

## Inscription d'un acte ou modification des conditions de prise en charge d'un acte déjà inscrit à une nomenclature de l'assurance maladie

### PARTIE I – DENOMINATION ET MANDAT

#### 1. Donnez un nom à votre dossier

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

#### 2. Votre demande d'évaluation cible :

##### **x L'inscription d'un acte à une nomenclature de l'assurance maladie**

- La modification des conditions de prise en charge d'un acte déjà inscrit à une nomenclature de l'assurance maladie (indications, pertinence, ...)
- La radiation d'un acte inscrit à une nomenclature de l'assurance maladie (acte obsolète ou dangereux)
- L'évaluation de la dangerosité d'un acte de médecine esthétique

Commentaire éventuel

#### 3. Votre demande d'évaluation concerne :

##### **x Un acte diagnostique**

- Un acte thérapeutique

##### **x Un acte pronostique**

#### 4. Obtenir le modèle de mandat

Le mandat est le document par lequel le représentant légal d'un organisme/exploitant donne pouvoir à un représentant de ce même organisme/exploitant de déposer un dossier de demande d'évaluation d'acte professionnel. Ce mandat doit être obligatoirement déposé avec toute demande d'évaluation et peut être déposé à tout moment lors de la constitution du dossier. Celui-ci doit être signé.

#### 5. Charger le mandat signé

Ajouter le document signé.

## PARTIE II – STATUT DE L'ACTE

### 1. Dénomination de l'acte à évaluer

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

### 2. Avez-vous déjà sollicité la HAS pour évaluer cet acte ?

Si oui, précisez l'année de votre dernière demande, les motifs de son renouvellement et les principales modifications que vous y avez apportées.

- OUI  
 NON

### 3. L'acte à évaluer a-t-il fait l'objet d'études financées par le ministère de la santé (PHRC, PRME, PREPS, PHRI) ?

Si oui, transmettez le cas échéant les protocoles et les publications concernées (PDF à joindre).

- OUI  
 NON

### 4. L'acte à évaluer fait-il l'objet en France d'un financement par la collectivité ?

Si oui, détaillez ce financement (code(s) de nomenclature de l'assurance maladie, financement MERRI, RIHN ou liste complémentaire, ...).

- OUI  
 NON

### 5. L'acte à évaluer est-il associé à un dispositif médical à usage unique (DM implantable, ...) pris en charge en LPPR ?

Si oui, précisez, en contexte français et pour chaque DM, son nom, son fabricant (ou son distributeur), sa disponibilité, son statut de marquage CE et de remboursement par la collectivité ainsi que les générations disponibles en indiquant le cas échéant celle(s) à privilégier pour la pratique.

- OUI  
 NON

### 6. L'acte à évaluer nécessite-t-il un médicament pour sa réalisation (produit radiopharmaceutique, produit de contraste...) ?

Si oui, précisez, en contexte français et pour chaque médicament, son statut vis-à-vis de l'AMM, son principe actif ou sa dénomination commerciale, sa posologie, le moment de son administration par rapport à l'acte à évaluer et les motifs de son association à l'acte à évaluer.

- OUI  
 NON

### 7. L'acte à évaluer est-il un test compagnon (test de détection d'un biomarqueur mentionné dans l'AMM d'un médicament) ?

Si oui, précisez le médicament concerné.

- OUI  
 NON

## PARTIE III – INDICATIONS

### A - ACTE DIAGNOSTIQUE

#### 1. Intitulé et type d'acte

##### 1.1. Titre de votre indication

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

##### 1.2. Type d'indication : **diagnostique**

#### 2. Description de l'acte diagnostique à évaluer

##### 2.1. Description technique de l'acte diagnostique à évaluer.

*Précisez notamment : les étapes-clés de mise en œuvre de l'acte à évaluer ; la nécessité d'équipement spécifique (type, fabricants impliqués pour ceux distribués en France), d'une anesthésie, d'un guidage par imagerie, de gestes ou de prélèvements associés*

La cartographie optique du génome (COG) constitue une technologie robuste et efficiente d'analyse cytogénomique des hémopathies malignes.

A partir de la linéarisation de longs fragments d'ADN marqué, 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.

##### ➤ Étapes de mise en oeuvre

##### Acte technique :

La réalisation de la COG ne nécessite pas de prélèvement spécifique. Cette analyse s'intègre donc facilement dans le bilan initial de toutes les hémopathies malignes, à partir de prélèvements primaires **effectués au titre du diagnostic de l'hémopathie** (sang périphérique, aspiration médullaire, prélèvement de liquide biologique (pleural, ascite), 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) [1]

##### 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 résolusif, 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 oncogénomique : 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 :

La visualisation et l'interprétation des données reposent sur des outils dédiés et 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 diagramme de *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

#### Production du résultat :

Les résultats sont rendus selon l'ISCN 2024 [2] système international de nomenclature cytogénomique, dont la dernière version a spécifiquement intégré la COG parmi les analyses cytogénétiques de routine diagnostique.

Ces résultats sont intégrés dans un compte-rendu élaboré par le cytogénéticien.

### ➤ Description du plateau technique requis pour chaque étape de la réalisation de l'intervention

Matériel spécifique : le fournisseur est la société Bionano genomics  
<https://bionano.com/support-documentation/>

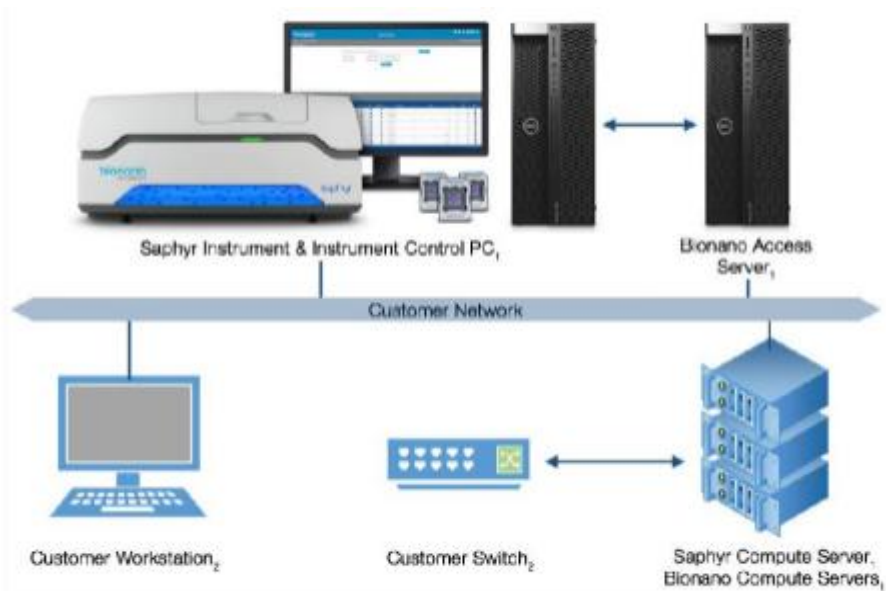
La COG nécessite :

- un scanner (Saphyr ou Stratys) : pour le chargement des puces et l'acquisition des images de molécules d'ADN, nécessite 1m50 de linéaire pailleuse.
- un PC, associé à un serveur local (BAS, Bionano Access Server), ainsi que l'accès au

site dédié à la validation des contrôles qualité et à l'interprétation des données générées par les pipelines, sont également spécifiques et fournis par la société.

Figure 1 : Plateau technique

<https://bionano.com/wp-content/uploads/CG-30145-Saphyr-Site-Preparation-Guide.pdf>



En dehors de ce matériel spécifique, 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 :

- Salle technique de biologie avec tout le petit matériel nécessaire à l'extraction d'ADN de haut poids moléculaire : Hulamixer\* ou équivalent, 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).
- Espace dédié aux serveurs informatiques et stockage des datas.

**2.2. Description des opérateurs et intervenants associés à l'acte diagnostique à évaluer.**  
*Précisez notamment : la composition de l'équipe médicale et paramédicale impliquée en distinguant l'opérateur de l'acte des éventuels intervenants associés (qualification, formation spécifique pour chacun) ; l'existence d'une courbe d'apprentissage pour l'opérateur*

➤ **La COG ne nécessite pas de compétences supplémentaires à celles déjà existantes dans un laboratoire de Cytogénétique hématologique**

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

L'interface logicielle ne requiert **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)

- **L'intégration de la COG dans les laboratoires de cytogénétique français s'établit grâce à l'existence de réseaux nationaux experts dédiés à la discipline et structurés autour de cette nouvelle approche cytogénétique.**

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 2026).

Figure 2 : Carte des laboratoires français équipés en COG en 2026.



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. Son objectif est 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 est assurée actuellement par la Pr Florence Nguyen-Khac (APHP Pitié Salpêtrière). 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 [3–9].
- 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 nationale**.
- Production d'un **bilan annuel comparatif anonymisé de l'activité** des laboratoires participants.



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)**.

Cette structuration en un **réseau actif**, dynamique et moteur a permis d'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 selon les exigences normatives en vigueur (norme NF 15189) (20 participants)
- Leucémies aiguës (myéloïdes et lymphoblastiques) et autres pathologies myéloïdes (40 participants)
- Lymphomes non hodgkiniens, Myélome et autres pathologies lymphoïdes (28 participants)
- Contrôle Externe de Qualité EEQ (mis en place depuis janvier 2026) et Contrôle Qualité Inter-Laboratoire (11 participants)
- Financement (11 participants)
- Chromoanagenesis (27 participants)
- Communication et Base de données (7 participants)

Les 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.

**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 publié, depuis 2021, 13 articles originaux plus un soumis en review, et un en préparation sur une série de 240 MM en COG [10] et 5 case - report (Tableau 1)

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

Pathologies	Nombre de publications du GFCH	Références
<b>Leucémies Aigues Lymphoblastiques (LAL)</b>	3	[11–13]
<b>Leucémies Aigues Myéloblastiques (LAM)</b>	3 + 3 « case report »	[11,12,14–17]
<b>Myélomes (MM)</b>	3 + 1 en préparation	[10,18–20]
<b>Lymphomes (LNH)</b>	1 + 1 soumis + 1 « case-report »	[21–23]
<b>Néoplasies Myéloprolifératives (NMP)</b>	1 + 1 « case-report »	[24,25]
<b>Néoplasies Myélodysplasiques (NMD)</b>	1	[11]
<b>Général</b>	1	[8]
<b>Total</b>	<b>13</b>	Articles originaux publiés
	<b>2</b>	Articles soumis en révision + en préparation
	<b>5</b>	« Case-report »

Le **FrOGG** a des **connexions internationales** :

- Il fait partie du consortium COG européen avec les groupes espagnols, allemands, Nord-Europe, incluant Israël :
  - Groupe de travail sur les chromoanagenesis, pour la production d'une caractérisation et nouvelle définition de ces divers processus complexes par la COG
  - Article en cours sur des recommandations pour l'harmonisation de l'analyse/interprétation et du rendu de résultat de la COG en hématologie.
- Il fait partie du consortium international IGOGM (International Group of OGM users).

**Grâce à une approche collaborative et rigoureuse, le GFCH et le FrOGG s'imposent comme des acteurs majeurs de la promotion, la structuration et l'innovation de la cytogénétique hématologique sur le territoire.**

**Ce réseau en place est capable de prendre en charge l'organisation et la formation des laboratoires adhérents.**

### **2.3. Description de l'environnement et du mode de réalisation de l'acte diagnostique à évaluer.**

*Précisez notamment : la nécessité de réalisation de l'acte en consultation, hospitalisation (ambulatoire ou conventionnelle) ou télémédecine ; la nécessité de réalisation de cet acte en établissement de santé, au bloc opératoire, sur un plateau technique spécifique, ... ; l'existence d'un éventuel cadre réglementaire spécifique*

L'acte diagnostique à évaluer s'inscrit dans le contexte de la prise en charge initiale des hémopathies malignes basée sur leur caractérisation génomique essentielle pour établir un diagnostic précis, définir un pronostic et orienter les choix thérapeutiques conformément aux recommandations internationales (ELN 2022, ICC 2022, WHO-HAEM5 2022, IMWG2025) [26–29].

Dans le contexte du diagnostic d'une HM agressive, le **prélèvement de base est majoritairement invasif** (aspiration de moelle osseuse, biopsie) et se pratique en hospitalisation complète (voire bloc opératoire pour les biopsies) ou de jour (pathologies agressives), plus rarement en consultation, le plus souvent dans des services spécialisés en Hématologie.

Il est important dans ce contexte de ne pas multiplier les tubes : la pratique actuelle prévoit un tube pour la cytologie, un tube pour l'immunophénotypage, un tube pour la cytogénétique et un tube pour la biologie moléculaire. **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.

Plus particulièrement pour les biopsies, deux voies sont possibles pour la COG, la voie cytogénétique classique avec utilisation du prélèvement frais ou la voie anatomopathologique avec transmission d'un échantillon congelé par le service d'anatomopathologie.

On notera que l'extraction d'ADN de très haut poids moléculaire réalisée pour la COG permet d'effectuer une analyse NGS (Next Generation Sequencing, ou séquençage de nouvelle génération) sur le même extrait (l'inverse n'étant pas possible). Un seul prélèvement pourrait permettre, dans un flux diagnostique pragmatique, de ne travailler qu'à partir d'un seul tube pour les analyses de COG puis de NGS.

La **COG** peut être réalisée autant dans **les laboratoires de cytogénétique publics que privés ou dans les centres de lutte contre le cancer**.

La **COG** à visée **somatique** ne nécessite pas de cadre réglementaire, **ni d'autorisation, ni d'agrément particuliers**.

### 3. Définition de l'indication diagnostique à évaluer

#### 3.1. Résumer l'indication à évaluer en une phrase.

**Cartographie optique du génome en première intention et en remplacement d'au moins deux techniques de cytogénétique classique (Caryotype/FISH/ACPA) pour l'identification et la caractérisation des anomalies cytogénomiques classantes et/ou pronostiques et/ou théranostiques des hémopathies malignes agressives (leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques, myélome multiple, lymphomes non-Hodgkiniens agressifs) au diagnostic et à la rechute**

#### 3.2. Quelles sont les « pathologies cibles » du test à évaluer ? A quels sujets le test à évaluer est-il destiné ?

*Précisez les « malades » et « non-malades » que le test à évaluer doit distinguer en indiquant si seulement certaines formes de pathologies cibles sont concernées (formes aiguës/chroniques, stades particuliers de gravité, ...).*

*Précisez la prévalence et la gravité de ces pathologies cibles (morbi-mortalité).*

*Précisez les caractères épidémiologiques des sujets à tester (catégories d'âge, de sexe) et les circonstances de prescription attendues (signes-symptômes-comorbidités cibles ou exclus ; parcours de soins concerné (situation ponctuelle versus suivi de maladie chronique ? sujet hospitalisé ? ...)*

#### ➤ Les pathologies cibles sont les Hémopathies Malignes Agressives (HMA) :

- Leucémies aiguës (LA) : myéloblastiques (LAM) et lymphoblastiques (LAL), et de lignée ambiguë ou mixte (MPAL)
- Myélomes multiples (MM)
- Lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) agressifs : lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), lymphomes à cellules du manteau (LCM), lymphomes de haut grade (LHG) incluant le lymphome de Burkitt (LB), transformation de lymphomes de bas grade (Richter notamment), lymphomes T/NK.

**Sujets concernés :** la cytogénétique étant indispensable pour les indications sus-citées, la COG sera réalisée pour tous les patients concernés par ces pathologies hématologiques agressives, quels que soient l'âge et le sexe, au diagnostic et à la rechute

#### **Exceptions :**

- Suspicion de Leucémie aigue promyélocytaire avec translocation t(15;17)(q24;q21) et réarrangement *PML::RARA* en urgence médicale et thérapeutique
- En règle générale, toute situation initiale de faible envahissement, en dessous du seuil de la technique (cas rares pour les HMA).

#### ➤ Les arguments suivants justifient le besoin médical pour chaque patient porteur d'une HMA :

##### 1- Besoin médical des patients atteints de LA :

Les pathologies cibles du test incluent les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les LA de lignée ambiguë ou mixte (MPAL), qui constituent des hémopathies malignes rares mais graves, caractérisées par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques.

Le test est destiné à des **patients suspectés ou atteints de LA** dans un **objectif diagnostique, pronostique et de stratification thérapeutique**.

Au sein même des LA, le test permet de distinguer des sous-types génétiques spécifiques, dont certains définissent à eux seuls l'entité diagnostique, indépendamment du seuil blastique, conformément à la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2022) [29]. Ces sous-types correspondent à des formes biologiquement et cliniquement distinctes, associées en parallèle à des profils pronostiques (favorable, intermédiaire ou défavorable) dans l'European LeukemiaNet (ELN) 2022 [28] et thérapeutiques différenciés, conditionnant directement la prise en charge.

En France, les LA représentent environ **4 500 à 5 000 nouveaux cas par an**, avec une incidence fortement dépendante de l'âge [30]. Les LAL prédominent chez l'enfant, où elles représentent environ 80 à 85 % des leucémies aiguës et près de **30 % des cancers pédiatriques**, avec une survie globale à 5 ans supérieure à 85–90 %. À l'inverse, les LAM prédominent chez l'adulte, en particulier chez le sujet âgé (âge médian ≈ 70 ans), avec un pronostic nettement plus défavorable (survie à 5 ans < 50 % après 40 ans). Les MPAL sont très rares et représentent 3 à 5% des LA. Il n'y a pas de disparité notable selon le sexe.

La gravité des LA est majeure, liée à une évolution rapidement fatale en l'absence de traitement et à une **morbi-mortalité élevée**, résultant à la fois de la maladie (insuffisance médullaire, infections sévères, complications hémorragiques) et des traitements (toxicités hématologiques, infectieuses et organiques).

Les anomalies génétiques jouent un rôle central dans cette **hétérogénéité pronostique**, certaines altérations de haut risque étant plus fréquentes avec l'âge.

Leur identification est indispensable pour :

- **les classifications** (OMS 2022)[29])
- **la stratification pronostique** (ELN2022 pour les LAM par exemple [28])
- et **la décision thérapeutique** (indication d'allogreffe, thérapies ciblées, intensification ou désescalade).

Dans le cadre de la LAM, l'**OMS 2022** identifie **13 anomalies génétiques** qui définissent des sous-types particuliers de LAM, dont 11 sont la conséquence directe d'anomalies chromosomiques acquises par les cellules leucémiques. La mise en évidence de ces anomalies est d'une importance fondamentale puisque, pour 10 d'entre elles, elle suffit à poser le diagnostic de LAM, y compris lorsque le critère diagnostique cytogénétique, à savoir un pourcentage de cellules blastiques supérieur à 20% dans la moelle osseuse, n'est pas rempli. En parallèle de la classification OMS [29], les LAM de l'adulte sont stratifiées selon la classification de **ELN2022** [28], 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 [31] dont les protocoles thérapeutiques comme le MyeChild (Protocole Franco-britannique, NCT02724163) identifient plus d'une dizaine d'anomalies cytogénétiques stratifiantes. Ainsi, la caractérisation cytogénétique de ces LA

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.

La classification génétique des LAL de l'enfant distingue aujourd'hui plus de 20 sous-types génétiques distincts [32,33]. En France, la prise en charge des LAL pédiatriques repose sur le protocole international ALL-Together (A2G, NCT04307576) qui définit des groupes de risque conditionnant l'intensité thérapeutique. 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 approche est chronophage, consommatrice de matériel biologique, susceptible de générer des résultats incomplets ou redondants, et peut conduire à l'épuisement de l'échantillon, imposant la répétition de gestes invasifs. Malgré cela, la complexité de certains réarrangements reste parfois insuffisamment caractérisée. Les LAL de l'adulte sont généralement prises en charge dans le cadre de protocoles thérapeutiques qui incluent des critères génétiques et cytogénétiques, comme le protocole GRAALL 2024 (NCT06860269). Celui-ci distingue, par exemple, 9 anomalies cytogénétiques défavorables qui entraînent une stratification des patients dans les bras "haut risque" ou "très haut risque" avec une indication à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), tandis que les patients à "risque standard" sont traités par polychimiothérapie.

**Dans ce contexte, marqué par une augmentation constante du nombre d'anomalies d'intérêt clinique et par la complexité croissante des classifications génétiques, les approches diagnostiques ciblées apparaissent limitées. Une approche pangénomique, telle que la COG, permet une caractérisation exhaustive et intégrée des anomalies structurales, répondant aux exigences actuelles de précision diagnostique et de médecine personnalisée.**

En conclusion, dans l'indication LA, la population cible du test comprend des patients de tout âge, du nourrisson à la personne âgée, sans prédominance de sexe. Le test est principalement prescrit :

- **au diagnostic initial**, dans un contexte d'urgence hématologique, devant des signes cliniques et biologiques évocateurs (cytopénies, hyperleucocytose, blastes circulants ou médullaires),

- mais également **au cours du suivi**, notamment en cas de rechute ou de progression, afin d'évaluer l'évolution clonale et d'identifier de nouvelles anomalies acquises.

Le test s'inscrit dans un **parcours de soins hospitalier spécialisé**, en complément des examens de référence (cytologie médullaire, immunophénotypage, cytogénétique conventionnelle, biologie moléculaire).

## **2- Besoin médical des patients atteints de MM :**

Le myélome multiple (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 [34]. 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 (MM-HR) [35].

La mise en évidence d'anomalies cytogénomiques de type variations structurales (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 MM.

Le [consensus 2025](#) de l'International Myeloma Working Group (IMWG) [36] définit les [MM de haut risque](#) sur la base d'une combinaison d'anomalies génétiques incluant la présence de translocations chromosomiques péjoratives, t(4;14), t(14;16), t(14;20), des délétions chromosomiques (17p13 *locus TP53*) et (1p32), un gain chromosomique (1q), ainsi que la présence de mutations du gène *TP53*. La combinaison de ces facteurs définit des MM-HR et des double-hit de plus mauvais pronostic. Selon ces critères, 23 à 30% des MM au diagnostic entrent dans la catégorie MM-HR [37,38], catégorie associée à une survie sans progression médiane de 2,6 ans (vs durée non atteinte pour le risque standard), y compris après un traitement intensif avec chimiothérapie d'induction quadruple et autogreffe de CSH.

Il reste indispensable de détecter au diagnostic les [groupes de meilleur pronostic](#) (MM hyperdiploïde) afin [d'éviter le sur-traitement](#), ou encore les MM à t(11;14) qui peuvent bénéficier d'une prise en charge plus spécifique (Vénétoclax).

Globalement, la [stratification pronostique du MM évolue](#) et intègre encore plus d'évènements génétiques (complexes ou non) pour affiner l'évaluation du risque personnel [39], compte-tenu de la très grande hétérogénéité génétique du MM. Le modèle développé [IRMMa](#) pour «[Individualized risk model for MM](#)» prend en compte les facteurs génétiques et cliniques pour adapter la prise en charge thérapeutique au diagnostic mais aussi au cours de l'évolution de la maladie. Ces facteurs génétiques définissent [12 groupes génomiques](#) classés en 3 catégories pronostiques, et individualisent les facteurs de mauvais pronostic soulignés par l'IMWG 2025 mais individualisent aussi les hyperdiploïdies classiques des hyperdiploïdies avec anomalies secondaires, les phénomènes de chromoanagénèse ainsi que les réarrangements complexes de *MYC*. Ces groupes permettent de stratifier de manière précise les patients, au niveau individuel, afin de décider de la stratégie thérapeutique adaptée, entre intensification avec autogreffe systématique ou à l'inverse, désescalade thérapeutique.

D'autres marqueurs plutôt à [visée théranostique](#) tels que la t(11;14) ou encore les délétions de gènes impliquées dans la non-réponse aux CAR-T cells (*BCMA/TNFRSF17*, *GPR5D*) ou encore l'[affinement pronostique](#) avec la caractérisation de certains sous-types de translocation t(4;14) [40] ou encore de type de gain 1q [41] viennent compléter la liste des marqueurs à identifier.

Actuellement, 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'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM), incluant la t(4;14), le gain de 1q, la délétion 1p et la délétion de TP53 [42]. La translocation t(11;14), à visée théranostique, étant recherchée secondairement en l'absence de t(4;14), notamment afin de guider l'utilisation du vénétoclax. Toutefois, lorsque le prélèvement médullaire initial est pauvre ou comporte une plasmocytose faible ou limite

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. En parallèle, l'utilisation de technique basée sur un [NGS ciblé](#) (dans 2 centres nationaux actuellement) permet également

de détecter un certain nombre de ces marqueurs, avec cependant une limite de détection des SV et CNV liée à son aspect non exhaustif, à la moindre sensibilité de détection des CNV (tableau 4), à la difficulté de caractériser la chromoanagénèse [19,43] et les remaniements complexes de MYC notamment [39,44]

**L'élargissement du nombre d'anomalies à rechercher, impose 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.

**La COG répond à cette exigence en offrant une analyse pangénomique performante des variations de nombre et de structure.**

De plus l'ADN de très haut poids moléculaire utilisé pour la COG peut être utilisé pour la recherche additionnelle des mutations de *TP53* par NGS.

La population cible du test comprend des patients de tout âge, sans prédominance de sexe, au diagnostic initial.

L'examen peut également être indiqué lors des rechutes ou des progressions, afin d'étudier l'évolution clonale.

Il s'inscrit dans un parcours de soins structuré, en complément des examens standards (morphologie, immunophénotypage, biologie moléculaire ciblée sur la *TP53*), avec pour objectif une caractérisation génomique la plus complète.

### 3- Besoin médical des patients atteints de 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 LCM, 200 LB et 1777 lymphomes T/NK [45]. 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 [46]. La mortalité varie selon le type de LNH. Elle est la plus élevée chez les patients atteints de LNH T/NK avec une survie globale de 30% à 5 ans, suivis des LCM, LBDGC et lymphomes de Burkitt pour lesquels elle est d'environ 50% à 5 ans [45,47].

**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 [7].

La stratégie actuelle de cytogénétique classique dans les LNH agressifs repose sur une approche combinée associant caryotype conventionnel, FISH +/- ACPA.

**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*), réalisée 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 [6,7].

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. La COG répond à cette exigence en offrant une analyse pangénomique robuste et performante.**

La population cible du test comprend les patients de tout âge, atteints de LNH agressifs (LBDGC, LCM, LHG, lymphomes T/NK), au diagnostic. L'examen peut également être indiqué lors des rechutes ou des progressions afin d'étudier l'évolution clonale.

### **3.3. L'indication à évaluer a-t-elle été validée par des recommandations professionnelles ou par une agence étrangère d'évaluation ?**

*Si oui, transmettez le cas échéant et en priorité les recommandations françaises ou européennes et/ou les rapports d'évaluation concernés (max 5 références en PDF).*

**x OUI**

NON

Nous disposons d'un recul de quatre ans, depuis les premières publications de cohortes, comparant la COG aux techniques de cytogénétiques classiques. Toutes les études publiées à l'échelle française, européenne ou internationale ont montré une excellente concordance entre les résultats de cytogénétique classique et ceux de la COG et ont prouvé la supériorité de celle-ci pour l'identification des anomalies cytogénétiques diagnostiques et pronostiques des hémopathies malignes agressives.

Les principales publications dans les indications concernées par cette demande sont les suivantes : **LAM** : [48]; **LAL** : [49] ; **MM** : [50]; **LNH** : [22]. Ces études de cohortes, portant sur des effectifs significatifs confirment la capacité de la COG à détecter des anomalies ayant un impact direct sur la classification diagnostique et la stratification pronostique.

**1- Des recommandations professionnelles** sur l'intégration de la COG dans la prise en charge des hémopathies malignes ont de plus été publiées par des groupes nationaux et internationaux. Ces recommandations mettent en avant l'intérêt de la COG en remplacement de techniques classiques de cytogénétique en particulier dans les hémopathies malignes

agressives afin de préciser le diagnostic, le pronostic et d'éventuelles indications thérapeutiques en accord avec les classifications internationales.

En France, les recommandations du GFCH publiées en 2023 (RETRAM) mentionnent la COG comme étant une technique de cytogénétique performante alternative aux techniques de cytogénétique conventionnelle et recommande son utilisation dans les **hémopathies agressives (LAL et LAM)** [8,51].

Le Consortium international ICOGM des laboratoires de cytogénétique utilisateurs de la COG a émis des recommandations en 2023 axées sur la validation de la technique, les contrôles qualités, l'analyse et l'interprétation des variants [48]. En 2025, l'ICOGM a publié des recommandations sur l'utilisation de la COG dans les hémopathies malignes qui la placent en première intention et en remplacement du caryotype, de la FISH et de l'ACPA, pour le diagnostic des **LA**, et en remplacement de la FISH et de l'ACPA sur plasmocytes triés dans le **MM** [52] (Voir tableaux ci-dessous).

**TABLE 2** | Indications for OGM testing in myeloid neoplasms at the time of diagnosis.

Diagnosis	Recommended work-up at diagnosis <sup>a</sup>	OGM recommended to replace
AML	• CBA and selected assessment for recurrent fusions (RT-PCR, FISH, RNAseq)	Yes No --

**TABLE 3** | Indications for OGM testing in lymphoid neoplasms at the time of diagnosis.

Diagnosis	Recommended work-up at diagnosis	OGM recommended to replace	Specific indications for OGM <sup>c</sup>
B-ALL	• CBA • Recurrent fusions (RNAseq, FISH, RT-PCR) • CMA	Yes	First-line alternative assay to CBA and nonurgent FISH
		Yes	Insufficient or no metaphases on CBA
		Yes	Absence of any recurring genetic
		Yes	
T-ALL, ETP-ALL, MPAL	• CBA • Recurrent fusions (RNAseq, FISH, RT-PCR) • NGS for mutations	Yes	First-line alternative to CBA and FISH
		Yes	No/insufficient metaphases by CBA
		No	Absence of any recurring genetic
		No	abnormalities listed below (WHO, ICC, ELN).

**TABLE 3** | (Continued)

Diagnosis	Recommended work-up at diagnosis	OGM recommended to replace	Specific indications for OGM <sup>c</sup>
Pediatric hematologic neoplasms AML, B-ALL and T-ALL	• CBA • FISH • RNAseq • CMA • NGS for mutations	Yes	OGM is recommended as a first-line test for pediatric leukemia.
		Yes	
		Yes	
		Yes	
Plasma cell neoplasms	• FISH <sup>b</sup> with CD138 enrichment. • CMA or low-pass WGS	Yes	OGM with CD138 enrichment to be done only if enough sample is available for additional assays that may be needed downstream.

Par ailleurs, [plusieurs revues d'experts et synthèses internationales récentes](#) intègrent désormais la COG parmi les outils à utiliser pour détecter les anomalies chromosomiques. On peut notamment citer Badurova et al. [50] pour le **MM**, et Passet et al., [53] pour les **LAL-B**.

## 2- Agences étrangères d'évaluation

**En Belgique**, la COG a été implémentée en routine depuis 2022, pour la détection d'anomalies cytogénétiques classantes indispensables au diagnostic des **leucémies aiguës**, des **MM**, et des **LNH**.

En effet, dès lors que la technique est accréditée par le BELAC (Belgian Accreditation Body) par le laboratoire, elle peut être utilisée, facturée (et remboursée) dans le cadre de différents forfaits par pathologie existants.

Il existe plusieurs niveaux de facturation selon le type de laboratoire. Par exemple, selon l'article 33 bis qui concerne les laboratoires de biologie clinique dont les activités moléculaires sont accréditées, les codes de facturation 587871 et 587882 sont appliqués et correspondent au « Dépistage d'anomalies géniques sub-microscopiques au moyen d'une méthode de biologie moléculaire complexe pangénomique dans la phase d'investigation diagnostique d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un myélome multiple ».

**Aux Etats-Unis**, la COG a reçu en janvier 2025 le code CPT catégorie 1 (remboursement) pour les **hémopathies malignes**.

La procédure suit un parcours comparable à celui préconisé en France, mais l'ensemble du processus et les documents soumis sont confidentiels. Seuls les résultats de chaque réunion sont consignés et accessibles au public.

