas (en gras PCs triés)*		techniques comparées	concordance	nombre de cas anomalies supplémentaires identifiées par OGM	nombre de changement de <u>classe de risque</u> cytogénétique	nombre de cas avec anomalies à conséquences <u>thérapeutiques</u>	nombre de cas avec anomalies pronostiques identifiées <u>uniquement</u> <u>par l'OGM</u>	Limites
34282158	Kriegova	2021	MM	11	PCs triés	FISH 11 sondes 12 loci	98%	100%	non rapporté	non rapporté	MYC (1 cas sur 11) 9% CAG (4 cas sur 11) 36%	sous clones < seuil OGM
37835381	Giguère	2023	MM	20	PCs triés	FISH 4 sondes 5 loci	92,5%-95%-100% / pertes, gains, translocations	100%	30% (6 cas sur 20)	non précisé	MYC (9 cas sur 20) 45% CAG non rapporté	sous clones < seuil OGM
38702349	Zou	2024	MM	35	PCs triés	FISH 6 sondes 7 loci	98%	100%	18%	14%	MYC (8 cas sur 35)28% CAG (5 cas sur 35) 14%	sous clones < seuil OGM
39304649	Yoon	2024	MM	30	non triés	caryotype / FISH ciblé gène MYC	75% K vs OGM F vs OGM non précisé	analyse ciblée sur le gène MYC OGM 40% FISH 26% K 13%	NA	NA	MYC (4 cas sur 30) 13%	analyse ciblée, plasmocytes non triés
39821944	Yoon	2025	MM	25	non triés	FISH 6 sondes 7 loci	91% non superposable, élimination des cas discordants sous clones de faible VAF	non précisé	non précisé	non précisé	non précisé	limilte de sensibilité liée à l'absence de tri : sous clones < seuil OGM
40148066	Guermouche	2025	MM	14	PCs triés	FISH 4 sondes 5 loci	93%	100%	35% (5 cas sur 14)	28%	MYC (2 cas sur 14) 14% CAG (6 cas sur 14) 42%	1-remaniement complexe dans région mal couverte (IGH) 2-sous clone < seuil OGM
40534500	Palacios	2025	MM	21	non triés	FISH 6 sondes 7 loci	non précisé	non précisé	non précisé	non précisé	MYC non rapporté CAG (5 cas sur 22)	aucune discordance rapporté
40534500	Cisneros	2025	MM	57 / 9	non triés (57) PCs triés (9)	FISH 6 sondes 7 loci	MM non triés : 71,93% MM trié : 100%	69%	66,70%	non précisé	MYC (8) 12% CAG (15) 22,73%	86% moelle non trié : diminution de la sensibilité de détection, résultats non comparables

(Cisneros et al., 2025; Kriegova et al., 2021; Palacios et al., 2025; Yoon et al., 2025, 2024; Zou et al., 2024)

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas	techniques comparées	seuil	concordance	avantages	limites	commentaires
40361363	Toruner	2025	LNH du manteau	24	caryotype et FISH	500 kb	non évaluée	8% avec nouvelles anomalies à impact diag ou pronostique par OGM (utilité clinique)	non mentionné	sang et moelle
40361363	Toruner	2025	LNH B autres (circulants)	18	caryotype et FISH	500 kb	non évaluée	22% avec nouvelles anomalies à impact diag ou pronostique par OGM (utilité clinique)	non mentionné	sang et moelle
40381701	Tang	2025	LNH du manteau	9	caryotype et FISH	500 kb	90%	25% (2/8) avec réa CCND2	non mentionné	effectif faible
38301962	Quesada	2024	LNH du manteau	2	non	NR	non évaluée	détection des LCM CD5 négatif	non mentionné	effectif faible
38137003	Coccaro	2023	LNH B diffus à grandes cellules avec t(3;14) <i>IGH::BCL6</i> en FISH	1	caryotype, FISH, M-FISH	NR	100%	réarrangement MYC atypique, reclassification diagnostique HGBL-MYC/BCL6	% de sous-clones	case report
34237281	Neveling	2021	5 LNH B et un T-PLL	6	caryotype, CMA et FISH	500 kb	100%	résolution OGM meilleure que CMA, données additionnelles dans 4/6 des cas, identification de chromoanagenesis (n=1 CTH)	événements OGM de VAF < 10% non inclus	multiples pathologies

Annexe 2 : Intérêt de la COG dans les hémopathies malignes agressives

Intérêt de la COG dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et lymphoïdes (LAL)

I- LAM

Au cours des trois dernières années, **neuf études majeures**, totalisant près de **600 patients** avec des cohortes allant d'une vingtaine à plus d'une centaine de cas ont évalué l'apport de la COG dans les LAM (Balducci et al., 2022; Bidet et al., 2026; Finlay et al., 2024; Gerding et al., 2022; Levy et al., 2023; Loghavi et al., 2024; Ok et al., 2025; Soler et al., 2023; Suttorp et al., 2022)

Concordance avec les techniques classiques :

Pour l'ensemble de ces travaux, le taux de concordance avec la cytogénétique conventionnelle varie de 73 à 100 %, avec une moyenne proche de 90 %. Cette concordance élevée confirme la capacité de la COG à détecter l'ensemble des anomalies de grande taille classiquement identifiées par les techniques de routine, tout en offrant une résolution supérieure.

Valeur ajoutée diagnostique de la COG :

L'apport additionnel de la COG, défini par la détection d'anomalies non identifiées par les techniques standard, varie de 13 à 64 % selon les critères méthodologiques retenus, notamment en fonction du seuil retenu pour définir les remaniements structuraux (4–10 Mb), de la méthode de comparaison (FISH ciblées vs panels étendus) et de la définition même de l'apport "additionnel".

De manière constante, toutes les séries montrent que la haute résolution de la COG permet la détection :

- **des remaniements cryptiques** (*NUP98*, duplications en tandem de *KMT2A*...)(Balducci et al., 2022; Gerding et al., 2022; Lacoste et al., 2024; Seto et al., 2024).
- **des réarrangements chromosomiques complexes** : chromotripsis et chromoanagenesis (Tsai et al., 2025)
- des anomalies localisées dans des régions répétées ou GC-riches, insuffisamment couvertes par le NGS ou la FISH (Coccaro et al., 2023; Smith et al., 2022)

Impact pronostique et thérapeutique majeur :

Ces anomalies additionnelles conduisent à une reclassification selon ELN dans 14–25 % des LAM (Balducci et al., 2022; Bidet et al., 2026; Gerding et al., 2022; Levy et al., 2023; Loghavi et al., 2024; Nilius-Eliliwi et al., 2023), , avec un impact thérapeutique direct, notamment par l'accès à des protocoles ciblés, comme les inhibiteurs de la ménine en cas de remaniements de *KMT2A* (Klos et al., 2024; Lacoste et al., 2024; Seto et al., 2024)

Plusieurs situations cliniques emblématiques illustrent de manière concrète l'intérêt de la COG :

- LAM dites « APL-like » sans fusion *PML::RARA* : la COG permet la mise en évidence de fusions *RAR* alternatives (Bidet and Klein, 2025; George et al., 2024; Sathyanarayana et al., 2025), ne répondant pas au traitement classique des LAM APL par combinaison de l'ATRA et de l'ATO.
- découverte de réseaux de chromoplexies guidant le traitement et la surveillance (Bidet and Klein, 2025; Tsai et al., 2025)
- LAM avec remaniements complexes de *KMT2A*, ouvrant l'accès à des thérapies ciblées (Klos et al., 2024; Lacoste et al., 2024)

- événements cryptiques révélant soit des anomalies de bon pronostic pouvant conduire à une désescalade thérapeutique (Edelman Saul et al., 2025; George et al., 2024; Klausner et al., 2024) soit des anomalies de mauvais pronostic, expliquant des résistances thérapeutiques (Assaf et al., 2025; Wei et al., 2025)

II- LAL

L'étude de Gil et al. (Gil et al., 2025) a montré que la COG était supérieure au caryotype pour la détection des aneuploïdies, anomalies d'importance majeure dans la LAL car elles permettent de définir 3 groupes de LAL au pronostic radicalement différent. Pour la détection des CNV d'importances pronostiques, il présente une concordance de 91,7% comparé à la (d)MLPA tout en étant supérieur au séquençage ARN ciblé pour la détection de fusions géniques.

En outre, la multiplicité des cibles génétiques à explorer rend indispensable une approche globale du génome hautement résolutive, qu'à l'heure actuelle en routine, seule permet la COG.

La COG permet également l'identification de sous-groupes à haut risque tels que le groupe *IKZF1*plus, ainsi que la mise en évidence d'anomalies insoupçonnées au sein de groupes classiquement considérés de bon pronostic. Ces anomalies sont associées à une moins bonne réponse au traitement par chimiothérapie et orientent vers une intensification thérapeutique (Lühmann et al., 2024)

De manière pratique, la précision des anomalies génétiques des LAL permet dans un certain nombre de cas une adaptation thérapeutique, notamment par l'utilisation de thérapeutiques ciblées en association avec le traitement par chimiothérapie comme les inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase ou de la voie JAK/STAT lors de la mise en évidence de réarrangements des gènes impliqués dans ces voies de signalisation.

III- Place de la COG dans le parcours diagnostique des LA

L'ensemble des travaux récents converge vers le constat que la COG constitue non pas une simple alternative au caryotype, mais une avancée majeure dans la caractérisation génomique des LA.

Les évaluations multicentriques (Levy et al., 2023; Smith et al., 2022; Soler et al., 2023) montrent que la COG est **une technologie mature, robuste et reproductible** permettant :

- une analyse pangénomique unique ne nécessitant ni amplification ADN ni mise en culture préalable.
- un taux de réussite technique proche de 95 %,
- la détection d'anomalies additionnelles grâce à une résolution plus importante que les techniques cytogénétiques actuelles
- un délai de rendu des résultats compatible avec l'urgence thérapeutique,
- une réduction nette du nombre d'examen (moins de FISH, moins de PCR de fusions)

La COG permet de passer d'un modèle cumulatif d'examen à un **modèle intégratif**, réduisant la redondance des analyses, la consommation de ressources biologiques et les délais décisionnels, avec un impact médico-économique favorable à l'échelle du parcours de soins

La COG est **standardisable** : en effet, les protocoles techniques sont standardisés avec une analyse bioinformatique embarquée simple et intuitive qui rend cette technologie accessible à tout laboratoire, contrairement aux techniques actuelles de séquençage du génome entier (WGS), coûteuse et nécessitant d'importants moyens bio-informatiques.

