

Cartographie optique du génome en cytogénétique hématologique

Demande de RIHN 2.0



Cartographie optique du génome : COG

- Permet une analyse pangénomique des réarrangements chromosomiques équilibrés et déséquilibrés dès 500pb et une détection des pertes d'hétérozygotie (LOH)
- La technologie est basée sur le principe d'une FISH sur fibre d'ADN: visualisation directe de très grandes molécules d'ADN étirées marquées (150 Kpb~2.5Mpb).
 - Nano-fluidique
 - Microscopie de haute résolution



*FISH : hybridation *in situ* fluorescente

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

1^{ère} Rencontre d'orientation stratégique avec la HAS pour un acte professionnel

La première rencontre a eu lieu de 19 mai 2025

- Participants

Pour la Haute Autorité de Santé :

- Dr Cédric Carbonneil, **Chef du service de l'Evaluation des actes professionnels**
- Dr Audrey Nganbou, **Chef de projet au SEAP**

Pour le demandeur :

- Pr Pierre Sujobert, président du **CNP d'hématologie**
- Dr Agnès Daudignon, PH CHU de Lille, membre du bureau du **GFCH**
- Dr Audrey Bidet, PH CHU de Bordeaux, membre du bureau du **GFCH**
- Dr Elise Chapiro, MCU-PH CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, membre du **GFCH**
- Dr Christine Lefebvre, PH CHU de Grenoble, membre du bureau du **GFCH**
- Dr Nasséra Abermil, PH CHU Saint-Antoine, Paris, Membre du **GFCH**

1^{ère} Rencontre d'orientation stratégique avec la HAS pour un acte professionnel

La première rencontre a eu lieu de 19 mai 2025 :

- Présentation de la technique COG appliquée aux hémopathies malignes
- Intitulé : la dénomination de l'acte présenté « Cartographie optique du génome dans les hémopathies malignes » est conforme aux critères RIHN2.0
- Indication : « hémopathies malignes » est considérée comme trop large
 - Après discussion, M. Carbonneil précise qu'il est néanmoins possible de présenter un dossier unique associé à un groupe d'indications dans la mesure où plusieurs pathologies peuvent répondre aux mêmes critères (place stratégique, mêmes apports/bénéfices, mêmes critères de jugement).

2ème Rencontre d'orientation stratégique avec la HAS pour un acte professionnel

- Libellé de l'acte professionnel

Cartographie optique du génome dans les hémopathies malignes agressives COG-HMA

Leucémies aiguës, Myélome Multiple et Lymphomes malins non Hodgkiniens

Place stratégique

- 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





Apports/bénéfices

Amélioration du parcours diagnostique et pronostique du patient

- Réduction de l'errance diagnostique
- Détection d'anomalies théranostiques et/ou actionnables
 - Reclassification pronostique

Place stratégique

- en remplacement d'au moins 2 techniques de cytogénétique classique

Technique	Ce que cela permet de voir	Mutations (SNV +indels)	CNV (pertes/gains)	SV (réarrangements)	Limites principales
Techniques de cytogénétique					
 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