Code 81195 -OGM for heme malignancies- <https://www.cms.gov/medicare/payment/fee-schedules/clinical-laboratory-fee-schedule-clfs/files>

La procédure est la suivante :

- Les établissements soumettent une demande de code CPT de catégorie 1, ce qui signifie qu'il s'agit d'une utilisation nationale et non spécifique à un laboratoire. La demande est accompagnée d'une validation clinique et d'une description de l'utilisation du test par leur laboratoire pour la population de patients concernée. Le demandeur peut solliciter des lettres de soutien de la part de 10 à 12 établissements, attestant également que la technique et le test sont couramment utilisés en clinique.
- Le demandeur est ensuite soumis à un examen par des experts du MPAG (groupe consultatif de pathologie moléculaire) afin de répondre à des questions sur la validité analytique et clinique du test, ainsi que sur le nombre de patients testés dans la population.
- Une fois la demande approuvée par le MPAG, elle est transmise au PCC (comité de codage en pathologie), qui détermine si et où le code doit être attribué dans le manuel CPT.
- Après une période de consultation publique, une fois qu'elle a été approuvée par le PCC, la demande est transmise au CMS/CLFS pour la fixation du prix.

**Au Canada (Québec)**, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, l'INESSS,

a rendu un avis favorable à l'intégration de la **COG** dans la prise en charge **des hémopathies malignes** en août 2023.

L'[Avis - Cartographie optique du génome : Diagnostic et stratification pronostique des hémopathies malignes](#) – est disponible sur le site du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale Notice 1303656 - Cartographie optique du génome

[https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique\\_v2/AffichageFichier.aspx?idf=291128](https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique_v2/AffichageFichier.aspx?idf=291128)



Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale

En ligne

**Cartographie optique du génome : diagnostic et stratification pronostique des hémopathies malignes / rédaction, Julie Nieminen, Amélie Rousseau, Simon Bélanger ; collaboration, Catherine Gravel, Frédéric Breton ; coordination scientifique, Éric Potvin ; direction, Sylvie Bouchard**

Auteur : [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux \(Québec\)](#) auteur [1206]

Publication : Québec, Québec : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, août 2023

Adresse URL : [Accès en ligne via la Bibliothèque de l'Assemblée nationale du Québec](#)

Favoris Ajouter Imprimer Partager

### RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire l'analyse par COG au Répertoire si les conditions suivantes sont remplies :

#### Précisions accompagnant la recommandation

- ♣ La recommandation s'applique au contexte des hémopathies malignes;
- ♣ Les études de validation clinique en cours dans le laboratoire demandeur sont terminées et l'analyse satisfait aux exigences de la norme ISO 15189;
- ♣ À terme, le test devrait être réalisé uniquement dans les laboratoires qui détiennent l'expertise requise pour le faire et qui satisfont aux normes en vigueur;
- ♣ Comme l'analyse par COG ne pourra remplacer complètement les analyses de cytogénétique traditionnelles, les laboratoires qui implantent l'analyse par COG devront s'assurer de conserver l'expertise requise pour continuer à offrir les services d'analyse de cytogénétique traditionnelle;
- ♣ Afin d'assurer un accès équitable et une harmonisation des pratiques et des politiques à travers le Québec, un comité chargé du déploiement de cette technologie devrait être mis en place par le MSSS. Les enjeux de divulgation des résultats devraient notamment faire partie des travaux de ce comité.

Suite à cet avis, la COG a été référencée dans le Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale avec le code 25037 (disponible sur le site du ministère de la Santé et des

Services sociaux (MSSS) : [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale - Les annexes - Édition 2025-2026](#)), dans les indications suivantes : la **leucémie myéloïde aiguë (LAM)**, la **leucémie lymphoblastique aiguë (LAL)**, le syndrome myélodysplasique (NMD), la néoplasie myéloproliférative (NMP) et le **myélome multiple (MM)**.

**L'intégration croissante de la COG dans les recommandations professionnelles, les consortiums d'experts, les revues de référence ainsi que son évaluation favorable par plusieurs agences institutionnelles étrangères attestent d'une validation progressive et robuste de sa place dans la prise en charge des hémopathies malignes agressives.**

Les 5 Références jointes en PDF :[8,49,50,52,53]

### **3.4. Le test à évaluer doit-il être réalisé seul ou doit-il s'insérer dans une stratégie diagnostique ?**

*Précisez le cas échéant après quels examens le test à évaluer doit être mis en œuvre et pour quels résultats de ces examens (examens préalables douteux, positifs ou au contraire négatifs ?). Précisez si le test à évaluer doit compléter ou remplacer des tests actuellement mis en œuvre.*

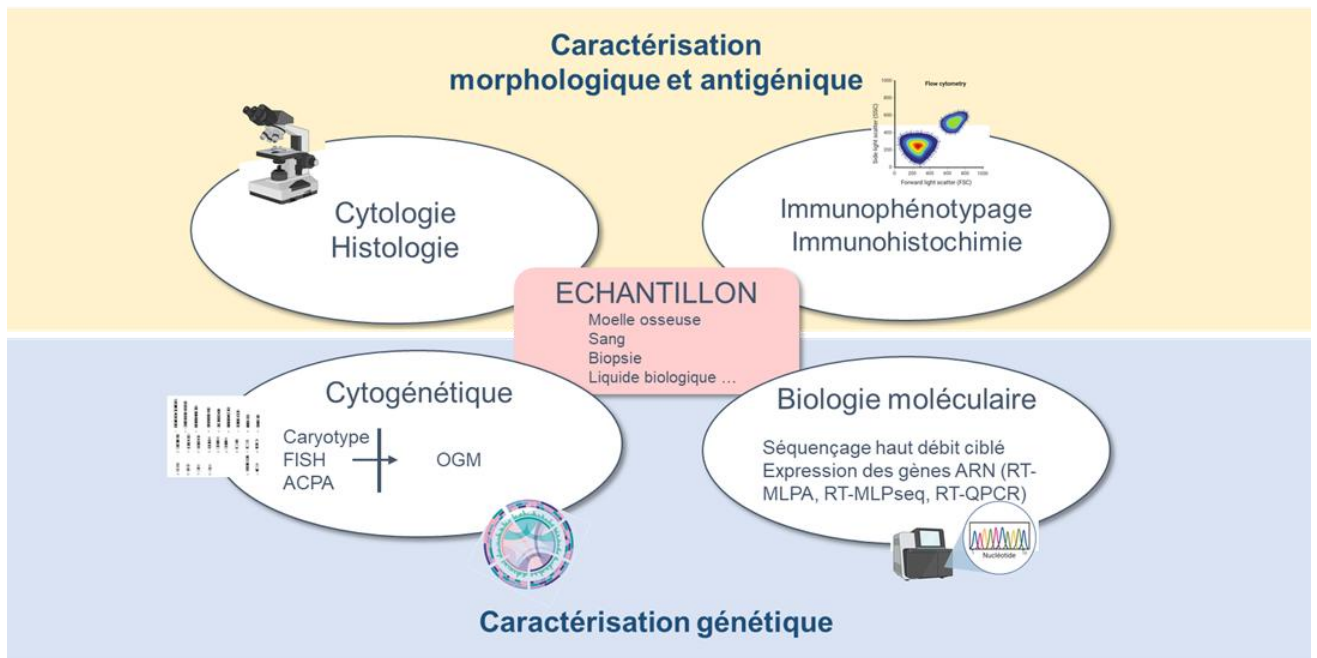
*Veillez transmettre idéalement l'algorithme diagnostique correspondant (figure à joindre en PDF, WORD, JPEG, PNG, JPG).*

#### ➤ **Le diagnostic des HMA repose sur une combinaison pluridisciplinaire de plusieurs analyses complémentaires (figure 3) :**

- **La cytologie ou l'examen histologique**, pour l'identification du type d'hémopathie et la mention de son orientation (ex. orientation myéloïde ou lymphoblastique d'une LA)
- **L'immunophénotypage ou l'analyse immunohistochimique** (sur tissu) pour l'identification des marqueurs de surface et intracellulaires, pour la précision de la cellule d'origine (ex. la confirmation du caractère myéloïde ou lymphoblastique ou mixte d'une LA)
- **La cytogénétique** pour l'identification de marqueurs cytogénomiques diagnostiques et/ou pronostiques et/ou théranostiques, incluant, selon l'HMA concernée, l'une ou plusieurs des analyses suivantes :
  - Le caryotype standard
  - La FISH (Hybridation Fluorescente *In Situ*)
  - L'ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN)
- **La biologie moléculaire**, notamment pour l'identification des variants somatiques moléculaires (mutations), marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques qui complètent la prise en charge.

Figure 3 : Diagnostic intégré des HMA

## DIAGNOSTIC INTÉGRÉ DES HEMOPATHIES AGRESSIVES



- **La caractérisation génomique des hémopathies malignes agressives** est essentielle pour établir un diagnostic précis, définir un pronostic et orienter les choix thérapeutiques conformément aux recommandations internationales (ELN 2022, ICC 2022, WHO-HAEM5 2022, IMWG2025) [26–29].
- La cytogénomique des HM repose sur les techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire afin de mettre en évidence les variations structurales (SV), variations de nombre de copies (CNV), les mutations ponctuelles (SNV) et les petites insertions/délétions SNV/indels d'intérêt souvent associées au sein d'une même hémopathie.

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

Tableau 4 : informations spécifiques et limites des technologies de cytogénomique

Technique	Ce que cela permet de voir	Couverture du génome	Résolution pour la détection des SV	Résolution pour la détection des CNV	Détection des mutations	Limites principales pour la détection des SV et CNV
<b>Techniques de cytogénétique</b>						
<b>Caryotype</b>	Analyse morphologique/microscopique des chromosomes	Pangénomique	✓	✓	<i>Inadapté</i>	Résolution faible Nécessité des cellules vivantes et en division
<b>FISH</b>	Recherche de l'implication d'un gène/locus dans une anomalie chromosomique à l'aide de sondes fluorescentes	Ciblé (1 cible/test)	✓✓	✓✓✓	<i>Inadapté</i>	Nécessité de multiplier les tests pour répondre à chaque question
<b>ACPA</b>	Détection des pertes/gains d'ADN	Pangénomique	<i>Inadapté</i>	✓✓✓	<i>Inadapté</i>	Absence de détection des SV équilibrés
<b>COG</b>	Cartographie de la structure du génome	Pangénomique	✓✓✓	✓✓✓	<i>Inadapté</i>	Absence de détection des translocations centromériques et difficulté de détection des tétraploïdies
<b>Techniques de biologie moléculaire</b>						
<b>RT-MLPA</b>	Détection des transcrits de fusion exon-exon	Ciblé (plusieurs cibles/test)	✓✓	<i>Inadapté</i>	<i>Inadapté</i>	Absence de détection des anomalies en dehors des exons de gènes inclus dans le panel
<b>NGS - Panel ciblé</b>	Détection des SNV et des indels	Ciblé (plusieurs cibles/test)	✓	✓	✓✓✓	Absence de détection des SV/CNV en dehors des gènes inclus dans le panel
<b>WES</b>	Détection des SNV et des indels	Ciblé (plusieurs cibles/test)	✓✓	✓✓	✓✓	Absence de détection des SV/CNV en dehors des exons
<b>WGS</b>	Analyse de tout l'ADN du génome	Pangénomique	✓✓	✓✓	✓✓	Profondeur d'analyse faible, coût, délai de rendu de résultat, besoins d'expertise bio-informatique et d'infrastructure élevés

ACPA : analyse chromosomique sur puce à ADN, COG : cartographie optique du génome, CNV : gain/perte d'ADN, FISH : hybridation fluorescente in situ, NGS : séquençage d'ADN sur court fragment, RT-MLPA : PCR multiplex de transcrite de fusion sur ARN, SV : variant de structure, SNV (indels) : mutation ponctuelle, WES : séquençage d'exome, WGS : séquençage du génome

\* la COG permet également 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.
- **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.
- **Puce à ADN (CGH ou SNP-array, ACPA)** : détecte les CNV de petite taille (30–50 kb) sur l'ensemble du génome et pour la SNP-array les pertes d'hétérozygotie sans CNV (LOH-CN), mais ne détecte pas les remaniements équilibrés.

### 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 surexpressions de gènes avec une 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 :

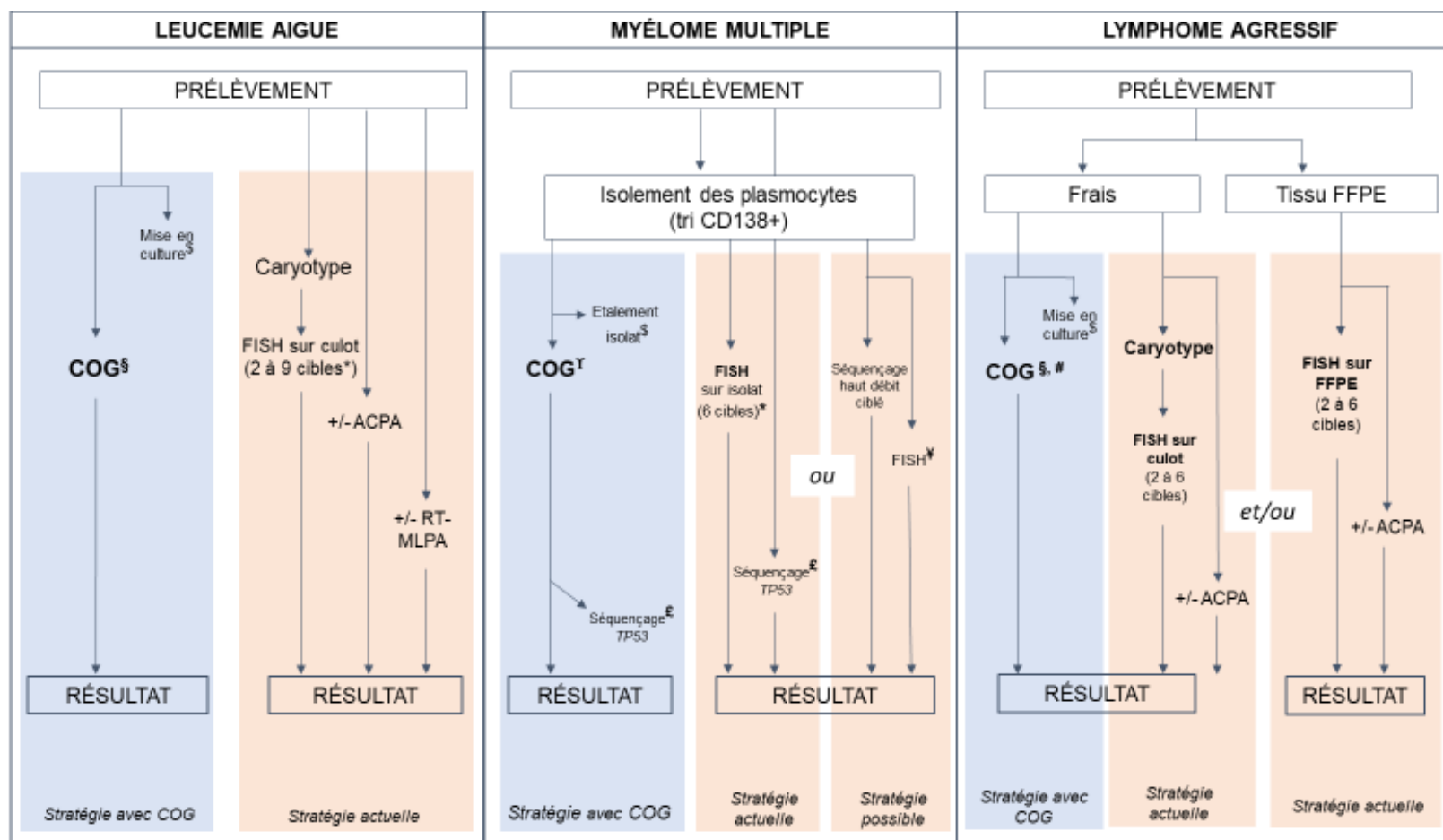
- Le WES (Whole Exome Sequencing) explore tous les exons codants mais reste limité pour les SV et CNV larges, ainsi que pour la détection des variants situés dans les régions introniques ou intergéniques (très fréquentes en pathologie lymphoïde)
- Le WGS (Whole Genome Sequencing) couvre l'ensemble du 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).

**La couverture actuelle de ces besoins est réalisée à partir de la combinaison de plusieurs 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 (annexe n° 1).

**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.**

**La COG se positionne en première intention et en remplacement d'au moins deux des trois techniques de cytogénétique (figure 4).**

Figure 4 : algorithmes de prise en charge cytogénétique des HMA avec ou sans COG



**Légende :**

<sup>§</sup>matrice de recours en cas d'échec ou incertain (culot cellulaire post culture cellulaire pour les LA et LNH ou culot post tri CD138 pour le MM).

\*selon protocole thérapeutique ou recommandations internationales

<sup>§</sup>si echec ou incertain, appliquer la stratégie actuelle

<sup>†</sup>si echec, FISH sur isolat (6 cibles si possible), si incertain FISH *TP53* sur isolat (CCF 20%)

<sup>‡</sup>recherche de mutation de *TP53* selon l'IMWG2025 possible à partir de l'ADN THPM de la COG

<sup>#</sup>COG réalisable sur tissu congelé

<sup>¶</sup>FISH *TP53* si NGS incertain (CCF 20%) sur étalement d'isol

### 3.5. Comment le test à évaluer est-il interprété ?

Précisez le(s) seuil(s), l'équation de calcul ou l'échelle utilisée si un critère quantitatif est associé au test ; préciser sinon le(s) critère(s) qualitatif(s) utilisé(s).

Critères de positivité :

Critères de négativité :

Critères associés à une incertitude (« zone grise » si pertinent) :

Interprétation effectuée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

**x Systématiquement**

Majoritairement

Minoritairement

Jamais

**La COG est une analyse pangénomique intégrant des données qualitatives : présence ou absence d'anomalies.**

L'interprétation de COG repose sur la validation initiale des critères qualité de la technique et sur l'interprétation contextuelle des données :

#### 1) **La validation des contrôles qualité (CQ)** de la phase analytique :

- La taille suffisante des molécules d'ADN : > 230 kb, gage de la qualité de l'extraction d'ADN,
- La qualité du marquage de l'ADN : un « index » permet de définir une qualité optimale : la densité de marquage correspondant au pas de marquage de l'ADN par l'enzyme DLE-1 (valeurs optimales = [14 – 17])
- Le taux de molécules d'ADN de l'échantillon alignées sur le génome de référence humain, > 70%, critère lié à la couverture du génome
- La couverture moyenne du génome > 300X, gage de l'identification des clones minoritaires (5% pour les anomalies de structure, 10% pour les anomalies de nombre)

Ces critères qualité sont **reconnus [54] et définis dans** tous les laboratoires comme :

- Optimaux : tous les CQ se situent dans les intervalles, ou supérieurs aux seuils, des valeurs recommandées
- Suboptimaux :
  - Les valeurs d'un ou de deux des CQ sont proches du seuil ou de l'intervalle recommandé (variation de 10% au-dessus ou en dessous)
  - Associés à une couverture non optimale mais acceptable (< à 300x) mais que la proportion de cellules tumorales est suffisante pour détecter l'anomalie classante
- Insuffisants (COG en échec) dans tous les autres cas de figure

#### 2) **La validation des anomalies cytogénomiques** mises en évidence par le pipeline d'analyse :

L'interprétation des données 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 thérapeutique spécifiques à chaque type d'hémopathie. Ce type de fichiers est déjà utilisé en soin courant notamment pour les analyses moléculaires 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 thérapeutiques, mais également des régions d'intérêt extragéniques (régions d'importance dans les pathologies lymphoïdes).

Ces fichiers ont été établis par **les groupes experts du FrOGG** 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 GFCH sur le site web sécurisé de l'ACLF (eacif.org).**

3) **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 [28] pour les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), IMWG2025 [36] pour les Myélomes multiples (MM) ou la classification révisée de l'OMS 2022 [26] pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et/ou les protocoles cliniques nationaux et internationaux.
- **Anomalies additionnelles d'intérêt et/ou thérapeutiques** selon les données de la littérature

4) **Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

Les résultats sont systématiquement confrontés au reste du bilan clinico-biologique en RCP, ce qui constitue une obligation légale en cancérologie (CIRCULAIRE N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, Décrets n° 2007-388 et 2007-389 du 21 mars 2007, Décrets n° 2022-689 et 2022-693 du 26 avril 2022).

### **3.6. Quelles sont les conséquences attendues du test à évaluer sur la prise en charge ?**

*Détaillez si le test à évaluer doit conduire à d'autres tests diagnostiques, à un traitement, à une surveillance, à un arrêt de prise en charge, ...*

*Conséquence(s) attendue(s) du test à évaluer s'il est positif :*

*Conséquence(s) attendue(s) du test à évaluer s'il est négatif :*

*Conséquence(s) attendue(s) du test à évaluer s'il est incertain ou en échec (si pertinent) :*

La **COG** constitue une **analyse pangénomique standardisée**, qui permet l'identification de l'ensemble des anomalies classantes des HMA, en un test unique et dans un délai compatible avec la prise en charge thérapeutique du patient.

1- **Sur un plan purement technique et organisationnel**, la mise en évidence d'une anomalie classante pour le diagnostic aboutit à s'affranchir d'au moins deux autres analyses de cytogénétique (caryotype et/ou FISH et/ou ACPA).

La **prise en charge cytogénétique et le parcours diagnostique** sont donc largement **optimisés**

grâce à la COG, avec à la clé, une **économie majeure des tests comparateurs** (cf infra), en particulier la FISH, qui peut comporter jusqu'à la réalisation de 9 sondes (9 analyses FISH) par patient, dans le cadre des LAL pédiatriques.

La **COG évite le cumul d'analyses**, dont le résultat final n'apporte pas toujours de résultat informatif pour la classification diagnostique précise de l'hémopathie.

## 2- Les conséquences attendues de la COG selon son résultat, sont les suivantes :

Sur le plan analytique, la COG est **une technologie mature, robuste et reproductible** : son taux de réussite technique est proche de 98 %, ce qui est bien supérieur à celui du caryotype conventionnel, qui varie entre 75 % et 95 % pour les LAL et LAM respectivement et entre 70 et 95% pour les LNH (Bilan d'activité GFCH).

➤ **COG informative** avec identification d'anomalie classante/pronostique ou théranostique :

- **Stratification diagnostique immédiate** selon les classifications en vigueur et optimisation de la prise en charge du patient
- **Reclassement diagnostique en cas de difficulté ou d'erreur** d'orientation : limitation de l'errance diagnostique
- **Précision du risque de l'HMA**, selon les classifications et algorithmes décisionnels en vigueur
- **Identification de marqueur(s) théranostique(s)** : ex. *KMT2A* (LA), *MYC/BCL2* (LNH), *TNFRSF17* (MM)

➤ **COG normale** (absence d'anomalie cytogénomique) :

L'absence d'anomalie fait également partie intégrante des classifications diagnostiques des HMA, en particulier des LAM, pour lesquelles un résultat normal constitue *per se* une situation explicite et validée dans la stratification pronostique de ces maladies.

Une **COG normale constitue une information plus robuste et plus précise** qu'un résultat normal obtenu par les analyses de cytogénétique classique (absence de biais de culture, résolution supérieure, vue pangénomique). Une COG normale représente *de facto* une **information plus adaptée aux exigences de définition d'une « analyse de cytogénomique normale »** que les analyses de cytogénétique classique.

➤ **COG en échec** :

En cas d'échec de la COG, les autres analyses (caryotype, FISH, ACPA) seront réalisées selon les pratiques habituelles du laboratoire.

Les conséquences d'une COG en échec sont différentes selon le type d'HMA :

- Pour les LAM et les LAL :

Il est fondamental de rappeler que le caryotype standard est en échec dans 5 à 25% des cas et que les analyses **FISH complémentaires ne suffisent pas** (ou ne sont pas réalisables, faute de matériel) à identifier l'anomalie classante et stratifiante (Bilan d'activité du GFCH).

En revanche, **la COG est exceptionnellement en échec** (<2% des cas) dans les LAL ou LAM. La conservation initiale d'un deuxième culot cellulaire (recommandée) permet de s'affranchir quasi-systématiquement de cette situation d'échec.

En cas d'échec de la COG après repassage, le biologiste cytogénéticien actionne les analyses

classiques de cytogénétique (caryotype, FISH, ACPA).

- Pour les MM :

Les échecs de la COG sont liés à la richesse initiale du prélèvement médullaire et au niveau d'envahissement par les plasmocytes : ils représentent à ce jour 14% des cas, mais cette proportion est en diminution grâce à l'amélioration des techniques d'extraction, récemment publiées [1]

La prise en charge initiale de l'échantillon associant le tri initial des plasmocytes, la réalisation de lames blanches (pour la FISH) et du culot cellulaire pour la COG, prévoit cette éventualité.

En cas d'échec de COG, la FISH de rattrapage permettra d'identifier les anomalies incontournables de stratification pronostique.

- Pour les LNH :

La COG est en échec dans 5 à 7% des cas, en particulier lorsque l'analyse est réalisée à partir de tissu altéré, et/ou comportant une part de nécrose cellulaire. Dans cette situation, les analyses FISH et/ou ACPA seront réalisées en rattrapage.

➤ **COG "incertaine" :**

Dans certaines situations, la COG met en évidence des données qui ne sont pas suffisamment informatives pour le contexte : présence d'une double pathologie identifiée *a posteriori*, ou encore nécessité d'identification d'un sous clone minoritaire.

Dans ces circonstances rares (moins de 5%) les techniques complémentaires permettant de cibler l'architecture clonale devront être réalisées (caryotype et/ou FISH).

Comme mentionné précédemment, la stratégie diagnostique des HMA repose sur une approche multidisciplinaire qui intègre l'analyse cytogénétique mais également d'autres explorations, en particulier des examens de cytologie, cytochimie, immunohistochimie et de biologie moléculaire.

La COG a vocation à remplacer tout ou partie des examens cytogénétiques, à savoir le caryotype, la FISH et/ou l'ACPA, réalisés jusqu'à présent. En revanche, la COG ne remplace pas les autres examens qui restent indispensables dans cette stratégie diagnostique. On peut citer, pour exemples, la recherche de mutations ponctuelles dans le gène *TP53* pour les MM, le NGS ciblé dans les LAM et les LNH agressifs, ou encore la caractérisation des points de cassures d'un transcrite de fusion lorsque nécessaire pour le suivi de la maladie résiduelle et sa quantification.

Il est par ailleurs intéressant de rappeler que l'ADN de très haut poids moléculaire nécessaire à la COG pourra être utilisé comme matrice pour certaines analyses de biologie moléculaire utilisant l'ADN, limitant ainsi le nombre de prélèvements nécessaires, ce que ne permettent pas les techniques cytogénétiques classiques.

### **3- Sur le plan médical, la COG améliore la prise en charge du patient, optimisée à plusieurs titres.**

Les données présentées sont démontrées dans la littérature et seront développées en détail au paragraphe 5.1.

**Pour les leucémies aiguës (LA)**, la COG démontre une performance diagnostique au moins équivalente, voire supérieure aux techniques de référence, avec une concordance supérieure à 90 % dans l'ensemble des études. La COG identifie des anomalies cytogénétiques supplémentaires à valeur pronostique dans 13 à 64 % des cas selon les séries, y compris dans des cas avec caryotype et/ou FISH normaux (30 à 45 % des LA). Elle détecte notamment des réarrangements cryptiques impliquant des loci majeurs tels que *KMT2A*, *NUP98* ou *MECOM*, ainsi que des événements génomiques complexes (chromothripsis, chromoanagenesis) associés à la résistance aux traitements. Ces apports diagnostiques se traduisent par un **reclassement pronostique** dans 14 à 25 % des cas et une **modification de la prise en charge thérapeutique** dans environ 10 à 20 % des patients, portant sur trois axes principaux : la stratification du risque et l'indication ou non d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'adaptation de l'intensité thérapeutique, et l'identification de cibles actionnables orientant vers des traitements ciblés (inhibiteurs de ménine, inhibiteurs de tyrosines kinases ABL-classe ou JAK-STAT) ou des essais cliniques.

**Pour le myélome multiple (MM)**, la COG, appliquée sur plasmocytes triés par CD138, montre des performances diagnostiques équivalentes ou supérieures à la FISH de référence, avec une détection des anomalies CNV et des translocations des immunoglobulines classantes dans plus de 90 à 100 % des cas. En tant que technique pangénomique, elle s'affranchit de la limitation du nombre de sondes utilisables et identifie des anomalies additionnelles chez plus de 98 % des patients testés. Elle permet notamment une meilleure caractérisation des translocations complexes, dont certaines t(11;14) et t(4;14), une détection des réarrangements de *MYC* non identifiés par FISH (jusqu'à 55 % des cas dans certaines séries), ainsi que des anomalies focales à valeur théranostique (*GPRC5D*, *BCMA*) et des événements complexes tels que les chromothripsis, désormais intégrés dans les scores pronostiques de référence (score IRMMa). Ces apports ont un **impact direct sur la stratification pronostique et l'orientation thérapeutique des patients**.

**Pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH)**, la COG démontre une supériorité diagnostique nette par rapport à la cytogénétique classique, avec une détection des anomalies classantes dans 94 % des cas contre 72 à 80 % pour les techniques conventionnelles, et ce sur des matrices variées (tissu frais, congelé, sang, moelle osseuse). Elle permet l'identification de réarrangements cryptiques dans 5 à 15 % des cas selon le sous-type, atteignant 15 % dans les lymphomes à haut grade avec double réarrangement *MYC/BCL2*, anomalie dont la détection **impacte directement le pronostic et la stratégie thérapeutique**. Elle contribue également à **lever des doutes diagnostiques** et à préciser le sous-type exact de lymphome dans des situations complexes, avec un impact sur la **prise en charge thérapeutique** dans environ 4 % des cas supplémentaires identifiés grâce au dialogue pluridisciplinaire intégrant les données de la COG.

#### 4. Comparateur(s) diagnostique(s) de l'acte à évaluer dans l'indication revendiquée

##### 4.1. Quels sont les comparateurs du test diagnostique à évaluer ?

*Précisez le volume d'actes associés à chacun d'eux et leur statut de prise en charge par la collectivité (codes de nomenclature à préciser le cas échéant).*

**Les comparateurs de la COG sont les analyses cytogénétiques de référence [49] :**

- Caryotype standard
- FISH : Hybridation Fluorescente In Situ
- ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

**Volume d'actes associés par HMA :**

	LAM	LAL	MM	LNH agressifs	Code NABM
<b>Caryotype standard par patient</b>	1 à 2 (moelle +/- sang)		NA	1	<b>0906</b> (B800)
<b>FISH (nombre de cibles par patient)</b>	2 à 4 selon l'accès à d'autres techniques sur ARN (RT-MLPA)	2 à 9 selon l'âge et les données du caryotype	4 à 6 selon la quantité de plasmocytes triés	2 à 7 sondes selon le diagnostic évoqué et les données du caryotype	<b>0903</b> 1 sonde (B500) ou <b>0904</b> 2 sondes (B1000)
<b>ACPA par patient</b>	1 en complément du caryotype si laboratoire équipé		1 en complément de la FISH si laboratoire équipé	1 en l'absence de caryotype, selon le diagnostic évoqué	<b>B034</b> (BHN2037)

**4.2. Convient-il de privilégier l'un de ces comparateurs diagnostiques ?**

*Justifiez votre réponse et précisez le niveau de performance diagnostique de ce comparateur (proportion et type d'erreurs). Précisez si ce test a le statut de test de référence (« gold standard ») ou celui de comparateur principal (= test le plus performant utilisé en pratique à la place du test de référence pour des motifs devant être justifiés). Justifiez si, à défaut, plusieurs comparateurs sont à envisager à un même niveau.*

Le caryotype et la FISH sont à envisager comme une entité technique constituant le test « gold-standard » pour les HMA hormis le MM pour lequel le test de référence est la FISH sur plasmocytes triés non cultivés [4]. Les avantages et limites des deux technologies, mieux détaillés dans la partie 4.5 permettent de préciser leur niveau de performance, d'expliquer leur complémentarité et de démontrer leur pertinence en tant que comparateur dans le contexte de la COG.