Les études récentes démontrent que nombre de LA reposent sur des **architectures chromosomiques dérégulées** que n'appréhendent pas les techniques de routine actuelles : chromoanagénèse (Tsai et al., 2025), chromoplexies (Coccaro et al., 2023), amplification en tandem liées à la résistance thérapeutique (Finlay et al.,

2024). La COG offre une vue d'ensemble du génome, indispensable dans les contextes d'anomalies de *TP53*, de LAM APL-like, de réarrangements *KMT2A*, ou dans les formes réfractaires de LA.

Intérêt de la COG dans le myélome multiple (MM)

La classification génomique du MM reste entièrement basée sur l'identification d'anomalies cytogénétiques auxquelles ont été rajoutées l'identification de mutations de TP53 par l'IMWG2025.

Le consensus 2025 de l'International Myeloma Working Group (IMWG) (Avet-Loiseau et al., 2025) définit les MM de haut risque sur la base d'une combinaison d'anomalies génétiques incluant :

- t(4;14), t(14;16), t(14;20)
- del(17p)
- del(1p32)
- gain(1q)
- mutations de *TP53*

1. Capacité de la COG à couvrir l'ensemble des critères IMWG 2025

La COG permet l'identification, en une analyse unique, de l'ensemble des anomalies structurales (SV) et numériques (CNV) intégrées dans ce score pronostique. Sa sensibilité analytique autorise la détection de sous-clones défavorables. Les mutations de TP53 peuvent être recherchées en parallèle sur le même ADN tumoral par NGS ciblé (Giguère et al., 2023; Guermouche et al., 2025b; Kriegova et al., 2021; Zou et al., 2024).

Au sein même de ces anomalies, des sous catégories à pronostic plus défavorables ont été décrites :

- différents types de gain 1q par exemple (Boyle et al., 2023)
- ou variants des points de cassure de la t(4;14) (Stong et al., 2023)

La COG permet de caractériser précisément ces sous-groupes structuraux.

2. Identification d'altérations pronostiques au-delà des critères IMWG

Au-delà des critères IMWG 2025, la COG permet d'identifier des anomalies associées à un pronostic défavorable, au diagnostic ou à la rechute :

- Remaniements complexes (chromoanagénèse : chromothripsis CTH, template insertions TI, chromoplexy CPX)
- SVs ou CNVs complexes
- Réarrangements de *MYC*
- Délétions de gènes impliqués dans la réponse aux CAR-T cells et anticorps bispécifiques (BCMA, GPRC5D)

Ces altérations, décrites initialement par WGS dans les études de Maura (Maura et al., 2024), Maclachlan ((Maclachlan et al., 2021) ou Rustad (Rustad et al., 2020) ont permis la construction d'un score pronostique individualisé (IRMMa) dont la supériorité par rapport à d'autres modèles pronostique a été validée sur 256 patients inclus dans un essai clinique GMMG-HD6 (Maura et al., 2024). Ce calcul de risque individuel est défini par la catégorisation de 12 groupes génomiques avec deux apports essentiels de cette classification à savoir l'intégration des phénomènes de chromoanagénèse ainsi que les réarrangements complexes de *MYC*.

La caractérisation différentielle des événements de chromoanagénèse (CTH vs CPX vs TI) nécessite l'analyse conjointe des SV et des CNV (Cisneros et al., 2025; Guermouche et al., 2025b, 2025a; Zou et al., 2024). À ce jour, seul le CTH apparaît associé de manière indépendante à un pronostic défavorable. Ces remaniements complexes, aisément identifiables par techniques pangénomiques (WGS), sont également caractérisables par COG, alors qu'ils ne sont pas systématiquement détectables par les panels NGS ciblés standards du myélome.

3. Intérêt théranostique

Certaines anomalies, bien que ne définissant pas un MM de haut risque, ont un impact thérapeutique direct.

La translocation t(11;14) *IGH::CCND1* constitue un biomarqueur prédictif de sensibilité au vénétoclax.

La COG permet d'identifier cette translocation, y compris dans ses formes complexes (Guermouche et al., 2025b)

D'autres délétions de gènes impliqués dans la réponse aux CAR-T cells et anticorps bispécifiques (BCMA, GPRC5D) peuvent prédire les résistances à ces traitements.

La COG permet également de caractériser précisément les profils hyperdiploïdes, associés à un pronostic plus favorable, contribuant ainsi à une stratification pronostique complète.

4. COG : Intégration organisationnelle et faisabilité

- Intégration simple dans le circuit pré-analytique
Les études de faisabilité montrent que l'introduction de la **COG** ne modifie pas l'organisation des laboratoires de cytogénétique en phase pré-analytique
 - Un tri CD138 positif est réalisé à partir d'un unique prélèvement médullaire (ou sanguin en cas de leucémie à plasmocytes).
 - L'ADN de très haut poids moléculaire (THPM) est extrait à partir de la fraction tumorale.
- Lorsque la cellularité post-tri est limitée, un mélange contrôlé des fractions positive et négative peut être effectué afin d'obtenir une quantité suffisante d'ADN pour la COG (Guermouche et al., 2025b). La sensibilité analytique de la COG pour la détection des **CNVs** et des **SVs** permet cette approche sans perte de performance avec une optimisation dans des délais compatibles avec la routine
- Son caractère « tout-en-un » permet même de rationaliser le processus diagnostique, sans nécessité de ressources bioinformatiques supplémentaires majeures.
- En parallèle une fraction de l'ADN THPM peut être utilisée pour la recherche des mutations de *TP53* par panel NGS dédié, technologie déjà maîtrisée par la plupart des laboratoires (notamment dans les LLC).

Les données convergentes des différentes études citées (et décrites dans l'annexe 1) montrent que la COG ne se limite pas à reproduire les résultats des techniques standards, mais qu'elle met en évidence des altérations structurales complexes associées à un pronostic péjoratif, parfois indépendamment des critères actuellement retenus par l'IMWG2025. Elle constitue ainsi un outil intégré de stratification pronostique et thérapeutique, compatible avec l'organisation actuelle des laboratoires et susceptible d'améliorer la précision du classement génomique des patients atteints de myélome multiple.

Intérêt de la COG dans les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) agressifs

Les premières données issues de la littérature démontrent que la COG apporte une valeur ajoutée clinique significative dans les lymphomes non hodgkiniens agressifs.

- L'étude de Neveling et al. (Neveling et al., 2021) a démontré une résolution supérieure de la COG par rapport à l'ACPA, avec l'identification d'anomalies supplémentaires dans 4 cas sur 6, incluant un événement de chromoanagénèse, confirmant l'intérêt de cette technologie pour caractériser la complexité génomique des LNH agressifs. Par ailleurs, Coccaro et al. (Coccaro et al., 2023) ont rapporté, dans un lymphome diffus à grandes cellules B avec *IGH::BCL6* en FISH, la détection par COG d'un réarrangement atypique de *MYC* conduisant à une reclassification diagnostique en lymphome B de haut grade (HGBL-MYC/BCL6).
- Dans les LNH du Manteau (LM), Toruner et al. (Toruner et al., 2025) ont montré que la COG permettait d'identifier des anomalies cytogénomiques additionnelles à impact diagnostique ou pronostique dans 8 % des cas par rapport au caryotype et à la FISH, et jusqu'à 22 % dans d'autres lymphomes B circulants, soulignant une utilité clinique directe. Tang et al. (Tang et al., 2025) ont mis en évidence, chez des patients atteints de LM, des réarrangements de *CCND2* non détectés par les approches conventionnelles, illustrant la capacité de la COG à révéler des mécanismes oncogéniques alternatifs à la translocation t(11;14). Dans des situations diagnostiques atypiques, Quesada et al. (Quesada et al., 2024) ont montré l'intérêt de la COG pour identifier des LM CD5 négatifs, difficiles à reconnaître par les méthodes standards.
- Une large étude rétrospective conduite sur 110 cas de LNH (B et T) a montré la faisabilité de la COG sur tous types d'échantillons, incluant le tissu congelé et confirmé la supériorité de la COG à la cytogénétique classique pour la mise en évidence d'anomalies critiques diagnostiques et l'identification d'anomalies additionnelles (Verhasselt et al., 2025). Dans cette étude, parmi les 32 cas de caryotypes non informatifs (32/110), 26 présentent des anomalies par COG, démontrant la capacité de la COG à fournir un résultat exhaustif et l'impact économique de ce test unique, qui permet dans ces situations d'éviter le cumul des analyses FISH obligatoires pour l'établissement du diagnostic nosologique.

Les études publiées montrent que les informations cytogénomiques supplémentaires apportées par la COG peuvent conduire à :

- la mise en évidence d'anomalies cryptiques aboutissant à une reclassification diagnostique
- l'identification d'anomalies rares (non recherchées de façon systématique actuellement) limitant l'errance diagnostique
- une caractérisation plus fine de la complexité génomique
- un taux supérieur d'informativité diagnostique

Ces éléments sont déterminants pour l'adaptation de la stratégie thérapeutique.

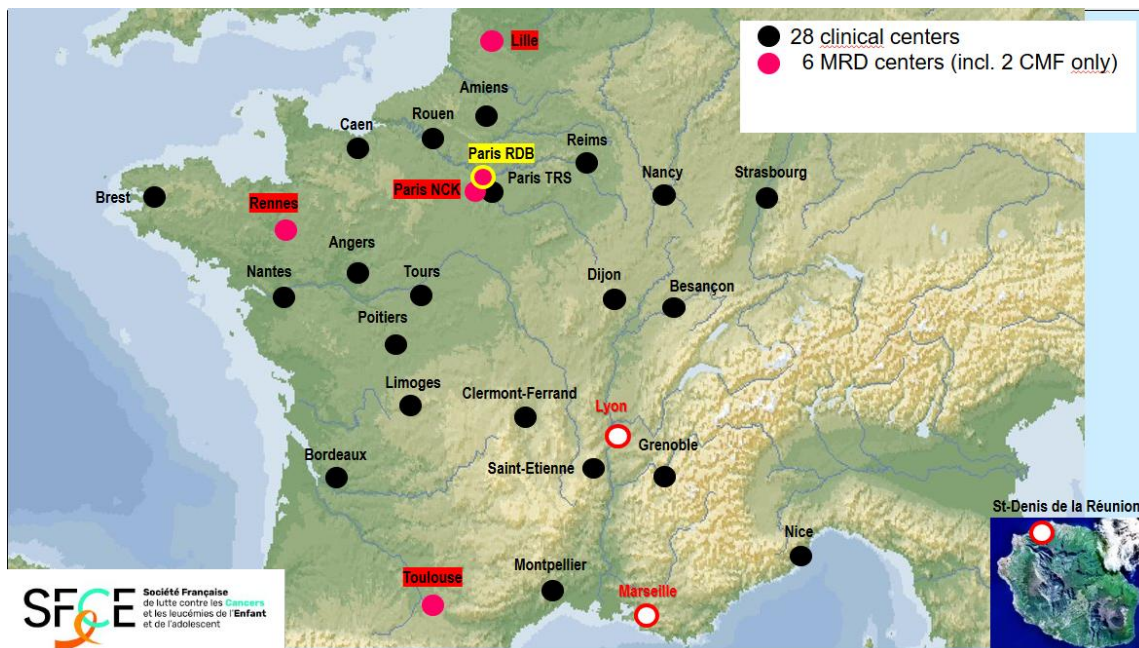
Au-delà de son impact clinique, la COG présente également des avantages organisationnels et techniques majeurs, notamment la possibilité d'analyse à partir d'une faible quantité de matériel tumoral, rendant l'examen réalisable sur de petits fragments tissulaires, alors que le caryotype lui ne l'est pas. De plus, l'analyse simultanée de l'ensemble des cibles génomiques pertinentes en un seul examen permet de limiter le recours à des explorations FISH successives, coûteuses, chronophages et fortement consommatrices de matériel. Ainsi la COG raccourcit le délai de rendu de résultat.