Place stratégique

- 1^{ère} intention et en remplacement de la FISH/ACPA +/- le caryotype :
ex LAL

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

Apports/bénéfices

Amélioration du parcours diagnostique et pronostique du patient

➤ **Réduction de l'errance diagnostique**

➤ Détection d'anomalies théranostiques et/ou actionnables

➤ Reclassification pronostique

Enfant de 4 ans – LNH T atypique

Hyperlymphocytose CD8+ à 250G/L, atteinte cutanée, AEG ++

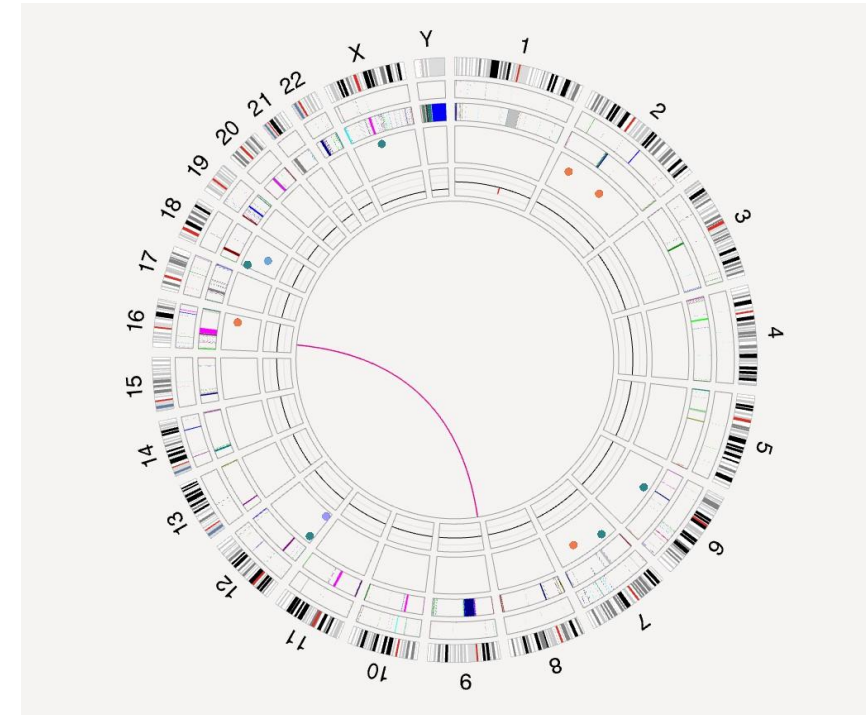
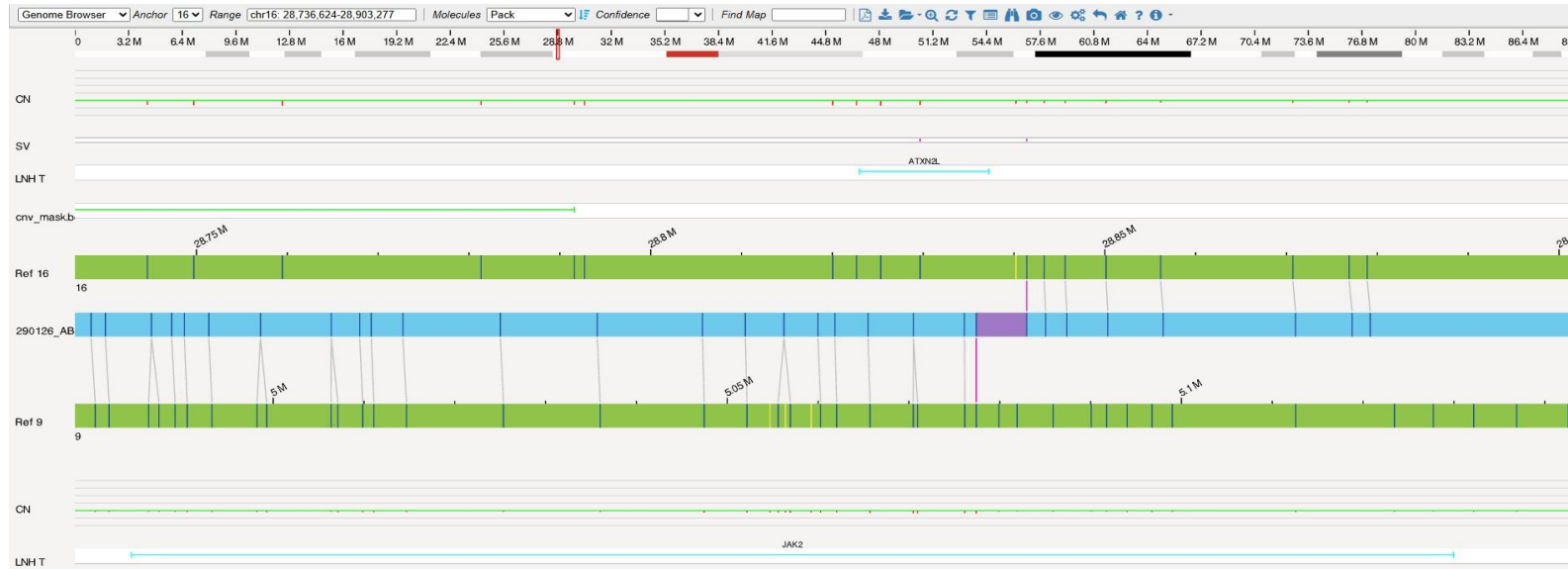
Diagnostic difficile => nombreux échanges, hypothèse diagnostique non tranchée entre déficit immunitaire sévère ou lymphome

Apport de la COG :

- Diagnostic : preuve de clonalité, t(9;16)(p24;p11) avec fusion *JAK2::ATXNL2*, entité très rare de LNH T épidermotrope
- Pronostic : évolution souvent défavorable
- Théranostic : indication du ruxolitinib en plus de la chimiothérapie

Résultat rendu à J9

- suivi du transcrit identifié par RTQPCR



COG: diagnostique + pronostique + théranostique

Patiente 39 ans - LAL



blood[®]
work
images in hematology

B-cell acute lymphoblastic leukemia with *MEF2D::BCL9* rearrangement mimicking a Burkitt lymphoma