- **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**. Son principal inconvénient est sa **faible résolution** 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**. Elle peut s'effectuer en complément du caryotype (LA et LNH) et comporter alors une

analyse sur noyaux (FISH interphasique) et sur métaphases. Dans les MM où elle est réalisée sur plasmocytes triés et dans les LNH sur certaines matrices (coupes de tissu ou apposition de biopsie), l'analyse est uniquement interphasique (pas de culture cellulaire et par conséquent pas de métaphases).

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**.

- L'**ACPA** peut être envisagée si des données sont disponibles, mais ne constitue pas un comparateur de première intention. En effet, elle 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**.

**4.3. Des recommandations professionnelles (en priorité françaises ou européennes) ou une évaluation par une agence étrangère d'évaluation ont-elles validé ce statut de comparateur diagnostique à privilégier ?**

*Si oui, veuillez transmettre le cas échéant les recommandations et/ou les rapports d'évaluation concernés (max 3 références en PDF).*

**x OUI**

NON

*Commentaire éventuel*

Le choix du caryotype conventionnel et de la FISH comme comparateurs diagnostiques de la COG est justifié par la littérature méthodologique disponible. En effet, dans les principales études de validation de la COG, le référentiel utilisé est le caryotype, la FISH ou leur association, selon l'indication et l'organisation locale du standard de soin. Les recommandations internationales sur l'implémentation de la COG dans les laboratoires indiquent explicitement une comparaison aux techniques standards (caryotype, FISH +/- ACPA) [48].

Une évaluation étrangère renforce ce positionnement : le rapport 2023 de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS, Québec, Canada) décrit le caryotype et la FISH comme les examens cytogénétiques de référence dans les hémopathies malignes et évalue précisément la COG comme technologie destinée à se comparer, puis à se substituer au moins partiellement, à ces tests dans les hémopathies malignes, incluant les LA et les MM.

[Avis - Cartographie optique du génome : Diagnostic et stratification pronostique des hémopathies malignes](#)

**4.4. Description technique du comparateur diagnostique à privilégier**

*Précisez notamment : ses étapes-clés de mise en œuvre ; la nécessité d'équipement spécifique (type, fabricants impliqués pour ceux distribués en France), d'une anesthésie, d'un guidage par imagerie, de gestes ou de prélèvements associés*

**Les comparateurs à privilégier sont le caryotype et la FISH.**

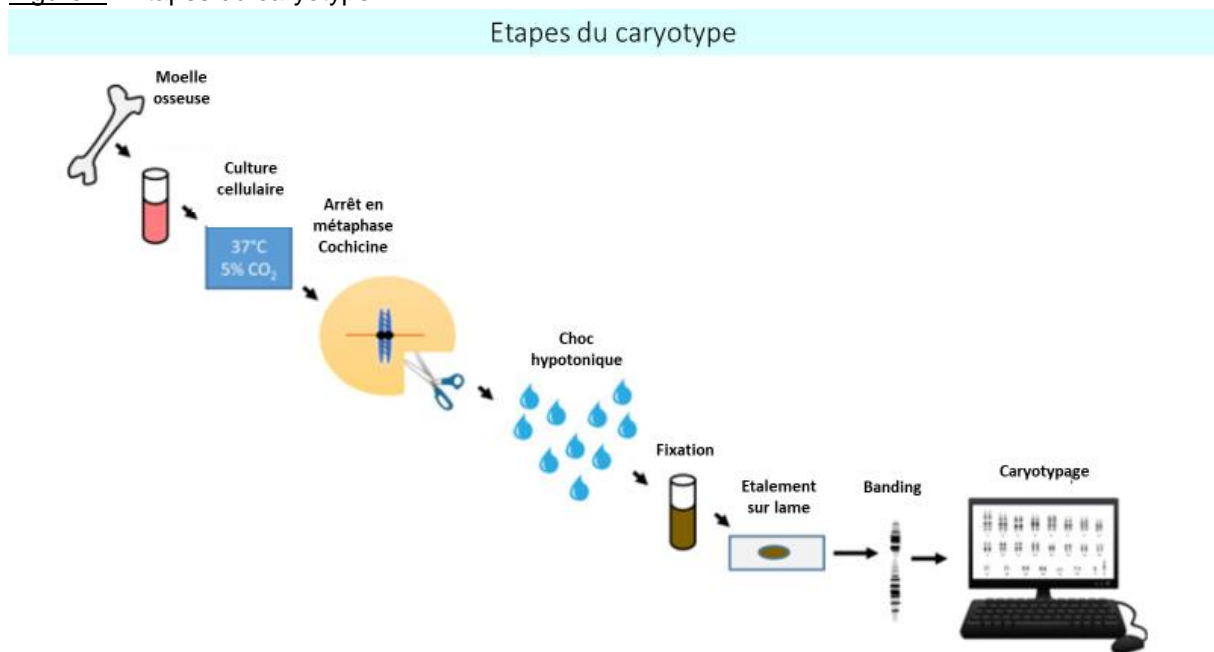
Les techniques et équipements requis pour le caryotype et la FISH sont décrits dans le **Guide des Bonnes Pratiques en Cytogénétique** publié en 2020 par l'ACLF ([GBPC – Version 4 -](#)

2019).

1. Les étapes clés du caryotype sont les suivantes :

1. Mise en culture des cellules issues d'un prélèvement tumoral (sang périphérique, moelle osseuse, liquide biologique ou tissu), avec des conditions variables selon l'hémopathie suspectée ou avérée, pouvant nécessiter l'utilisation de mitogènes ;
2. Blocage des cellules en métaphase à l'aide d'un poison du fuseau mitotique (colchicine) ;
3. Choc hypotonique et fixation
4. Etalement chromosomique ;
5. Dénaturation et coloration des chromosomes (bandes R et/ou G) ;
6. Recherche des métaphases au microscope ;
7. Analyse et classement des chromosomes sur au moins 20 métaphases lorsque cela est possible ;
8. Interprétation et validation biologique, intégrant les résultats de FISH, suivies de la rédaction d'un compte rendu transmis au prescripteur.

Figure 4 : Etapes du caryotype



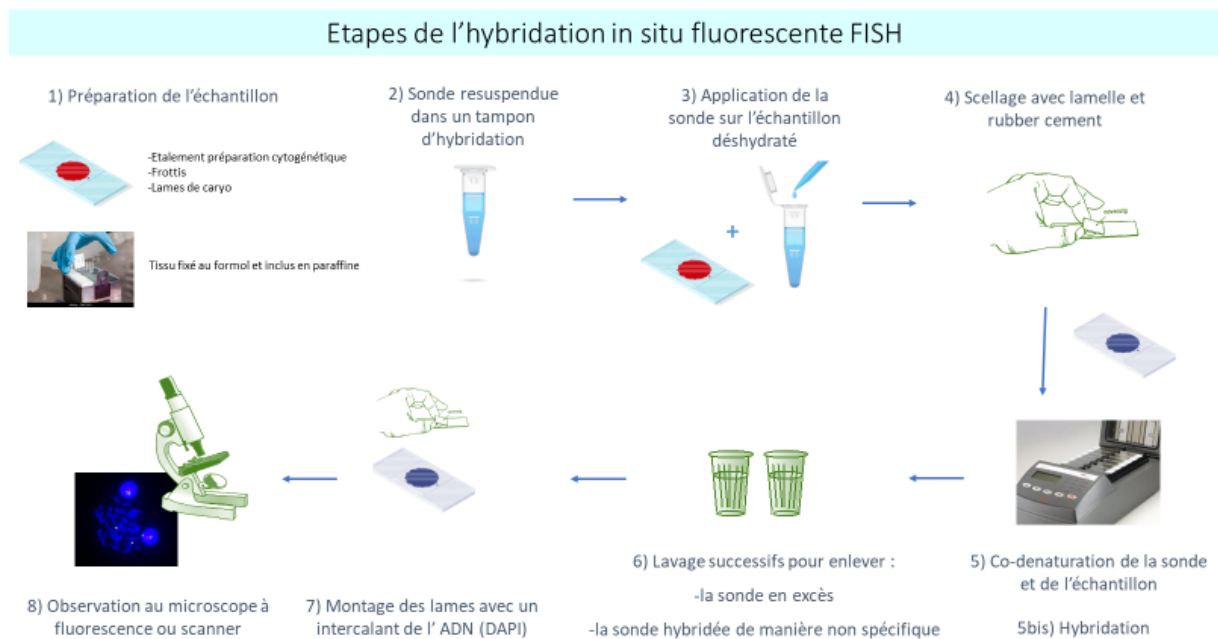
*Etapes du caryotype conventionnel (à partir de la moelle osseuse). Source : Diagnostic Molecular Biology (Second Edition), 2023, Pages 393-423*

## 2- FISH

Lorsqu'elle est réalisée **en complément du caryotype**, elle reprend les étapes précédentes jusqu'à l'étalement chromosomique (étapes 1 à 4). Les lames sont ensuite hybridées avec des sondes fluorescentes spécifiques des régions d'intérêt, suivies de lavages et d'une contre-coloration (généralement au DAPI). Les signaux fluorescents sont analysés à l'aide d'un microscope à fluorescence, sonde par sonde, sur métaphases et noyaux interphasiques. Les résultats sont interprétés conjointement avec ceux du caryotype et intégrés dans le compte rendu final.

Dans certaines indications spécifiques, la FISH peut être réalisée **indépendamment du caryotype**, notamment dans le MM sur plasmocytes triés ou sur des matrices particulières (coupes de tissus inclus en paraffine, appositions de biopsies) dans les lymphomes agressifs. Dans ces cas, les échantillons subissent un prétraitement visant à rendre l'ADN accessible aux sondes, avant hybridation. La lecture est ensuite réalisée par microscopie à fluorescence uniquement sur noyaux interphasiques.

Figure 5 : Etapes de la FISH



### 3- Equipements requis

Ces techniques nécessitent un **laboratoire de cytogénétique spécialisé**, disposant d'une salle de culture cellulaire équipée (hottes à flux laminaire, incubateurs), ainsi que des équipements standards de laboratoire (centrifugeuses, hottes chimiques, bains-marie). Elles requièrent également des **équipements spécifiques**, tels que des microscopes à haute résolution couplés à des systèmes d'acquisition et d'analyse d'images, ainsi que, pour le MM un dispositif de tri des cellules d'intérêt par sélection des plasmocytes CD138+.

La majorité des laboratoires est aujourd'hui équipée de **systèmes automatisés de recherche de métaphases**, tels que ceux proposés par MetaSystems ou Leica, permettant de réduire le temps d'analyse du caryotype et de la FISH métaphasique. Des systèmes automatisés de lecture de la FISH en interphase sont également disponibles.

#### 4.5. Quels sont les avantages/inconvénients du comparateur diagnostique à privilégier?

*Ciblez notamment les aspects diagnostiques ; organisationnels ; sécuritaires ; professionnels ;*

*Avantages :*

*Inconvénients :*

Les comparateurs à privilégier sont le caryotype et la FISH.

## ➤ Caryotype

### Avantages

- Identification d'anomalies non ciblées : **pangénomique**
- Mise en évidence de clones multiples : **notion d'architecture clonale**
- Evaluation de la **complexité clonale**
- Technique **standardisée**, bien maîtrisée dans les laboratoires spécialisés et accréditée selon la norme ISO15189
- Spécificité élevée
- Coût modéré

### Inconvénients

- Nécessité d'une **quantité importante** de matériel cellulaire (5 à 40 millions de cellules)
- Risque d'**échec de culture** (dépendance à la qualité et à la viabilité des prélèvements, à leur richesse et à l'index mitotique)
- Enjeux logistiques pour conserver la **viabilité cellulaire**
- Risque de **biais de culture** : risque de **faux négatifs** si les cellules d'intérêt ne prolifèrent pas *in vitro* et notamment pour les clones minoritaires, risque de surévaluer la proportion d'un clone ayant un avantage prolifératif
- **Résolution limitée** ne permettant pas la détection d'anomalies de petite taille (anomalies cryptiques, 5 à 10 Mb)
- Pourcentage important de caryotype normal (20 à 40% des cas selon l'HMA)
- Difficultés à appréhender la pertinence clinique des différentes anomalies présentes en cas de complexité importante du caryotype
- Nécessité d'une expertise spécifique en cytogénétique hématologique longue à acquérir

## ➤ FISH

### Avantages

- **Résolution plus fine que le caryotype** (100-200 kb) : identification d'altérations cryptiques non visibles au caryotype,
- **Sensibilité plus élevée que le caryotype** (3 à 5% selon les cibles et les matrices) : détection des clones minoritaires,
- Technique **robuste**, bien maîtrisée dans les laboratoires spécialisés et accréditée selon la norme ISO15189
- Applicabilité sur **différents types de préparation** (culot cellulaire issu de culture, frottis médullaires et sanguins, coupes en paraffine, apposition de biopsie, cellules triées non cultivées)

### Inconvénients

- **Analyse ciblée** : ne permet de détecter que les anomalies recherchées, n'évalue pas la complexité génomique
- **Temps technique et de lecture au microscope important** en cas de multiplication des cibles
- **Coût important et épuisement du matériel biologique** en cas de multiplication des cibles

## 5. Bénéfices attendus et critères de jugement de l'acte diagnostique à évaluer

### 5.1. Quels sont les bénéfices attendus du test diagnostique à évaluer ?

Si pour une des catégories, il n'y a pas de bénéfice, préciser « pas de bénéfice attendu » dans le champ texte.

Bénéfices diagnostiques :

Bénéfices cliniques (morbi-mortalité) :

Bénéfices organisationnels (accessibilité, acceptabilité, professionnels ...) :

Bénéfices économiques :

Parmi ces bénéfices, quel est celui qui doit être considéré comme principal ?

Bénéfices diagnostiques

Bénéfices cliniques

Bénéfices organisationnels

Bénéfices économiques

Justifiez et détaillez les critères à évaluer correspondants si le bénéfice principal attendu n'est pas diagnostique ; transmettez alors les principales publications ciblant ce bénéfice et impliquant l'acte à évaluer et en priorité le comparateur à privilégier (méta-analyse, essais cliniques, ...) (max 5 références en PDF).

#### ➤ Bénéfices diagnostiques : bénéfice principal

Le principal bénéfice de la COG dans les HMA est **l'amélioration des performances diagnostiques** par rapport aux techniques cytogénétiques conventionnelles qui représentent le comparateur de référence.

#### 1- Pour les LA

Sur le plan analytique, la COG est une technologie fiable dont le **taux de réussite technique est proche de 98 %**, ce qui est bien supérieur à celui du caryotype conventionnel, qui varie entre 75 % et 95 % pour les LAL et LAM respectivement (Bilan d'activité GFCH).

Entre 2021 et 2026, **plus de 1500 cas de LA** ont été rapportés dans **près de 30 publications** scientifiques internationales évoluant l'apport de la COG comparativement aux techniques cytogénétiques de référence (caryotype +/- FISH +/- ACPA) (voir tableaux en annexe).

Les **études majeures** présentent des cohortes allant d'une vingtaine à plus de 200 cas : [11,12,14,48,55–63]

- **L'ensemble de ces études montre une performance diagnostique de la COG au moins équivalente aux techniques de référence.**

Dans plus de 90% des cas, les résultats obtenus par la COG concordent avec ceux obtenus par le diagnostic cytogénétique classique.

Dans les études les plus récentes, il est noté que la COG met en évidence les **anomalies cliniquement pertinentes et/ou stratifiantes dans tous les cas** [62–65]. Les discordances observées reflètent principalement ses limites techniques, notamment une sensibilité réduite pour les **anomalies sous-clonales, certaines tétraploïdies**, ainsi que pour des remaniements localisés dans des **régions hautement répétées du génome**. Ces dernières correspondent le plus souvent à des translocations péricentriques dépourvues de gènes, sans impact démontré dans les classifications diagnostiques ou pronostiques des hémopathies malignes. Par ailleurs, l'COG présente une capacité encore limitée à décrire finement l'architecture clonale, ce qui peut également contribuer à une concordance inférieure à 100 %. Néanmoins, dans le contexte des

HMA, les altérations génétiques impliquées dans la pathogénie correspondent majoritairement à des anomalies clonales dominantes conférant un avantage prolifératif, lesquelles sont, par définition, détectées de manière fiable par la COG.

- Les études montrent une **performance de la COG supérieure** par rapport aux techniques classiques.

La COG démontre une capacité robuste à **identifier des anomalies cytogénétiques supplémentaires à valeur pronostique**, non détectées par les approches conventionnelles, avec un impact direct sur la stratification des patients.

Cette performance est liée à la **meilleure résolution de la technique** et à la **suppression des biais induits par la culture cellulaire**. Cette supériorité de la COG, dans le diagnostic cytogénétique des hémopathies malignes, a été démontré dès les premières publications [13,48,56,66,67] et confirmée par la suite.

Cet apport diagnostique supplémentaire a été évalué entre 13 et 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 en nombre limité vs panels étendus) et de la définition même de l'apport "additionnel". Il est de plusieurs ordres :

- **la COG permet d'identifier des anomalies dans des cas où les techniques de référence n'en ont trouvé aucune.**

Ce point est particulièrement relevant dans le cas des LA, puisque de nombreuses anomalies cytogénétiques participent à la définition diagnostique et à la caractérisation de ces pathologies [28,68]

Les LAL T sont probablement le type de pathologie où la COG identifie le plus d'anomalies additionnelles par rapport aux techniques de routine. Une étude récente [65] montre que **la COG révèle des anomalies chromosomiques dans plus de 97% des cas de LAL T**, alors que le caryotype est normal dans 45% des cas. Gil et al. [69] ont également démontré la capacité supérieure de la COG pour la détection de gains ou de pertes chromosomiques (51.7% vs. 35%) dans les LAL pédiatriques.

Dans les LAM, l'étude de Levy et al. (n=100, LAM) [48] rapporte un apport diagnostique supplémentaire dans 13% des cas. Par ailleurs, la COG permet une **meilleure caractérisation des anomalies cytogénétiques** dans 27% des cas (précision sur les points de cassure, identification de dérivés, par exemple).

De manière générale, la COG permet de déceler des anomalies chromosomiques dans environ 30 à 45% des cas de LAL, LAM ou MPAL avec caryotype et/ou FISH normaux [60,62,63].

Dans certains cas, la COG **pallie également les problématiques d'errance ou de doute diagnostique** ; il existe en effet des cas récurrents, non rares en hématologie, initialement mal orientés en cytologie et/ou en immunophénotypage, et associés à une carence des techniques classiques pour identifier l'anomalie classante (anomalie non vue au caryotype ou échec de caryotype, sonde FISH non disponible). Les résultats de la COG permettent alors de poser un diagnostic de certitude, ouvrant éventuellement la voie à une thérapeutique adaptée : par exemple, la distinction entre les cas de leucémies promyélocyaires classiques, avec réarrangement *PML::RARA*, et variantes, sans ce réarrangement, qui diffèrent par leur sensibilité au traitement par rétinoïdes [16,70,71].

- La COG permet d'identifier des anomalies additionnelles cryptiques pour les autres techniques cytogénétiques dans les HMA

Dans les LAM, plusieurs publications rapportent des cas de réarrangements cryptiques des loci *KMT2A*, *NUP98* et *MECOM* mis en évidence par la COG [11,14,56,60,62,72,73]. Les réarrangements de *KMT2A* conduisant à la création de gènes de fusion sont particulièrement importants sur le plan clinique car ils sont fréquents (5-10% des LAM, 10-15% des LAL et 80% des LAL du nourrisson) et sont associés à un risque élevé de rechute.

D'autres publications ont rapporté la mise en évidence, par la COG, d'anomalies cytogénétiques qui sont des anomalies définissant des sous-types éligibles à des nouvelles thérapies ciblées comme les réarrangements de type ABL-classe ou JAK2 dans les LAL B [12,49,74]. La COG permet également de révéler des anomalies localisées dans des régions répétées ou GC-riches, insuffisamment couvertes par la FISH ou même les techniques moléculaires comme le NGS [75,76].

Enfin, la COG a révélé un nombre beaucoup plus important de LA présentant des réarrangements génomiques extrêmement complexes tels que les chromothripsis et chromoanagenesis [57,77,78] que ce que laissent penser les résultats des techniques cytogénétiques utilisées jusqu'ici, y compris dans des cas avec caryotype normal. Ces situations étant associées à une résistance thérapeutique, leur détection est d'une importance majeure dès le diagnostic.

## 2- Pour les MM

Le Gold standard de la détection cytogénomique des marqueurs diagnostiques et pronostiques du MM reste l'analyse à partir d'un prélèvement de plasmocytes médullaires (ou sanguin pour les leucémies à plasmocytes) triés, sur la base d'un marqueur membranaire spécifique le CD138 (recos GFCH). La recherche des marqueurs peut donc être efficiente en raison de la grande fréquence d'anomalies sous clonales d'intérêt : la réactualisation la plus récente de la classification IMGW de 2025 [36] établit à 20% la fraction clonale minimale de plasmocytes à partir de laquelle la délétion de *TP53* devient un marqueur pronostique défavorable indépendant.

Il est par conséquent évident qu'un enrichissement avec un niveau de rendement important et quantifiable (>90%, recos GFCH) est nécessaire pour établir les scores pronostiques dans le MM.

La COG n'échappe pas à ce paramètre préanalytique crucial.

Les échecs de COG sont liés principalement à la richesse finale de l'échantillon triés qui reste dans tous les cas la limite technique quelle que soit la technologie utilisée. Deux études ont permis d'améliorer cet écueil dont les conclusions sont cumulables et permettront d'abaisser suffisamment le niveau d'exigence cellulaire de départ pour permettre à la grande majorité des patients de bénéficier de cette analyse [1,20].

- Dans ce contexte, l'ensemble des études montre une performance diagnostique de la COG au moins équivalente aux techniques de référence.

La COG permet de mettre en évidence dans plus de 90% des cas, les anomalies de type CNV (gains et pertes chromosomiques) et 100% des translocations des Immunoglobulines t(Ig) classantes détectées par la cytogénétique classique.

- Les études montrent une performance de la COG supérieure par rapport aux techniques conventionnelles :

Après le tri cellulaire, étape préanalytique indispensable, la quantité de cellules est assez souvent faible menant inévitablement à la limitation du nombre de sonde FISH utilisable par essai et donc à une évaluation incomplète et un service médical rendu amoindri. A l'inverse, la COG étant pangénomique et moins gourmande en cellules, on s'affranchit de ce problème jusqu'à 500 000 cellules CD138+ [1].

Parce qu'il s'agit d'une technique pangénomique, la COG permet d'identifier des anomalies dans des cas où les techniques de référence n'en ont trouvé aucune, le tableau ci-dessous détaille ces éléments :

PMID	1 <sup>er</sup> auteur	Année	Nb de cas	Bénéfice diagnostique de la COG	Bénéfice diagnostique de la FISH	commentaire
37835381	Giguère [18]	2023	<b>20</b>	<b>100%</b>	90%	faible échantillonnage
38702349	Zou [79]	2024	<b>37</b>	<b>97%</b>	78%	Une partie des cas sont des MM non triés
40148066	Guermouche [20]	2025	<b>14</b>	<b>100%</b>	85%	faible échantillonnage
41486644	Liang [80]	2026	<b>100</b>	<b>86%</b>	65%	diminution des valeurs car une partie des cas sont des MM non triés

- la COG permet d'identifier des anomalies additionnelles pour plus de 98% des patients testés (tableau) :
  - Certaines translocation des immunoglobulines et notamment les t(11;14) non détectées par les autres technique car déséquilibrées ou complexifiées dans des translocations multiples ou associées à d'autres SV (inversions, template insertions..) [20,39,43,81].
  - Caractérisation des MM hyperdiploïdes (40% des cas) de bon pronostic et affinement pronostique de ce groupe si d'autres CNV et SV sont observés.
  - Détection des pertes ou gains focaux de gènes à caractère théranostique et/ou impliqués dans la résistance aux traitements (GPRC5D 8% ; BCMA 2%) [82].
  - Détection des translocations impliquant les régions des gènes d'immunoglobulines des chaînes Lambda non évaluées à ce jour par la stratégie FISH.

- La COG permet de préciser et/ou de caractériser des anomalies d'intérêts, classantes, non ou mal détectées par les techniques classiques :
  - les t(4;14) n'ont pas toute la même valeur péjorative, selon le positionnement du point de cassure en amont ou dans le gène *NSD2* en 4p16 donnant lieu à la formation de 3 « transcrits » différents à impact pronostique différencié. Ces points de cassures sont détectables en COG contrairement à la FISH [20,40,80].
  - Les anomalies complexes du gène *MYC* par insertion chromosomique ou encore inversion intrachromosomique plutôt que translocations ne sont pas rares dans les MM (30% des cas). Dans l'étude la plus importante de Liang et al [80] sur 24 réarrangements de *MYC* détectés par COG, 18 n'impliquaient pas comme partenaire les régions des immunoglobulines, et 8 parmi elles étaient complexes. Au total, 10 de ces 18 réarrangements (55%) n'étaient pas vus par FISH. Pour rappel, les réarrangements de *MYC* sont associés à une augmentation du risque d'évolution du MM [80]
  - Détection des translocations impliquant les régions des gènes des chaînes Lambda des immunoglobulines, la plupart associées au gène *MYC* mais pas exclusivement, et qui sont associées à une évolution plus défavorable du patient [83]
  - Les chromothripsis, qui entrent dans la classification individualisée (score IRMMa) de Maura et al, [39] sont des événements chromosomiques complexes de valeur pronostique défavorable indépendante [43]. La COG est un outil majeur pour la détection et caractérisation de ces phénomènes complexes à bien différencier d'autres événements complexes type Chromoplexy sans valeur pronostique associée [19,43]

### 3- Pour les LNH

- la COG permet d'identifier des anomalies dans des cas où les techniques de référence n'en ont trouvé aucune.

L'apport diagnostique supplémentaire de la COG a été démontré pour les LNH agressifs. Les anomalies diagnostiques sont mises en évidence par COG dans 94% des cas, une proportion bien supérieure à celle de la cytogénétique classique. L'hétérogénéité majeures des anomalies classantes, pronostiques et théranostiques des LNH, ne permet pas une identification exhaustive et complète avec les techniques de cytogénétique classique. Les trois études présentées dans le tableau ci-dessous ont été menées sur différentes matrices (tissu frais, congelé, sang, moelle osseuse, liquide biologique).

PMID	1 <sup>er</sup> auteur	Année	Nb de cas	Bénéfice diagnostique de la COG	Bénéfice diagnostique de la CC
41391566 [21]	Verhasselt	2025	110	94%	72%
En cours [22]	Fall	2026	105	94.2%	80.1%
40361363 [60]	Toruner	2025	57	94.7%	73.6%

CC : cytogénétique classique (caryotype/FISH/ACPA)

- la COG pallie également les problématiques de doute diagnostique ou d'identification du sous-type de lymphome

Une étude française (en cours de publication) montre l'impact diagnostique de la COG, en association avec les données du dialogue pluridisciplinaire dans 4% des cas. La COG permet ainsi de redresser le diagnostic, identifier le sous-type précise de lymphome et orienter la stratégie thérapeutique [22].

- la COG permet d'identifier des anomalies cryptiques diagnostiques

Les réarrangements cryptiques (non identifiés sur le caryotype conventionnel) sont décrits dans 5 à 8% des LNH, selon le sous-type concerné. La proportion de ces réarrangements cryptiques atteints même 15% dans les LHG avec double réarrangement *MYC/BCL2*, dont l'identification impacte le pronostic et la prise en charge thérapeutique du patient. La COG a démontré sa supériorité en comparaison de la FISH classique et permet d'identifier les anomalies cryptiques dans 100% des cas rapportés [21,22,61]. Dans l'étude française, la moitié de ces réarrangements cryptiques (3/6 cas) ont permis d'orienter ou de redresser le diagnostic [22].

**Au total, la COG s'impose comme une technologie intégrative de premier plan, capable de détecter et de caractériser, en une seule analyse, avec une haute sensibilité et une résolution élevée, l'ensemble des anomalies chromosomiques diagnostiques ainsi que des altérations additionnelles par rapport aux techniques de référence utilisées en routine. Cette supériorité analytique, démontrée dans l'ensemble des HMA, se traduit, selon les études, par un gain diagnostique non négligeable, permettant une caractérisation plus exhaustive et plus précise de ces pathologies, avec des implications directes en termes de stratification pronostique et de prise en charge thérapeutique.**

#### ➤ **Bénéfices cliniques :**

Définition : en lien avec l'augmentation du nombre de marqueurs génétiques attribuables au clone tumoral et ayant une conséquence sur la classification diagnostique / pronostique des patients et/ou une implication théranostique dans l'HMA concernée.

- Capacité de la COG à détecter des anomalies cytogénétiques ayant des conséquences dans le changement de groupe pronostique des patients par rapport aux techniques classiques comparatrices.

La performance accrue de la COG dans ce contexte permet un changement de classification diagnostique et/ou pronostique dans 10 à 25% des cas selon les HMA concernées (Annexes) :

- Capacité de la COG à mettre en évidence des SV et/ou CNV ciblant des loci ou gènes actionnables (mise en place d'une thérapeutique spécifique) et/ou indicatifs de résistance aux traitements, par rapport aux techniques classiques comparatrices.

La performance accrue de la COG dans ce contexte permet une détection d'anomalies à conséquences théranostiques dans 7 à 28% des cas selon les HMA concernées (Annexes) :

La performance globale de la COG s'inscrit dans l'optimisation de la prise en charge de chaque patient et l'adaptation de la stratégie thérapeutique plus précise afin d'éviter les rechutes précoces, ou à l'inverse de s'affranchir d'un traitement intensif (allogreffe) et d'éviter les nombreux effets secondaires précoces et tardifs liés à la procédure de greffe ou de tout autre

traitement intensif injustifié.

De plus, dans le cadre des progrès pharmaceutiques actuels et du développement de la médecine personnalisée, les anomalies chromosomiques identifiées par la COG sont autant de cibles thérapeutiques potentielles.

L'identification par la COG de marqueurs moléculaires qui peuvent être utilisés pour le suivi de la maladie résiduelle par biologie moléculaire permet également de déceler, au cours de ce suivi, les rechutes précoces infra-cliniques et ainsi d'adapter la prise en charge du patient (Infusion de lymphocytes du donneur, levée de l'immunosuppression, indication d'un protocole spécifiquement dédié aux rechutes de LA porteur du marqueur...), limitant ainsi considérablement la morbidité.

### 1- Pour les LA :

Les bénéfices cliniques sont indirects mais majeurs, via l'impact sur la prise en charge thérapeutique. Les études montrent que l'apport de la COG conduit à une **modification de la prise en charge thérapeutique dans environ 10 à 20 % des patients** [14,60,62].

La COG permet :

- Un **reclassement au sein des groupes de risque pronostique** : la COG permet de mettre en évidence des anomalies entraînant un reclassement, le plus souvent dans un groupe plus défavorable.

Dans l'étude de Toruner et al. (n=282, LAM, LAL et MPAL), la COG identifie des **anomalies d'intérêt pronostique supplémentaires** dans **15%** des cas. Cet apport concerne 13% des LAM, avec la mise en évidence de réarrangements associés à un pronostic défavorable (notamment *MECOM*, *KMT2A*, *DEK ::NUP214*). L'impact est plus marqué dans les LAL et MPAL, avec plus de 30% d'anomalies classantes détectées exclusivement par la COG (36,2% dans les LAL-B, 52,4% dans les LAL-T, 42,9% dans les MPAL), incluant des entités de mauvais pronostic (*MEF2D*, *PICALM ::MLLT10*) ou de pronostic intermédiaire (*ZNF384*) [60].

L'étude française de Bidet et al., concernant les LAM à caryotype intermédiaire avec au moins une anomalie sur le caryotype (n=100), rapporte également un apport global dans 37% des cas, avec un **changement de risque cytogénétique de 14%** et un **reclassement dans la catégorie pronostique défavorable** de l'ELN 2022 **chez 8%** des cas, principalement par identification de caryotypes complexes, de monosomies ou de réarrangements de *MECOM* [14].