Au total, la COG s'impose comme un outil pertinent et structurant d'aide à la décision médicale dans la prise en charge des LNH agressifs.

Annexe n° 3 : Protocole ALLTogether



Organisation et Genetic workup for childhood ALL

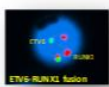


Classifying lesions

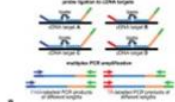


Karyotype

FISH*



RT-MLPA



RNAseq



CNA profile



MLPA

CGH/SNP array



DNaseq



*Funding issues: 7 FISH probes required for the A2G protocol versus 2 probes reimbursed by the French National health service

Table 4: Methods that can be used and the genetic aberrations/karyotypic abnormality patterns screened for in the ALLTogether protocol

Genetic aberrations/karyotype abnormality patterns	Methods*						
	Array ^a	RT-PCR ^b	MLPA ^c	SB ^d	G/R-Banding ^e	FISH ^f	NGS ^g
Ploidy groups							
High hyperdiploidy (HeH; 51-67 chromosomes) ^h	X				X		X
Low hypodiploidy (HoL; 30-39 chromosomes)	X				X		X
Near haploidy (NH; 25-29 chromosomes)	X				X		X
iAMP21	X					X	X
KMT2A rearrangements				X	X	X	X
BCR::ABL, ETV6::RUNX1, TCF3::HLF, and TCF3::PBX1		X			X	X	X
IG::MYC					X	X	X
ABL-class fusions (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB)						X	X
Deletions (BTG1, CDKN2A/B, EBF1, ETV6, IKZF1, PAR1, PAX5 ⁱ , RB1)	X		X				X
Preferred collection tube		Heparinized or EDTA tube			Heparinized tube		Hep/EDTA
Minimum percent blasts required to report a negative result*	30%	N/A	30%	N/A	N/A	30%	30%

Abbreviations: FISH, fluorescence in situ hybridization; iAMP21, intrachromosomal amplification of chromosome 21; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; NGS, next generation sequencing; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction; SB, Southern blot.

Notes: *The sensitivity of detection and exclusion of (cyto)genetic aberrations differs per method and depends on the blast percentage of the sample used.

^a Single nucleotide polymorphism array (SNP-A) and array comparative genomic hybridization (array-CGH) analyses are the preferred methods to detect the ploidy groups. Because SNP-A also identifies uniparental isodisomies, it is considered superior to array-CGH for identifying duplicated NH/HoL clones, which may be misinterpreted as HeH. SNP-A and array-CGH are considered sufficient to both detect and refute the presence of ploidy shifts, iAMP21, and gene deletions.

^b RT-PCR can be used to both detect and refute the presence of the fusion genes BCR::ABL1 (positive cases are excluded from the ALLTogether protocol), ETV6::RUNX1, TCF3::HLF, and TCF3::PBX1. Best practice guidelines indicate the positive BCR::ABL1 results are confirmed by a second technique.

^c MLPA with a commercially available probe mix is considered sufficient to both detect and refute the presence of deletions.

^d Southern blot analysis, using three restriction digests, is sufficient to both detect and refute the presence of KMT2A-r.

^e Chromosome banding analysis may be used to identify ploidy groups. However, in case of a normal karyotype or karyotypic failure, the presence of these ploidy groups must be screened for by alternative methods (SNP-A or array-CGH). The chromosomal rearrangements t(1;19)(q23;p13), t(9;22)(q34;q11), 11q23 translocations, MYC translocations and t(17;19)(q22;p13) identified by chromosome banding analysis must be confirmed to result in TCF3::PBX1, BCR::ABL1, KMT2A-r, IG::MYC and TCF3::HLF by either FISH or RT-PCR analyses. Confirmed IG::MYC cases must also be assessed for rearrangements of BCL2 and/or BCL6 by FISH. Chromosome banding analysis is not compulsory in the ALLTogether protocol, but cells should always be cultured for analysis and then stored in fixative. This will enable subsequent analysis in cases where, for example, FISH signal patterns are difficult to interpret. A chromosomal abnormality must be present in at least 2 metaphases (3 metaphases for a monosomy) to be considered clonal. A normal karyotype requires the full analysis of a minimum of 20 metaphases. (See ISCN 2016, p85)

^f Interphase FISH can be used to detect fusion genes and rearrangements involving KMT2A (KMT2A-r) and the ABL-class genes (it is not compulsory to identify the partner genes). Interphase FISH with a probe for RUNX1 can be used to screen for iAMP21; however, if interphase FISH analysis suggests the presence of iAMP21, this must be confirmed by metaphase FISH analysis to verify that the extra RUNX1 signals are located on one abnormal chromosome 21. FISH is considered sufficient to detect the presence of iAMP21, ABL-class and KMT2A-r, and gene fusions.

^g Although several next generation sequencing (NGS) techniques, such as whole genome sequencing, whole exome sequencing, and RNA/transcriptome sequencing, are increasingly being applied in research, NGS is, at present, not considered properly validated for clinical routine diagnostics in most laboratories. Although this may change in the near future, for the time being, NGS analyses may be offered by some "core" diagnostic centers and used, for example, to identify ABL-class and KMT2A fusion partners.

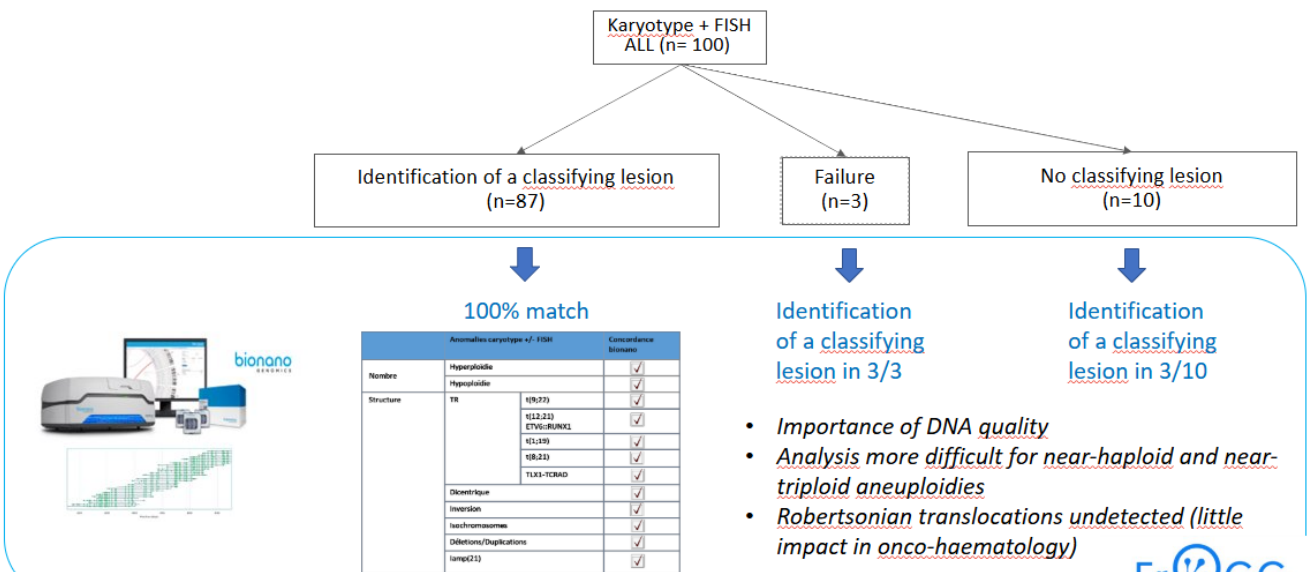
Lab guidelines Summary of the recommendations from the

ALLTogether Genetics group for the genetic screening of patients treated on the ALLTogether1 Protocol

Version 4.0 DDDMM2022

19

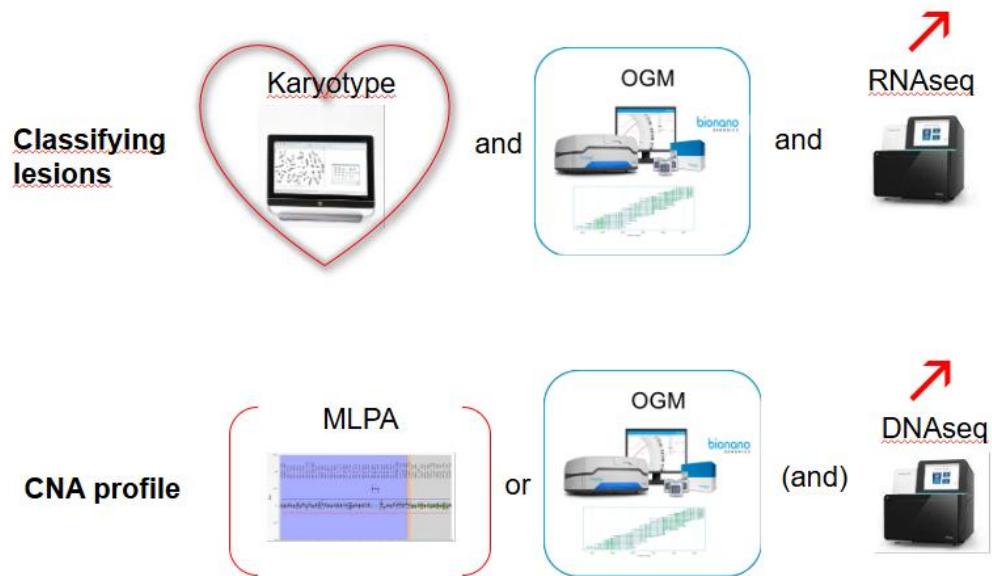
OGM versus conventional cytogenetics



- Importance of DNA quality
- Analysis more difficult for near-haploid and near-triploid aneuploidies
- Robertsonian translocations undetected (little impact in onco-haematology)