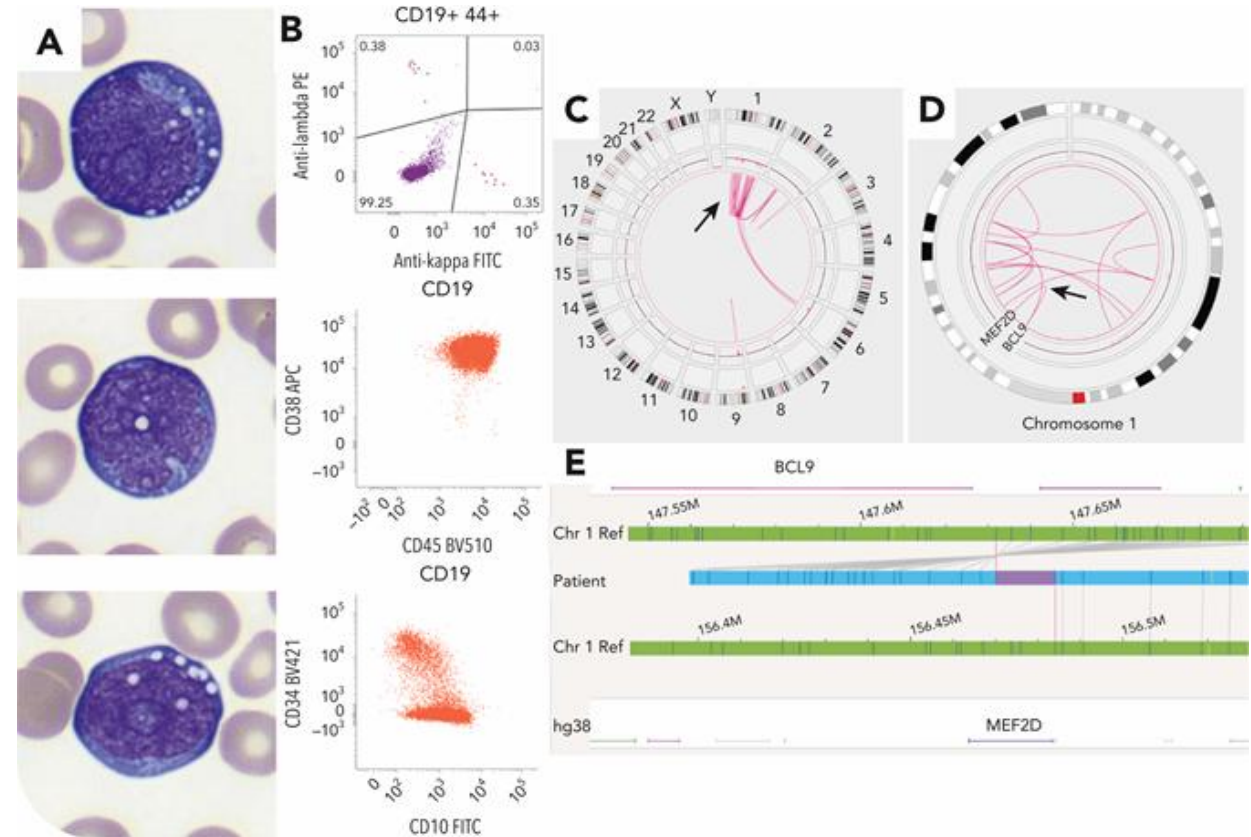
Simon Chevalier and Clémentine Legrand, Université Grenoble Alpes

Patiente de 39 ans.

Diagnostic incertain entre leucémie aiguë et lymphome de Burkitt.

Caryotype anormal mais sans anomalie classante.
Sept sonde FISH réalisées : diagnostic non établi.