Dans une cohorte pédiatrique mixte (Smith et al., n=96 LAL, LAM et MPAL), la COG identifie des **anomalies pronostiques supplémentaires dans 22%** des cas (jusqu'à 39% dans les LAL-T), y compris en comparaison à une stratégie combinant caryotype, FISH et ACPA, soulignant sa capacité à détecter des réarrangements structuraux complexes, incluant des translocations avec gènes de fusion mais également des translocations entraînant l'hyperexpression d'oncogènes [64].

Enfin, Parlow et al. (n=184, LAL, LAM et MPAL) rapportent un gain diagnostique dans 29% des cas, avec des reclassements majoritairement vers des groupes à haut risque, en lien avec des anomalies de type *MECOM* ou *KMT2A* [50].

Ces reclassements sont susceptibles de conduire à une **intensification thérapeutique**, incluant notamment **le recours à une allogreffe de CSH**. À l'inverse, l'identification d'anomalies de bon pronostic peut conduire à une **désescalade thérapeutique**, limitant l'exposition à des traitements intensifs. Cette approche est particulièrement structurante dans les LAL de l'enfant, notamment dans le cadre des protocoles nationaux tels que le protocole A2G, où la stratification génétique conditionne directement l'intensité du traitement.

- Une **identification de cibles thérapeutiques** (≈ 10 % des cas) : plusieurs situations cliniques emblématiques illustrent de manière concrète l'intérêt de la COG :
  - LAM promyélocytaire variantes dites « APL-like » sans fusion *PML::RARA* : la COG permet la mise en évidence de fusions *RAR* alternatives répondant peu 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.
  - LAM avec remaniements complexes et/ou cryptiques de *KMT2A* ouvrant l'accès à des thérapies ciblées **par inhibiteurs de ménine**, LAL avec réarrangements des gènes codant les tyrosines kinases dites ABL-classe ou la voie JAK-STAT indiquant un traitement par les inhibiteurs spécifiques de ces voies de signalisation en association avec le traitement par chimiothérapie.
  - Événements cryptiques révélant soit des anomalies de bon pronostic pouvant conduire à une désescalade thérapeutique, comme des formes variantes de fusions *CBFB::MYH11* ou *PML::RARA* soit des anomalies de mauvais pronostic, comme les réarrangements *NUP98* et *MECOM* expliquant des résistances thérapeutiques.
- Une **meilleure identification des patients éligibles à une allogreffe** ou à une intensification thérapeutique : la COG permet une classification diagnostique plus juste des HMA entraînant une stratification adaptée dans les protocoles de soin et une prise en charge thérapeutique optimale : par exemple, identification de sous-groupes à haut risque dans les LAL tels que le groupe IKZF1plus, ou 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. Les patients reclassés dans la catégorie « risque défavorable ELN » par COG présentaient généralement des taux de rémission complète (RC) ou de RC avec récupération incomplète de la numération (RC/RCi) plus faibles, ainsi qu'une survie globale plus courte, par rapport au groupe de risque défavorable initial [14].
- **L'identification** par la COG de marqueurs moléculaires qui peuvent être utilisés pour le **suivi de la maladie résiduelle** par biologie moléculaire permet également de déceler, au cours de ce suivi, les rechutes précoces infra-cliniques et ainsi d'adapter la prise en charge du patient (Infusion de lymphocytes du donneur, levée de l'immunosuppression, indication d'un protocole spécifiquement dédié aux rechutes de LA porteur du marqueur...), limitant ainsi considérablement la morbidité.

**Ainsi, la COG influence la prise en charge thérapeutique à trois niveaux :**

- 1. Stratification du risque (indication ou non d'allogreffe)**
- 2. Adaptation de l'intensité thérapeutique (escalade/désescalade)**

### 3. Identification de cibles thérapeutiques et orientation vers des traitements ciblés ou essais cliniques

#### ➤ Bénéfices organisationnels (accessibilité, acceptabilité, professionnels ...) :

- La COG permet une **simplification significative du parcours diagnostique** en hématologie [49,76]. Elle se substitue partiellement ou totalement à la réalisation de multiples examens ciblés (caryotype conventionnel, FISH multiples et autres techniques complémentaires), en réalisant une analyse pangénomique en une seule étape, ce qui limite la cascade d'investigations successives.
- Cette approche contribue à une **optimisation globale du parcours diagnostique**, avec dans certaines organisations une réduction du délai de rendu des résultats. Elle permet également **une diminution de la consommation de matériel biologique**, un enjeu majeur en hématologie aiguë, en réduisant notamment le recours à des prélèvements médullaires itératifs. Par ailleurs, elle améliore **la complétude des résultats obtenus**, en limitant les profils incomplets, non contributifs ou partiels observés avec les approches séquentielles.
- **Sur le plan organisationnel**, l'intégration de la COG est déjà engagée dans les laboratoires français de cytogénétique, notamment dans le cadre du **réseau FrOGG**, facilitant son déploiement et son harmonisation. La technologie est compatible avec des structures de taille variable, avec un débit adaptable à une activité modeste à intermédiaire, permettant une accessibilité large sur le territoire.
- Cette évolution s'accompagne d'un **redéploiement des ressources techniques**, avec une réallocation progressive des activités de caryotype, FISH et ACPA vers la COG, contribuant à une optimisation de l'organisation des plateaux techniques. Elle participe ainsi à la **simplification de la stratégie diagnostique cytogénétique**, aujourd'hui souvent basée sur une succession d'étapes, et contribue à la réduction des délais globaux de rendu des résultats dans certaines situations cliniques urgentes.

#### ➤ Bénéfices économiques :

- **Diminution des coûts liés aux** examens itératifs et aux **reprises d'échantillons**

La COG permet une analyse pangénomique en une seule étape, ce qui limite la cascade d'investigations successives et notamment les analyses de FISH.

Elle limite également les analyses dans les cas d'errance diagnostique, de lymphome B agressifs inclassables, de LAM à caryotype normal et dans tous les cas de HMA avec caryotype en échec.

Enfin, pour les labos à double compétence cytogénétique et biologie moléculaire, la COG permet de réduire le nombre de RT-MLPA et autres RT-PCR qualitatives simples ciblées.

- **Optimisation des décisions thérapeutiques**

La COG permet une analyse pangénomique très résolutive qui entraîne une économie majeure de sondes FISH pour le laboratoire de cytogénétique, en particulier dans les cas de LAL, d'errance diagnostique, de lymphome B agressifs inclassables, de LAM à caryotype normal, et

dans tous les cas de HMA avec caryotype en échec.

La COG permet une meilleure identification des anomalies diagnostiques et pronostiques permettant d'éviter le recours à des traitements inappropriés (coûts élevés en hématologie), exposants le patient à des complications et des hospitalisations prolongées

**5.2. Quels critères diagnostiques cliniques doivent être associés en priorité au test à évaluer dans l'indication revendiquée ?**

*Critères diagnostiques principaux (sensibilité/spécificités, valeurs prédictives positives/négatives, rapports concordance, ...) :*

*Justification :*

*Valeurs cibles attendues :*

*Transmettez les méta-analyses ou les essais diagnostiques principaux publiés impliquant ces critères principaux, le test à évaluer et le comparateur à privilégier retenu (max 10 références en PDF).*

La COG présente une **excellente concordance** avec les techniques cytogénétiques conventionnelles, avec des taux systématiquement supérieurs à 90%, allant jusqu'à 98.4%. Le tableau ci-dessous résume les différentes données de la littérature.

PMID	Auteur	Année	Indication	Nb de cas	Concordance	Sensibilité	Spécificité	Précision	Supériorité de la COG comparé à la CC (utilité diagnostique)	Supériorité de la COG comparé à la CC (utilité pronostique)
36417763	Lewy	2023	Pan	100 LAM	98.4%	90.1-98.4%*	100	99.6	13%	6%
40361363	Toruner	2025	Pan	282 LA	NA	NA	NA	NA	13% LAM 36% LAL B 52% LAL T 42% MPAL	13%
				57 LNH	92%	NA	NA	NA	28%	17,50%
41242614	Smith	2026	LA	96	93%	NA	NA	NA	12% LAM 25% MPAL 32% LAL	22%
41571091	Parlow	2026	LA	200	ND	96.1	100	98	30%	29%
41622767	Bidet	2026	LAM	100	91.40%	NA	NA	NA	37%%	14%
38702349	Zou	2024	MM	35	98%%	96,6	100	98,3	18%	18%
40148066	Guermouche	2025	MM	14	93%	92,85%	100	93,75	28%	28,50%
41486644	Liang	2026	MM	100	94%%	83.3% ~100%*	86.5% ~100%*	NA	14%	27%
41391566	Verhasselt	2025	LNH	110	91%	NA	NA	NA	5,70%	11,50%
En cours	Fall	2026	LNH	105	91.1%	94%	100%	95,20%	9,50%	4%

\* selon le type d'anomalies

Les 9 références publiées de ce tableau sont jointes en pdf.

**\*Sensibilité analytique dépendante de l'infiltration tumorale : 98,4% si infiltration ≥10% ;**

90.1% si infiltration <10%

Sa **spécificité est optimale**, liée à la visualisation directe des réarrangements structuraux de grande taille, sans génération de faux positifs cliniquement pertinents.

La **sensibilité est élevée mais conditionnée par la charge tumorale**, avec une diminution modérée en cas de faible infiltration. Toutefois, ces situations sont peu fréquentes dans les hémopathies malignes aiguës, limitant leur impact clinique.

Plusieurs études ont affiné ces résultats.

Une première étude a montré que les performances de la COG varient en fonction de la fraction allélique (FA), corrélée au degré d'infiltration tumorale de l'échantillon analysé [48]

Etude	LA	
	Levy (n=100) FA* < 5%	FA ≥ 5%
Sensibilité	90.1	98.4
Spécificité	100	100
VPP	100	100
VPN	99.6	99.9
Précision	99.6	99.6

Une étude récente a démontré également que la valeur de ces paramètres varie selon le type d'anomalie cytogénétique [62]

Table 2. Analytical Performance of OGM Within the Clinical Utility Cohort

Parameter	Overall (n = 280)	Aneuploidy (n = 117)	Structural rearrangement (n = 128)	Deletion (n = 35)
Specificity, %	100.0	100.0	100.0	100.0
Sensitivity, %	95.6	92.9	97.7	97.2
Accuracy, %	97.3	97.2	99.1	99.6

Ces valeurs restent optimales pour la spécificité et la précision. La COG présente une bonne sensibilité pour la détection des délétions et des remaniements de structure, 97,2-97,8%%, et celle-ci est moins bonne pour la détection des aneuploïdies.

Ces performances répondent aux exigences attendues pour un test diagnostique de première intention dans les HMA.

#### Valeurs cibles attendues

- Concordance globale  $\geq 90\%$  avec les techniques de référence
- Spécificité  $\geq 99\%$
- Sensibilité  $\geq 95\%$  pour les échantillons avec infiltration  $\geq 10\%$
- Taux de détection des anomalies classantes  $\geq 95\%$
- Taux de détection d'anomalies additionnelles  $\geq 10\%$
- Taux d'échec technique  $\leq 5\%$

Les discordances observées concernent principalement :

- des anomalies sous-clonales avec un seuil variable entre les SV (2%-5%) et les CNV (10%)
- des réarrangements centromériques ou d'hétérochromatine en raison de la répétition de séquences
- des échantillons de qualité suboptimale : en routine diagnostique, ces échantillons auraient fait l'objet d'un repassage.
- Les tétraploïdies, qui n'ont pas de signification diagnostique et pronostique dans les HMA.

Ces limites n'altèrent pas la performance diagnostique globale, **car l'identification de l'anomalie primaire clonale**, déterminante pour la classification et la prise en charge, est conservée.

- Apports additionnels de la COG

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas	Techniques comparées	Concordance	Nombre de cas avec anomalies supplémentaires identifiées par COG	Nombre de changement de classe de risque cytogénétique	Nombre supplémentaire de cas avec cible thérapeutique identifiée	Nombre de cas avec anomalies pronostiques identifiées uniquement par COG
36417763	Levy	2023	LAM	100	Caryotype +/- FISH +/- ACPA (3 cas)	98.4%	13%	5%	NA	6%
40361363	Toruner	2025	LAM 207 LAL 68 MPAL 7	282	Caryotype FISH	NA	13% des LAM 36% pour LAL B 52% LAL T 42% MPAL	11%	9% : 5 KMT2A 5 NUP98 11 MECOM 2 JAK2 2 NUP214::ALB1	20%
41571091	Parlow	2026	LAM 131 LAL 50 MPAL 3	184	Caryotype, FISH, NGS	NA	45% des LAM 67% des LAL/MPAL	18%	8% : 4 MECOM 2 NUP98 1 KMT2A 3 KMT2A-PTD	29%
41242614	Smith	2026	LAM 16 LAL 76 MPAL 4	96	Caryotype, FISH, ACPA, Panel OncoKids (ADN ARN)	93%	12% des LAM 25% des MPAL 32% des LAL	5%	10% : 1 APL variante 1 KMT2A	22%
41622767	Bidet	2026	LAM	100	Caryotype, FISH, RT-PCR, NGS	91.40%	37%	14%	10%	14%

NA : non applicable

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nb de cas (plasmocytes triés) <sup>1</sup>	techniques comparées	concordance	Nb de cas anomalies supplémentaires identifiées par COG	Nb de changement de classe de risque cytogénétique IRMMa	Nb de cas avec anomalies à conséquences thérapeutiques	Nb de cas avec anomalies pronostiques identifiées uniquement par la COG
37835381	Giguère	2023	MM	20	FISH 4 sondes 5 loci	92,5% perte gains translocations 95% 100%	100%	30% (6 cas sur 20)	non précisé	MYC 45% CAG non rapporté
38702349	Zou	2024	MM	35	FISH 6 sondes 7 loci	98%	100%	18%	14%	MYC 28% CAG 14%
40148066	Guermouche	2025	MM	14	FISH 4 sondes 5 loci	93%	100%	35% (5 cas sur 14)	28%	MYC 14% CAG 42% sous types t(4;14)
41486644	Liang	2026	MM	100 *	caryotype / FISH 8 loci	> 94% selon loci et type d'anomalies	98%	non précisé	12%	MYC 14% CAG 29% sous types t(4;14)

La comparaison est appropriée seulement si la technique COG est pratiquée sur prélèvements enrichis par tri des plasmocytes : 4 études comparables

\*L'étude de Liang et al, 2026 ne précise pas la proportion de patients enrichis versus non enrichis, mail le nombre total de cas justifie son maintien dans la comparaison.

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nb de cas	techniques comparées	concordance	Nb de cas avec <u>anomalies supplémentaires classantes identifiées uniquement par COG</u>
40381701	Tang	2025	Lymphomes du manteau	91	caryotype et FISH	90%	8/91 (9%)
40361363	Toruner	2025	Lymphomes du manteau	24	caryotype et FISH	non évaluée	2/24 (8%)
40361363	Toruner	2025	Lymphomes B autres (circulants)	18	caryotype et FISH	non évaluée	4/18 (22%)
41391566	Verhasselt	2026	79 LNH-B, 31 LNH-T	110	caryotype et FISH	98%	9/110 (8%)
en cours	Fall	2026	101 LNH-B, 4 LNH-T	105	caryotype et FISH	91%	10,5%

**5.3. Un lien a-t-il été établi dans l'indication revendiquée entre l'utilisation de l'acte diagnostique à évaluer et l'amélioration de l'état de santé des sujets testés (morbimortalité, « utilité clinique » du test) ?**

*Si oui, justifiez votre réponse en précisant notamment les critères cliniques à prendre en compte.*

**OUI**

**NON**

*Transmettez le cas échéant les méta-analyses, études idéalement comparatives voire modélisations publiées s'y rapportant (max 5 références en PDF).*

Dans la prise en charge des hémopathies malignes agressives, les évolutions thérapeutiques ont pour but d'améliorer la réponse au traitement des patients et de diminuer les effets secondaires des traitements, ceci ne peut se faire que si l'on peut proposer au patient l'accès à des techniques ayant la capacité, dans une temporalité adaptée à l'urgence de la prise en charge thérapeutique, d'identifier rapidement les anomalies génomiques stratifiant le risque mais aussi de mettre en évidence des anomalies théranostiques, ceci permettant de pallier l'errance diagnostique, le tout dans un délai (< 10 jours) compatible avec la prise en charge thérapeutique de ces patients à haut risque.

A l'ère de la médecine personnalisée il est donc primordial de disposer d'outils diagnostiques précis qui permettent d'identifier les anomalies génétiques ciblables. La COG a la capacité de mettre en évidence les anomalies ciblables (remaniements *KMT2A* et *NUP98* dans les LAM pouvant bénéficier d'inhibiteurs de Ménin [84,85], utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase ou d'anti JAK2 dans des leucémies aigües avec remaniements chromosomiques donnant des transcrits de fusion à activité tyrosine kinase ou activateur de la voie JAK/STAT [86], t(11 ;14) dans les MM pour l'indication du Vénétoclax [87]). De plus la COG permet d'identifier en plus des anomalies ciblables des anomalies additionnelles qui peuvent modifier la réponse au traitement. Dans les MM avec t(11 ;14) la présence de gain de 1q ou de del(17p) modifie la réponse au vénétoclax [88], ainsi que pour les LAL Ph+ avec délétions d'IKZF1+/- CDKN2A/2B qui peuvent induire une résistance aux TKI [89].

La prise en charge des patients s'appuyant de plus en plus sur les données génomiques, le fait de ne pas détecter des variations cryptiques ou de ne pas parvenir à interpréter pleinement des caryotypes complexes peut nuire à l'exactitude de la classification et à la prise de décision clinique, limitant ainsi la précision de la prise en charge des patients

La vision pangénomique de l'OGM permet également d'évaluer les anomalies/profils non défavorables qui peuvent être négligées par la recherche systématique et légitime du profil « haut risque » dans un contexte de limitation d'échantillon et de l'accès à des techniques plus efficaces : ceci permettant l'adaptabilité thérapeutique dans un contexte d'évitement du surtraitement.

## 6. Risques potentiels de l'acte diagnostique à évaluer

**6.1. L'acte diagnostique à évaluer est-il associé à des effets indésirables dans l'indication revendiquée ?**

*Si oui, détaillez le cas échéant la nature, fréquence et gravité des principaux effets indésirables connus.*

OUI

NON

Non applicable

**6.2. L'acte diagnostique à évaluer a-t-il fait l'objet d'un registre de sécurité ?**

*Si oui, transmettez le cas échéant les méta-analyses, études idéalement comparatives voire modélisations publiées s'y rapportant (max 4 références en PDF).*

OUI

NON

Non applicable

**6.3. En termes d'effets indésirables, quels sont les atouts/inconvénients du test à évaluer par rapport au comparateur principal ?**

*Justifiez votre réponse.*

*Atouts :*

*Inconvénients :*

Non applicable

**6.4. Quel est le critère principal à évaluer pour comparer les risques de l'acte diagnostique à évaluer à ceux du comparateur principal retenu ?**

*Justifiez votre réponse et transmettez les publications comparatives concernées (max 5 références en PDF).*

Non applicable

## 7. Patients et usagers concernés par l'acte à évaluer

**7.1. Associations agréées de patients/usagers concernées par l'évaluation demandée**

*Si oui, veuillez nommer le cas échéant ces associations.*

OUI

NON

Pour les LA : « Agir ensemble contre les leucémies » Association Laurette Fugain  
<https://www.laurettefugain.org>

Pour le MM : Association Française des Malades du Myélome Multiple AF3M  
<https://www.af3m.org>

Pour les Lymphomes : Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir ELLYE  
<https://www.ellye.fr>

**7.2. L'acte diagnostique à évaluer est-il associé à des « enjeux patients » particuliers ?**

*Si oui, veuillez détailler ces enjeux (éthiques, sociétaux, PREMs, PROMs).*

**OUI**

**NON**

L'implémentation de la COG dans les laboratoires de cytogénétique hématologique revêt un enjeu sociétal : celui de l'efficacité du système de santé actuel. L'utilisation de la COG, plus performante que les techniques cytogénétiques de référence actuelles, participera au développement de la médecine de précision, qui vise à obtenir des diagnostics fiables et précis afin de choisir les thérapies les plus efficaces, en remplaçant certains coûts du système de santé actuel : diminution du nombre de bilans, parfois inadaptés, imprécis et/ou onéreux, diminution du nombre de prélèvements, parfois difficiles à mettre en œuvre, réduction des délais d'analyse, choix du juste traitement ayant le meilleur rapport efficacité/toxicité et suppression des médicaments inutiles, élimination des effets secondaires à long terme parfois handicapants. Progressivement la COG permettra à un nombre toujours plus important de patients de bénéficier d'une prise en charge personnalisée. Le déploiement de cette technologie sur l'ensemble du territoire français doit permettre une équité dans la qualité de la prise en charge de ces patients.

## 8. Données de pratique

**8.1. L'acte diagnostique à évaluer a-t-il fait l'objet d'enquêtes de pratique en France ?**

*Si oui, transmettez le cas-échéant les publications concernées (max 5 références en PDF).*

**x OUI**

**NON**

Le bilan d'activité annuel du GFCH pour l'année 2024 est disponible en pdf, le bilan 2025 est en cours d'analyse et sera disponible sur demande.

Les tableaux suivants sont issus d'une enquête nationale du GFCH ciblant les laboratoires de Cytogénétique hématologique équipées en COG :

Données issues du CQ activité du GFCH pour les 20 laboratoires équipés en COG :

- 2777 diagnostics de LA en 2025
- 1295 diagnostics de MM par FISH en 2025
- 1295 diagnostics de LNH par FISH en 2025

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	-	-	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	VDM
3	72	+	1	-	+ <sup>ext</sup>	+	+/-	+ <sup>ext</sup>	+
4	13	+	1 à 2	-	-	-	-	+ <sup>ext</sup>	+
5	7	+	4 à 7						-
6	27	+	0 à 1	-	+ <sup>ext</sup>	-	+/-	+ <sup>ext</sup>	+
7	60	+	1	-	-	+	-	+	+
8	16	+	0 à 1	-	-	+	+	+	+
9	46	+	4 à 7	-	-	-	-	-	VDM
10	36	+	4 à 7	-	-	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	-
11	7	+	2 à 4	-	-	-	+ <sup>ext</sup>	-	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	-	+ <sup>ext</sup>	+	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	+
+ analyse effectuée									
+ <sup>ext</sup> analyse externalisée									
+/- analyse effectuée selon le contexte clinico-biologique									
VDM validation de méthode en cours									

Centre	nb patients LAM	Cytogénétique classique			Biologie moléculaire				OGM
		Caryotype	FISH (nb sonde) sans/avec COG	ACPA	MLPA	RT-MLPA	RT-QPCR	NGS ciblé mutations	
1	65	+	4 à 7	-	-	-	-	-	-
2	36	+	2 à 4	-	-	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	VDM
3	204	+	0 à 1	-	-	+	+/-	+	+
4	91	+	1 à 2	-	-	-	-	+	
5	95	+	2 à 4						-
6	97	+	0 à 1	-	-	-	+	+	
7	201	+	2 à 3 / 0 à 1	-	-	+	+/-	+	+/-
8	50	+	0 à 1	-	-	+	+	+	+
9	43	+	4 à 7	-	-	-	-	+	-
10	122	+	4 à 7	-	-	-	+/-	+	-
11	36	+	2 à 4	-	-	+ <sup>ext</sup>	+	+	VDM
12	53	+	0 à 2	-	-	-	-	-	
13	21	+	1 à 2	-	-	+	+	+	-
14	116	+	1 à 2	-	-	+	+	+	
15	180	+	?	-	-	+	+	+	
16	49	+	2 à 4 / 0 à 1	-	-	-	-	+	+/-
17	190	+	2 à 4 / 0	+ <sup>comp</sup>	-	+	+/-	+	+/-
18	50	+	4 à 7	-	-	-	+/-	+	
19	258	+	0 à 1	-	-	+	+/-	+	+
20	136	+	1	-	+ <sup>ext</sup>	+	+ <sup>ext</sup>	+ <sup>ext</sup>	
+ analyse effectuée									
+ <sup>ext</sup> analyse externalisée									
+/- analyse effectuée selon le contexte clinico-biologique									
VDM validation de méthode en cours									

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

\* adapté pour la détection des mutations + grands SVs et CNV  
+ analyse effectuée  
+ ext analyse externalisée sur 1 centre national  
+pro l'analyse pour les patients protocolaires est externalisée sur 1 centre

LNH [K=2162] [FFPE= 463]		Cytogénétique classique				Biologie moléculaire				
Centre	nb patients	Caryotype	FISH (nb sondes)	FISH FFPE (1-3 sondes) (nb patients)	ACPA	MLPA	RT-MLPA	RT-QPCR	NGS ciblé mutation	OGM
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

## 8.2. Depuis quand l'acte à évaluer est-il réalisé en France ?

*Justifiez votre réponse.*

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 du bénéfice pour le patient (service médical rendu), la technologie s'est rapidement déployée au titre du soin, dans les laboratoires de Cytogénétique Hématologique pour atteindre en 45% des laboratoires en 2026 (20 centres du GFCH équipés en 2026).

## 8.3. Volume d'actes du test diagnostique à évaluer actuellement réalisés en France dans l'indication revendiquée et nombre de centres impliqués :

*Volume d'actes actuellement réalisés :*

*Nombre de centres impliqués :*

*Sources de données :*

Détails des analyses COG réalisées en France en 2024 et 2025 pour les HMA (sources : bilans d'activité 2024 et 2025) :

- Volume d'actes actuellement réalisés : 1034 analyses COG pour HMA
- Nombre de centres impliqués en routine : 12
- Source de données : Bilan d'activité GFCH 2025

Tableau : volumes d'activité de COG pour le soin, selon l'indication de l'HMA.

Année	Nb de centres	LAM	LAL	MM	LNH	Total COG pour les HMA
2024	12	212	280	56	132	680
2025	12	391	277	245	141	1034

Pour information : 1046 analyses COG en 2025 toutes hémopathies confondues.

## 8.4. Volume d'actes du test diagnostique à évaluer à prévoir dans l'indication revendiquée en cas de remboursement par la collectivité décidée à l'issue de l'évaluation de la HAS :

*Volume d'actes à prévoir :*

*Justifications de l'estimation réalisée :*

L'estimation du volume d'actes de COG prévus pour les indications mentionnées (LAL, LAM, MM et LNH) est extrapolée des données épidémiologiques nationales publiées en 2019 [45] et du bilan d'activité annuel de notre société savante (GFCH).

Les volumes annuels pour tout le territoire sont les suivants :

Indication	Volume annuel de COG	Remarques
LAL	902	Indication incontournable
LAM	3220	Exclusion des LAM promyélocytaire avec t(15;17)/PML::RARA (~5% des LAM)
MM	5440	En excluant les cas pratiqués pour l'étranger
LNH agressifs	5053	Incluant LBDGC, LBHG, LCM et LNH T/NK
<b>Total</b>	<b>14615</b>	

Ci-dessous les données spécifiques des 20 laboratoires français équipés en COG issues d'une enquête anonymisée du GFCH (données centre COG 2025) :

Nombre de patients au diagnostic par pathologies (confirmées) : 7329								
n° centre	LAL	LAL pédiatrique	LAL adulte	LAM	LAM pédiatrique	MM trié CD138	LNH	
							caryotype+ FISH	FISH FFPE exclusif
1	29	8	21	61	2	0	72	35
2	1	0	1	1	0	0	54	10
3	72	35	37	245	5	0	86	0
4	13	8	5	76	1	195	169	0
5	7	17	10	67	2	52	44	31
6	27	17	10	110	2	92	172	0
7	84	54	30	215	6	0	362	0
8	16	6	10	50	0	0	59	0
9	46	26	20	79	4	54	81	8
10	36	23	13	139	7	225	64	0
11	7	0	7	33	0	0	52	73
12	19	2	17	33	2	0	32	234
13	0	0	0	3	0	60	58	0
14	78	65	13	169	11	0	51	0
15	126	76	50	251	25	306	94	3
16	15	8	7	58	4	115	108	10
17	31	10	21	98	4	188	379	0
18	22	7	15	53	0	88	87	8
19	56	25	31	294	3	0	293	1
20	19	0	19	144	0	257	297	21
<b>Total patients</b>	704	362	342	2035	75	1375	2024	412

## **PARTIE III – INDICATIONS**

### **C - ACTE PRONOSTIQUE**

#### **1. Intitulé et type d'acte**

##### **1.1. Titre de votre indication**

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

##### **1.2. Type d'indication : pronostique**

#### **2. Description de l'acte pronostique à évaluer**

##### **2.1. Quel est l'évènement clinique prédit par le test pronostique (nature de l'évènement, et le temps de suivi habituel pour le recueillir) ?**

Justifier de sa pertinence clinique pour les patients en vue de guider la décision médicale du choix d'un prise en charge adaptée.

Justifier le choix de cet évènement par rapport aux autre évènement clinique de la pathologie.

La cartographie optique du génome (COG) permet de mettre en évidence de manière robuste et précise les anomalies cytogénomiques associées aux hémopathies malignes, au diagnostic et à la rechute.

Les hémopathies malignes sont un type de cancer relativement fréquent dont le pronostic reste réservé à l'exception des lymphomes de Hodgkin. La gravité de ces pathologies est expliquée dans un certain nombre de cas par l'âge de survenue et la présence de facteurs de morbidité associés, plusieurs types d'hémopathies se déclarant préférentiellement chez le sujet âgé. Mais la gravité est également expliquée par des facteurs intrinsèques des cellules tumorales, comme la présence d'anomalies génétiques. En effet, les hémopathies malignes, et en particulier les formes agressives (HMA) que sont les leucémies aiguës (LA), le myélome multiple (MM) et les lymphomes non hodgkiniens (LNH), sont caractérisées sur le plan biologique par la présence d'anomalies génétiques acquises qui participent au processus tumoral. La caractérisation de ces anomalies géniques et chromosomiques revêt une importance de premier ordre pour la définition et le classement de ces pathologies, notamment sur le plan diagnostique, en particulier par le procédé de diagnostic différentiel.

Sur le plan pronostique, les anomalies chromosomiques présentent un intérêt majeur car elles entrent dans la définition de diverses classifications internationales spécifiques pour chaque pathologie. Elles constituent par elles-mêmes des facteurs pronostiques indépendants. Ainsi les classifications mettent en évidence des probabilités de survie différentes des patients en fonction de la classe génétique de l'hémopathie et/ou des risques accrus de rechute ou de résistance au traitement de référence. Ces classifications sont la classification ELN (European Leukemia Net) version 2022 pour les LA myéloïdes (LAM) [28] et version 2024 pour les LA Lymphoblastiques (LAL) de l'adulte [68], et la classification IMWG (International Myeloma Working Group) de 2025 pour le myélome multiple (MM) [36]. Elles guident aujourd'hui les choix thérapeutiques dans les hémopathies malignes agressives.

En plus de ces classifications pronostiques, certains protocoles thérapeutiques de référence stratifient également les patients en différentes catégories de risque pronostique sur la base de

la présence ou de l'absence de certaines anomalies géniques et chromosomiques au diagnostic et modulent le traitement proposé en fonction de ces catégories. C'est le cas des protocoles thérapeutiques des LA lymphoblastiques de l'enfant et de l'adulte (ALLTogether, GRAALL 2014 et 2024, EWALL) et des LAM de l'enfant (MyeChild) et de l'adulte (BIG1, BIG2).

Dans les lymphomes B agressifs, en particulier les LBDGC, l'analyse cytogénétique 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). La stratégie actuelle de cytogénétique classique dans les LNH agressifs repose sur une approche combinée associant caryotype conventionnel et FISH. La classification génétique de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS ou WHO-HAEM5 [26]), et l'International Consensus Classification (ICC [90]) intègrent des caractéristiques génétiques des LNH qui permettent d'identifier certains lymphomes B agressifs par la présence de réarrangements de locus MYC ou BCL6, consécutifs à la survenue de translocations chromosomiques, ou encore des remaniements chromosomiques particuliers (11q).