Nassera Abermil

The 'French' workup – what's next



Annexe n° 4 : Synopsis COALA



Apport de la Cartographie Optique de l'ADN à la classification pronostique des Leucémies Aigues myéloblastiques

COALA

CHUBX 2022/28

PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

(recherche sur données rétrospectives)

Version n°1.0 du 22/04/2022

Cette recherche a obtenu le financement de l'Appel d'offres Internes 2022

Gestionnaire et responsable de traitement :

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

12 rue Dubernat
33 400 Talence FRANCE

Personne qui dirige et surveille la recherche :

Audrey BIDET
Laboratoire d'hématologie
CHU Bordeaux, Groupe Hospitalier Sud 33600
Pessac
Tel : 05 57 62 32 85 /secrétariat : 05 57 65 64 78
Fax : 05 57 65 68 48

Audrey.bidet@chu-bordeaux.fr

**Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du
01/02/2017 du protocole-type du GIRC SOHO**

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1.0	22/04/2022	Version soumise à l'AOI 2022

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA : analyse chromosomique sur puce à ADN
 ADN : Acide Desoxyribonucléique
 CNV : Copy Number Variation / variation du nombre de copies
 COA : Cartographie Optique de l'ADN
 CRB-K : Centre de ressources Biologiques du Cancer, CHU de Bordeaux
 DMSO : Dimethylsulfoxyde
 ELN: European Leukemia Net
 FISH: Hybridation Fluorescente *in situ*
 GFCH : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique
 ISCN: System for human Cytogenetic Nomenclature
 LAM : Leucémie Aigue Myeloblastique
 LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique
 MRC : Medical Research Council du Royaume-Uni
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
 SV : variation de structure

1. RESUME DE LA RECHERCHE

GESTIONNAIRE	Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux - 12 rue Dubernat 33 400 Talence
TITRE	Apport de la Cartographie Optique de l'ADN à la classification pronostique des Leucémies Aigues myéloblastiques
TITRE COURT / ACRONYME	COALA
NOMBRE D'EQUIPES ASSOCIES A L'ETUDE, RECHERCHE OU EVALUATION	3 équipes : - Service d'Hématologie Biologique (Pr James) - Service d'Hématologie Clinique (Pr Pigneux) - CRB-Cancer (CRB-K) (Pr Dubus)
NOM, TITRE ET FONCTION DU RESPONSABLE DE L'EQUIPE COORDINATRICE	Dr BIDET Audrey, PharmD, Praticien Hospitalier
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Les leucémies aigues myéloblastiques (LAM) sont un groupe de maladies hétérogènes avec un mauvais pronostic. Les classifications pronostiques, telles que celle de l'ELN2017¹, utilisées pour guider les choix thérapeutiques proposés aux patients atteints de LAM reposent grandement sur les anomalies chromosomiques. Celles-ci sont actuellement évaluées principalement par la cytogénétique qui regroupe le caryotype conventionnel, la technique d'hybridation fluorescente <i>in situ</i> (FISH) et l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Cette dernière est encore très peu proposée en routine puisqu'onéreuse et nécessitant un équipement dédié non disponible encore sur toutes les plateformes hospitalières. Les techniques de cytogénétique conventionnelle présentent différentes limites : tout d'abord un manque de sensibilité (impossibilité de mettre en évidence des anomalies de petite taille et/ou présentes dans une faible proportion de cellules). Par ailleurs, elles nécessitent de mettre les cellules en culture, ce qui peut conduire à un échec lorsque les cellules ne prolifèrent pas. Enfin l'interprétation des résultats est parfois compliquée, notamment dans le cas d'un caryotype dit complexe² dont la définition dépend des classifications utilisées (présence de 3 ou 4 anomalies selon l'ELN¹ ou le MRC³ respectivement). Ce point est pourtant critique dans la mesure où le pronostic associé aux caryotypes complexes est très défavorable. Ainsi, mieux détecter les anomalies cytogénétiques et homogénéiser les résultats est un enjeu capital pour mieux stratifier le risque chez les patients atteints de LAM.</p> <p>La cartographie optique de l'ADN (COA) est une nouvelle technologie prometteuse pour l'identification des anomalies cytogénétiques. En effet cette nouvelle technologie permet à elle seule non seulement de détecter les anomalies cytogénétiques habituellement mises en évidence par le caryotype, la FISH et l'ACPA, mais elle est aussi plus sensible et plus résolutive permettant ainsi de détecter des remaniements plus petits, plus nombreux et non identifiés par les techniques de cytogénétique conventionnelle.</p> <p>Peu de publications existent sur les applications de cette technique innovante aussi bien en génétique constitutionnelle que somatique, On dénombre à ce jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une seule étude française qui rapporte une série de 10 Leucémies Aigües Lymphoblastiques (LAL) et qui retrouve une concordance de 90% entre la COA et la cytogénétique conventionnelle avec détection de 12 nouveaux remaniements, certains étant récurrents dans les LAL⁴.

	<p>-une seule évaluation sur les LAM qui est une étude multicentrique américaine portant sur 100 LAM⁵, non sélectionnées donc avec près de la moitié de caryotypes normaux comme classiquement décrit dans la LAM, qui montre une concordance de 100% entre les deux techniques avec en plus une information nouvelle dans 24% des cas. Cette étude qui se focalise sur les performances analytiques de la technique n'a pas encore été publiée dans une revue avec comité de lecture. Notre étude constituerait donc, dans le cadre de la LAM, la 1^{ère} étude associant des données de COA à des données clinico-biologiques complètes annotées dans la base DATAML.</p> <p>La COA devrait donc nous permettre de mettre en évidence plus d'anomalies que la cytogénétique conventionnelle; nous souhaiterions alors déterminer si ces anomalies additionnelles ont un impact pronostique c'est-à-dire si elles conduisent à reclasser des patients initialement classés dans les catégories « favorable » ou « intermédiaire », dans la catégorie de pronostic « défavorable », cette reclassification se traduisant par des conséquences thérapeutiques.</p> <p>De manière originale, nous avons choisi de nous intéresser aux patients atteints de LAM chez qui 1 à 3 anomalies chromosomiques (non récurrentes de l'OMS, non liées à un pronostic défavorable) ont déjà été mises en évidence par les techniques classiques en faisant l'hypothèse que c'est dans cette population que nous aurions plus facilement des patients qui pourraient basculer dans la définition du caryotype complexe et donc dans la catégorie de risque défavorable. De plus la présence d'au moins 1 anomalie nous permettra, dans tous les cas, de comparer avec différents éléments tangibles les résultats de la cytogénétique conventionnelle avec ceux de la COA.</p> <p>La COA devrait donc mettre en évidence un plus grand nombre d'anomalies ce qui permettrait de mieux définir les caryotypes avec anomalies, le nombre de caryotypes complexes et/ou monosomiques et de mieux stratifier le pronostic de ces patients atteints de LAM. De plus, elle contribuera à homogénéiser la définition de caryotype complexe dans cette pathologie.</p>
<p>OBJECTIFS PRINCIPAL ET SECONDAIRES</p>	<p><u>Objectif principal :</u></p> <p>-Estimer la proportion de patients atteints de LAM pour lesquels la COA détecte au moins une anomalie supplémentaire par rapport aux techniques conventionnelles.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimer le nombre moyen d'anomalies supplémentaires détectées par la COA par rapport aux techniques conventionnelles. - Estimer la proportion de patients reclassés en caryotype complexe et/ou en caryotype monosomique selon les définitions de l'ELN en vigueur. - Déterminer si la prise en compte des résultats de la COA par le clinicien aurait modifié la prise en charge thérapeutique du patient - Déterminer si le devenir des patients reclassés dans le groupe défavorable se rapproche le plus de celui des patients du groupe intermédiaire ou de celui des patients du groupe défavorable d'une cohorte historique - Estimer la reproductibilité interobservateur de l'interprétation de la COA (3 lecteurs prévus)

<p>JUSTIFICATION D'INTERET PUBLIC DE L'ETUDE/RECHERCHE/EVALUATION</p>	<p>L'étude que nous proposons ici se démarque de la seule étude déjà proposée dans les LAM car elle repose sur des patients avec des données clinico-biologiques complètes et cible les LAM avec déjà 1 à 3 anomalies chromosomiques (non récurrentes de l'OMS, non liées à un pronostic défavorable) mises en évidence par les techniques classiques, et donc les patients les plus à même d'avoir un pronostic modifié si plus d'anomalies sont retrouvées.</p> <p>Il s'agit d'une étude de recherche translationnelle appliquée basée sur une technologie innovante qui permettra de définir la place de la COA par rapport aux techniques actuellement utilisées dans la prise en charge initiale des patients atteints de LAM., Il est tout à fait possible qu'elle devienne le nouveau standard pour l'analyse cytogénétique des LAM dans les années à venir.</p> <p>Cette étude devrait nous permettre de mieux définir les caryotypes avec anomalies, le nombre de caryotypes complexes et/ou monosomiques et de mieux stratifier le pronostic de ces patients. Cette technique plus sensible et plus</p>
	<p>résolutive pourrait permettre de reclasser des patients de la catégorie favorable ou intermédiaire vers la catégorie défavorable, modifiant ainsi la stratégie thérapeutique qui leur était destinée. Cette étude pourrait donc constituer un 1^{er} argumentaire pour une refonte de la classification pronostique des LAM.</p>
<p>TYPE D'ETUDE (COHORTE, RETROSPECTIVE, CAS TEMOIN...)</p>	<p>Etude observationnelle de cohorte rétrospective monocentrique à visée diagnostique et pronostique.</p> <p>Etude sur données clinico-biologiques et échantillons déjà collectés (non interventionnelle - hors loi Jardé) qui entre dans le cadre de la Méthodologie de Référence (MR004).</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ≥ 18 ans et ≤ 65 ans ayant été traités par chimiothérapie intensive - Ayant eu un diagnostic de LAM (avec un suivi minimum de 24 mois) - Présence d'échantillons inclus au CRB-K dans la collection LAM - Données de cytogénétique disponibles : caryotype présentant 1 à 3 anomalies présentes dans un ou plusieurs clones, à l'exception des anomalies récurrentes de l'OMS (t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) ou t(3;3) et t(9;22)) ou assignées par elle-même à un pronostic défavorable : -5 ou del(5q); -7; -17/abn(17p). - Données moléculaires disponibles pour les gènes: <i>ASXL1</i>, <i>CEBPA</i>, <i>FLT3-ITD</i>, <i>NPM1</i>, <i>RUNX1</i> et <i>TP53</i> (la liste des gènes d'intérêt pourra être adaptée selon la classification ELN 2022 à venir)
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Echantillons non inclus dans le CRB-K (absence de consentement, matériel en quantité insuffisante...) - Caryotype présentant une des anomalies suivantes : (t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) ou t(3;3) et t(9;22)) ou assignées par elle-même à un pronostic défavorable : -5 ou del(5q); -7; -17/abn(17p). - Caryotype sans anomalie clonale.
<p>TAILLE D'ETUDE</p>	<p>120 patients.</p> <p>Un financement via l'AAP CORC est déjà obtenu pour 60 patients.</p> <p>La demande budgétaire pour l'AOI porte sur 60 patients supplémentaires.</p>
<p>ORIGINE DES DONNEES DE SANTE A CARACTERE PERSONNEL (SOURCE(S) UTILISEES)</p>	<p>Les données recueillies à partir du dossier médical des patients sont disponibles dans la base de données clinico-biologique DATAML Bordeaux qui a reçu un avis favorable du CCTIRS le 09/04/2015 (dossier N°15.319) et une autorisation CNIL le 27/10/2015 (demande d'autorisation N°915285)</p>