Cartographie : **identification de l'anomalie diagnostique et pronostique.**



<https://doi.org/10.1182/blood.2024026200>

Copyright © 2026 American Society of Hematology

Apports/bénéfices

Amélioration du parcours diagnostique et pronostique du patient

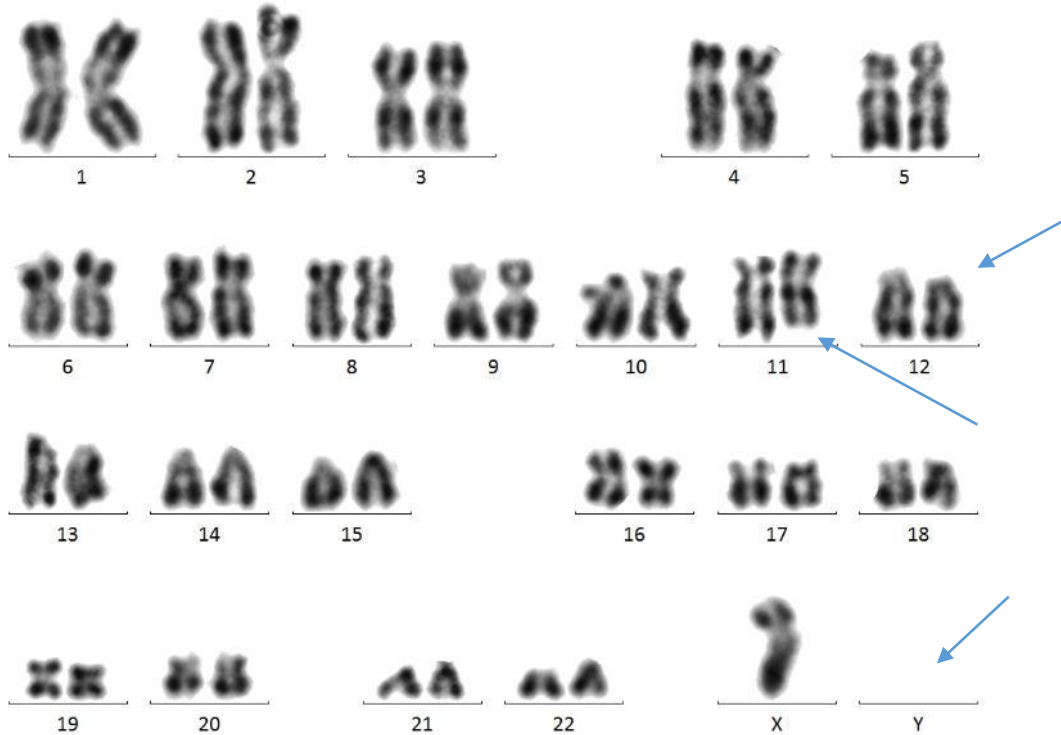
➤ Réduction de l'errance diagnostique

➤ **Détection d'anomalies théranostiques et/ou actionnables**

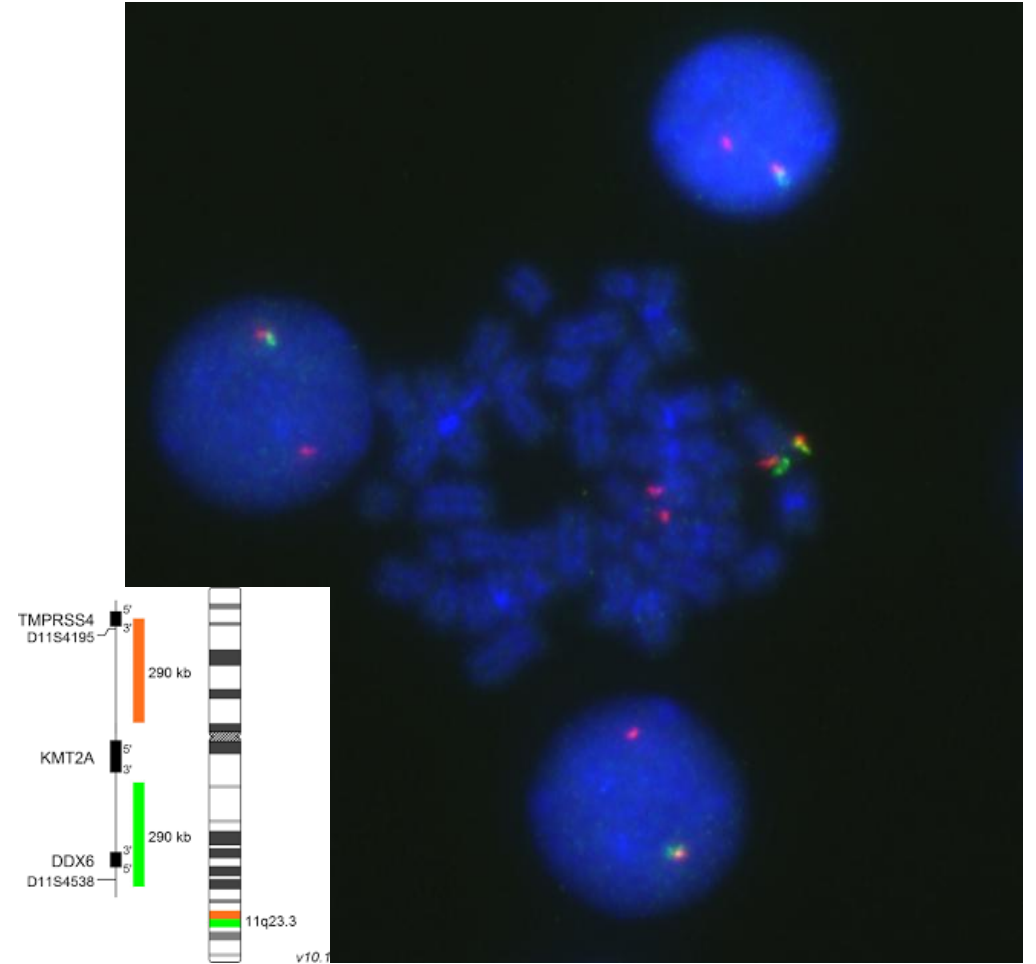
➤ Reclassification pronostique

Enfant 8 ans - LAM avec COG : diagnostic + pronostic + thérapeutique

Diagnostic LAM non hyperleucocytaire