Enfin le développement de la médecine de précision permet l'émergence de nouveaux protocoles thérapeutiques utilisant de nouvelles molécules ciblées dirigées spécifiquement contre certaines anomalies génétiques acquises. On peut citer, par exemple dans les LAM, les inhibiteurs de *FLT3* qui peuvent être proposés en cas de présence dans les cellules leucémiques d'une duplication interne en tandem dans ce gène (ITD), ou encore les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) utilisées actuellement de manière systématique chez les patients présentant une fusion génique *BCR::ABL1* induite par la survenue d'une translocation chromosomique particulière. L'utilisation de ces thérapeutiques nouvelles, en association aux chimiothérapies conventionnelles ou non, permet de modifier le pronostic de ces patients.

**Dans ce contexte d'augmentation constante du nombre d'anomalies génétiques d'intérêt clinique à rechercher pour la prise en charge thérapeutique adaptée des patients souffrant d'HMA, il apparaît nécessaire d'optimiser les stratégies analytiques et 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 et de nombre du génome à partir d'un prélèvement unique**

## **2.2. Description technique de l'acte pronostique à évaluer.**

Précisez notamment : la nature du biomarqueur (matériel humain, mono ou multi-tests intégrés) les étapes-clés de mise en œuvre de l'acte à évaluer pour obtenir l'analyse finale ; la nécessité d'équipement spécifique (type, fabricants impliqués pour ceux distribués en France), d'une anesthésie, d'un guidage par imagerie, de gestes ou de prélèvements associés ; ...

La réalisation des prélèvements biologiques, ainsi que la description des étapes techniques de la COG et des équipements nécessaires à la mise en œuvre de la technique sont décrites dans la partie diagnostique. Comme décrit dans le § 2.1, il n'y a pas de « biomarqueur unique » mais une capacité optimisée de la COG à identifier les facteurs pronostiques et/ou théranostiques des HMA.

### **2.3. Description des opérateurs et intervenants associés à l'acte pronostique à évaluer.**

Précisez notamment : la composition de l'équipe médicale et paramédicale impliquée en distinguant l'opérateur de l'acte des éventuels intervenants associés (qualification, formation spécifique pour chacun) ; l'existence d'une courbe d'apprentissage pour l'opérateur ; ...

Les opérateurs nécessaires à la réalisation de la COG sont décrits dans la partie diagnostique.

### **2.4. Description de l'environnement et du mode de réalisation de l'acte pronostique à évaluer.**

Précisez notamment : la nécessité de réalisation de l'acte en consultation, hospitalisation (ambulatoire ou conventionnelle) ou télémédecine ; la nécessité de réalisation de cet acte en établissement de santé, au bloc opératoire, sur un plateau technique spécifique, ... ; l'existence d'un éventuel cadre réglementaire spécifique (transfert d'échantillons,

L'environnement et le mode de réalisation de la COG sont décrites dans la partie diagnostique.

## **3. Définition de l'indication pronostique à évaluer**

### **3.1. Résumer l'indication à évaluer en une phrase.**

Cartographie optique du génome en première intention et en remplacement d'au moins deux techniques de cytogénétique classique (Caryotype/FISH/ACPA) pour l'identification et la caractérisation des anomalies cytogénomiques classantes et/ou pronostiques et/ou théranostiques des hémopathies malignes agressives (leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques, myélome multiple, lymphomes non-Hodgkiniens agressifs) au diagnostic et à la rechute.

### **3.2. Quelles sont les « pathologies cibles » du test à évaluer ? À quels sujets le test à évaluer est-il destiné ?**

Précisez les « malades » que le test à évaluer doit mieux caractériser en matière de risque de faire un événement clinique (une complication par exemple) en indiquant si seulement certaines formes de pathologies cibles sont concernées (formes aiguës/chroniques, stades particuliers de gravité, stade histo-pronostique...). Si le test à évaluer doit servir à prédire le risque de déclarer une maladie dans l'avenir dans un groupe à risque, préciser les caractéristiques de la population à tester.

Précisez la gravité de ces pathologies cibles et leurs complications (morbi-mortalité).

Préciser la prévalence attendue de faire l'événement clinique à prédire dans chaque population cible (en précisant l'intervalle de temps de suivi clinique nécessaire).

Précisez les caractères épidémiologiques des sujets à tester (catégories d'âge, de sexe) et les circonstances de prescription attendues (comorbidités cibles ou exclus ; parcours de soins concerné (situation ponctuelle versus suivi de maladie chronique ? sujet hospitalisé ? ...)).

La COG est indiquée pour la caractérisation génomique des anomalies pronostiques et/ou théranostiques des Hémopathies Malignes Agressives (HMA) :

- Leucémies aiguës (LA) myéloblastiques (LAM) et lymphoblastiques (LAL), ou de phénotype ambigu ou mixte (MPAL)
- Myélome multiple (MM)

- Lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) agressifs : lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), lymphomes à cellules du manteau (LCM), lymphomes de haut grade (LHG) incluant le lymphome de Burkitt, transformation de lymphomes de bas grade (Richter notamment), lymphomes T/NK.

**Sujets concernés** : la cytogénétique étant indispensable pour les indications sus-citées, la COG sera réalisée pour tous les patients concernés par ces HMA, quels que soient l'âge et le sexe, au moment du diagnostic et à la rechute.

#### Exceptions :

- Suspicion de Leucémie aigue promyélocytaire avec translocation t(15;17)(q24;q21) et réarrangement *PML::RARA* en urgence médicale et thérapeutique
- En règle générale, toute situation initiale de faible envahissement, en dessous du seuil de la technique (cas rares pour les HMA).

Une étude collaborative publiée en 2019, coordonnée par Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa) 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 [91]. En 2018, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine était estimé à 45000 (25000 chez l'homme et 20000 chez la femme), soit **12% des nouveaux cas de cancer**.

### Leucémies aiguës

Parmi les pathologies cibles du test se trouvent les LA, incluant les leucémies aiguës myéloblastiques ou myéloïdes (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), qui constituent des hémopathies malignes rares mais graves, caractérisées par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques.

Le test est destiné à des **patients suspectés ou atteints de LA**, qu'elles soient *de novo*, secondaires à une hémopathie myéloïde ou liées à une exposition thérapeutique, dans un objectif diagnostique, **pronostique** et de stratification thérapeutique.

En France, les leucémies aiguës (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 [30]. Il y a en revanche peu de disparités selon le sexe. Ce sont des pathologies rapidement fatales en l'absence de traitement.

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 les âges de 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 [92]. Les LAM de l'enfant sont minoritaires et se présentent essentiellement au cours de deux premières années de vie et à l'adolescence. Plus de 90% des enfants atteignent une rémission complète mais l'évolution est marquée par la survenue d'une rechute dans 40-50% des cas, cause principale de décès. Les MPAL représentent 3 à 5% des LA de l'enfant et constituent souvent des défis diagnostiques.

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 [45]. 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 50 % 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. Les décès survenant chez les personnes atteintes de LAL durant les 5 ans suivant leur diagnostic sont quasiment systématiquement liés à la maladie plutôt qu'à toute autre cause [91]. Pour les LAM de l'adulte, le pronostic reste défavorable avec une survie nette standardisée à 5 ans de 27% pour les personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015, avec une forte disparité selon l'âge au diagnostic : 69% à 30 ans et 6% à 80 ans [91] en lien avec les traitements proposés.

Concernant les LAL de l'enfant (moins de 18 ans), la description des anomalies génétiques acquises au cours de ces pathologies est très riche et précise. Les publications de référence [32,33] présentent 20 classes d'anomalies différentes classées en 3 catégories selon le pronostic associé : favorable, intermédiaire et défavorable. La plupart de ces anomalies sont accessibles à l'analyse cytogénétique. En France, le protocole thérapeutique des LAL de l'enfant et de l'adulte jeune (1-45 ans) utilisé en 2026 est le protocole européen ALLTogether (NCT04307576). Il reprend les anomalies oncogénétiques décrites précédemment et les intègre pour décrire 3 catégories de risque en fonction des anomalies génétiques les plus fréquentes présentes au diagnostic et de la réponse à la chimiothérapie après la première cure évaluée par la mesure de la maladie résiduelle. La classification « haut risque », si elle est associée à une maladie résiduelle fortement positive après la première phase de traitement, entraîne une intensification thérapeutique avec une indication à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en deuxième ligne ou thérapie CAR-T. A l'inverse, les patients classés dans le groupe à risque standard, c'est-à-dire les LAL avec une cytogénétique avec aneuploïdie de type hyperploïde, fusion *ETV6::RUNX1* consécutive à une translocation chromosomique t(12;21), et un profil génétique excluant la présence de certaines délétions géniques récurrentes, seront traités par chimiothérapie seule. Un groupe intermédiaire-haut risque regroupe les LAL présentant une aneuploïdie de type hypoploïde/pseudo-haploïde, un remaniement *KMT2A*, ou encore une amplification intrachromosomique du chromosome 21 (appelée iAMP21). Enfin le protocole ALLTogether identifie également une classe génétique dite « fusion de classe ABL » ou ABL-classe, associée à la présence, dans les cellules leucémiques, de réarrangement de gènes codant des protéines tyrosine kinase : *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R*. Ces patients reçoivent une chimiothérapie associée à un ITK, pendant l'induction ou la phase d'entretien, pour diminuer le risque de rechute.

Les LAL de l'adulte sont classiquement traitées selon le protocole GRAALL 2024 pour les sujets de moins de 60 ans, et selon plusieurs protocoles possibles après 60 ans, en première ligne. La mise en évidence d'une anomalie génétique particulièrement fréquente dans cette pathologie, la présence d'une fusion génique *BCR::ABL1* consécutive de la translocation chromosomique t(9;22) est d'une importance primordiale pour la mise en route du traitement puisqu'il existe désormais des thérapies par ITKs ciblant spécifiquement cette anomalie. Ces thérapies sont associées à la chimiothérapie intensive chez les patients porteurs.

La classification oncogénétique des LAM de l'adulte est intégrée dans les recommandations européennes de l'ELN publiées en 2022 [28]. Elle distingue 3 catégories de risque pronostique : favorable (25–30% des patients), intermédiaire (25–30% des patients) ou défavorable (40–45%

des patients) qui sont définies par la présence d'anomalies chromosomiques ou géniques précises.

Cette stratification est fortement corrélée à la réponse au traitement et à la survenue d'événements cliniques. Dans les cohortes contemporaines, le groupe favorable est associé à des taux de RC élevés, de l'ordre de 90–95 %, avec une survie globale à 5 ans comprise entre 60 et 70 % [93]. Toutefois, même dans ce groupe de bon pronostic, le risque de rechute reste significatif. Ainsi, dans une étude française récente [94] portant sur 303 patients âgés de 18 à 60 ans, classés favorable selon l'ELN, traités de manière intensive sans allogreffe en première RC et suivis sur le plan moléculaire, 51 % des patients n'ont pas présenté de rechute, tandis que 31 % ont développé une rechute moléculaire (dont une proportion a pu bénéficier d'un traitement préemptif) et 18 % ont présenté une rechute morphologique d'emblée. Ces résultats soulignent que, malgré une stratification fondée sur les anomalies génétiques actuellement identifiées, une proportion non négligeable de patients classés dans des groupes de bon ou d'intermédiaire pronostic présente une évolution défavorable. Cela suggère que certaines altérations génomiques, non détectées par les approches conventionnelles, pourraient contribuer à une sous-estimation du risque. A l'inverse, le groupe défavorable est associé à un taux de 1ère RC inférieur, de l'ordre de 70%, une incidence élevée de rechute (>50% dans certaines séries) et une survie globale à 5 ans limitée à 20-35% malgré les avancées thérapeutiques récentes [93]. Le groupe intermédiaire présente des résultats hétérogènes, avec des taux de RC de 75–85 % et une survie globale à 5 ans de 35–50 %, justifiant une prise en charge individualisée. Dans les groupes intermédiaire et défavorable, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue une stratégie thérapeutique majeure, permettant de réduire significativement le risque de rechute, y compris chez les patients âgés sélectionnés (EBMT, 2023–2024).

Ainsi la classification ELN 2022 basée sur les caractéristiques génétiques des LAM constitue aujourd'hui un outil central pour la stratification pronostique, la décision thérapeutique et la conception des essais cliniques (ex. étude BIG-1, NCT02416388), et souligne l'importance d'une caractérisation génétique exhaustive dès le diagnostic.

Les LAM de l'enfant sont également très bien décrites sur le plan [31]. Elles se caractérisent par un nombre important d'anomalies chromosomiques dont la répartition diffère en fonction de l'âge et qui ont pour la plupart un pronostic associé. Chez le nourrisson et le jeune enfant (moins de 3 ans), les réarrangements du gène *KMT2A*, classiquement associés à un pronostic défavorable ou intermédiaire selon le partenaire, sont majoritaires (38% des anomalies cytogénétiques) tandis que les anomalies chromosomiques associées à un pronostic favorable, comme l'inversion du chromosome 16 ou la translocation chromosomique t(8;21) avec fusion *RUNX1::RUNX1T1* ne représentent que 13% des cas. A l'inverse, chez l'adolescent, ces anomalies de pronostic favorable sont présentes dans 30% des cas. Certains réarrangements en particulier sont observés de manière relativement fréquente chez l'enfant alors que rares chez l'adulte. C'est le cas des réarrangements du gène *NUP98*, des réarrangements *CBFA2T3::GLIS2* ou encore *PICALM::MLLT10* qui sont associés à des formes agressives et/ou résistantes aux traitements [95,96], soulignant l'importance du diagnostic cytogénétique de ces pathologies pour la prise en charge thérapeutique.

## Myélome multiple

Le myélome multiple (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 [34]. 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 [35].

Le consensus 2025 de l'International Myeloma Working Group (IMWG) [36] définit les MM de haut risque sur la base d'une combinaison d'anomalies génétiques incluant la présence de translocations chromosomiques t(4;14), t(14;16), t(14;20), des délétions chromosomiques (17p) et (1p32), un gain chromosomique (1q), ainsi que la présence de mutations du gène *TP53*. Ces facteurs de mauvais pronostic sont fréquents : 10% des patients au diagnostic présentent une délétion (17p), 35% des patients présentent un gain ou une amplification (1q). Selon ces critères, 31% des MM au diagnostic entrent dans la catégorie « haut risque » [37], catégorie associée à une survie sans progression médiane de 2,6 ans (vs durée non atteinte pour le risque standard), y compris après un traitement intensif avec chimiothérapie d'induction quadruple et autogreffe de CSH. Ces données soulignent l'importance de prendre en considération cette classification génomique dans la conception de nouveaux protocoles thérapeutiques adaptés à ces patients.

Globalement, la stratification pronostique du MM évolue et intègre encore plus d'évènements génétiques complexes pour affiner l'évaluation du risque personnel [39], compte-tenu de la très grande hétérogénéité génétique du MM. Le modèle développé (IRMMa pour Individualized risk model for MM) prend en compte les facteurs génétiques et cliniques pour adapter la prise en charge thérapeutique au diagnostic mais aussi au cours de l'évolution de la maladie. Ces facteurs génétiques incluent 12 groupes génomiques classés en 3 catégories pronostiques, et individualisent les facteurs de mauvais pronostic soulignés par l'IMWG mais individualisent aussi les hyperdiploïdies classiques des hyperdiploïdies avec anomalies secondaires, les phénomènes de chromoanagénèse ainsi que les réarrangements complexes de *MYC*. Ces groupes permettent de stratifier de manière précise les patients, au niveau individuel, afin de décider de la stratégie thérapeutique adaptée, entre intensification avec autogreffe systématique ou à l'inverse, désescalade thérapeutique.

## Lymphomes non hodgkiniens

A l'échelle mondiale, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens (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 [30]. 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 [46]. La mortalité varie selon le type de LNH. Elle est la plus élevée chez les patients atteints de lymphomes du manteau (LM), lymphomes B à grandes cellules (LBDGC), lymphomes de haut grade (LHG) ou une transformation d'un lymphome de bas grade [45,47].

Pour les LBDGC, qui représentent 25% des LNH, le traitement standard associe plusieurs chimiothérapies (R-CHOP) et permet une réponse complète avec régression de la maladie dans 70-80% des cas, avec un taux de guérison global d'environ 60-70%. De manière générale, les LNH agressifs identifiés par les classifications OMS et ICC sont associés à des rechutes précoces (dans les 2-3 ans suivant le traitement) et/ un échec des protocoles standards, nécessitant des thérapeutiques intensives. C'est le cas par exemple pour les LNH avec double réarrangement des locus *MYC* et *BCL2* (dits « double hit *MYC/BCL2* ») qui sont orientés vers

des protocoles intensifs et l'accès précoce aux thérapies CAR-T qui montrent des résultats prometteurs et une amélioration des taux de réponse chez ces patients.

Le test, l'analyse par cartographie optique du génome, est prescrit :

- au diagnostic initial, afin d'établir une stratification pronostique précise conditionnant les décisions thérapeutiques (intensité du traitement, indication d'allogreffe),
- en cas de rechute voire de progression ; en effet, en situation de rechute, ces HMA se caractérisent généralement par une évolution clonale et l'apparition d'anomalies génétiques secondaires pour analyser l'évolution clonale et adapter la prise en charge.

Il s'inscrit dans un parcours de soins hospitalier spécialisé, en complément des examens de référence (cytologie, immunophénotypage, cytogénétique conventionnelle, biologie moléculaire), et intervient à un moment clé de la prise en charge, avec un impact direct sur les décisions thérapeutiques.

**3.3. L'indication à évaluer a-t-elle été validée par des recommandations professionnelles ou par une agence étrangère d'évaluation ?**

Si oui, transmettez le cas échéant et en priorité les recommandations françaises ou européennes et/ou les rapports d'évaluation concernés (maxi 5 références en PDF).

OUI

NON

Commentaire éventuel

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

**3.4. Le test à évaluer doit-il être réalisé seul ou doit-il s'insérer dans une stratégie existante ?**

Précisez si le test à évaluer doit être mis en œuvre après d'autres tests préalables et pour quels résultats de ces examens (examens préalables douteux ou informatifs ?).

Veillez transmettre obligatoirement l'algorithme de prise en charge habituelle des patients correspondant à la pathologie cible - en y positionnant le test à évaluer (figure à joindre en PDF, WORD, JPEG, PNG, JPG)

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

### 3.5. Comment le test à évaluer est-il interprété ?

Le(s) seuil(s) décisionnel(s), l'équation de calcul ou l'échelle utilisée si un critère quantitatif est associé au test ; préciser sinon le(s) critère(s) qualitatif(s) utilisé(s).

- Nombre de catégories de risque du test à évaluer :
- Seuils décisionnels entre chaque catégorie (score quantitatif ou critères qualitatifs) :
- Zone d'incertitude si pertinent (« zone grise ») ? Qu'est-il envisagé dans cette situation ? :
- Probabilité attendue de faire l'événement clinique par catégorie de risque :
- Interprétation finale du test à évaluer effectuée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

#### X Systématiquement

- Majoritairement
- Minoritairement
- Jamais

Commentaire (éventuel) :

L'interprétation du test à évaluer est décrite dans la partie diagnostique

### 3.6. Quelles sont les conséquences attendues du test à évaluer sur la prise en charge ?

Détaillez si le test à évaluer doit conduire à d'autres tests (test plus invasifs ou plus coûteux), à une modalité spécifique de traitement, à une surveillance, à un arrêt de prise en charge, ...

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique

### 3.7. Est-ce que le résultat du test à évaluer s'insère dans un modèle de prédiction en vue de guider la décision médicale ?

#### X OUI

Si oui, décrire le modèle qui est associé au test à évaluer.

- NON

Si non :

- Décision médicale attendue si le test à évaluer montre un bon pronostic :
- Décision médicale attendue si le test à évaluer montre un mauvais pronostic :
- Décision médicale attendue si le test à évaluer montre un résultat incertain/intermédiaire (« zone grise ») ou en cas d'échec technique (si pertinent) :

- **Leucémies aiguës (LA)**

Concernant les LA, la caractérisation des anomalies génétiques acquises permet la stratification pronostique précise des patients. Cette stratification pronostique influence directement la prise en charge thérapeutique car elle est incluse dans les protocoles thérapeutiques de ces pathologies. La COG permet une prise en charge plus adaptée en identifiant des anomalies génétiques y compris cryptiques, associées à un risque différentiel de rechute et de mortalité, conduisant à un reclassement pronostique dans 10 à 20 % des cas et à une adaptation des stratégies thérapeutiques.

Pour les **LAM de l'adulte**, la classification pronostique utilisée dans les protocoles

thérapeutiques en application en France est généralement la classification ELN 2022 [28] (Figure 1). Cette classification, comme présentée précédemment, différencie 3 catégories de risque : favorable, intermédiaire et défavorable.

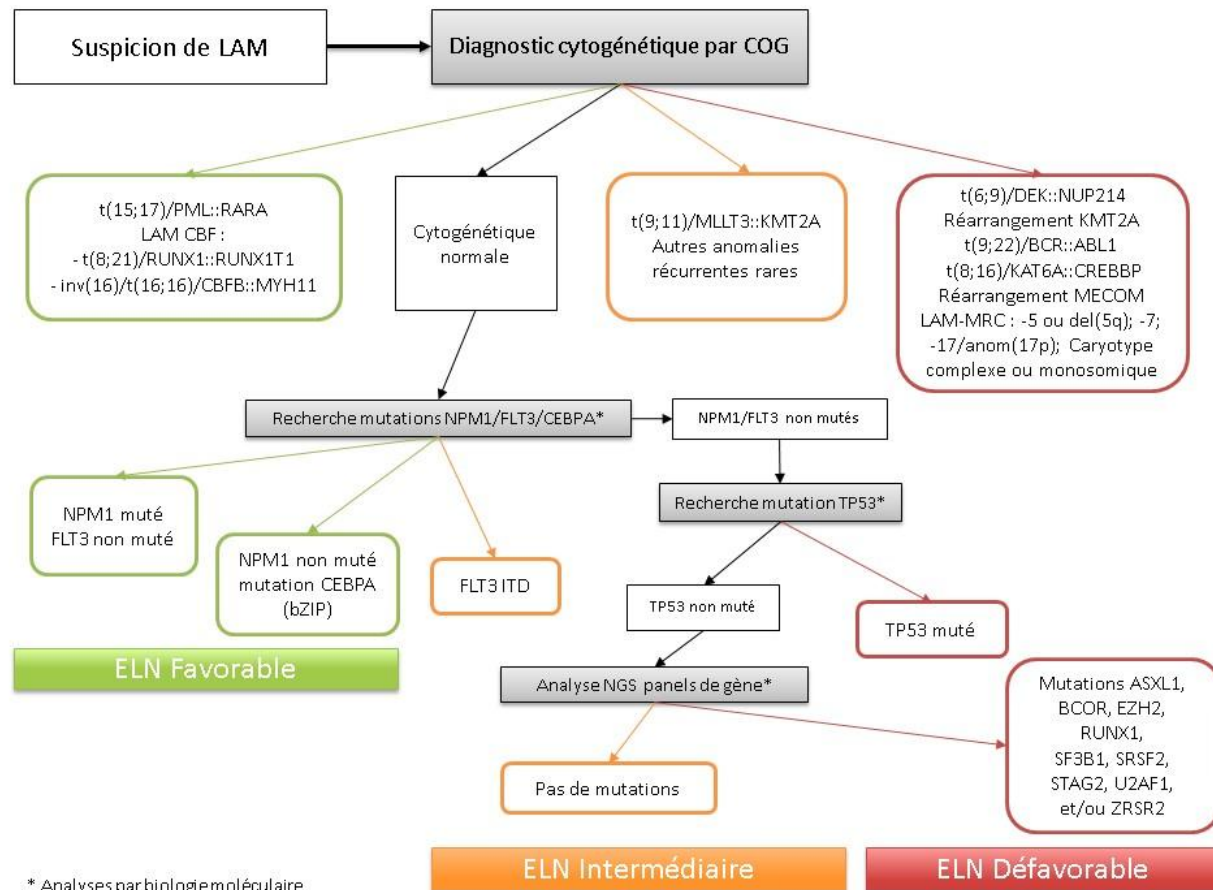
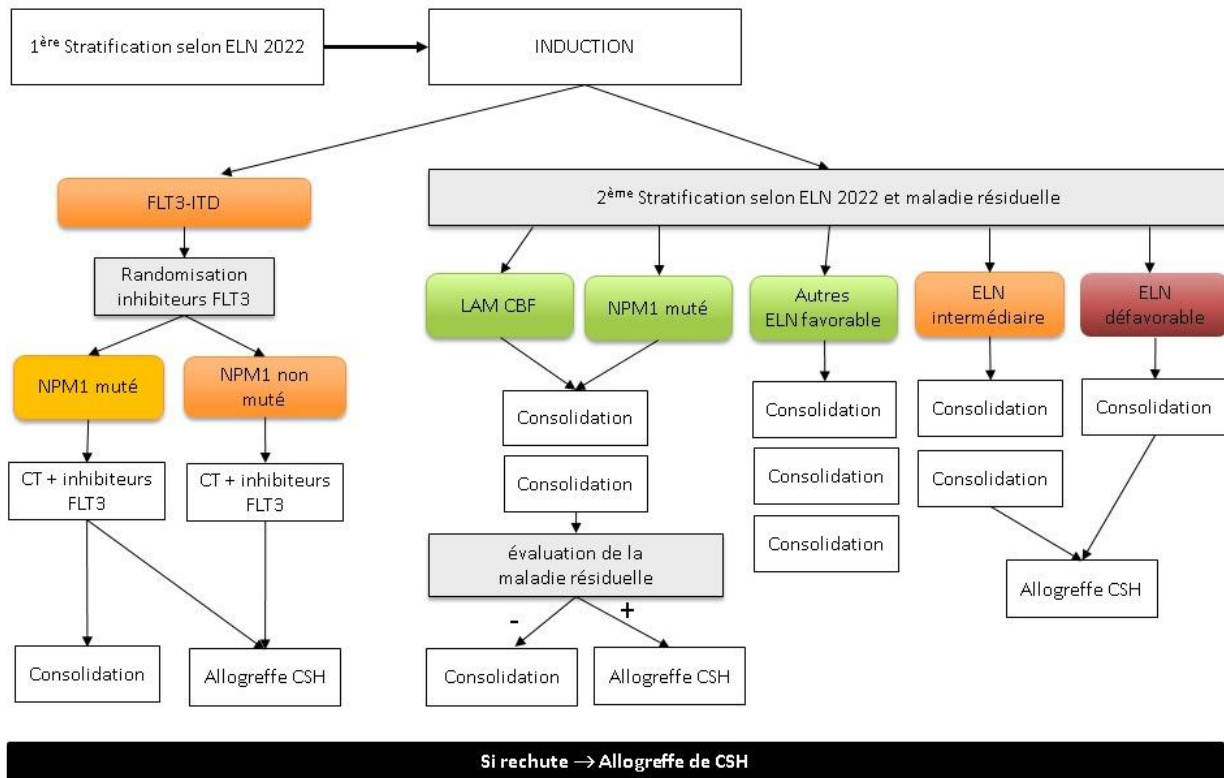


Figure 1 : Classification génétique des LAM selon l'ELN 2022

Les protocoles thérapeutiques, comme le BIG1 (NCT02416388) ou le BIG2 (en cours d'enregistrement) pour les traitements des LAM au diagnostic ou à la rechute chez les patients de 18-60 ans, présentent des algorithmes décisionnels thérapeutiques différents en fonction, à la fois, du groupe de risque pronostique selon la classification ELN et de la réponse au traitement évaluée par la mesure de la maladie résiduelle (MRD) (Figure 2). Cette MRD est évaluée par la méthode la plus sensible, à savoir soit par biologie moléculaire lorsqu'un marqueur quantifiable a été identifié soit par la technique de cytométrie en flux. Schématiquement, les indications de l'allogreffe de CSH sont standardisées, essentiellement réservées aux patients des groupes à risques intermédiaire et défavorable. Pour les patients des groupes favorables, les indications d'allogreffe sont réservées aux mauvais répondeurs, c'est-à-dire ceux dont la MRD reste positive après les chimiothérapies de consolidation.



CT : chimiothérapie

Figure 2 : Stratégie thérapeutique des LAM de l'adulte selon le protocole BIG2

En parallèle, la **médecine personnalisée** progresse. Les réarrangements de *KMT2A*, pouvant être cryptiques au caryotype, mais que la COG performe à mettre en évidence (voir données précédentes), sont importants d'une part parce qu'ils sont associés le plus souvent à un pronostic péjoratif, et d'autre part, parce qu'il existe désormais une étude de phase 3 qui permet de proposer aux patients porteurs d'un tel réarrangement et inéligibles à une chimiothérapie intensive une thérapeutique ciblée par inhibiteur de ménine (étude Camelot-2, NCT06852222).

Chez le sujet plus âgé, souvent porteur de LAM secondaires à haut risque et moins tolérant à la chimiothérapie intensive, le CPX-351 (VYXEOS) constitue une option thérapeutique adaptée. Cette formulation liposomale de cytarabine et daunorubicine a obtenu une AMM en 2018 en première ligne des LAM secondaires (LAMt) ou avec anomalies de type myélodysplasique, sur la base d'un essai de phase III versus 3+7 chez des patients de 60 à 75 ans, montrant un bénéfice significatif en survie globale (9,56 vs 5,95 mois ;  $p = 0,003$ ), avec une toxicité globalement comparable malgré une récupération hématologique plus prolongée. Dans ce contexte, la COG joue un rôle central en permettant l'identification des anomalies de type myélodysplasique (ou MRC) conditionnant cette indication [97].

De la même façon, les protocoles des **LAM pédiatriques** reposent sur la stratification pronostique liée à la génétique des cellules leucémiques. Le protocole MyeChild01 identifie 15 anomalies cytogénétiques précises dont l'impact pronostique est établi par plusieurs études de référence [98,99] pour revue, voir Quessada et al.,[100]). Elles sont réparties en **3 groupes pronostiques distincts** permettant d'ajuster l'intensification du traitement au risque. La COG

apporte un service médical important dans ces pathologies, les LAM de l'enfant étant caractérisées par une proportion importante d'anomalies cytogénétiques cryptiques comme les réarrangements des gènes *ETV6*, *KMT2A* ou *NUP98*.

Pour les **LAL pédiatriques**, le protocole le plus largement utilisé en France est le protocole européen ALLTogether (A2G). Ce protocole, utilisé en France uniquement chez l'enfant, s'adresse aux patients de 0 à 45 ans au diagnostic de LAL, l'utilisation de protocoles pédiatriques chez les jeunes adultes ayant permis d'améliorer les résultats. Dans ces pathologies, **l'identification des groupes pronostiques est cruciale** puisqu'elle conditionne la décision médicale (Figures 3 et 4). Les conséquences d'une mauvaise stratification sont particulièrement graves. En effet, dans les LAL de l'enfant, la principale cause de mortalité est liée aux rechutes, il est donc nécessaire de traiter de manière intensive les LAL de mauvais pronostic. En parallèle, les décès liés aux traitements augmentent (3-5% des enfants : décès en rémission complète, apparition de cancers secondaires aux chimiothérapies), il est donc important d'identifier au maximum les patients éligibles à des traitements moins intensifs ou des traitements alternatifs comme l'immunothérapie par cellules CAR-T. Ce protocole s'appuie sur la classification génétique des LAL et prévoit 2 exclusions majeures d'emblée : les enfants de moins d'un an avec un réarrangement de *KMT2A*, c'est-à-dire 80% des LAL des nourrissons, et les LAL avec réarrangement *BCR::ABL1*. Dans ce protocole aussi, les patients sont répartis en plusieurs groupes de risque, selon la présence de certaines anomalies génétiques et de la MRD après les différentes phases de traitement. En effet, les anomalies génétiques associées aux LAL sont identifiées depuis de nombreuses années ([101]; pour revue voir Kimura et al., [102]) et bien caractérisées sur le plan pronostique. Elles incluent des anomalies cytogénétiques, parfois cryptiques au caryotype, et plusieurs délétions géniques non vues par les techniques cytogénétiques classiques mais **identifiables pour plusieurs d'entre elles par la COG** [12]. En outre, le protocole prend en compte également la présence de certains réarrangements pour

lesquels des thérapeutiques ciblées (ITKs) sont aujourd'hui disponibles.