MODE DE RECUEIL DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL (PAPIER, ELECTRONIQUE...) ET LIEU D'HEBERGEMENT DE LA BASE DE DONNEES	<p>Les données ont été saisies dans la base de données clinico-biologique DATAML Bordeaux (eCRF Ennov). Les données saisies sont pseudo-anonymisées par le service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire du CHU de Bordeaux (Anne-Charlotte de Grande, Pr Pierre-Yves Dumas). Les données enregistrées dans l'eCRF sont centralisées dans une base de données existante, dont le gestionnaire est le CMG du CHU de Toulouse (la base étant commune aux deux villes)</p>										
CIRCUIT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL ET MODALITES DE PROTECTION DE LEUR CONFIDENTIALITE	<p>La saisie des données est réalisée via un eCRF (Ennov) déjà mis en place, dont l'accès est protégé par identifiants et mot de passe. La saisie des données est réalisée sur un ordinateur avec accès protégé (mot de passe et verrouillage en cas d'inactivité). Une sauvegarde des données saisies est réalisée après la saisie de chaque page.</p> <p>Pour la présente étude, les données à analyser seront extraites de la base de données du CMG du CHU de Toulouse par un data manager et transmises par transfert sécurisé (plateforme d'échange sécurisé CIRRUS) au Pr Pierre-Yves DUMAS qui mettra les données à disposition du Dr Audrey BIDEF.</p>										
DUREE DE LA RECHERCHE	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de la période d'inclusion : 6 mois - Durée de suivi par participant : 3 ans (diagnostic antérieur à 24 mois) - Durée totale de la recherche : 12 mois 										
CALENDRIER DE LA RECHERCHE ET ORGANISATION DE L'ETUDE/RECHERCHE/EVALUATION	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Autorisation et déclaration</td> <td style="text-align: right;">M1 –</td> </tr> <tr> <td>M3 Sélection des échantillons au CRB – qualification</td> <td style="text-align: right;">M4</td> </tr> <tr> <td>Analyse des échantillons par COA</td> <td style="text-align: right;">M4-</td> </tr> <tr> <td>M6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Analyse des données – Valorisation</td> <td style="text-align: right;">M6-M12</td> </tr> </table>	Autorisation et déclaration	M1 –	M3 Sélection des échantillons au CRB – qualification	M4	Analyse des échantillons par COA	M4-	M6		Analyse des données – Valorisation	M6-M12
Autorisation et déclaration	M1 –										
M3 Sélection des échantillons au CRB – qualification	M4										
Analyse des échantillons par COA	M4-										
M6											
Analyse des données – Valorisation	M6-M12										
CRITERES D'EVALUATION	<p><u>Critère d'évaluation principal</u> :</p> <p>Proportion des patients chez qui la COA aura mis en évidence un nombre d'anomalies supérieur à celui donné par la cytogénétique dite conventionnelle.</p> <p><u>Critères d'évaluation secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre moyen d'anomalies supplémentaires détectées par la COA par rapport aux techniques conventionnelles. - Proportion de patients reclassés en caryotype complexe et/ou monosomique selon les définitions de l'ELN en vigueur - Proportion de patients chez qui une modification de la prise en charge thérapeutique aurait pu être proposée - Comparaison des courbes de survie globale et de survie sans évènement des patients reclassés dans le groupe défavorable à celles des groupes intermédiaire et défavorable d'une cohorte historique - Reproductibilité interobservateur pour l'interprétation des résultats de la COA (coefficient Kappa de Fleiss) 										
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>La proportion de patients atteints de LAM avec anomalie supplémentaire détectée par COA est calculée ainsi que son intervalle de confiance à 95%, selon la loi binomiale exacte.</p> <p>Les objectifs secondaires seront analysés en utilisant les méthodes statistiques descriptives suivantes : Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomiale exacte ; les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, étendue, 1er et 3ème quartiles. La reproductibilité inter-observateurs sera évaluée en utilisant le coefficient Kappa de Fleiss et son intervalle de confiance bilatéral à 95% selon la loi binomiale exacte.</p>										

RETOMBÉES ATTENDUES

Il s'agit d'une étude de recherche translationnelle appliquée basée sur une technologie innovante qui permettra de définir la place de la COA par rapport aux techniques actuellement utilisées dans la prise en charge initiale des patients atteints de LAM. En outre, nous espérons démontrer que la COA permet de mieux identifier les anomalies cytogénétique chez les patients atteints de LAM et ainsi d'affiner la stratification pronostique de leur maladie. L'utilisation de la COA devrait permettre d'homogénéiser la définition de la complexité d'un caryotype et d'identifier de nouvelles anomalies cytogénétiques non mises en évidence par les techniques conventionnelles. Pour faire suite à ce projet, nous envisageons d'étendre l'analyse à de plus larges cohortes de patients atteints de LAM au sein de protocoles nationaux ou internationaux. A terme, nous serons en mesure de déterminer des critères de stratification sur la base des données de COA et de proposer une **nouvelle classification pronostique** (incluant une définition unifiée de la complexité du caryotype et l'impact des anomalies sous-clonales). Ces nouvelles informations pourront avoir un impact sur la prédiction de l'évolution de la maladie et donc la prise en charge des patients.

Par ailleurs, les perspectives de cette nouvelle technologie ne se limitent pas à la LAM. **D'autres hémopathies malignes** constituent de très bons candidats. C'est le cas en particulier des leucémies aiguës lymphoblastiques ou encore des aplasies médullaires pour lesquelles les échecs de culture, et donc l'absence de résultat de cytogénétique, sont plus nombreux.

Abstract

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> under the n° *numéro*.

Title : Contribution of Optical Genome Mapping to the prognostic classification of acute myeloblastic leukemia Evaluation of the clinical utility of DNA Optical Mapping in the management of acute myeloblastic leukemia: COALA project

Running title: Impact of Optical Genome Mapping in AML

The CHU of Bordeaux is the sponsor of this research.

- *Brief summary :*

We propose to perform a retrospective study using a new technology: the Optical Genome Mapping (OGM) on acute myelogenous leukemia (AML) samples stored at the CRB-Cancer of the Bordeaux University Hospital and annotated in the DATAML clinical database. Our main objective is to estimate the proportion of AML patients for whom OGM detects at least one additional abnormality compared to conventional techniques. This study will constitute an important step in the validation of COA as a reference technique for cytogenetic analysis in AML, replacing the classical techniques, and could also constitute a first argument for redesigning the prognostic classification of AML.

- *Detailed description :*

In AML prognostic classifications, such as the ELN 2017 classification, which are used to guide treatment choices in the majority of protocols, rely heavily on genetic abnormalities. The Optical Genome Mapping (OGM) is a new technology that combines in one and the same technique the results of karyotype, FISH and SNP-Array, the latter being very little used in current practice in AML. OGM with greater sensitivity and a better resolution than the usual techniques should therefore allow us to identify more abnormalities than conventional cytogenetics; we would then like to determine whether these additional abnormalities have a prognostic impact, i.e., whether they lead to reclassification of patients initially classified as "favorable" or "intermediate" into the "unfavorable" prognostic category, with therapeutic consequences.

We propose to carry out a retrospective study using the OGM on samples stored at the CRB-Cancer of the Bordeaux University Hospital and annotated in the DATAML clinical database. In an original way, we chose to focus on AML patients in whom 1 to 3 chromosomal abnormalities (non-recurrent WHO, not related to an unfavourable prognosis) have already been demonstrated by classical techniques, making the hypothesis that it is in this population that we would more easily have patients who could fall into the definition of the complex karyotype and thus into the unfavourable risk category.

OGM should therefore reveal a greater number of abnormalities which would allow a better definition of karyotypes with abnormalities, the number of complex and/or monosomal karyotypes and a better stratification of the prognosis of these patients with AML. This is an applied translational research study based on innovative technology that will define the place of OGM over current techniques used in the initial management of AML patients, and it may well become the new standard for cytogenetic analysis of AML in the coming years.

- **Primary outcome:** Proportion of patients with more abnormalities detected by OGM than by conventional cytogenetics.
- *Secondary outcomes:*
 - Average number of additional abnormalities detected by OGM compared to conventional techniques.
 - Proportion of patients reclassified as complex and/or monosomal karyotype according to current ELN definitions
 - Proportion of patients for whom a change in therapeutic management could have been proposed
 - Comparison of overall survival and event-free survival curves of patients reclassified to the unfavorable group to those of the intermediate and unfavorable groups in a historical cohort

- Interobserver reproducibility for interpretation of OGM results (Fleiss Kappa coefficient)

- **Study design** : Retrospective monocentric analysis outside the Jardé law with commitment to comply with the Reference Methodology (MR004)

- *Eligibility criteria:*

- inclusion criteria:

- Patients ≥ 18 years and ≤ 65 years of age who have been treated with intensive chemotherapy.

- Diagnosis of AML (with a minimum follow-up of 24 months)

- Presence of samples included in CRB-K in the AML collection

- Cytogenetic data available: karyotype with 1-3 abnormalities present in one or more clones, excluding recurrent WHO abnormalities (t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3) and t(9;22)) or assigned by itself to an unfavorable prognosis: -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p).

- Molecular data available for the following genes: ASXL1, CEBPA, FLT3-ITD, NPM1, RUNX1 and TP53 (the list of genes of interest may be adapted according to the upcoming ELN 2022 classification)

- exclusion criteria:

- Samples not included in the CRB-K (lack of consent, insufficient material...)