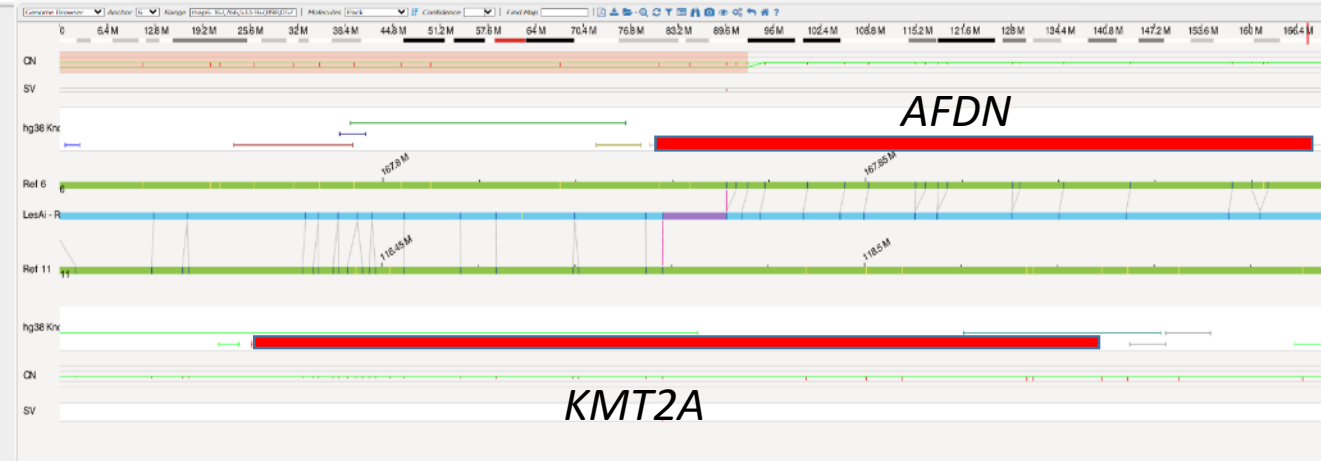
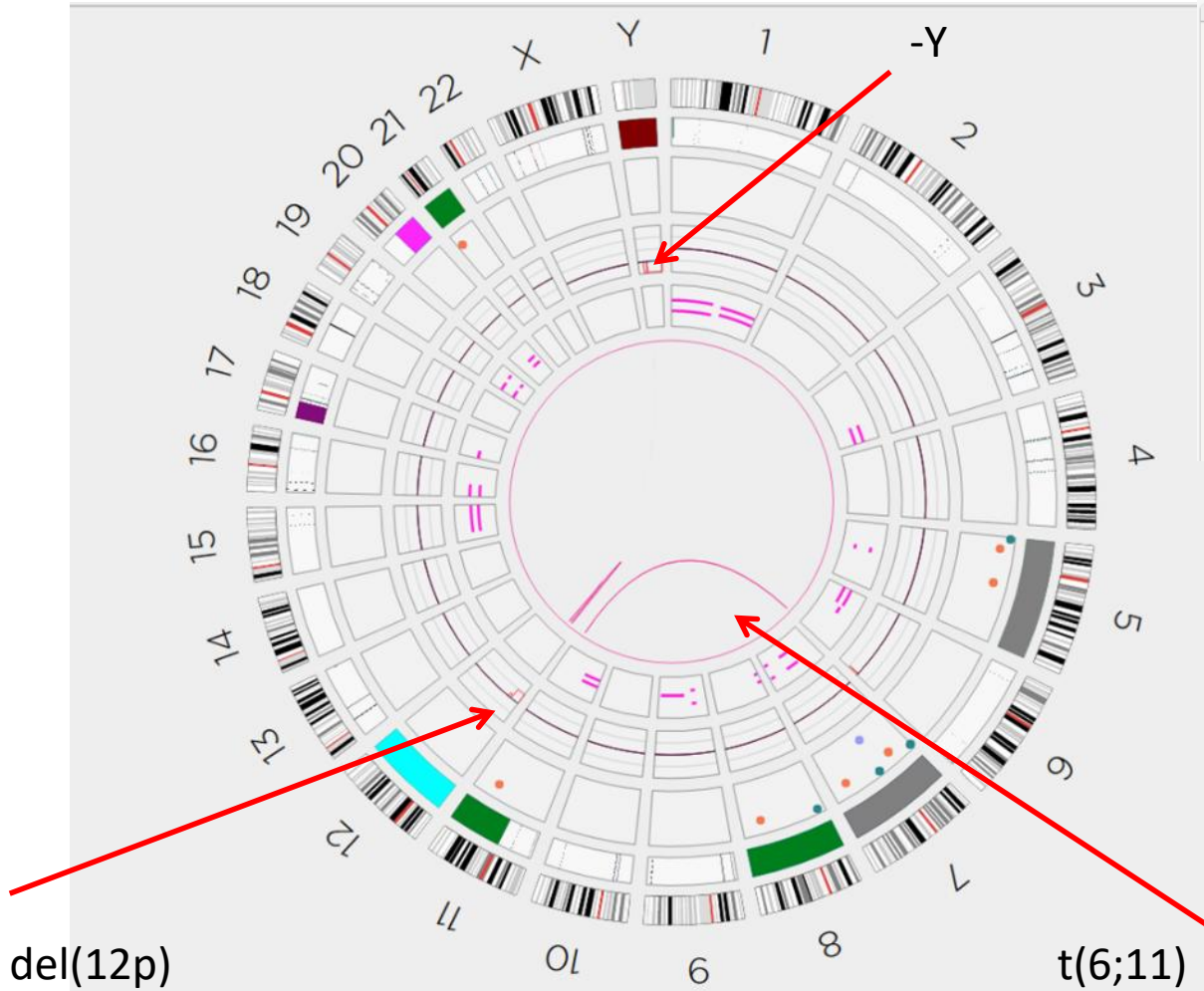


45,X,-Y,del(11)(q23),del(12)(p13p13)[20]
Pas de translocation équilibrée évidente



Délétion du signal 3' de *KMT2A*
Pas de réarrangement évident

Enfant 8 ans - LAM avec COG : diagnostic + pronostic + théranostic



Apport de la COG :

- Diagnostic : mise en évidence d'une fusion *KMT2A::AFDN*
- Pronostic : évolution défavorable :
 - ✓ indication d'allogreffe,
 - ✓ suivi du transcrit identifié par RTQPCR
- Théranostic : indication théorique d'un inhibiteur de ménine si échec de la 1^{ère} ligne