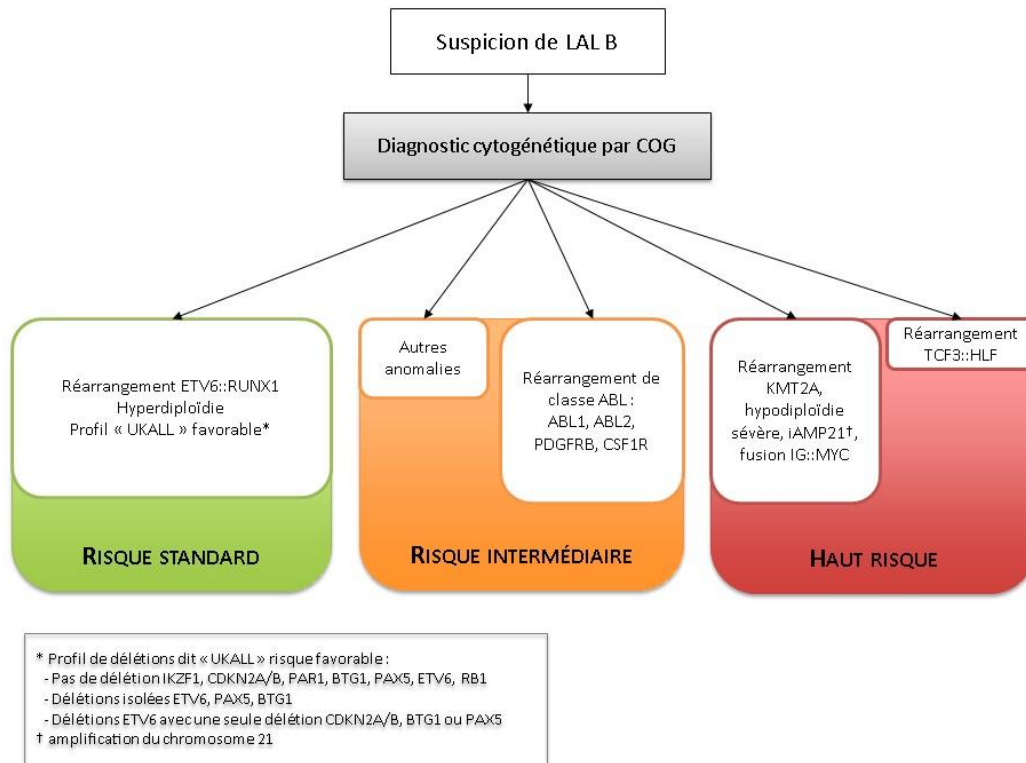


Figure 3 : Stratification pronostique des LAL B en fonction de la génétique selon le protocole ALLTogether

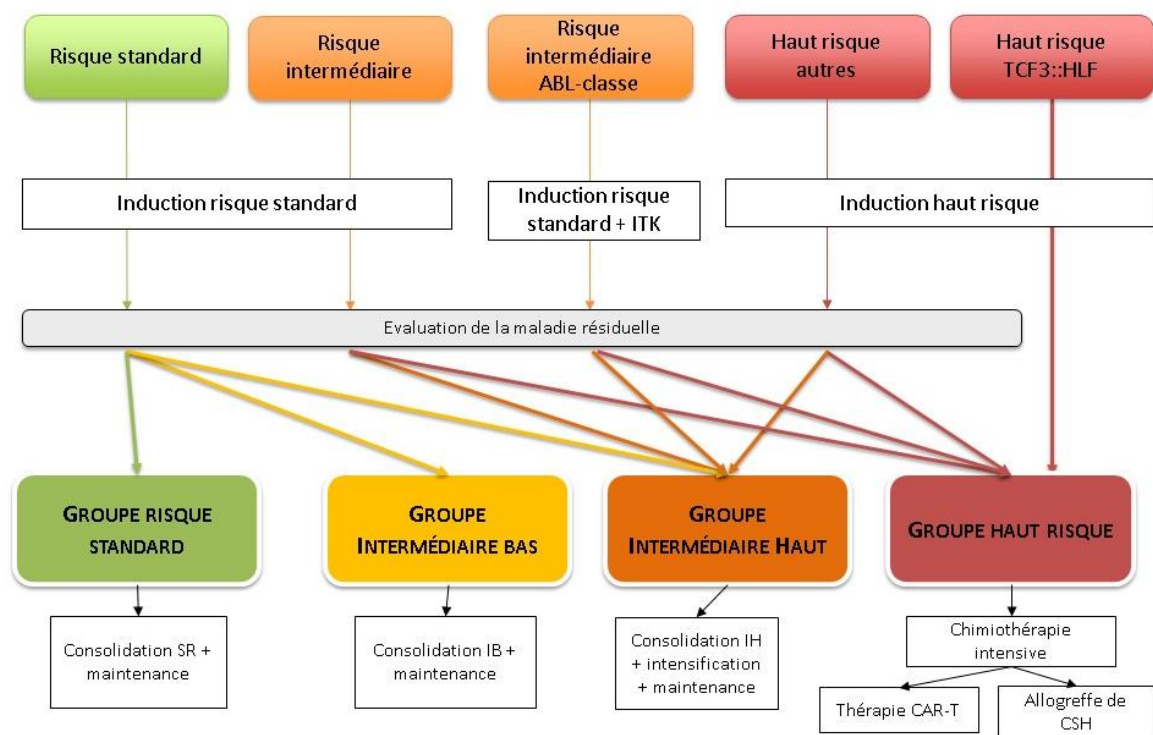


Figure 4 : Stratégie thérapeutique selon le protocole ALLTogether

Pour les **LAL adultes**, les protocoles thérapeutiques utilisés sont des versions récentes ou adaptées de l'étude multicentrique de l'intergroupe GRAALL (France, Belgique, Suisse) dont les travaux ont débuté en 2003. La version 2024 identifie 9 anomalies génétiques de haut risque, et sur le même principe que le protocole ALLTogether, décrit **plusieurs schémas thérapeutiques** en fonction de la présence de ces anomalies et de l'évolution de la MRD au cours du traitement. Les patients à risques intermédiaire et haut risque sont éligibles à l'allogreffe de CSH. Les LAL avec réarrangement *BCR::ABL1* sont traités selon un arbre décisionnel individualisé (GRAAPH) incluant les traitements par ITKs.

- **Lymphomes (LNH) agressifs**

La stratification pronostique des LNH agressifs repose sur le diagnostic initial nosologique :

**Pour les lymphomes B de haut grade (LHG)**, la cytogénétique occupe une place incontournable pour la caractérisation du diagnostic nosologique de l'entité. **Quatre entités diagnostiques sont ainsi définies grâce aux résultats de la cytogénétique** (par FISH sur coupes FFPE ou par caryotype standard + FISH métaphasique/interphasique +/- ACPA).

**Chaque entité est associée à un pronostic différent et à une prise en charge thérapeutique initiale distincte :**

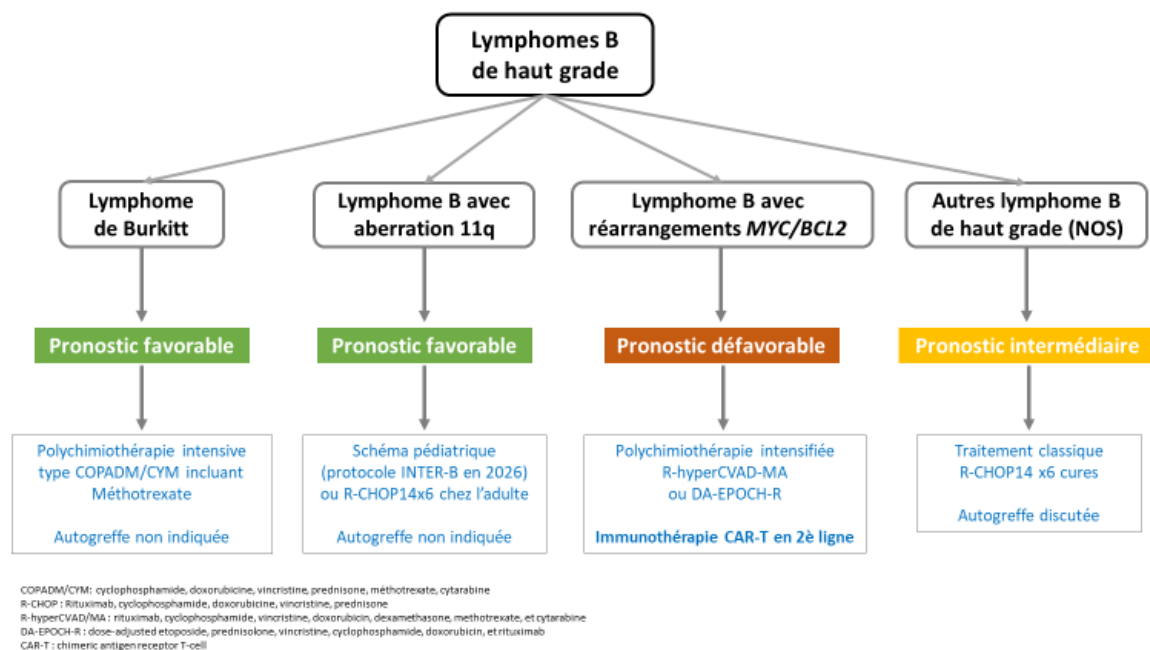
- **Lymphome de Burkitt**, caractérisé par un réarrangement *IG::MYC* associé à un caryotype/génome simple (3 anomalies maximum) par FISH. Chez l'adulte et pour tout cas non typique, les analyses FISH complémentaires (*BCL2*, *BCL6*) sont indispensables
- **Lymphome avec aberration 11q**, défini par la présence **isolée d'une aberration 11q**, dont le diagnostic est établi par ACPA ou par FISH (sonde spécifique disponible). Il est

important de souligner que ce diagnostic nécessite l'exclusion des réarrangements *MYC*, *BCL2*, *BCL6* et *IRF4*, associé à un cumul d'analyses de FISH supplémentaires

- Lymphome B (haut grade ou à grandes cellules) avec réarrangements *MYC* et *BCL2*, identifié par FISH exclusivement, dont les sondes actuelles disponibles ne permettent pas systématiquement de mettre en évidence les réarrangements cryptiques (faux négatifs en FISH)
- Lymphome B de haut grade (LHG), NOS (not otherwise specified), comportant toute autre type de situation après analyse cytogénétique. Ce groupe inclut les LHG avec réarrangement *MYC* isolé (non Burkitt) ou avec double réarrangement *MYC/BCL6*.

Les figures 5 et 6 décrivent l'impact pronostique et les éléments de prise en charge thérapeutique des LHG et LCM.

Figure 5 : Stratégie thérapeutique dans les LHG



Il est important de souligner que les lymphomes B de haut grade avec réarrangements *MYC/BCL2* sont le plus souvent accessibles pour une analyse cytogénétique (envahissement médullaire fréquent), facilitant le diagnostic de cette hémopathie de très mauvais pronostic.

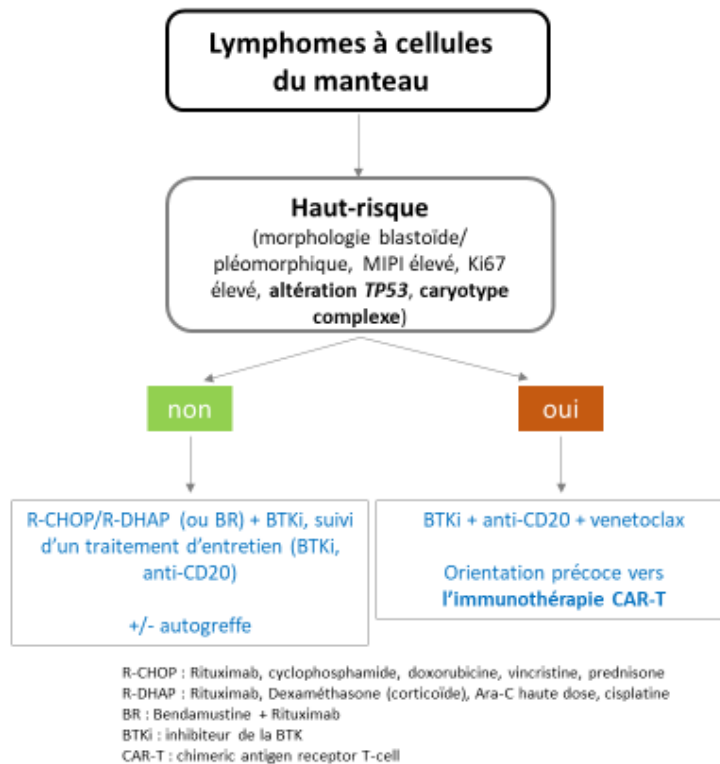
**Dans les lymphomes à cellules du manteau (LCM)**, le pronostic est significativement associé à la complexité du caryotype ou à la complexité du génome (par ACPA). La complexité du génome est désormais identifiée comme un élément de haut risque (*high-risk disease*) au diagnostic.

L'identification conjointe d'une altération de *TP53* et d'une délétion du locus *CDKN2A* au diagnostic est corrélée à une évolution défavorable et à une survie diminuée [7,103]

La prise en charge thérapeutique du LCM tend aujourd'hui à être stratifiée selon l'identification de marqueurs de haut-risque, incluant le score MIPI, les données morphologiques et les anomalies génétiques, en particulier le statut *TP53* (mutation et délétion) et la complexité génomique. Chez les patients de haut-risque, notamment ceux avec altération de *TP53*, la

chimio-immunothérapie intensive est de plus en plus abandonnée au profit de triples thérapies ciblées sans chimiothérapie et d'une intégration précoce des CAR-T, stratégies en cours de validation dans des essais prospectifs de référence [103,104]

*Figure 6 : Stratégie thérapeutique dans les LCM*



#### 4. Compareur(s) pronostique(s) de l'acte à évaluer dans l'indication revendiquée

##### 4.1. Quel est le ou l'association de tests pronostiques habituellement réalisé qui fait office de comparateur de référence du test pronostique à évaluer ?

Précisez le volume d'actes associés à chacun d'eux (en cas de combinaison) et leur statut de prise en charge par la collectivité (codes de nomenclature à préciser le cas échéant).

Précisez si le test à évaluer doit compléter ou remplacer le ou les tests habituellement mis en œuvre comme comparateur de référence.

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique. Les tests comparateurs de référence sont identiques.

**4.2. Des recommandations professionnelles (en priorité françaises ou européennes) ou une évaluation par une agence étrangère d'évaluation ont-elles validé le statut de comparateur pronostique de référence ?**

Si oui, veuillez transmettre le cas échéant les recommandations et/ou les rapports d'évaluation concernés (max 3 références en PDF).

OUI

NON

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

**4.3. Description technique du comparateur pronostique de référence**

Précisez notamment : ses étapes-clés de mise en œuvre ; la nécessité d'équipement spécifique (type, fabricants impliqués pour ceux distribués en France), d'une anesthésie, d'un guidage par imagerie, de gestes ou de prélèvements associés ; ...

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

**4.4. Quels sont les avantages/inconvénients du comparateur pronostique de référence ?**

Ciblez notamment les aspects pronostiques ; organisationnels ; sécuritaires ; professionnels ; ...

- Avantages :

- Inconvénients :

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

**5. Bénéfices attendus et critères de jugement de l'acte pronostique à évaluer**

### 5.1. Quels sont les bénéfices attendus pour le patient et le système de soins du test à évaluer ?

- Bénéfices sur la décision et la prise en charge médicale :
- Bénéfices cliniques sur le devenir du patient (morbi-mortalité) :
- Bénéfices organisationnels (accessibilité, acceptabilité, professionnels ...) :
- Bénéfices économiques :

Parmi ces bénéfices, quel est celui qui doit être considéré comme principal ?

- ▢ Bénéfices sur la décision et la prise en charge médicale
- ▢ Bénéfices cliniques sur le devenir du patient (morbi-mortalité)
- ▢ Bénéfices organisationnels (accessibilité, acceptabilité, professionnels ...)
- ▢ Bénéfices économiques Justifiez.

Transmettez les principales publications ciblant ce bénéfice et impliquant l'acte à évaluer et en priorité le comparateur de référence (méta-analyse, essais cliniques, ...) (max 3 références en PDF).

#### - Bénéfices sur la décision et la prise en charge médicale : ce sont les bénéfices principaux

Compte-tenu des classifications génétiques détaillées **des LA de l'enfant et de l'adulte**, la caractérisation génétique précise des LA permet de proposer aux patients le traitement le plus adapté à leur pathologie et au risque pronostique associé. La méconnaissance de ces anomalies laisse courir le risque de surtraiter des patients dont les caractéristiques de la LA permettent de prédire une bonne réponse aux chimiothérapies, et donc d'entraîner des toxicités aiguës ou chroniques inutiles, et à l'inverse, de sous-traiter des catégories de LA identifiées comme réfractaires aux traitements et/ou susceptibles de rechuter précocement.

Aujourd'hui tous les protocoles thérapeutiques validés ou en cours des LA de l'adulte et de l'enfant reposent sur les classifications diagnostiques et/ou pronostiques de ces pathologies basées sur la présence des anomalies oncogénétiques acquises dans les cellules leucémiques.

En outre, la mise en évidence de certaines anomalies génétiques ouvre la possibilité de proposer aux patients l'utilisation de thérapies ciblées, dont le but est une meilleure efficacité couplée à une moindre toxicité par rapport aux chimiothérapies classiques. Ces thérapies peuvent être proposées d'emblée en complément de la chimiothérapie. C'est le cas des inhibiteurs de FLT3 qui sont désormais inclus dans le traitement de référence des LAM avec duplication du gène *FLT3*, en association à la chimiothérapie d'induction et/ou d'entretien. C'est aussi le cas des ITKs associés aux chimiothérapies des LA avec fusion génique *BCR::ABL1* ou autre réarrangement « ABL-classe ».

D'autres molécules sont actuellement en cours d'évaluation. Les inhibiteurs de ménine font partie du protocole Camelot-2 (NCT06852222) de traitement des LAM présentant un réarrangement du gène *KMT2A* et représentent un espoir pour le traitement de ce type de LAM associé à un risque particulièrement important de rechute [105,106].

**Dans le MM**, la mise en évidence d'anomalies cytogénomiques de type variations structurales (SVs) et variations du nombre de copies (CNVs) présentant un impact pronostique et théranostique est également devenue un enjeu majeur dans la prise en charge.

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 translocation chromosomique t(4;14), le gain chromosomique 1q, la délétion chromosomique 1p et la délétion du locus *TP53*.

Ces anomalies cytogénétiques font partie des critères de définition des MM à haut risque selon l'IMWG 2025 et incluent, outre les anomalies classantes, d'autres altérations associées à un pronostic péjoratif telles que le chromoanagenesis, les réarrangements de *MYC* ou certains sous-types de la translocation t(4;14). Le modèle IRMMa [39] incluant 12 critères génétiques prévoit, de manière plus précise que les scores utilisés jusque-là, les probabilités de survie et de survie sans rechute de chacun des groupes, et identifie de manière plus juste les patients à haut risque qui bénéficieront d'une intensification thérapeutique, incluant une polychimiothérapie associée à une autogreffe systématique, et au contraire, ceux chez qui le faible risque impose une désescalade thérapeutique.

L'identification de ces marqueurs doit être réalisée dans des délais compatibles avec la décision thérapeutique, ce que permet la COG. 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, qui entrent également dans ces classifications.

### **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 [7]. 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). Cette discrimination est essentielle, les études récentes ayant démontré l'intérêt d'une intensification thérapeutique sur la survie de certains LBDGC, comme les double hit *MYC/BCL2*, associés à un pronostic très défavorable. Il existe différents sous-groupes de LNH B agressifs, de pronostic très varié, que la COG identifie d'emblée en une seule approche. L'impact pronostique des caryotypes complexes (ou génomes par ACPA) est démontré dans les lymphomes à cellules du manteau (LCM) [7] ; plusieurs études ont démontré l'apport de la COG sur la précision du pronostic cytogénétique des LCM en échec de caryotype (observé dans 10 à 35% des cas), la COG ayant systématiquement permis de préciser le niveau de complexité du génome dans tous les cas [21,22,60]

### **- Bénéfices cliniques sur le devenir du patient :**

Pour les **LAM** de l'adulte, la disparité de la survie en fonction de l'âge s'explique en partie par l'utilisation de thérapeutiques intensives comme la chimiothérapie intensive ou l'allogreffe de CSH chez les sujets les plus jeunes. En effet, ce sont souvent ces traitements intensifs qui permettent d'obtenir la RC. Or ces traitements s'accompagnent d'une forte toxicité induite qui rend les sujets plus âgés et plus fragiles inéligibles. L'apparition de nouvelles molécules thérapeutiques ciblées permet d'envisager une moindre toxicité induite par les traitements et à terme une amélioration du pronostic pour ces patients fragiles. C'est pourquoi il est essentiel, pour toutes les catégories d'âge, d'identifier de manière la plus complète possible, toutes les anomalies génétiques présentes dans les cellules tumorales afin de pouvoir proposer les thérapeutiques ciblées émergentes et/ou déjà validées.

L'utilisation des inhibiteurs de *FLT3* est un exemple de thérapie ciblée utilisée dans la LAM qui a permis d'améliorer le pronostic des patients traités. Les études montrent en effet une diminution du risque de rechute lorsque ces inhibiteurs sont associés à une chimiothérapie

intensive en première ligne [107]. Utilisés également après l'allogreffe de CSH chez les patients greffés avec une maladie résiduelle positive, ils permettent d'augmenter les taux de survie sans récurrence [108]. Cela est vrai aussi pour des anomalies cytogénétiques plus rares comme dans les LAM porteuses de réarrangements *BCR::ABL1*, les données de la cohorte DATAML [109] montrent un bénéfice pronostique net associé à l'introduction d'un ITK, avec une survie globale à 2–3 ans estimée à ~50–60 % contre ~20–30 % en l'absence d'ITK (comparaisons historiques ou appariées). Parallèlement, dans les LAM avec réarrangement de *KMT2A*, l'étude AUGMENT-101 évaluant le revumenib [110] rapporte une activité clinique notable avec un taux de réponse globale (ORR) d'environ 64 %, un taux de RC/RCi d'environ 23 %, et une survie globale médiane proche de 8 mois, confirmant l'intérêt des approches ciblées dans ces sous-groupes génétiques à haut risque. À l'inverse de l'évolution habituellement défavorable des LAM en rechute/réfractaires, caractérisées par une survie globale médiane de l'ordre de 4 à 6 mois, les résultats de cette étude constituent un signal d'efficacité clinique tangible et positionnent ces thérapies ciblées comme un véritable pont vers l'allogreffe.

Les **LAL B** avec réarrangement ***BCR::ABL1* (LAL Ph+)** constituent une entité de mauvais pronostic en l'absence de thérapie ciblée. L'introduction des ITKs a modifié de façon majeure le pronostic de cette pathologie. Les stratégies thérapeutiques modernes associent ITK de 2e ou 3e génération et immunothérapie par blinatumomab. Dans les cohortes prospectives récentes, ces approches sont associées à une **survie globale à 3–5 ans de l'ordre de 80 à 90 %**, avec une **survie sans événement d'environ 75 à 80 %**. Les taux de réponse moléculaire profonde sont élevés, supérieurs à 80 % dans les séries contemporaines. Ces résultats sont rapportés dans les études D-ALBA et les cohortes ponatinib–blinatumomab de phase II [89,111].

Les LALB dites **ABL-like (ou Ph-like)** représentent un sous-groupe hétérogène, défini par un profil transcriptionnel proche des LAL Ph+ et par des anomalies activant des kinases (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R*) ou la voie JAK/STAT, sans réarrangement *BCR::ABL1*. Dans ce groupe, l'introduction d'un ITK ciblé sur l'anomalie kinase identifiée permet une amélioration des taux de réponse complète, de l'ordre de **90 à 95 %**, ainsi qu'une augmentation des réponses moléculaires profondes (MRD négative ~60 à 80 % selon les séries. Le taux de survie sans récurrence (EFS) à 5 ans des patients présentant des fusions *ABL2* et *PDGFRB* était donc très faible, s'établissant respectivement à 37,5 % et 51,2 %, tandis que les patients présentant des fusions *ABL1* et *CSF1R* ont obtenu de meilleurs résultats, avec un taux d'EFS à 5 ans de 68,6 % et 80,0 % respectivement [112]. Le bénéfice des ITKs dans les LAL ABL-like dépend strictement de l'identification précise de l'anomalie kinase.

D'après l'étude de Mounier et al. 2020 [91], publiée sur le site de l'InCa, « ces progrès dans la classification et le traitement des LAM ont certainement contribué à réduire la mortalité dès la première année de suivi entre 1990 et 2015 et de prolonger l'espérance de vie au cours des cinq premières années ».

**Dans le MM**, d'autres anomalies que celles décrites dans l'IWGM, 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 [19] non appréhendées par le caryotype. 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.

Dans les **LNH**, l'identification des formes agressives dès le diagnostic est indispensable afin de proposer d'emblée une thérapie intensifiée dans les formes connues pour résister ou

rechuter précocement. Ainsi, dans les formes double hit MYC/BCL2, par exemple l'utilisation de protocoles intensifiés type DA-EPOCH-R permet d'augmenter très nettement la survie globale à 75% [113] versus 47% avant intensification.

#### - Bénéfices organisationnels :

Les études de faisabilité montrent que l'introduction de la **COG ne modifie pas l'organisation des laboratoires de cytogénétique** en phase pré-analytique.

- Intégration et mise en œuvre de la COG dans les laboratoires français de cytogénétique déjà en cours, facilitée et guidée par le réseau FrOGG
- Accessibilité de la technologie à tous les laboratoires français de cytogénétique, le débit de cette analyse étant adaptable avec une activité « modeste » ou moyenne
- Redéploiement du personnel technique vers la COG, en remplacement des activités techniques de caryotype, FISH ou ACPA.

De manière générale, la COG permet une **simplification de la stratégie diagnostique cytogénétique et une réduction du délai de rendu** des résultats dans certains cas (processus diagnostique actuel en plusieurs étapes).

Concernant les LAL, la COG a permis de rationaliser le flux de travail pour l'identification du groupe pronostique des patients, en particulier dans les LAL-B avec une économie majeure d'analyses FISH (entre 4 et 9 sondes sont parfois nécessaires pour identifier le risque pronostique d'une LAL-B), la COG permettant en un temps une visualisation immédiate de l'anomalie ou du profil cytogénétique pronostique

Concernant le **MM**, en particulier, la COG peut permettre d'optimiser le parcours et le flux de travail :

- Un tri CD138 positif est réalisé à partir d'un unique prélèvement médullaire (ou sanguin en cas de leucémie à plasmocytes) comme c'est le cas pour les techniques actuelles
- L'ADN de très haut poids moléculaire (THPM) est extrait à partir de la fraction tumorale.
- Contrairement aux techniques de référence, 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 [19]
- 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), ce qui n'est actuellement pas possible avec les préparations cytogénétiques réalisées pour la FISH.

Pour les **LNH agressifs**, 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, la COG peut être réalisée à partir de biopsies congelées, conservées dans les services d'anatomopathologie, alors que le caryotype nécessite des cellules vivantes issues de tissus frais acheminés rapidement après prélèvement au laboratoire de cytogénétique.

En outre, dans cette indication également, 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**

optimise 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.

## 5.2. Quelles sont les performances du test associées à la prédiction de l'évènement clinique d'intérêt ?

### 5.2.1. Concernant les performances du test à évaluer :

- Validation externe dans une cohorte indépendante de patients correspondant à la population ciblée : discrimination (sensibilité, spécificité, c-index), valeurs prédictives si le test est isolé ou calibration du

modèle si le test à évaluer est intégré dans un modèle de prédiction (probabilités prédites/observées par catégorie de risque).

- Valeurs cibles attendues.

Transmettez les méta-analyses ou les essais principaux publiés impliquant ce domaine d'évaluation, et le test à évaluer (max 3 références en PDF).

### 5.2.2. Concernant l'amélioration des performances par rapport au comparateur de référence :

- De discrimination (c-index), valeurs prédictives si le test est isolé ou calibration du modèle de prédiction, reclassification du risque (NRI, IDI), production d'une courbe d'analyse décisionnelle (entre les stratégies)

- Valeurs cibles attendues

Transmettez les méta-analyses ou les essais principaux publiés impliquant ce domaine d'évaluation, et le comparateur de référence (max 3 références en PDF).

## 5.2.1 Performances de la COG

### Leucémies aiguës

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.

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** [11,12,14,48,55–59]. 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.

Les évaluations multicentriques [12,48,76]) 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'examens (moins de FISH, moins de PCR de fusions)

La COG permet de passer d'un modèle cumulatif d'examens 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 (NGS), 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 [77], chromoplexies [75] amplification en tandem liées à la résistance thérapeutique [55]. 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.

## Myélome multiple

Capacité de la COG à couvrir l'ensemble des critères actuels IMWG 2025 [36] définissant le risque de la maladie :

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. La recherche de variants du locus TP53, dont le statut mutationnel est indispensable pour la stratification pronostique du risque selon l'IMWG 2025, peut être réalisée en parallèle sur le même ADN tumoral (extrait pour la COG) par NGS ciblé [18,20,79,114].

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

- différents types de gain 1q par exemple [41]
- ou variants des points de cassure de la t(4;14) [40]

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

Capacité de la COG à détecter l'ensemble des anomalies cytogénomiques définissant les 12 catégories de l'IRMMa, score pronostique individualisé dont la supériorité par rapport à d'autres modèles pronostique a été validée sur 256 patients inclus dans un essai clinique GMMG-HD6 [39]. La COG identifie et caractérise deux apports essentiels de cette classification à savoir l'intégration des phénomènes de chromoanagénèse ainsi que les réarrangements complexes de *MYC*.

### 5.2.2 Supériorité de la COG

#### Leucémies aiguës

Un grand nombre d'anomalies génétiques des LA est accessible à l'étude cytogénétique classique et c'est pourquoi l'analyse cytogénétique reste un examen de première intention dans le diagnostic de ces pathologies. Cependant un certain nombre d'entre elles sont des anomalies cryptiques au caryotype, appréhendables uniquement par les analyses de FISH dont le nombre réalisable en pratique de routine est limité. C'est pourquoi la COG qui permet une analyse

globale et résolutive du génome en un seul examen est un progrès important.

Les études récentes montrent que l'utilisation de la COG permet de rectifier la classification pronostique des patients atteints de LA par rapport au diagnostic cytogénétique classique réalisé par le caryotype et la FISH et/ou l'ACPA, en mettant en évidence des anomalies génétiques non vues par les autres techniques.

- 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*...) [11,56,72,73]
- des réarrangements chromosomiques complexes : chromothripsis et chromoanagenesis [77]
- des anomalies localisées dans des régions répétées ou GC-riches, insuffisamment couvertes par le NGS ou la FISH [75,76]

- Impact pronostique et thérapeutique majeur :

Ces anomalies additionnelles conduisent à une **reclassification selon ELN dans 14–25 %** des LAM [11,14,48,56,57,115], 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* [17,72,73] .

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

- LAM dites « APL-like » (promyélocytaire-like) sans fusion PML::RARA : la COG permet la mise en évidence de fusions RAR alternatives [16,70,116] , ne répondant pas au traitement classique des LAM APL par combinaison de l'ATRA et de l'ATO, et imposant impérativement une prise en charge thérapeutique alternative
- Découverte de réseaux de chromoplexies guidant le traitement et la surveillance[16,77]
- LAM avec remaniements complexes de *KMT2A*, ouvrant l'accès à des thérapies ciblées [17,72]
- Evénements cryptiques révélant soit des anomalies de bon pronostic pouvant conduire à une désescalade thérapeutique [70,71,117] soit des anomalies de mauvais pronostic, expliquant des résistances thérapeutiques [15,78]

De manière générale, la COG est beaucoup plus performante que les techniques de référence dans les LAL que sont le caryotype et la FISH. En pratique, grâce à sa résolution importante, elle permet également l'identification de sous-groupes à haut risque tels que le groupe *IKZF1* plus, associé à la présence de délétions géniques situées sous le seuil de détection de la FISH [12] et classiquement abordées par des techniques de biologie moléculaire complémentaires, 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 [66]

## Myélome multiple

- **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 NGS du génome entier (WGS) dans les études de Maura [39], Maclachlan [37] ou Rustad [43] ont permis la construction du 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 [39]. 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 [19,20,118]. 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.