- Karyotype with one of the following abnormalities: (t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3), and t(9;22)) or associated with an unfavorable prognosis on its own: -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)

- Karyotype without clonal abnormality.

- *Number of subjects : 120*

- **Statistical analysis :**

The proportion of AML patients with additional abnormality detected by OGM is calculated along with its 95% confidence interval, according to the exact binomial distribution.

Secondary objectives will be analyzed using the following descriptive statistical methods: Qualitative variables will be described in terms of number, percentage and 95% confidence interval according to the exact binomial law; quantitative variables will be described in terms of number, mean, standard deviation, median, range, 1st and 3rd quartiles. The inter-observer reproducibility will be evaluated using Fleiss' Kappa coefficient and its two-sided 95% confidence interval according to the exact binomial distribution **Conditions** : Acute Myeloblastic Leukemia

Key-words : Optical Genome Mapping (OGM), Acute Myeloblastic Leukemia (AML), complex karyotype, prognosis.

Annexe n° 5 : Synopsis CARTOGHEM



Version 10.0 du modèle de protocole RNIPH
du 12/02/2022

Acronyme de la recherche – Code Promoteur Version n° 10

Etude multicentrique prospective évaluant l'apport de la Cartographie optique de l'ADN pour la détection des anomalies Génomiques en comparaison de la cytogénétique classique, dans les Hémopathies Lymphoïdes Matures

PROTOCOLE SIMPLIFIE RECHERCHES N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

TITRE	Etude multicentrique prospective évaluant l'apport de la Cartographie optique de l'ADN pour la détection des anomalies Génomiques en comparaison de la cytogénétique classique, dans les Hémopathies Lymphoïdes Matures .
TITRE COURT ET NUMERO	CARTOGHEM, N° 38RC22.0283
ORGANISME RESPONSABLE DU TRAITEMENT DE DONNEES	CHU GRENOBLE ALPES Courriel : DRCI@chu-grenoble.fr Téléphone : 04 76 76 59.57 Adresse : CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09 Pays : FRANCE
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE	Nom, Prénom : Dr Christine Lefebvre Fonction : Biologiste médical, praticien hospitalier Service : Hématologie Biologique Courriel : clefebvre@chu-grenoble.fr Téléphone professionnel : 04 76 76 63 36 Adresse : Unité de Génétique des Hémopathies, Hématologie Biologique Institut de Biologie et de Pathologie CHU Grenoble Alpes 38000 GRENOBLE CEDEX 9
RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE (SI DIFFERENT)	Dr Christine Lefebvre

<p>LISTE DES CENTRES ASSOCIES (SI RECHERCHE MULTICENTRIQUE) OU PARTENAIRES (SI COLLABORATION)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Centre n°1 : CHU Grenoble Alpes : Pr Sophie Park, spark@chu-grenoble.fr; Clinique Universitaire d'Hématologie, CHU Grenoble Alpes - Centre n°2 : CH Annecy Genevois, Dr Frédérique ORSINI-PIOCELLE forsini-piocelle@ch-annecygenevois.fr ; Hématologie Clinique, CH Annecy Genevois, 1 Av. de l'hôpital, 74370 Epagny Metz Tessy - Centre n°3 : CH Alpes Léman, Dr Anne-Blandine Boutin, abboutin@ch-alpes-leman.fr ; Hématologie, CH Alpes Léman, 558 Rte de Findrol BP 20500, 74130 Contamine-sur-Arve - Centre n°4 : Institut Daniel Hollard, Dr Nicolas Albin, nicolas.albin@avec.fr ; Service de Cancérologie-Hématologie, GHM de Grenoble - 21 rue Dr Hermitte, 38000 Grenoble
<p>CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE</p>	<p>La cytogénétique classique constitue une part incontournable du diagnostic et de la stratification pronostique des patients atteints d'hémopathies malignes. L'identification des évènements oncogéniques primaires, à forte valeur diagnostique, et des anomalies secondaires associées au pronostic de l'hémopathie, nécessite une approche combinée par caryotype et FISH (Hybridation Fluorescente In Situ), deux examens piliers de routine de cytogénétique. La nature, le nombre d'anomalies, la complexité du caryotype constituent des éléments clés du diagnostic et de la stratification pronostique, en particulier dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et les lymphomes. Néanmoins, le caryotype reste limité par sa faible résolution (5 Mégabases), un taux d'échec non négligeable et la présence d'anomalies non résolues, alors que la FISH ne permet qu'une approche ciblée et limitée des anomalies récurrentes classiques. Ces éléments constituent un frein à l'identification rapide des nombreuses anomalies récurrentes ou à la précision du niveau de complexité génomique.</p> <p>La cartographie optique de l'ADN (COA) constitue un outil révolutionnaire d'étude du génome humain. Cette technique générique standardisée permet une étude pangénomique à haute résolution (< 100 Kilobases) et révèle tous les types d'anomalies cytogénétiques (1). De récentes études rapportent une excellente concordance entre COA et cytogénétique classique, ainsi que la capacité supérieure de la COA pour la détection des anomalies cytogénétiques, en termes de nature, nombre et de niveau de complexité (2-7). Le caractère exhaustif des anomalies récurrentes à impact diagnostique et/ou pronostique, identifiées par COA, représente une avancée considérable en cytogénétique hématologique, en particulier lorsque la prise en charge thérapeutique repose sur ces données. L'absence de détection des clones minoritaires et des anomalies équilibrées ciblant les régions répétées (centromères, hétérochromatine) constitue les seuls écueils de la COA.</p> <p>Nous proposons ici de réaliser une étude prospective du génome par COA, en complément des analyses de cytogénétique classique chez les patients porteurs de lymphomes ou LLC, afin d'évaluer la performance de la COA pour</p>

	l'identification des anomalies non résolues en cytogénétique classique.
--	---

OBJECTIF PRINCIPAL	<p>La recherche porte sur le ou les objectif(s) suivant(s) :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>Diagnostics</p> <p><input type="checkbox"/>Prévention et traitement</p> <p><input type="checkbox"/>Prise en charge des patients</p> <p><input type="checkbox"/>Sécurité des patients</p> <p><input type="checkbox"/>Organisation des établissements de santé</p> <p><input type="checkbox"/>Politiques publiques de santé</p> <p><input type="checkbox"/>Compréhension des maladies</p> <p><input type="checkbox"/>Autre :</p> <p>Objectif principal : Evaluer la performance de la cartographie optique de l'ADN pour l'identification des anomalies cytogénétiques non résolues par caryotype et FISH, pour chaque patient porteur de lymphome ou de leucémie lymphoïde chronique.</p>
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Nombre de patients porteurs de lymphome ou leucémie lymphoïde chronique, pour lesquels les anomalies cytogénétiques, non résolues par caryotype et FISH, sont résolues et précisées par cartographie optique de l'ADN.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Les objectifs secondaires sont les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluer la performance de la COA pour la détection des anomalies mises en évidence en cytogénétique classique (caryotype/FISH) 2. Caractériser la nature des anomalies additionnelles non détectées en cytogénétique classique et révélées par la COA 3. Dénombrer et caractériser les remaniements complexes non identifiables en cytogénétique classique 4. Evaluer la capacité de la COA à détecter les clones mineurs ou les sous-clones 5. Evaluer l'apport spécifique de la COA en cas de résultat cytogénétique normal (caryotype et FISH) 6. Evaluer l'impact de la COA sur la modification des caractéristiques cytogénétiques détaillées dans la conclusion cytogénétique 7. Evaluer la faisabilité de la COA en tant que technique de routine en cytogénétique

	8. Evaluer le coût de la COA en condition d'analyse de routine
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	<p>Les critères de jugement secondaires sont les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage d'anomalies cytogénétiques détectées concordantes entre cytogénétique classique (caryotype/FISH) et COA 2. Description des anomalies additionnelles détectées par COA (de nombre, de structure, équilibrées ou non, anomalies classantes) 3. Proportion et la nature des remaniements complexes intra- et inter-chromosomiques (chromothripsis, chromoplexie) détectés par COA 4. Limite de détection (fréquence allélique minimale) de la COA pour l'identification des clones mineurs ou des sous-clones mis en évidence par caryotype et/ou FISH 5. Proportion de caryotypes/FISH normaux avec anomalies révélées par la COA 6. Pourcentage de données descriptives cytogénétiques modifiées ou révisées par la COA, données détaillées dans la conclusion du dossier cytogénétique 7. Délai de réponse et le taux d'échec (global et lié à la matrice examinée) de la COA 8. Coût analytique de l'innovation pour chacune des 3 hémopathies : réactifs utilisés, temps techniciens et biologistes.

<p>METHODOLOGIE</p>	<p>Volet : recherche n’impliquant pas la personne humaine.</p> <p>Il s’agit d’une étude de cohorte prospective, non interventionnelle, multicentrique régionale.</p> <p>Les données publiées à jour ont été menées à partir de cohortes rétrospectives, et se sont basées soit sur une hémopathie spécifique (leucémie aiguë, myélome), soit sur une sélection de patients à caryotype anormal et porteurs d’hémopathies très diverses (2-9). L’originalité de notre étude repose sur l’évaluation de la valeur ajoutée et de la faisabilité de la COA à partir de données cytogénétiques issues d’une cohorte prospective non sélectionnée, en condition de routine pour 3 hémopathies fréquentes, pour lesquelles la cytogénétique est incontournable au diagnostic, en cas d’évolution et/ou pour l’évaluation du pronostic.</p> <p>Ce projet s’appuie sur un recrutement du laboratoire largement compatible avec les effectifs requis, pour chacune des hémopathies et pour les 4 établissements concernés de la région Rhône-Alpes : le laboratoire réalise plus de 200 analyses cytogénétiques annuelles pour les lymphomes et 120 pour les LLC. La proportion de cette activité inhérente aux 4 établissements extérieurs du sillon alpin (sollicités pour l’inclusion dans cette étude) est de 45%.</p> <p>Les données diagnostiques ou pronostiques sont établies dans la classification internationale de référence pour les hémopathies malignes (OMS 2016) grâce aux analyses de cytogénétique classique (caryotype, FISH). A l’heure actuelle, aucune donnée de COA ne peut ainsi modifier le diagnostic et/ou le pronostic, sans que cette nouvelle technologie n’ait fait la preuve de son indication dans le bilan génétique des hémopathies. L’étude proposée n’implique donc pas la personne humaine ni au à l’inclusion, ni pour les données diagnostiques ou pronostiques précisées dans le compte rendu au prescripteur.</p>
<p>NATURE DES DONNEES</p>	<p>Utilisez-vous une ou plusieurs des variables sensibles ci-dessous ? *</p> <p><input type="checkbox"/> Pays et département de résidence de la personne étudiée (NB : le recueil de la commune de résidence (code postal et/ou nom) n’est pas autorisé)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Année et mois de naissance</p> <p><input type="checkbox"/> Date de soins (JJMMAAAA)</p> <p><input type="checkbox"/> Date de décès (JJMMAAAA)</p> <p><input type="checkbox"/> Commune de décès</p> <p><input type="checkbox"/> Aucune</p> <p>Le document de recueil comportera un identifiant anonymisé du patient, les anomalies de cytogénétique classique (formule chromosomique, FISH) disponibles à partir du logiciel de gestion de notre laboratoire (TD-Genet) et les anomalies détectées par COA (Bionano Access Server). En dehors du diagnostic, obtenu à des fins sanitaires, aucune autre donnée ne sera recueillie.</p>