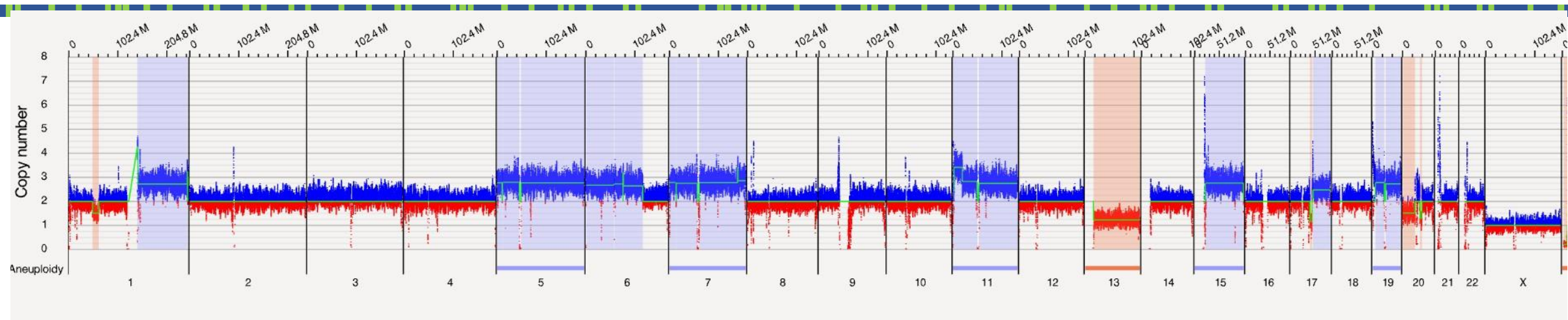
Résultat rendu à J5

Apports/bénéfices

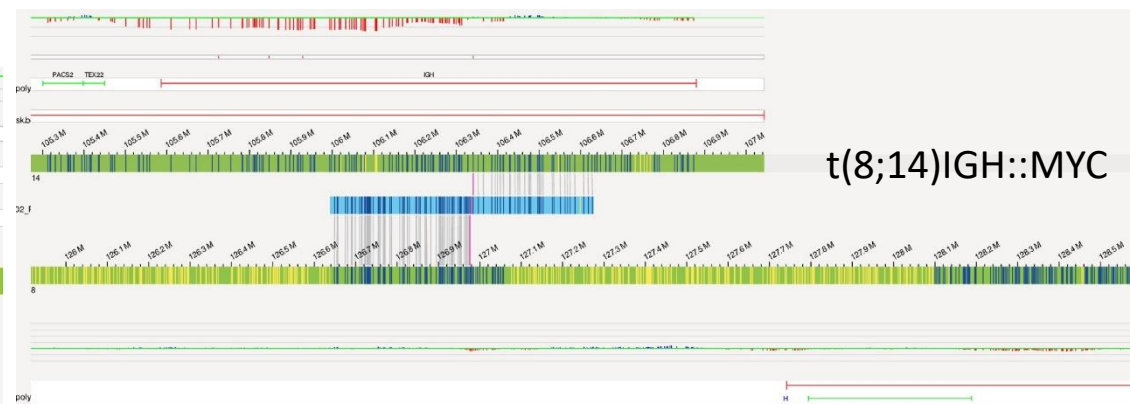
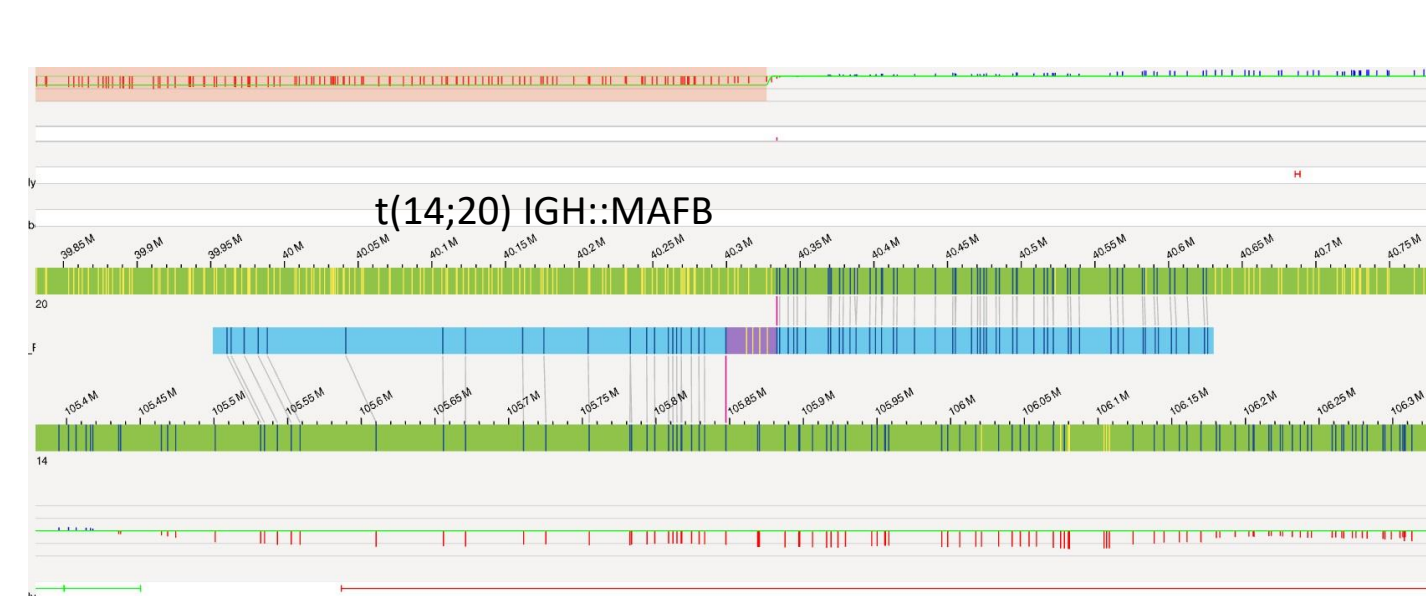
Amélioration du parcours diagnostique et pronostique du patient

- Réduction de l'errance diagnostique
- Détection d'anomalies théranostiques et/ou actionnables
 - **Reclassification pronostique**