## Lymphomes

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. 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[6,7].

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 et *de facto* pour 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.

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

- L'étude de Neveling et al. [67] 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. ([75]) 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. [60] 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. [61] 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. [119] ont montré l'intérêt de la COG pour identifier des LCM 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 [21]. 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
- Une étude prospective conduite sur 105 cas de lymphomes (B et T) a confirmé la faisabilité de la COG sur tissu (frais ou congelé) en routine diagnostique et a permis de confirmer les nombreux avantages de la COG [22]:
  - son taux de concordance avec la cytogénétique classique, excellent (91%)
  - sa capacité unique de détecter des anomalies additionnelles, en comparaison de la CC
  - sa performance pour la détection d'anomalies classantes diagnostiques, supérieure à celles du caryotype ou de la FISH
  - sa supériorité pour l'identification des anomalies fines (cryptiques), comparé à la technique de référence (FISH)
  - sa précision diagnostique ou pronostique dans 13% des cas, alors que les analyses de CC étaient en défaut
  - sa facilité d'intégration dans le dialogue pluridisciplinaire diagnostique (intégration dans la RCP lymphomes), en particulier sa complémentarité avec les données de biologie moléculaire (clonalité, NGS)

**Pour l'ensemble des HMA, les études publiées montrent que les informations cytogénétiques 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.**

**5.3. Un lien a-t-il été établi dans l'indication revendiquée entre l'utilisation du test à évaluer et l'amélioration de l'état de santé des sujets testés ou de la prise en charge du patient (morbi-mortalité, « utilité clinique » du test) ?**

Justifiez votre réponse en précisant notamment les critères cliniques à prendre en compte.

Transmettez le cas échéant les méta-analyses, études idéalement comparatives voire modélisations publiées s'y rapportant (max 3 références en PDF).

Ce chapitre est décrit dans la partie DIAGNOSTIQUE

## **6. Risques potentiels de l'acte pronostique à évaluer**

**6.1. L'acte pronostique à évaluer est-il associé à des effets indésirables dans l'indication revendiquée ?**

Si oui, détaillez le cas échéant la nature, fréquence et gravité des principaux effets indésirables connus.

- OUI
- NON

**Non applicable**

**6.2. L'acte pronostique à évaluer a-t-il fait l'objet d'un registre de sécurité ?**

Si oui, transmettez le cas échéant les publications concernées ou à défaut les études observationnelles disponibles (max 3 références en PDF).

- OUI
- NON

**Non applicable**

**6.3. En termes d'effets indésirables, quels sont les atouts/inconvénients du test à évaluer par rapport au comparateur de référence ?**

Justifiez votre réponse.

- Atouts :
- Inconvénients :

Ce Chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

**6.4. Quel est le critère principal à évaluer pour comparer les risques de l'acte pronostique à évaluer à ceux du comparateur de référence ?**

Justifiez votre réponse.

Transmettez les publications comparatives concernées (max 3 références en PDF).

**Non applicable**

## 7. Patients & usagers concernés par l'acte à évaluer

### 7.1. Existe-t-il des Associations agréées de patients/usagers concernées par l'évaluation demandée ?

Si oui, veuillez nommer le cas échéant ces associations.

OUI

NON

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

### 7.2. L'acte pronostique à évaluer est-il associé à des « enjeux patients » particuliers ?

Si oui, veuillez détailler ces enjeux (éthiques, sociétaux, PREMs, PROMs).

OUI

NON

## 8. Données de pratique

### 8.1. L'acte pronostique à évaluer a-t-il fait l'objet d'enquêtes de pratique en France ?

Si oui, transmettez le cas échéant les publications concernées (max 3 références en PDF).

OUI

NON

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

### 8.2. Depuis quand l'acte à évaluer est-il réalisé en France ?

Justifiez votre réponse.

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

### 8.3. Volume d'actes du test pronostique à évaluer actuellement réalisés en France dans l'indication revendiquée et nombre de centres impliqués :

- Volume d'actes actuellement réalisés :

- Nombre de centres impliqués :

- Sources de données :

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

### 8.4. Volume d'actes du test pronostique à évaluer à prévoir dans l'indication revendiquée en cas de remboursement par la collectivité décidée à l'issue de l'évaluation de la HAS

- Volume d'actes à prévoir :

- Justifications de l'estimation réalisée :

Ce chapitre est décrit dans la partie diagnostique.

## Abbreviations :

ACLF	Association des Cytogénéticiens de Langue Française
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puces à ADN
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
APL	Acute Promyelocytic Leukemia
CAR-T	Chimeric Antigenic Receptor - T
CNV	Copy Number Variation
COG	Cartographie Optique du Génome
CQ	Contrôle Qualité
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
ELN	European LeukemiaNet
FISH	Fluorescence in Situ Hybridization
FrOGG	French speaking group for OGM from GFCH
GFCH	Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique
HMA	Hémopathie Maligne Agressive
ICOM	International Consortium for Optical Genome Mapping
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
IGOGM	International Group of OGM users
IMWG	International Myeloma Working Group
ISCN	International System for Human Cytogenomic Nomenclature
ITD	Internal Tandem Duplication, ou duplication interne en tandem
ITK	Inhibiteurs de Tyrosine Kinases
LA	Leucémie Aiguë
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë Myéloblastique
LB	Lymphome de Burkitt
LBDGC	Lymphomes B diffus à grandes cellules
LCM	Lymphome à cellules du manteau
LHG	Lymphome de haut grade
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
LOH	Loss of Heterozygosity
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MM	Myélome Multiple
MPAL	Leucémie aiguë de lignée ambiguë ou mixte
MRD	Measurable residual disease
NGS	Next Generation Sequencing ou séquençage à haut débit
OGM	Optical Genome Mapping ou COG
PCR	Polymerase Chain Reaction
RC	Rémission Complète
RT	Reverse transcription
SNV	Single Nucleotide Variation
SV	Structural Variation
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
WHO	World Health Organization
WHO-HAEM5	Classification des hémopathies par l'OMS version 5

## Bibliographie :

1. De Vlieghe, E.; Nollet, F.; Devos, H.; Cauwelier, B. Successful Optical Genome Mapping from 500 000 Cells: A Low-Input UHMW DNA Extraction Approach. *MethodsX* **2025**, *15*, 103742, doi:10.1016/j.mex.2025.103742.
2. ISCN 2024 - An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024). *Cytogenet Genome Res* **2024**, *164*, 1–224, doi:10.1159/000538512.
3. Bidet, A.; Quessada, J.; Cucchini, W.; Decamp, M.; Lafage-Pochitaloff, M.; Luquet, I.; Lefebvre, C.; Tueur, G.; Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH) 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* **2023**, *71*, 103421, doi:10.1016/j.retram.2023.103421.
4. Daudignon, A.; Cucchini, W.; Bracquemart, C.; Godon, C.; Quilichini, B.; Penther, D. Cytogenetics in the Management of Multiple Myeloma: The Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr Res Transl Med* **2023**, *71*, 103427, doi:10.1016/j.retram.2023.103427.
5. De Bie, J.; Quessada, J.; Tueur, G.; Lefebvre, C.; Luquet, I.; Toujani, S.; Cucchini, W.; Lafage-Pochitaloff, M.; Michaux, L. 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* **2023**, *71*, 103431, doi:10.1016/j.retram.2023.103431.
6. Gaillard, J.-B.; Chapiro, E.; Daudignon, A.; Nadal, N.; Penther, D.; Chauzeix, J.; Nguyen-Khac, F.; Veronese, L.; Lefebvre, C. 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* **2023**, *71*, 103428, doi:10.1016/j.retram.2023.103428.
7. Lefebvre, C.; Veronese, L.; Nadal, N.; Gaillard, J.-B.; Penther, D.; Daudignon, A.; Chauzeix, J.; Nguyen-Khac, F.; Chapiro, E. Cytogenetics in the Management of Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr Res Transl Med* **2023**, *71*, 103425, doi:10.1016/j.retram.2023.103425.
8. Lestringant, V.; Guermouche-Flament, H.; Jimenez-Pocquet, M.; Gaillard, J.-B.; Penther, D. Cytogenetics in the Management of Hematological Malignancies: An Overview of Alternative Technologies for Cytogenetic Characterization. *Curr Res Transl Med* **2024**, *72*, 103440, doi:10.1016/j.retram.2024.103440.
9. Tueur, G.; Quessada, J.; De Bie, J.; Cucchini, W.; Toujani, S.; Lefebvre, C.; Luquet, I.; Michaux, L.; Lafage-Pochitaloff, M. Cytogenetics in the Management of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr Res Transl Med* **2023**, *71*, 103434, doi:10.1016/j.retram.2023.103434.
10. Guerineau H En Préparation 2026.
11. Balducci, E.; Kaltenbach, S.; Villarese, P.; Duroyon, E.; Zalmi, L.; Friedrich, C.; Suarez, F.; Marçais, A.; Bouscary, D.; Decroocq, J.; et al. Optical Genome Mapping Refines Cytogenetic Diagnostics, Prognostic Stratification and Provides New Molecular Insights in Adult MDS/AML Patients. *Blood Cancer J* **2022**, *12*, 126, doi:10.1038/s41408-022-00718-1.
12. Soler, G.; Ouedraogo, Z.G.; Goumy, C.; Lebecque, B.; Aspas Requena, G.; Ravinet, A.; Kanold, J.; Véronèse, L.; Tchirkov, A. Optical Genome Mapping in Routine Cytogenetic Diagnosis of Acute Leukemia. *Cancers (Basel)* **2023**, *15*, 2131, doi:10.3390/cancers15072131.
13. Lestringant, V.; Duployez, N.; Penther, D.; Luquet, I.; Derrieux, C.; Lutun, A.; Preudhomme, C.; West, M.; Ouled-Haddou, H.; Devoldere, C.; et al. Optical Genome Mapping, a Promising Alternative to Gold Standard Cytogenetic Approaches in a Series

- of Acute Lymphoblastic Leukemias. *Genes Chromosomes Cancer* **2021**, *60*, 657–667, doi:10.1002/gcc.22971.
14. Bidet, A.; Laharanne, E.; Dos Santos, M.; De Grande, A.-C.; Leguay, T.; Pigneux, A.; Frison, E.; Achard, S.; Dupont-Moufakkir, S.; Klein, E.; et al. Optical Genome Mapping Detects Cryptic High-Risk and Targetable Abnormalities in Adult AML. *Br J Haematol* **2026**, *208*, 1232–1239, doi:10.1111/bjh.70349.
  15. Assaf, N.; Alawieh, S.; Hammoud, R.; Daudignon, A.; Luquet, I.; Lambert, J.; Terré, C. Rare Case of PLAG1::RUNX1 Fusion Mimicking Classical t(8;21): The Value of Optical Genome Mapping in Acute Myeloid Leukemia. *Mol Cytogenet* **2025**, *18*, 29, doi:10.1186/s13039-025-00733-4.
  16. Bidet, A.; Klein, E. Chromoplexy and FNDC3B::RARB Fusion: Deciphering a Rare Case of PML::RARA-Negative APL. *Blood* **2025**, *145*, 1588, doi:10.1182/blood.2024027991.
  17. Klos, C.; Roynard, P.; Berthon, C.; Soenen, V.; Marceau, A.; Fournier, E.; Fenwarth, L.; Daudignon, A.; Roche, C.; Guermouche, H. Unravelling a KMT2A::ARHGEF12 Fusion within Chromoanagenesis in Acute Myeloid Leukemia Using Optical Genome Mapping. *Ann Hematol* **2024**, *103*, 4793–4795, doi:10.1007/s00277-024-05948-w.
  18. Giguère, A.; Raymond-Bouchard, I.; Collin, V.; Claveau, J.-S.; Hébert, J.; LeBlanc, R. Optical Genome Mapping Reveals the Complex Genetic Landscape of Myeloma. *Cancers (Basel)* **2023**, *15*, 4687, doi:10.3390/cancers15194687.
  19. Guermouche, H.; Roynard, P.; Penther, D.; Daudignon, A. Chromoanagenesis in Multiple Myeloma: A Comprehensive Overview. *Methods Mol Biol* **2025**, *2968*, 343–360, doi:10.1007/978-1-0716-4750-9\_20.
  20. Guermouche, H.; Roynard, P.; Servoli, F.; Lestringant, V.; Quilichini, B.; Terré, C.; Defasque, S.; Roche-Lestienne, C.; Penther, D.; Daudignon, A. Deciphering Genomic Complexity of Multiple Myeloma Using Optimized Optical Genome Mapping. *J Mol Diagn* **2025**, *27*, 306–322, doi:10.1016/j.jmoldx.2025.01.003.
  21. Verhasselt, A.; Ameye, G.; Vanhevel, J.; Tousseyn, T.; Vets, J.; Hauben, E.; Meeus, P.; Bempt, M.V.; Debackere, K.; Forsyth, R.A.; et al. Optical Genome Mapping Is a Powerful Diagnostic Tool in Non-Hodgkin Lymphoma. *Mod Pathol* **2026**, *39*, 100951, doi:10.1016/j.modpat.2025.100951.
  22. Fall C; Daudignon A; Valmary-Degano S; Mondet J; Bussot L; Molina L; Chevalier S; Bonneville E; Aubert P; Tondeur S; et al. Optical Genome Mapping Improves Detection and Characterization of Cytogenetic Abnormalities in Non-Hodgkin Lymphomas. *en soumission*.
  23. Chevalier, S.; Legrand, C. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with MEF2D::BCL9 Rearrangement Mimicking a Burkitt Lymphoma. *Blood* **2024**, *144*, 2067, doi:10.1182/blood.2024026200.
  24. Podvin, B.; Roynard, P.; Boudry, A.; Guermouche, H.; Daudignon, A.; Terriou, L.; Bouabdelli, W.; Salameh, M.; Grardel, N.; Duployez, N.; et al. Whole-Genome Optical Mapping to Elucidate Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Gene Fusions. *Leuk Res* **2022**, *123*, 106972, doi:10.1016/j.leukres.2022.106972.
  25. Vanhevel, J.; Rack, K.; Ameye, G.; Mokrani, H.; De Bie, J.; Michaux, L.; Dewaele, B. The Use of Optical Genome Mapping for the Detection of Tyrosine Kinase Gene Fusions in Myeloid/Lymphoid Neoplasms. *J Cell Mol Med* **2025**, *29*, e70640, doi:10.1111/jcmm.70640.
  26. 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.; et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* **2022**, *36*, 1720–1748, doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
  27. 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.; et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating Morphologic, Clinical, and Genomic Data. *Blood* **2022**, *140*, 1200–1228, doi:10.1182/blood.2022015850.
  28. 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.; et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 Recommendations from an International Expert Panel on Behalf of the ELN. *Blood* **2022**, *140*, 1345–1377, doi:10.1182/blood.2022016867.
29. Khoury, J.D.; Solary, E.; Abla, O.; Akkari, Y.; Alaggio, R.; Apperley, J.F.; Bejar, R.; Berti, E.; Busque, L.; Chan, J.K.C.; et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* **2022**, *36*, 1703–1719, doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
  30. 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) Cancer Incidence in France over the 1980-2012 Period: Hematological Malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique* **2016**, *64*, 103–112, doi:10.1016/j.respe.2015.12.017.
  31. Umeda, M.; Ma, J.; Westover, T.; Ni, Y.; Song, G.; Maciaszek, J.L.; Rusch, M.; Rahbarinia, D.; Foy, S.; Huang, B.J.; et al. A New Genomic Framework to Categorize Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Nat Genet* **2024**, *56*, 281–293, doi:10.1038/s41588-023-01640-3.
  32. Duffield, A.S.; Mullighan, C.G.; Borowitz, M.J. International Consensus Classification of Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Virchows Arch* **2023**, *482*, 11–26, doi:10.1007/s00428-022-03448-8.
  33. Pölönen, P.; Di Giacomo, D.; Seffernick, A.E.; Elsayed, A.; Kimura, S.; Benini, F.; Montefiori, L.E.; Wood, B.L.; Xu, J.; Chen, C.; et al. The Genomic Basis of Childhood T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Nature* **2024**, *632*, 1082–1091, doi:10.1038/s41586-024-07807-0.
  34. Chalopin Thomas Diagnostic et prise en charge du myélome multiple Available online: <https://www.em-consulte.com/article/1628693/diagnostic-et-prise-en-charge-du-myelome-multiple> (accessed on 27 February 2026).
  35. 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.; et al. European Myeloma Network Recommendations on Tools for the Diagnosis and Monitoring of Multiple Myeloma: What to Use and When. *Haematologica* **2018**, *103*, 1772–1784, doi:10.3324/haematol.2018.189159.
  36. 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.; et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* **2025**, *43*, 2739–2751, doi:10.1200/JCO-24-01893.
  37. Maclachlan, K.H.; Tan, C.R.; Shekarkhand, T.; Rueda, C.; Derkach, A.; Hashmi, H.; Hassoun, H.; Shah, U.A.; Hultcrantz, M.; Lesokhin, A.M.; et al. IMS-IMWG 2025 Consensus Genomic Staging Predicts Outcomes with Daratumumab-Based Quadruplet Regimens for NDMM. *Blood Adv* **2026**, *10*, 2616–2625, doi:10.1182/bloodadvances.2025018537.
  38. Schavgoulidze, A.; Perrot, A.; Leleu, X.; Cazaubiel, T.; Chretien, M.-L.; Feugier, P.; Belhadj, K.; Manier, S.; Roussel, M.; Brechignac, S.; et al. High-Risk Genomic Consensus Validation for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Using next-Generation Sequencing. *Blood* **2026**, *147*, 266–275, doi:10.1182/blood.2025029999.
  39. Maura, F.; Rajanna, A.R.; Ziccheddu, B.; Poos, A.M.; Derkach, A.; Maclachlan, K.; Durante, M.; Diamond, B.; Papadimitriou, M.; Davies, F.; et al. Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* **2024**, *42*, 1229–1240, doi:10.1200/JCO.23.01277.
  40. Stong, N.; Ortiz-Estévez, M.; Towfic, F.; Samur, M.; Agarwal, A.; Corre, J.; Flynt, E.; Munshi, N.; Avet-Loiseau, H.; Thakurta, A. The Location of the t(4;14) Translocation Breakpoint within the NSD2 Gene Identifies a Subset of Patients with High-Risk NDMM. *Blood* **2023**, *141*, 1574–1583, doi:10.1182/blood.2022016212.
  41. Boyle, E.M.; Blaney, P.; Stoeckle, J.H.; Wang, Y.; Ghamlouch, H.; Gagler, D.; Braunstein,

- M.; Williams, L.; Tenenbaum, A.; Siegel, A.; et al. Multiomic Mapping of Acquired Chromosome 1 Copy-Number and Structural Variants to Identify Therapeutic Vulnerabilities in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* **2023**, *29*, 3901–3913, doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3209.
42. Perrot, A.; Lauwers-Cances, V.; Tournay, E.; Hulin, C.; Chretien, M.-L.; Royer, B.; Dib, M.; Decaux, O.; Jaccard, A.; Belhadj, K.; et al. Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* **2019**, *37*, 1657–1665, doi:10.1200/JCO.18.00776.
  43. Rustad, E.H.; Yellapantula, V.; Leongamornlert, D.; Bolli, N.; Ledergor, G.; Nadeu, F.; Angelopoulos, N.; Dawson, K.J.; Mitchell, T.J.; Osborne, R.J.; et al. Timing the Initiation of Multiple Myeloma. *Nat Commun* **2020**, *11*, 1917, doi:10.1038/s41467-020-15740-9.
  44. Cristóbal-Vargas, S.; Cuadrado, M.; Gutiérrez, N.C. MYC Alterations in Multiple Myeloma: Genetic Insights and Prognostic Impact. *Neoplasia* **2025**, *66*, 101177, doi:10.1016/j.neo.2025.101177.
  45. Le Guyader S; Defossez G; Dantony E; Mounier M; Cornet E; Uhry Z 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 France* **2019**, *2*, 169.
  46. Thandra, K.C.; Barsouk, A.; Saginala, K.; Padala, S.A.; Barsouk, A.; Rawla, P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)* **2021**, *9*, 5, doi:10.3390/medsci9010005.
  47. Al-Hamadani, M.; Habermann, T.M.; Cerhan, J.R.; Macon, W.R.; Maurer, M.J.; Go, R.S. 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* **2015**, *90*, 790–795, doi:10.1002/ajh.24086.
  48. Levy, B.; Baughn, L.B.; Akkari, Y.; Chartrand, S.; LaBarge, B.; Claxton, D.; Lennon, P.A.; Cujar, C.; Kolhe, R.; Kroeger, K.; et al. Optical Genome Mapping in Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Evaluation. *Blood Adv* **2023**, *7*, 1297–1307, doi:10.1182/bloodadvances.2022007583.
  49. Rack, K.; De Bie, J.; Ameye, G.; Gielen, O.; Demeyer, S.; Cools, J.; De Keersmaecker, K.; Vermeesch, J.R.; Maertens, J.; Segers, H.; et al. Optimizing the Diagnostic Workflow for Acute Lymphoblastic Leukemia by Optical Genome Mapping. *Am J Hematol* **2022**, *97*, 548–561, doi:10.1002/ajh.26487.
  50. Bađurová, K.; Kapustová, V.; Kotulová, J.; Brinsa, V.; Piherová, L.; Janoušek, V.; Pohludka, M.; Richtář, M.; Jelínek, T.; Hájek, R.; et al. The Evolving Role of Genomic Technologies in Multiple Myeloma: Implications for Diagnosis, Risk Stratification and Resistance. *Mol Diagn Ther* **2026**, doi:10.1007/s40291-026-00836-7.
  51. Nguyen-Khac, F.; Bidet, A.; Chapiro, E.; Lefebvre, C.; Michaux, L.; Troadec, M.-B. Cytogenetics in the Management of Hematological Malignancies: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. *Curr Res Transl Med* **2023**, *71*, 103411, doi:10.1016/j.retram.2023.103411.
  52. Kanagal-Shamanna, R.; Puiggros, A.; Granada, I.; Raca, G.; Rack, K.; Mallo, M.; Dewaele, B.; Smith, A.C.; Akkari, Y.; Levy, B.; et al. Integration of Optical Genome Mapping in the Cytogenomic and Molecular Work-Up of Hematological Malignancies: Expert Recommendations From the International Consortium for Optical Genome Mapping. *Am J Hematol* **2025**, *100*, 1029–1048, doi:10.1002/ajh.27688.
  53. Passet, M.; Kim, R.; Clappier, E. Genetic Subtypes of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Blood* **2025**, *145*, 1451–1463, doi:10.1182/blood.2023022919.
  54. Pang, A.W.C.; Kosco, K.; Sahajpal, N.S.; Sridhar, A.; Hauenstein, J.; Clifford, B.; Estabrook, J.; Chitsazan, A.D.; Sahoo, T.; Iqbal, A.; et al. Analytic Validation of Optical Genome Mapping in Hematological Malignancies. *Biomedicines* **2023**, *11*, 3263, doi:10.3390/biomedicines11123263.
  55. Finlay, D.; Murad, R.; Hong, K.; Lee, J.; Pang, A.W.C.; Lai, C.-Y.; Clifford, B.; Burian, C.; Mason, J.; Hastie, A.R.; et al. Detection of Genomic Structural Variations Associated with Drug Sensitivity and Resistance in Acute Leukemia. *Cancers (Basel)* **2024**, *16*, 418,

- doi:10.3390/cancers16020418.
56. Gerding, W.M.; Tembrink, M.; Nilius-Eliliwi, V.; Mika, T.; Dimopoulos, F.; Ladigan-Badura, S.; Eckhardt, M.; Pohl, M.; Wünnenberg, M.; Farshi, P.; et al. Optical Genome Mapping Reveals Additional Prognostic Information Compared to Conventional Cytogenetics in AML/MDS Patients. *Int J Cancer* **2022**, *150*, 1998–2011, doi:10.1002/ijc.33942.
  57. 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.; et al. Optical Genome Mapping Improves the Accuracy of Classification, Risk Stratification, and Personalized Treatment Strategies for Patients with Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Hematology* **2024**, *99*, 1959–1968, doi:10.1002/ajh.27435.
  58. 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.; et al. Comparative Analysis of Targeted RNA-Seq and Optical Genome Mapping for Detecting Gene Rearrangements in Acute Leukemia. *Cancers (Basel)* **2025**, *17*, 3458, doi:10.3390/cancers17213458.
  59. Suttorp, J.; Lühmann, J.L.; Behrens, Y.L.; Göhring, G.; Steinemann, D.; Reinhardt, D.; Neuhoff, N. von; Schneider, M. Optical Genome Mapping as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)* **2022**, *14*, 2058, doi:10.3390/cancers14092058.
  60. Toruner, G.A.; Hu, S.; Loghavi, S.; Ok, C.Y.; Tang, Z.; Wei, Q.; Kanagal-Shamanna, R.; Medeiros, L.J.; Tang, G. Clinical Utility of Optical Genome Mapping as an Additional Tool in a Standard Cytogenetic Workup in Hematological Malignancies. *Cancers (Basel)* **2025**, *17*, 1436, doi:10.3390/cancers17091436.
  61. Tang, G.; Jain, P.; Hu, S.; Ok, C.Y.; Wang, W.J.; Quesada, A.E.; Wei, Q.; Li, S.; Xu, J.; Loghavi, S.; et al. Optical Genome Mapping Reveals Diverse Mechanisms of Cyclin Activation in Mantle Cell Lymphomas Lacking IGH::CCND1. *Hum Pathol* **2025**, *159*, 105793, doi:10.1016/j.humpath.2025.105793.
  62. Parlow, J.N.C.; Hamadeh, Z.; Salcedo-Porras, N.; AlBulushi, F.; McGinnis, E.; Spence, T. Technical Validation and Prospective Clinical Utility of Optical Genome Mapping in Acute Leukemia Workup: Insights from 200 Cases Following Deployment as a First-Line Diagnostic Test in a Tertiary Care Center. *J Mol Diagn* **2026**, *28*, 377–388, doi:10.1016/j.jmoldx.2026.01.002.
  63. Torres-Hernández, N.; Mora, E.; García-Ruiz, C.; Díaz-González, À.; Avetisyan, G.; Martínez-Campuzano, D.; Berenguer-Rubio, A.; Botella, C.; Benet, C.; Gómez-Catalán, I.; et al. Optical Genome Mapping as a High-Resolution Tool for Uncovering Cytogenetic Complex and Cryptic Alterations in a Cohort of Patients with MDS and AML. *NPJ Precis Oncol* **2026**, *10*, 85, doi:10.1038/s41698-025-01258-0.
  64. Smith, T.H.; Jean, J.; Phan, S.; Kovach, A.E.; Miller, K.; Han, J.; Ma, K.; Fong, C.; Doan, A.; Bhojwani, D.; et al. Optical Genome Mapping in Pediatric Hematologic Malignancies: High Diagnostic Yield and Unique Insights Across Leukemia Subtypes. *Mod Pathol* **2025**, *100937*, doi:10.1016/j.modpat.2025.100937.
  65. Tang, G.; Reynolds, A.; Ravandi-Kashani, F.; Medeiros, L.J.; Kornblau, S.M.; Jabbour, E.J.; Jain, N.; Short, N.J.; Hu, S.; Wei, Q.; et al. Comprehensive Cytogenomic Profiling of T-Lymphoblastic Leukemia Using Optical Genome Mapping, Karyotyping, and Next-Generation Sequencing. *Modern Pathology* **2026**, *39*, 100986, doi:10.1016/j.modpat.2026.100986.
  66. Lühmann, J.L.; Stelter, M.; Wolter, M.; Kater, J.; Lentjes, J.; Bergmann, A.K.; Schieck, M.; Göhring, G.; Möricke, A.; Cario, G.; et al. The Clinical Utility of Optical Genome Mapping for the Assessment of Genomic Aberrations in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, 4388, doi:10.3390/cancers13174388.
  67. 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.; et al. Next-Generation Cytogenetics: Comprehensive Assessment of 52 Hematological Malignancy Genomes by Optical Genome Mapping. *Am J Hum Genet* **2021**, *108*, 1423–1435, doi:10.1016/j.ajhg.2021.06.001.
  68. Gökbüget, N.; Boissel, N.; Chiaretti, S.; Dombret, H.; Doubek, M.; Fielding, A.; Foà, R.;

- Giebel, S.; Hoelzer, D.; Hunault, M.; et al. Diagnosis, Prognostic Factors, and Assessment of ALL in Adults: 2024 ELN Recommendations from a European Expert Panel. *Blood* **2024**, *143*, 1891–1902, doi:10.1182/blood.2023020794.
69. 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.; et al. Benchmarking Standard-of-Care and Emerging Genomic Approaches to Enhance Diagnosis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Br J Cancer* **2025**, *133*, 1744–1754, doi:10.1038/s41416-025-03204-0.
  70. George, G.V.; Elsadawi, M.; Evans, A.G.; Ali, S.; Zhang, B.; Iqbal, M.A. 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 (Basel)* **2024**, *16*, 7, doi:10.3390/genes16010007.
  71. Klausner, M.; Stinnett, V.; Ghabrial, J.; Morsberger, L.; DeMetrick, N.; Long, P.; Zhu, J.; Smith, K.; James, T.; Adams, E.; et al. Optical Genome Mapping Reveals Complex and Cryptic Rearrangement Involving PML::RARA Fusion in Acute Promyelocytic Leukemia. *Genes (Basel)* **2024**, *15*, 1402, doi:10.3390/genes15111402.
  72. Lacoste, S.A.; Gagnon, V.; Béliveau, F.; Lavallée, S.; Collin, V.; Hébert, J. Unveiling the Complexity of KMT2A Rearrangements in Acute Myeloid Leukemias with Optical Genome Mapping. *Cancers (Basel)* **2024**, *16*, 4171, doi:10.3390/cancers16244171.
  73. Seto, A.; Downs, G.; King, O.; Salehi-Rad, S.; Baptista, A.; Chin, K.; Grenier, S.; Nwachukwu, B.; Tierens, A.; Minden, M.D.; et al. Genomic Characterization of Partial Tandem Duplication Involving the KMT2A Gene in Adult Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)* **2024**, *16*, 1693, doi:10.3390/cancers16091693.
  74. Gao, H.; Xu, H.; Wang, C.; Cui, L.; Huang, X.; Li, W.; Yue, Z.; Tian, S.; Zhao, X.; Xue, T.; et al. Optical Genome Mapping for Comprehensive Assessment of Chromosomal Aberrations and Discovery of New Fusion Genes in Pediatric B-Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)* **2022**, *15*, 35, doi:10.3390/cancers15010035.
  75. Coccaro, N.; Zagaria, A.; Anelli, L.; Tarantini, F.; Tota, G.; Conserva, M.R.; Cumbo, C.; Parciante, E.; Redavid, I.; Ingravallo, G.; et al. Optical Genome Mapping as a Tool to Unveil New Molecular Findings in Hematological Patients with Complex Chromosomal Rearrangements. *Genes (Basel)* **2023**, *14*, 2180, doi:10.3390/genes14122180.
  76. Smith, A.C.; Neveling, K.; Kanagal-Shamanna, R. Optical Genome Mapping for Structural Variation Analysis in Hematologic Malignancies. *Am J Hematol* **2022**, *97*, 975–982, doi:10.1002/ajh.26587.
  77. 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. Optical Genome Mapping with Whole Genome Sequencing Identifies Complex Chromosomal Structural Variations in Acute Leukemia. *Front Genet* **2025**, *16*, 1496847, doi:10.3389/fgene.2025.1496847.
  78. 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.; et al. Cryptic KMT2A::AFDN Fusion Due to AFDN Insertion into KMT2A in a Patient with Acute Monoblastic Leukemia. *Genes (Basel)* **2025**, *16*, 317, doi:10.3390/genes16030317.
  79. Zou, Y.S.; Klausner, M.; Ghabrial, J.; Stinnett, V.; Long, P.; Morsberger, L.; Murry, J.B.; Beierl, K.; Gocke, C.D.; Xian, R.R.; et al. A Comprehensive Approach to Evaluate Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma Using Optical Genome Mapping. *Blood Cancer J* **2024**, *14*, 78, doi:10.1038/s41408-024-01059-x.
  80. Liang, S.; Tang, G.; Klausner, M.; Ghabrial, J.; Stinnett, V.; Long, P.; Morsberger, L.; Xian, R.R.; Huff, C.A.; Ali, S.A.; et al. Optical Genome Mapping for Cytogenetic Analysis in Multiple Myeloma: Real-World Evidence. *Am J Hematol* **2026**, *101*, 623–627, doi:10.1002/ajh.70175.
  81. Dalland, J.C.; Smadbeck, J.B.; Sharma, N.; Meyer, R.G.; Pearce, K.E.; Greipp, P.T.; Peterson, J.F.; Kumar, S.; Ketterling, R.P.; King, R.L.; et al. Increased Complexity of t(11;14) Rearrangements in Plasma Cell Neoplasms Compared with Mantle Cell Lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* **2021**, *60*, 678–686, doi:10.1002/gcc.22977.
  82. Lee, H.; Neri, P.; Bahlis, N.J. BCMA- or GPRC5D-Targeting Bispecific Antibodies