SOURCES DE DONNEES UTILISEES (CHOIX MULTIPLES)	<input type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input checked="" type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre n'incluant pas des données du SNDS <input type="checkbox"/> Base de données existante <input type="checkbox"/> Autres données <input type="checkbox"/> Données issues uniquement du service de l'investigateur sollicité <input checked="" type="checkbox"/> Données issues de plusieurs services de soin du CHU Grenoble Alpes ou d'un service autre que celui de l'investigateur sollicité.
	<p>Les données (brutes et interprétées) de COA seront stockées localement sur le poste d'analyse fourni sur un serveur local sécurisé (BAS, Bionano Access Server). Les résultats seront analysés par des méthodes statistiques descriptives comparatives (données appariées), et retranscrits par l'investigateur principal sur une base de donnée consolidée, à partir des données cytogénétiques diagnostiques issues du système de gestion du laboratoire (TD-Genet) et du Saphyr*. La base de données sera conservée au CHUGA.</p> <input type="checkbox"/> Données issues uniquement du service de l'investigateur sollicité <input checked="" type="checkbox"/> Données issues de plusieurs services de soin du CHU Grenoble Alpes ou d'un service autre que celui de l'investigateur sollicité

CALENDRIER DE RECUEIL DES DONNEES	Recherche prospective : - Période d'inclusion (date prévisionnelle de début et de fin) : 12/2022 à 04/2023 - Durée prévue du contrôle des données et analyse statistique : 7 mois - Durée totale de la recherche : 12 mois
COLLECTE DES DONNEES	<p>La collecte des données cliniques reposera sur une base de données clinique conforme aux données présentes dans les documents sources. Dans le cas où le patient serait décédé, il est procédé à la vérification préalable dans le dossier médical de sa « non opposition » à l'utilisation de ses données de santé pour la recherche.</p> <p>Conformément à la législation liée aux analyses de biologie médicale, les informations recueillies sont présentes dans le bon de demande des analyses de cytogénétique (caryotype, FISH) liées au soin. Ce bon de demande est étiqueté et rempli par le prescripteur, lors de la consultation, le jour du prélèvement. Ces informations sont enregistrées par le laboratoire de cytogénétique, dans le logiciel de gestion TD-Genet, à la réception de l'échantillon, comme pour toute analyse cytogénétique liée au soin. L'investigateur principal exporte</p>

	<p>ultérieurement sur un fichier de recueil Excel l'identifiant du patient (numéro à 10 chiffres du laboratoire), le diagnostic et les données de cytogénétique nécessaires à l'étude (formule chromosomique, résultats FISH).</p> <p><u>Codage :</u></p> <p>Les données seront pseudonymisées par un codage (préciser le format) :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Initiales + numéro : 1 initiale du nom + 1 initiale du prénom + 3 chiffres uniques</p> <p><u>Transfert :</u></p> <p>Si multicentrique ou partenaire, indiquer les modalités de transfert :</p> <p><input type="checkbox"/> Mail sécurisé (type Eudralink, le « mail simple » même depuis une adresse CHUGA n'est pas autorisé)</p> <p><input type="checkbox"/> File Sender (https://filesender.chu-grenoble.fr)</p> <p><input type="checkbox"/> Courrier (copie des cahiers de recueil et/ou tableau recueil uniquement)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Information diagnostique (obligatoire) recueillie pour les analyses liées au soin (caryotype, FISH) : soit associée au bon de demande, soit faxée/transmise au laboratoire à J+1 du prélèvement.</p> <p><u>Conservation :</u></p> <p>Indiquer le lieu de conservation du document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Serveur du service (informatique) dans le dossier partagé du CHUGA</p> <p><input type="checkbox"/> Classeur de l'étude (papier)</p>
<p>DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES</p>	<p>Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche au maximum deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche.</p> <p>Les données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière recherche à laquelle ils ont participé.</p> <p>Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur. Les données doivent ensuite être effacées.</p>

<p>DESCRIPTIF DE L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ET/OU REFERENCES DU BIOSTATISTICIEN RESPONSABLE</p>	<p>NOMBRE DE SUJETS A INCLURE</p> <p>Les analyses réalisées dans le cadre de l'activité du laboratoire indiquent que 35% des patients avec lymphome et 24% de patients porteurs d'une leucémie lymphoïde chronique présentent des caryotypes avec des anomalies non résolues (marqueurs, addition de matériel indéterminé sur un chromosome, anneau). D'après les données du laboratoire, la proportion de patients porteurs d'un clone cytogénétique minoritaire < 5% est observée dans 3,4% des leucémies lymphoïdes chroniques (délétion 17p en particulier) ; la proportion de patients porteurs de remaniement impliquant les régions centromériques ou péricentromériques dans les lymphomes est de 3,1%.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé par une méthode de simulation. Pour chaque effectif de population considéré (successivement 25, 30 et 35 individus), les données individuelles de 1000 populations différentes ont été simulées. Les valeurs des paramètres utilisés pour les simulations ont été tirées au sort dans des distributions uniformes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion d'individus présentant un caryotype avec anomalies non/mal identifiées par les techniques classiques variant entre 22,4% et 33,6%. - proportion d'individus présentant des anomalies non/mal identifiées par COA variant entre 2,4% et 3,6%. - proportion des anomalies non identifiées par COA qui ne sont pas identifiées par technique classique variant de 93,8% à 99,6%. <p>La présence d'anomalies non identifiées par technique classique et par COA pour chaque individu a été obtenue par un processus aléatoire utilisant des lois binomiales basées sur les 3 proportions précédemment définies. La puissance statistique calculée pour des effectifs de 25, 30 et 35 individus était respectivement de 68% (IC95% : 65%-71%), 85% (IC95% : 83%-88%), 92% (IC95% : 90%-93%). Un effectif de 45 individus par type de pathologie (lymphome, LLC) soit 90 individus au total, permettra d'avoir une puissance statistique de plus de 80% dans chaque groupe. Le nombre de patients inclus sera de 99 patients. Les calculs ont été réalisés avec le logiciel Stata 16.1.</p> <p>ANALYSE DE DONNEES</p> <p>La base de données sera stockée conformément à l'engagement investigateur signé. Les données (brutes et interprétées) de COA seront stockées localement sur le poste d'analyse fourni sur un serveur local sécurisé (BAS, Bionano Access Server) muni d'un système sécurisé RAID5. Les données seront analysées par des méthodes statistiques descriptives et comparatives ; l'analyse concernera des données appariées par patient : données de cytogénétique classique et données de COA seront ainsi comparées.</p> <p>Les résultats seront retranscrits par l'investigateur principal sur une base de donnée consolidée, à partir des données cytogénétiques diagnostiques issues du système de gestion du laboratoire (TD-Genet) et du Saphyr* (version 1.7). La base</p>
---	--

	de données sera conservée au CHUGA.
PERSONNES INCLUSES DANS LA RECHERCHE	<p>Nombre de sujets : 99, répartis en leucémies lymphoïdes chroniques et lymphomes.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic ou rechute de lymphome non-Hodgkinien B ou T mature, selon les critères de la classification OMS 2016, sur sang, moelle osseuse ou ganglion. Les leucémies prolymphocytaires B et T, les syndromes lymphoprolifératifs B inclassables pourront être inclus. <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic ou suivi de leucémie lymphoïde chronique, selon les critères de l'OMS 2016 : lymphocytose clonale > 5 G/L, score de Matutes ≥ 4. Les lymphomes lymphocytiques pourront également être inclus. <p>Et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Non opposition à l'étude - Analyses cytogénétiques (caryotype, FISH) réalisées localement ; les cas d'échec du caryotype sont incluables - Matériel résiduel suffisant pour la réalisation de la COA (2.10⁶ cellules ou 9 mg de tissu congelé) <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient(es) s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche - Matrice inadaptée (non envahie par l'hémopathie) - Diagnostic de lymphome lymphoblastique B ou T (équivalents d'une leucémie aiguë B ou T) <p><u>Modalités d'information et de traçabilité de la non- opposition/opposition :</u></p> <p>Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies.</p>

	<p><input checked="" type="checkbox"/> Information individuelle des patients</p> <p>Les sujets recevront par voie postale une lettre d'information et d'opposition par leur centre respectif. Cette lettre pourra également être remise en main propre par le clinicien prescripteur.</p> <p><i>Il convient pour tout projet pour lequel des courriers de non-opposition doivent être envoyés au patient de se rendre sur le site suivant, mis à disposition par le gouvernement: https://deces.matchid.io/search afin d'éviter l'envoi potentiel de courriers à des personnes décédées.</i></p> <p><i>Il intègre la source décès de l'INSEE et permet une extraction par année en format TXT. Il faut rechercher par nom de naissance (le fichier n'acceptant pas de nom marital).</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Information collective</p> <p>Le service d'Hématologie Biologique du CHUGA a procédé à l'affichage d'une notice générique portant sur la recherche interne sur données. Cet affichage comporte toutes les mentions utiles sur la recherche au CHUGA et les modalités d'opposition.</p> <p>Une affiche spécifique au projet de recherche CARTOGHEM est également réalisée et des formulaires d'opposition sont conservés au secrétariat du service.</p> <p>En cas d'opposition du sujet au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition sera consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 2 mois.</p>
ETHIQUE	Non applicable
JUSTIFICATION DU CARACTERE D'INTERET PUBLIC DE L'ETUDE	<p>Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.</p> <p>L'originalité de cette étude repose sur l'évaluation de la valeur ajoutée et de la faisabilité de la COA à partir de données cytogénétiques issues d'une cohorte non sélectionnée, en condition de routine pour des hémopathies fréquentes, pour lesquelles la cytogénétique est incontournable au diagnostic, en cas d'évolution et/ou pour l'évaluation du pronostic. Le choix porté sur ces hémopathies s'articule autour de la position future de la COA, en tant que technique générique</p>