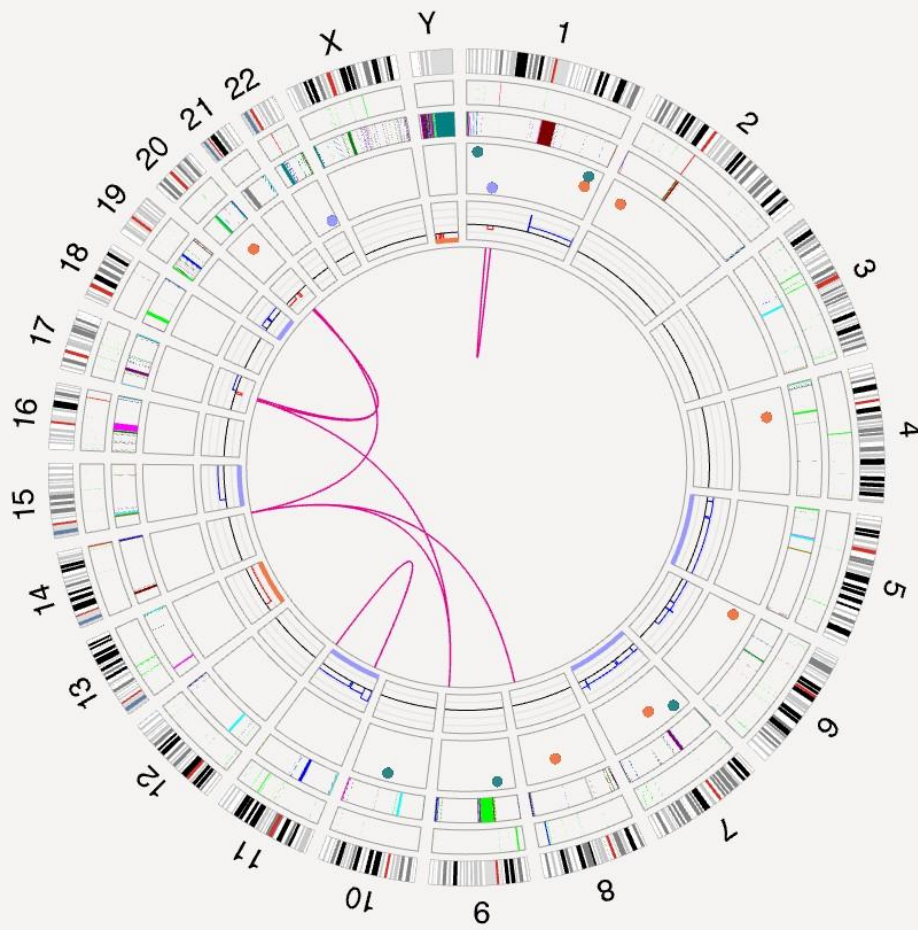
Exemple MM au Diagnostic : profil HR selon IMWG2025



del1p sur CDKN2C, gain 1q, monosomie 13, hyperdiploide : +5,+7,+11,+15,+17,+19



Exemple MM au Diagnostic : profil HR selon IMWG2025



Au total

- Profil hyperdiploïde mais avec :
- t(14;20) IGH::*MAFB* (rare association, anomalie défavorable)
- t(8;14) IGH::*MYC* (évolution défavorable)
- del1p et gain 1q

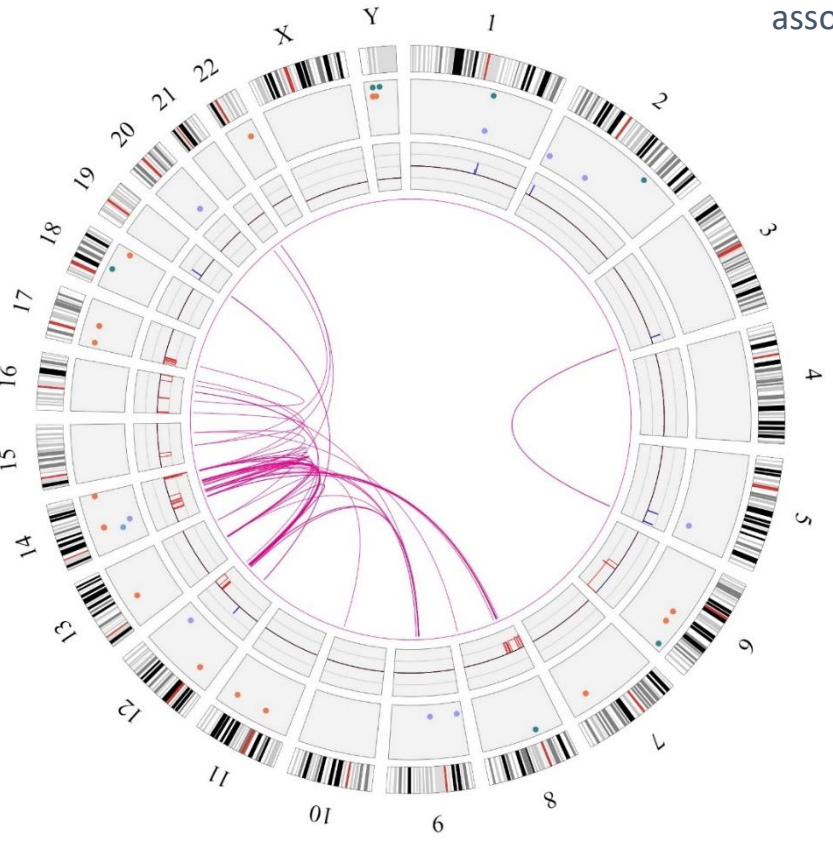
La COG identifie les anomalies des HRs

Le matériel disponible pour la FISH n'aurait pas été suffisant pour identifier toutes les anomalies

Détection des "Chromothripsis"