- in Multiple Myeloma: Efficacy, Safety, and Resistance Mechanisms. *Blood* **2024**, *143*, 1211–1217, doi:10.1182/blood.2023022499.
83. Barwick, B.G.; Neri, P.; Bahlis, N.J.; Nooka, A.K.; Dhodapkar, M.V.; Jaye, D.L.; Hofmeister, C.C.; Kaufman, J.L.; Gupta, V.A.; Auclair, D.; et al. Multiple Myeloma Immunoglobulin Lambda Translocations Portend Poor Prognosis. *Nat Commun* **2019**, *10*, 1911, doi:10.1038/s41467-019-09555-6.
  84. Alati, C.; Molica, M.; Pitea, M.; Marafioti, V.; Porto, G.; Policastro, G.; Bilardi, E.; Utano, G.; Giordano, L.; Sgarlata, A.; et al. Menin Inhibition in Acute Myeloid MLL Rearranged Leukemias: A New Target for Precision Care. *Cancers (Basel)* **2026**, *18*, 637, doi:10.3390/cancers18040637.
  85. Heikamp, E.B.; Henrich, J.A.; Perner, F.; Wong, E.M.; Hatton, C.; Wen, Y.; Barwe, S.P.; Gopalakrishnapillai, A.; Xu, H.; Uckelmann, H.J.; et al. The Menin-MLL1 Interaction Is a Molecular Dependency in NUP98-Rearranged AML. *Blood* **2022**, *139*, 894–906, doi:10.1182/blood.2021012806.
  86. Tran, T.H.; Tasian, S.K. How I Treat Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Adolescents, and Young Adults. *Blood* **2025**, *145*, 20–34, doi:10.1182/blood.2023023153.
  87. Chakraborty, R.; Bhutani, D.; Lentzsch, S. How Do We Manage t(11;14) Plasma Cell Disorders with Venetoclax? *Br J Haematol* **2022**, *199*, 31–39, doi:10.1111/bjh.18243.
  88. Bolarinwa, A.; Nagaraj, M.; Zanwar, S.; Abdallah, N.; Bergsagel, P.L.; Binder, M.; Buadi, F.; Chhabra, S.; Cook, J.; Dingli, D.; et al. Venetoclax-Based Treatment Combinations in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Practice Patterns and Impact of Secondary Cytogenetic Abnormalities on Outcomes. *Blood Cancer J* **2025**, *15*, 57, doi:10.1038/s41408-025-01264-2.
  89. Foà, R.; Bassan, R.; Elia, L.; Piciocchi, A.; Soddu, S.; Messina, M.; Ferrara, F.; Lunghi, M.; Mulè, A.; Bonifacio, M.; et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. *J Clin Oncol* **2024**, *42*, 881–885, doi:10.1200/JCO.23.01075.
  90. Campo, E.; Jaffe, E.S.; Cook, J.R.; Quintanilla-Martinez, L.; Swerdlow, S.H.; Anderson, K.C.; Brousset, P.; Cerroni, L.; de Leval, L.; Dirnhofer, S.; et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* **2022**, *140*, 1229–1253, doi:10.1182/blood.2022015851.
  91. SPF Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémies aigües myeloïdes Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aiguees-myeloides> (accessed on 29 December 2025).
  92. Lacour, B.; Goujon, S.; Guissou, S.; Guyot-Goubin, A.; Desmée, S.; Désandes, E.; Clavel, J. Childhood Cancer Survival in France, 2000-2008. *Eur J Cancer Prev* **2014**, *23*, 449–457, doi:10.1097/CEJ.0000000000000006.
  93. Stelljes, M.; Middeke, J.M.; Bug, G.; Wagner-Drouet, E.-M.; Müller, L.P.; Schmid, C.; Krause, S.W.; Bethge, W.; Jost, E.; Platzbecker, U.; et al. Disease Risk but Not Remission Status Determines Transplant Outcomes in AML: Long-Term Outcomes of the ASAP Trial. *Blood* **2025**, *146*, 2293–2305, doi:10.1182/blood.2025028730.
  94. Orvain, C.; Bertoli, S.; Peterlin, P.; Desbrosses, Y.; Dumas, P.-Y.; Iat, A.; Hospital, M.-A.; Carre, M.; Tavernier, E.; Riou, J.; et al. Molecular Relapse after First-Line Intensive Therapy in Patients with CBF or NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia - a FILO Study. *Leukemia* **2024**, *38*, 1949–1957, doi:10.1038/s41375-024-02335-2.
  95. Gruber, T.A.; Larson Gedman, A.; Zhang, J.; Koss, C.S.; Marada, S.; Ta, H.Q.; Chen, S.-C.; Su, X.; Ogden, S.K.; Dang, J.; et al. An Inv(16)(P13.3q24.3)-Encoded CBFA2T3-GLIS2 Fusion Protein Defines an Aggressive Subtype of Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia. *Cancer Cell* **2012**, *22*, 683–697, doi:10.1016/j.ccr.2012.10.007.
  96. Ostronoff, F.; Othus, M.; Gerbing, R.B.; Loken, M.R.; Raimondi, S.C.; Hirsch, B.A.; Lange, B.J.; Petersdorf, S.; Radich, J.; Appelbaum, F.R.; et al. NUP98/NSD1 and

- FLT3/ITD Coexpression Is More Prevalent in Younger AML Patients and Leads to Induction Failure: A COG and SWOG Report. *Blood* **2014**, *124*, 2400–2407, doi:10.1182/blood-2014-04-570929.
97. Lancet, J.E.; Uy, G.L.; Cortes, J.E.; Newell, L.F.; Lin, T.L.; Ritchie, E.K.; Stuart, R.K.; Strickland, S.A.; Hogge, D.; Solomon, S.R.; et al. CPX-351 (Cytarabine and Daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* **2018**, *36*, 2684–2692, doi:10.1200/JCO.2017.77.6112.
  98. Harrison, C.J.; Hills, R.K.; Moorman, A.V.; Grimwade, D.J.; Hann, I.; Webb, D.K.H.; Wheatley, K.; de Graaf, S.S.N.; van den Berg, E.; Burnett, A.K.; et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* **2010**, *28*, 2674–2681, doi:10.1200/JCO.2009.24.8997.
  99. Creutzig, U.; van den Heuvel-Eibrink, M.M.; Gibson, B.; Dworzak, M.N.; Adachi, S.; de Bont, E.; Harbott, J.; Hasle, H.; Johnston, D.; Kinoshita, A.; et al. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Children and Adolescents: Recommendations from an International Expert Panel. *Blood* **2012**, *120*, 3187–3205, doi:10.1182/blood-2012-03-362608.
  100. Quessada, J.; Cuccuini, W.; Saultier, P.; Loosveld, M.; Harrison, C.J.; Lafage-Pochitaloff, M. Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes (Basel)* **2021**, *12*, 924, doi:10.3390/genes12060924.
  101. Moorman, A.V.; Enshaei, A.; Schwab, C.; Wade, R.; Chilton, L.; Elliott, A.; Richardson, S.; Hancock, J.; Kinsey, S.E.; Mitchell, C.D.; et al. A Novel Integrated Cytogenetic and Genomic Classification Refines Risk Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* **2014**, *124*, 1434–1444, doi:10.1182/blood-2014-03-562918.
  102. Kimura, S.; Mullighan, C.G. Molecular Markers in ALL: Clinical Implications. *Best Pract Res Clin Haematol* **2020**, *33*, 101193, doi:10.1016/j.beha.2020.101193.
  103. Jain, P.; Wang, M. High-Risk MCL: Recognition and Treatment. *Blood* **2025**, *145*, 683–695, doi:10.1182/blood.2023022354.
  104. Jerkeman, M.; Aurer, I.; Campo, E.; Cheah, C.Y.; Clark, J.; Doorduijn, J.; Eyre, T.A.; Fehr, M.; Giné, E.; Gomes da Silva, M.; et al. EHA-EU MCL Network Guidelines for Diagnosis and Treatment of Mantle Cell Lymphoma. *Hemasphere* **2025**, *9*, e70233, doi:10.1002/hem3.70233.
  105. Jabbour, E.; Lussana, F.; Martínez-Sánchez, P.; Torrent, A.; Rifón, J.J.; Agrawal, V.; Tormo, M.; Cassaday, R.D.; Cluzeau, T.; Huguet, F.; et al. Subcutaneous Blinatumomab in Adults with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia: Post-Hoc Safety and Activity Analysis from a Multicentre, Single-Arm, Phase 1/2 Trial. *The Lancet Haematology* **2025**, *12*, e529–e541, doi:10.1016/S2352-3026(25)00144-9.
  106. Zeidner, J.F.; Jain, J.; Welkie, R.L.; Huang, Y.; Swords, R.T.; Traer, E.; Stein, E.M.; Lin, T.L.; Madanat, Y.F.; Collins, R.H.; et al. Clinical Outcomes of Older Patients with NPM1-Mutated or KMT2A-Rearranged AML before Menin Inhibitors: A Beat AML Report. *Blood Adv* **2026**, *10*, 2328–2332, doi:10.1182/bloodadvances.2025019153.
  107. Döhner, H.; Estey, E.; Grimwade, D.; Amadori, S.; Appelbaum, F.R.; Büchner, T.; Dombret, H.; Ebert, B.L.; Fenaux, P.; Larson, R.A.; et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood* **2017**, *129*, 424–447, doi:10.1182/blood-2016-08-733196.
  108. Levis, M.J.; Hamadani, M.; Logan, B.; Jones, R.J.; Singh, A.K.; Litzow, M.; Wingard, J.R.; Papadopoulos, E.B.; Perl, A.E.; Soiffer, R.J.; et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol* **2024**, *42*, 1766–1775, doi:10.1200/JCO.23.02474.
  109. Gondran, C.; Dumas, P.-Y.; Bérard, E.; Bidet, A.; Delabesse, E.; Tavitian, S.; Leguay, T.; Huguet, F.; Borel, C.; Forcade, E.; et al. Imatinib with Intensive Chemotherapy in AML with t(9;22)(Q34.1;Q11.2)/BCR::ABL1. A DATAML Registry Study. *Blood Cancer J* **2024**, *14*, 91, doi:10.1038/s41408-024-01069-9.
  110. Aldoss, I.; Roloff, G.W.; Faramand, R.; Kopmar, N.E.; Lin, C.; Advani, A.S.; Dekker, S.E.;

- Gupta, V.K.; O'Connor, T.E.; Jeyakumar, N.; et al. Impact of Prior Inotuzumab Ozogamicin Treatment on Brexucabtagene Autoleucel Outcomes in Adults with B-Cell ALL. *Blood Adv* **2024**, *8*, 6139–6147, doi:10.1182/bloodadvances.2024013747.
111. Short, N.J.; Kantarjian, H.; Furudate, K.; Jain, N.; Ravandi, F.; Karrar, O.; Loghavi, S.; Nasr, L.; Haddad, F.G.; Senapati, J.; et al. Molecular Characterization and Predictors of Relapse in Patients with Ph + ALL after Frontline Ponatinib and Blinatumomab. *J Hematol Oncol* **2025**, *18*, 55, doi:10.1186/s13045-025-01709-y.
112. den Boer, M.L.; Cario, G.; Moorman, A.V.; Boer, J.M.; de Groot-Kruseman, H.A.; Fiocco, M.; Escherich, G.; Imamura, T.; Yeoh, A.; Sutton, R.; et al. Outcomes of Paediatric Patients with B-Cell Acute Lymphocytic Leukaemia with ABL-Class Fusion in the Pre-Tyrosine-Kinase Inhibitor Era: A Multicentre, Retrospective, Cohort Study. *Lancet Haematol* **2021**, *8*, e55–e66, doi:10.1016/S2352-3026(20)30353-7.
113. Alduaij, W.; Sehn, L.H.; Champagne, J.-N.; Collinge, B.; Ben-Neriah, S.; Jiang, A.; Hilton, L.K.; Boyle, M.; Meissner, B.; Slack, G.W.; et al. Population-Wide Introduction of Dose-Adjusted EPOCH-R in High-Grade B-Cell Lymphoma with MYC/BCL2 Rearrangements, DLBCL Morphology. *Blood Adv* **2026**, *10*, 320–333, doi:10.1182/bloodadvances.2025017282.
114. Kriegova, E.; Fillerova, R.; Minarik, J.; Savara, J.; Manakova, J.; Petrackova, A.; Dihel, M.; Balcarkova, J.; Krhovska, P.; Pika, T.; et al. Whole-Genome Optical Mapping of Bone-Marrow Myeloma Cells Reveals Association of Extramedullary Multiple Myeloma with Chromosome 1 Abnormalities. *Sci Rep* **2021**, *11*, 14671, doi:10.1038/s41598-021-93835-z.
115. Nilius-Eliliwi, V.; Gerding, W.M.; Schroers, R.; Nguyen, H.P.; Vangala, D.B. Optical Genome Mapping for Cytogenetic Diagnostics in AML. *Cancers (Basel)* **2023**, *15*, 1684, doi:10.3390/cancers15061684.
116. 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.; et al. Complex Genetic Structural Aberrations Revealed by Optical Genome Mapping in a Case of APL-like Morphology. *Cancer Genet* **2025**, 292–293, 111–115, doi:10.1016/j.cancergen.2025.02.005.
117. Edelman Saul, E.; Urrutia, S.; Yang, H.; Montalban-Bravo, G.; Tang, G.; Toruner, G.; Patel, K.; Luthra, R.; Bueso-Ramos, C.; Wang, S.A.; et al. A Case of Cryptic CBFβ::MYH11 Acute Myeloid Leukemia With Noncanonical Breakpoints Detected by Optical Genome Mapping. *J Natl Compr Canc Netw* **2025**, *23*, e257015, doi:10.6004/jnccn.2025.7015.
118. Cisneros, A.; Mallo, M.; Méndez-López, A.; Villena, C.; Santafé, E.; Tijero, J.; Abel, M.; Ruiz-Xivillé, N.; Ibarra, G.; Abril, L.; et al. Optical Genome Mapping (OGM): Validation and Clinical Utility in the Cytogenetic Diagnosis of Multiple Myeloma. *Am J Hematol* **2025**, *100*, 2114–2117, doi:10.1002/ajh.70077.
119. Quesada, A.E.; Hu, S.; Li, S.; Toruner, G.A.; Wei, Q.; Loghavi, S.; Ok, C.Y.; Jain, P.; Thakral, B.; Nwogbo, O.V.; et al. 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* **2024**, *144*, 71–76, doi:10.1016/j.humpath.2024.01.012.

## Annexe 1 : tableaux des bibliographies

### LAM

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nbre de cas	Prélèvement	Techniques comparées	Concordance	Nbre de cas avec anomalies supplémentaires identifiées par COG	Nbre de changement de classe de risque cytogénétique	Nbre de cas avec détection cibles thérapeutiques potentielles	Nbre de cas avec anomalies pronostiques identifiées uniquement par COG	limites
Cohortes												
35064925	Gerding	2022	LAM	21	Moelle osseuse 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 MPAL	24	Moelle osseuse ou sang	caryotype, FISH +/- PCR long range et séquençage		62%	4%	non précisé	0%	séquences répétées, bras courts des acrocentriques Détection des sous clones : 37% manqués par la COG
36055992	Balducci	2022	LAM	41	Moelle osseuse ou sang	Caryotype +/- FISH	85%	36%	0%	19% : 1NUP98 7KMT2A-PTD	2%	Anomalie sous-clonale
36417763	Levy	2023	LAM	100	98 diagnostics/2 rechutes	caryotype +/- FISH +/- ACPA (3 cas)	98,40%	13%	5%	non précisé	6%	
37046792	Soler	2023	LAM	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	Moelle osseuse ou sang	caryotype, FISH +/- panel mutations	100%	ND	ND	ND	ND	

39016111	Loghavi	2024	LAM	159	103 diagnostics/ 53 rechutes	caryotype, FISH CBFB et RUNX1::RUNX1T1 systématique, panel NGS 81 gènes	89%	48%	6%	12%	11% (+14% de chromoanagenesis)	
39871121	Wei	2025	LAM	410	292 diagnostics 118 rechutes/ refractaires	Caryotype, t-NGS 81 genes	non précisé	16% de chromoanagenesis	non précisé	non précisé	1.3% (chromoanagenesis avec caryotype < 5 anomalies)	données peu détaillées
40361363	Toruner	2025	LAM	207	Moelle osseuse ou sang	Caryotype, FISH	ND	13% : 30% cas avec caryotype normal et 70% des cas avec CA	13%	10% : 5 KMT2A 5 NUP98 11 MECOM	13%	
40541469	Enjeti	2025	LAM	12	NA	caryotype, FISH, ACPA	92% avec le caryotype /73% avec la FISH et 27% avec l'ACPA	non précisé	non précisé	non précisé	non précisé	Anomalie sous- clonale
41242614	Smith	2026	LAM	16	16 diagnostics	caryotype , FISH, ACPA, Panel OncoKids (ADN + ARN)	93%	12,50%	12,50%	6% (1 APL variante)	6%	
41501393	Torres- Hernandez	2026	LAM	86	Moelle osseuse ou sang	Caryotype, FISH, NGS	97%	82% (71/86) dont 12 cas sans anomalie ou échec (caryotype/FISH)	17%			
41571091	Parlow	2026	LAM	131	Moelle osseuse ou sang	Caryotype, FISH, NGS	94%	45% dont 31 cas sans anomalie ou échec (caryotype/FISH)	7%	8% : 4 MECOM 2 NUP98 1 KMT2A 3 KMT2A-PTD	29% (53/179 )	
41622767	Bidet	2026	LAM	100	moelles congelées	Caryotype, FISH	91%	37%	14%	10%	14%	Anomalie sous- clonale Tétraploidie
Cas cliniques												

39766070	Lacoste	2024	LAM	38	<i>KMT2A-r + KMT2A-PTD</i> :12 <i>KMT2A-r</i> cryptiques ou difficiles à caractériser, 20 <i>PTD</i> et 6 sans anomalie connue de <i>KMT2A</i>	caryotype, FISH, RNA Seq	Cas de fusions <i>KMT2A</i> : dans les 12 cas sélectionnés, COG a détecté un SV avec réarrangement de <i>KMT2A</i> dans tous les cas.  Concordance avec les données de RNASeq: parmi les 12 cas, données transcriptomiques dispo pour 9 cas : les résultats COG étaient concordants avec la fusion attendue à partir de l'analyse des transcrits.				12 <i>KMT2A</i>	imprécisions sur les points de cassure à l'échelle de l'exon
38730645	Seto	2024	LAM	13 COG	<i>KMT2A-PTD</i>	t-NGS, MLPA	avec t-NGS: 85%	15%	15%	15%	15%	points de cassure moins précis que le t-NGS
39596602	Klausner	2024	LAM	1	<i>PML::RARA</i>	caryotype, FISH, RT PCR, SNP Array, t-NGS	sans objet	premier rapport d'une insertion de <i>PML</i> (320 kb de 15q) dans <i>RARA</i> , accompagnée d'une petite duplication en tandem de 17q21.2 détectée par COG				
39207558	Klos	2024	LAM	1	<i>KMT2A::ARH GEF12</i>	caryo, FISH, High throughput DNA sequencing (HTS)	sans objet	Mise en évidence d'un réarrangement de <i>KMT2A</i> cryptique au sein d'un caryotype complexe => indication possible d'inhibiteur de menine				
39858554	George	2025	LAM	1	<i>PML::RARA</i>	caryotype, FISH, RT PCR	sans objet	caryotype et FISH Abbott sans anomalie, FISH Cytocell et COG montre une insertion de <i>RARA</i> dans <i>PML</i> (~62kb)				
39999580	Sathyanarayana	2025	LAM	1	<i>APL Like</i>	caryotype, FISH, RTPCR	sans objet	blastes 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 <i>APL like</i>				
40242470	Tsai	2025	LAM	1	DMSO Moelle (5 échantillons au total)	complémentarité entre COG et WGS	Lorsque la COG 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					
40178845	Bidet	2025	LAM	1	<i>RARB</i>	caryotype, FISH, sanger	sans objet	anomalie <i>RARB</i> et partenaire FNDC3B identifié au sein d'un CK	les <i>APL like RARA-</i> négatives sont généralement résistantes aux rétinoïdes.			

40345240	Edelman	2025	LAM	1	<i>CBFB::MYH11</i>	caryotype, FISH, RT-PCR	sans objet	COG met en évidence une inv(16), avec points de cassure non canoniques				
40149468	Wei	2025	LAM	1	<i>KMT2A::AFDN</i> par ins(11;6)	FISH, RNA seq	sans objet	ins(11;6) avec réarrangement 11q complexe (délétion 11q et inv péricentrique) RNAS seq montre <i>KMT2A::AFDN</i> par insertion, secondairement détecté par COG après inspection manuelle des cartographies				
41137136	Assaf	2025	LAM	1	1 LAM en rechute_ fusion <i>PLAG1::RUNX1</i>	caryotype, FISH, panel NGS, MLPA, QMPSF, qRT-PCR	100%	1	0	0	0	une délétion 13q cryptique additionnelle révélée par COG et confirmée par FISH

## LAL

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas	Prélèvement	Techniques comparées	Concordance	Nombre de cas avec anomalies supplémentaires identifiées par COG	Nombre de changement de classe de risque cytogénétique	Nombre de cas avec détection cibles thérapeutiques potentielles	Nombre de cas avec anomalies pronostiques identifiées uniquement par COG	Limites
Cohortes												
33982372	Lestringant	2021	LAL B et T	10	diagnostic	Caryotype, FISH, RT-MLPA, ACPA	91%	70%	NA	NA	NA	Anomalie sous-clonale Tétraploidie
34503197	Lühmann	2021	LAL B et T	12	Sang diagnostic	Caryotype, FISH, RNA-Seq, ACPA	100%	75%	17%	8%	8%	
35119131	Rack	2022	LAL B et T	41	Sang, Moelle diagnostic	Caryotype, FISH, MLPA	100%	24% dont 9 cas sans anomalie décelée (caryotype/FISH)		2% (JAK2)	21%	Anomalie sous-clonale Anomalie de la ploïdie

36612032	Gao	2022	LAL B	46	diagnostic	Caryotype, FISH, PCR	93%	23% dont 9 cas sans anomalie décelée (caryotype/FISH)	2%	2% (JAK2)	4%	délétion <i>P2RY8::CRLF2</i> non détectée
36980958	Vieler	2023	LAL B et T	11	10 moelle et 1 sang diagnostic ou rechute	Caryotype, PCR	100%	82%			64% ( <i>CDKN2A/CDKN2 B</i> deletion)	
37046792	Soler	2023	LAL B et T	5	Sang, Moelle	Caryotype, FISH, PCR	73%	80%		20% (1 <i>SET::NUP241</i> )	60%	Translocation robertsonien ne (pas d'impact en hématologie)
38031808	Lühmann	2024	LAL B	142 BCR::ABL1 IKZF1+ (69) del IKZF1 (73)	Sang, Moelle	MLPA	95%	52%	5,6%	45% (HeH, ETV6::RUNX1, iamp21, fusions)	NA	étude limitée à IKZF1
41242614	Smith	2025	LAL MPAL	100		Caryotype, FISH, ACPA, Panel OncoKids (ADN et ARN)	93%	20% : LAL B : 18% (10/53) LAL T : 39% (9/23) MPAL : 25% (1/4)	5%	1 KMT2A	3%	
41028561	Gil	2025	LAL	60	Sang, Moelle diagnostic (55) et rechute (5)	Carryotype, FISH, dMLPA, RNAseq, t-NGS-RNA	*détection d'aneuploïdie : 100% COG vs caryo et (d)MLPA * CNV UKALL: 91,7% COG vs (d)MLPA *fusions géniques: 100% COG vs t-NGS-RNA	*détection d'aneuploïdie : 8% *CNV UKALL : 26% *fusions géniques : 25%  dont 16 cas sans anomalie décelée (caryotype/FISH/MLP A)	8,3%		*détection d'aneuploïdie : 5,4% *fusions géniques : 4,3%	locus IGH
40541469	Enjeti	2025	LAL B+T	9		Caryotype, FISH, ACPA	92% avec le caryotype	NA	NA	NA	NA	Anomalie sous-clonale

39843811	Hidalgo-Gomez	2025	LAL B	11		Caryotype, FISH, MLPA, t-NGS	100%	54%		54,00%	36%	
40565225	Ballesta-Alcaraz	20250	LAL B et T	13		Caryotype, FISH	64% (vs caryotype) 67% (vs FISH)	>38%		38%	38%	Anomalie sous-clonale
40361363	Toruner	2025	LAL B et T MPAL	75	Sang, Moelle	Caryotype, FISH	ND	36% pour LAL B 52% LAL T 42% MPAL	36% des LAL B 46% des LAL T 43% des MPAL	2 JAK2 2 NUP214::ALB1	40% : 17 LAL B 10 LAL T 3 MPAL	
41571091	Parlow	2026	LAL B et T MPAL	53	Sang, Moelle	Caryotype, FISH, NGS	100%	67% (36/53)		1 MPAL	29% (53/179)	
41796805	Tang	2026	LAL T	91 (57 diagnostic , 34 rechute ou réfractaire )	Caryotype : sang, moelle COG : sang et moelle congelés, liquide pleural	Caryotype, NGS	99%	44%		NA	NA	
Cas cliniques												
35245931	Jean	2022	LAL B	42		Caryotype, FISH, ACPA, t-NGS	100%	étude limitée à PAX5, intragenique tandem multiplication				
40242470	Tsai	2025	LAL B et T	4	DMSO Moelle	complémentarité entre COG et WGS	Lorsque la COG 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 COG et WGS	

40981401	Urbanski	2025	LAL	1	hyperéosinophilie/moelle isolation PBMC/ focus IGH::IL3	Caryotype, FISH, RNAseq	100%					blastose médullaire <5%
41173472	Ning	2025	LAL T	2	Moelle	Caryotype, FISH	100%	100%	NA	50% (KMT2A)	100%	

### Myélome Multiple

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas (en gras PCs triés)*		techniques comparées	concordance	nombre de cas anomalies supplémentaires identifiées par COG	nombre de changement de classe de risque cytogénétique	nombre de cas avec anomalies à conséquences thérapeutiques	nombre de cas avec anomalies pronostiques identifiées uniquement par la COG	Limites
34282158	Kriegova	2021	MM	<b>11</b>	<b>PCs triés</b>	FISH 11 sondes 12 loci	98%	100%	NA	NA	MYC (1 cas sur 11) 9% CAG (4 cas sur 11) 36%	sous clones < seuil COG
37835381	Giguère	2023	MM	<b>20</b>	<b>PCs triés</b>	FISH 4 sondes 5 loci	92,5%-95%-100% / pertes, gains, translocations	100%	30% (6 cas sur 20)	NA	MYC (9 cas sur 20) 45% CAG non rapporté	sous clones < seuil COG
38702349	Zou	2024	MM	<b>35</b>	<b>PCs triés</b>	FISH 6 sondes 7 loci	98%	100%	18%	14%	MYC (8 cas sur 35)28% CAG (5 cas sur 35) 14%	sous clones < seuil COG
39304649	Yoon	2024	MM	30	non triés	caryotype / FISH ciblé gène MYC	F vs COG non précisé	analyse ciblée sur le gène MYC COG 40% FISH 26%	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	NA	NA	NA	NA	limite de sensibilité liée à l'absence de tri : sous clones < seuil COG

							sous clones de faible VAF					
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% * sous types t(4;14)	1-remaniement complexe dans région mal couverte (IGH) 2-sous clone < seuil COG
40534500	Palacios	2025	MM	21	non triés	FISH 6 sondes 7 loci	NA	NA	NA	NA	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%	NA	MYC (8) 12% CAG (15) 22,73%	86% moelle non trié : diminution de la sensibilité de détection, résultats non comparables
41910939	Badurova	2026	MM	Review								
41486644	Liang	2026	MM	100	non triés et PCs triés proportions no précisées	caryotype / FISH 8 loci	> 98% selon loci	98%%	NA	12%	MYC (14) 14% CAG (27) 27% * sous types t(4;14)	discordances concernant des sous clones sur les moelle non triées / 1 délétion de TP53 dans clone tétraploïde non vue

NA : non applicable

CAG : chromoanagénésis

## LNH

PMID	Auteur	Année	Pathologie	Nombre de cas	techniques comparées	concordance	avantages	limites	commentaires
34237281	Neveling	2021	5 lymphomes B et un T-PLL	6	caryotype, CMA et FISH	100%	résolution OGM meilleure que CMA, données additionnelles dans 4/6 des cas, identification de chromoanagenesis (n=1 CTH)	évènements OGM de VAF < 10% non inclus	multiples pathologies
38137003	Coccaro	2023	lymphome B diffus à grandes cellules avec t(3;14) IGH::BCL6 en FISH	1	caryotype, FISH, M-FISH	100%	réarrangement MYC atypique, reclassification diagnostique HGBL-MYC/BCL6	% de sous-clones	case report
38301962	Quesada	2024	lymphomes du manteau	2	non	non évaluée	détection des LCM CD5 négatif	non mentionné	effectif faible
40381701	Tang	2025	Lymphomes du manteau	91	caryotype et FISH	90%	détection d'anomalies cryptiques : translocations CCND1 variantes (n=4), insertions CCND1 (n=1), del CCND1 (n=1), réarrangement CCND2 (n=2)	non mentionné	étude ciblant les LCM sans t(11;14)
40361363	Toruner	2025	Lymphomes du manteau	24	caryotype et FISH	non évaluée	8% avec nouvelles anomalies à impact diag ou pronostique par OGM (utilité clinique)	non mentionné	sang et moelle
40361363	Toruner	2025	Lymphomes B autres (circulants)	18	caryotype et FISH	non évaluée	22% avec nouvelles anomalies à impact diag ou pronostique par OGM (utilité clinique)	non mentionné	sang et moelle
41391566	Verhasselt	2026	79 LNH-B, 31 LNH-T	110	caryotype et FISH	TIER1 (>97%) TIER2 (>88%)	94% de succès (vs 48% pour le caryotype), information additionnelle : 42/103, 1 diagnostic révisé	évènements sous-clonaux (<5% VAF)	majorité de biopsies tissulaires
en cours	Fall	2026	101 LNH-B, 4 LNH-T	105	caryotype et FISH	91%	Faisabilité de la COG sur tissu frais et congelé en routine diagnostique, délai de réponse de la COG identique à celui de la cytogénétique classique, identification des anomalies classantes diagnostiques dans 94,2% des cas par COG (comparé à 89,5% par cytogénétique classique), identification de toutes les anomalies cryptiques (n=6) dont certaines non vues par FISH (n=3), impact diagnostique de la COG seule dans 10,5% des cas, complémentarité avec les données NGS, impact pronostique de la COG seule dans 4% des cas	évènements sous-clonaux (<5% VAF)	Etude prospective en situation de routine diagnostique