	<p>hautement résolutive en remplacement et/ou en supplément des analyses classiques de cytogénétique. Ce projet permettra d'évaluer non seulement les performances mais aussi la faisabilité et <i>in fine</i> l'intérêt de l'implémentation de cette technologie dans la prise en charge des hémopathies.</p>
<p>RETOMBÉES ATTENDUES</p>	<p>Les capacités de la COA soulignent le potentiel majeur de cette technologie, qui pourrait se positionner comme le futur « gold-standard » en cytogénétique pour de nombreuses hémopathies, en complément ou remplacement de la cytogénétique classique, et associée aux analyses de séquençage ciblé (NGS). L'identification rapide et efficiente de l'ensemble des anomalies, par technique standardisée, réalisable en routine et dans les délais recommandés, permettra d'optimiser de la prise en charge des patients, tant sur le plan diagnostique que pronostique. Pour exemple, la prise en charge des patients porteurs d'un lymphome B agressif constitue une urgence thérapeutique adaptée selon le diagnostic retenu (lymphome de Burkitt ou lymphome « double-hit ») (10).</p> <p>Le bénéfice de la COA est particulièrement évident pour les lymphomes, caractérisés par une fréquence élevée des caryotypes complexes (11), une multitude de cibles géniques impliquées dans les anomalies récurrentes (au moins 40 cibles, certaines non couvertes malgré un panel étendu de sondes FISH), et la spécificité de ces anomalies, impliquant des séquences régulatrices non codantes, inaccessibles par d'autres approches techniques (RNA-seq). Le coût patient d'une analyse cytogénétique complète d'un lymphome B à grandes cellules, entité la plus fréquente en Europe, est actuellement supérieur au coût théorique de la COA. De récentes données plaident en faveur d'une exploration du génome entier combinée à une analyse NGS étendue dans les lymphomes B à grandes cellules en particulier (12,13). L'aide apportée au pathologiste et aux biologistes impliqués dans le diagnostic des lymphomes serait considérable, dans des délais parfaitement compatibles avec la prise en charge de ces hémopathies. A moyen terme, la position de la COA en tant que technique de référence et de 1^{ere} intention dans les lymphomes pourrait représenter l'alternative à la cytogénétique classique.</p> <p>Le bilan cytogénétique des leucémies lymphoïdes chroniques comporte également de nombreuses cibles FISH (2 à 4 par patient), dont certaines sont spécifiquement associées à un risque évolutif ; la FISH est ainsi réalisée en support du caryotype, de façon systématique, au diagnostic et avant chaque ligne thérapeutique.</p> <p>La COA pourrait également constituer l'examen de choix en cas d'échec du caryotype (observé dans 10% des lymphomes) afin d'optimiser le service rendu au prescripteur et <i>de facto</i> au patient, dans toutes les situations où la cytogénétique est indispensable à sa prise en charge.</p>

FLOW CHART :

La lettre d'information est donnée au patient par le clinicien dès le diagnostic confirmé.

L'investigateur principal inclut le patient dans l'étude dès confirmation du diagnostic et du respect des critères d'inclusion. Il n'y a aucune visite de suivi. Le recrutement s'étendra sur 5 mois et l'analyse globale des données des 99 patients inclus sera réalisée du 7ème au 12ème mois de l'étude.

Le résidu de l'échantillon du patient (2.10^6 cellules), utilisé à visée diagnostique en cytogénétique, à partir d'échantillons primaires de sang, de moelle osseuse ou de suspension issue d'un tissu frais, est congelé et conservé (temps défini à J0). Les analyses cytogénétiques (caryotype, FISH) seront réalisées dans le cadre du soin. La COA sera réalisée après inclusion du patient, dans le mois suivant le diagnostic. La cartographie optique de l'ADN marqué, linéarisé et chargé sur une puce spécifique, sera produite par un automate (Saphyr*, Bionano Genomics), afin d'obtenir une couverture optimale (recommandée en somatique à 300X). L'analyse bioinformatique est incluse dans le système fourni. Les résultats de COA seront analysés et interprétés via une interface sécurisée, à l'aide d'un diagramme récapitulatif (diagramme de Circos), d'une cartographie linéaire détaillée, chromosome par chromosome, et de l'évaluation du nombre de copies, en comparaison à un génome de référence. Un fichier excel résumant les données observées par COA (localisation, nature et taille de l'anomalie, gènes impliqués) sera automatiquement généré. La FISH complémentaire sera réalisée localement en tant que technique orthogonale de confirmation de la nature des anomalies additionnelles révélées uniquement par COA.

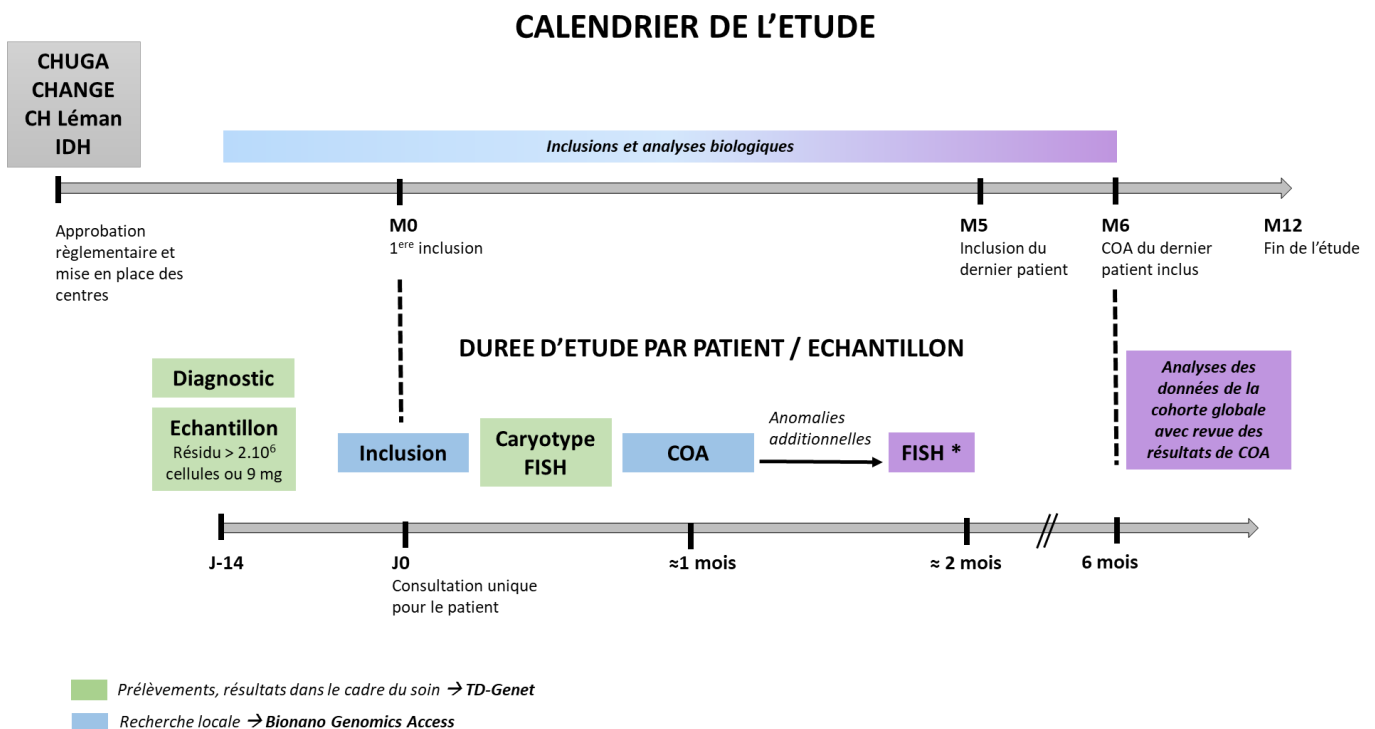


Tableau récapitulatif :

Descriptif des données collectées	Pré inclusion J-10 (*)	Inclusion T 0
Prélèvement à visée diagnostique / pronostique	ü	
Diagnostic (dans le cadre du soin)	ü	
Information des sujets		ü
Consultation ou hospitalisation	ü	ü

bibliographie

- **1 PMID: 30202056.** Integrative detection and analysis of structural variation in cancer genomes. Dixon JR et al. Nat Genet. 2018 Oct;50(10):1388-1398.
- **2. PMID: 3398237.** Optical genome mapping, a promising alternative to gold standard cytogenetic approaches in a series of acute lymphoblastic leukemias. Lestringant V et al. Genes Chromosomes Cancer. 2021 Oct;60(10):657-667.
- **3 PMID: 34237281.** Next-generation cytogenetics: Comprehensive assessment of 52 hematological malignancy genomes by optical genome mapping. Neveling K et al. Am J Hum Genet. 2021 Aug 5;108(8):1423-1435.
- **4 PMID: 34282158.** Whole-genome optical mapping of bone-marrow myeloma cells reveals association of extramedullary multiple myeloma with chromosome 1 abnormalities. Kriegova E et al. Sci Rep. 2021 Jul 19;11(1):14671.
- **5 PMID: 35119131.** Optimizing the Diagnostic Workflow for Acute Lymphoblastic Leukemia by Optical Genome Mapping. Rack K et al. Am J Hematol. 2022 Feb 4.
- **6 PMID: 35064925.** Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients. Wanda M. Gerding et al., Int J Cancer. 2022 Jun 15;150(12):1998-2011.
- **7 PMID: 35565187.** Optical Genome Mapping as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. Suttorp J et al. Cancers (Basel). 2022 Apr 19;14(9):2058. doi: 10.3390/cancers14092058.
- **8 High-Throughput Characterization of Cytogenomic Heterogeneity of MDS Using High-Resolution Optical Genome Mapping.** Yang et al. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 105. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-154005>
- **9 Chromothripsis and CLL: from the description to the clinical practice.** Blanca Espinet. Séance d'actualités du GFCH. SFH 2022.
- **10 PMID: 26980727.** Swerdlow, S. H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127, 2375–2390 (2016).
- **11 PMID: 29713087.** Chapuy, B. et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat. Med. 24, 679–690 (2018).
- **12 PMID: 29641966.** Schmitz, R. et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N. Engl. J. Med. 378, 1396–1407 (2018).
- **13 PMID: 35430613.** The complex karyotype in hematological malignancies: a comprehensive overview by the Francophone Group of Hematological Cytogenetics (GFCH). Nguyen-Khac F et al. Leukemia. 2022 Apr 16. doi: 10.1038/s41375-022-01561-w.