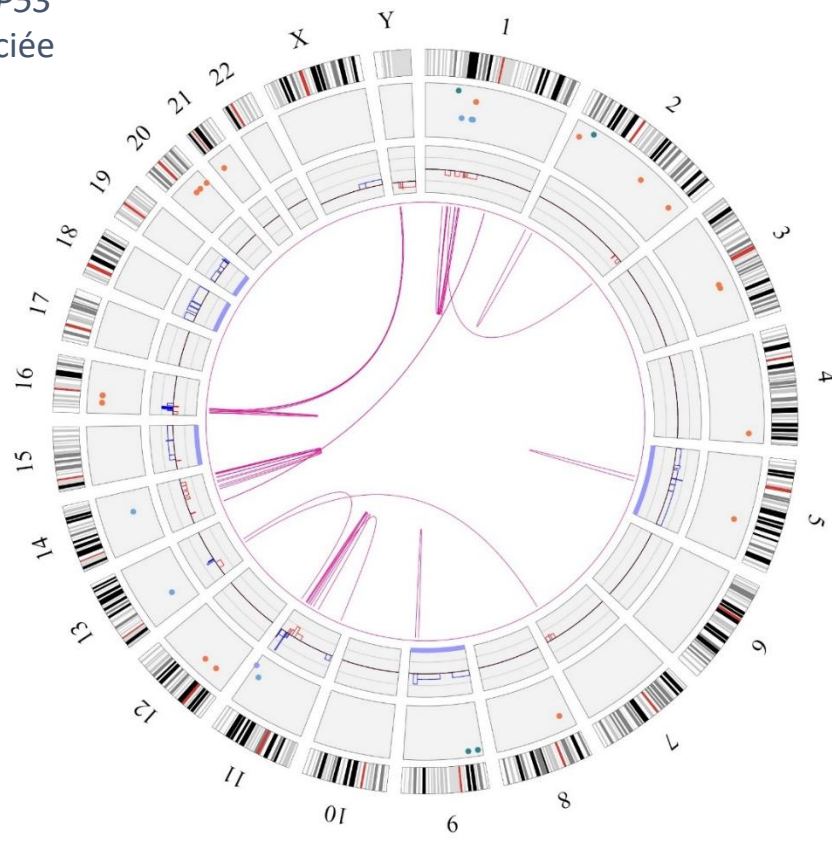
Patient 1

delTP53 associée

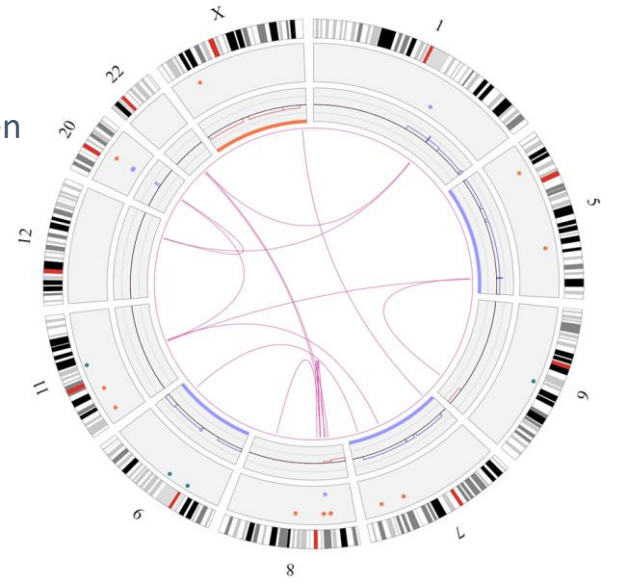


Patient 2

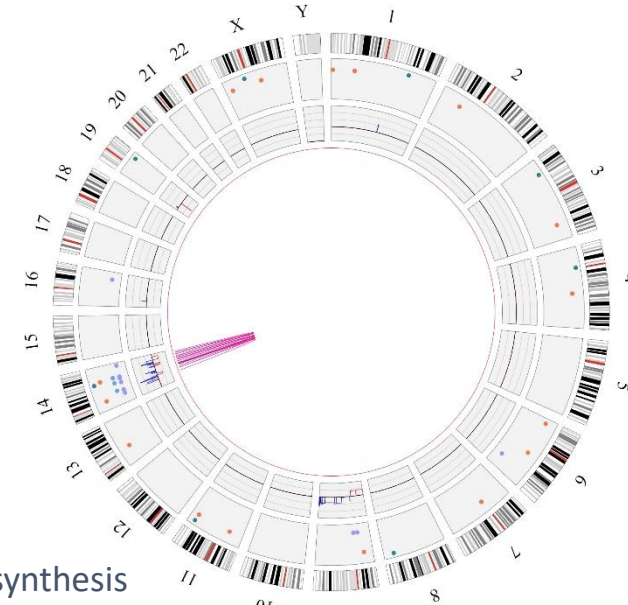
Pas de delTP53 associée



Chromoplexy :
translocations en chaînes



Chromoanaynesis



CONCLUSIONS



- La COG a démontré tout son intérêt dans la prise en charge des pathologies hématologiques agressives.
 - ✓ De nombreuses 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 (annexes 1 et 2 du documents pdf joint)
- Les données actuellement disponibles montrent que cette technologie est mature et suffisamment validée pour une utilisation en pratique courante.
 - ✓ Des recommandations internationales par pathologies ont été publiées
 - ✓ Des EEQ existent à l'échelle européenne et francophones via le FrOGG
- Dans les 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.

Notre demande



- 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.
- Pour les autres hémopathies malignes, une évaluation de type RIHN2 reste l'option la plus adaptée