



Société Suisse
de Génétique
Médicale



Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
Société Suisse d'Hématologie
Società Svizzera di Ematologia
Swiss Society of Hematology

Bonnes Pratiques

Pour les applications en onco-hématologie du Séquençage à Haut Débit (SHD), avec analyse bio-informatique ciblée des gènes somatiques.

Document de consensus de la Société suisse de génétique médicale (SSGM) et de la Société suisse d'hématologie (SSH)

Version 1

Juillet 2022

Table des matières

1	Introduction générale	3
2	Les maladies onco-hématologiques et le SHD: applications et champ d'action	3
3	Prescription	4
4	Aspects pratiques de l'étape au laboratoire.....	4
5	Analyse bioinformatique et interprétation des données.....	6
6	Contrôle qualité	7
7	Rapport de l'analyse par SHD.....	8
8	Facturation	9
9	Stockage des données.....	9
10	Références	11

Comité de rédaction:

Dr F. Marcelli (PhD), Ilaria Scarpelli (MSc, FAMH, ErCLG) et Prof. J. Schoumans (PhD, ErCLG, équivalence FAMH).

Traduction allemand : Dr. Raphael Joncourt (PhD) et Dr. Naomi Porret (PhD, FAMH)

Relecture: PD Joelle Tchinda (PhD, ErCLG, équivalence FAMH) et Dr. Corinne Widmer (MD, FMH, FAMH)

1 Introduction générale

Durant ces dernières années, le séquençage à haut débit (SHD ou NGS, next-generation sequencing), déjà utilisé en routine pour le diagnostic des maladies héréditaires, a été adapté aux analyses somatiques dans le domaine de l'onco-hématologie et a pris une importance considérable dans la prise en charge des patients présentant des néoplasies hématopoïétiques. Un guide de bonnes pratiques existant déjà pour les analyses par SHD dans le contexte des maladies héréditaires [1], le présent document traite des spécificités des analyses par SHD dans le contexte de l'onco-hématologie, tout en reprenant en détail les points communs aux deux applications.

Des problématiques spécifiques aux analyses par SHD somatique sont rencontrées tant dans l'étape pratique de laboratoire que dans l'analyse bio-informatique ou dans l'interprétation des résultats dans le contexte de la maladie ainsi que dans la rédaction du rapport. Des connaissances approfondies sont donc nécessaires dans le domaine de la génétique moléculaire afin d'analyser et interpréter les résultats, et dans le domaine de l'onco-hématologie afin d'interpréter de manière appropriée les données dans le contexte clinique. A la différence des analyses dans le contexte des maladies héréditaires, les analyses par SHD en génétique somatique doivent souvent être répétées chez le même patient dans le cadre de son suivi et de l'évaluation de la réponse thérapeutique. Par conséquent, un guide de bonnes pratiques doit être mis en place afin de garantir que les analyses par SHD dans un contexte clinique particulier apportent un réel bénéfice aux suivis thérapeutiques des patients. Ce document a été élaboré dans le contexte de l'introduction des analyses par SHD en onco-hématologie dans la Liste des Analyses de l'OFSP.

La technique du SHD et l'interprétation des mutations somatiques dans le contexte des différentes maladies étant en évolution constante, les recommandations décrites dans ce document concernent uniquement la situation actuelle et devront être mises à jour régulièrement.

2 Les maladies onco-hématologiques et le SHD: applications et champ d'action

Le SHD permet une analyse simultanée de multiples variants génomiques (mutations), présents dans une très faible proportion de cellules de l'échantillon, dans un temps très court. Cette technologie fait déjà partie de l'analyse moléculaire de routine chez les patients atteints de néoplasies hématopoïétiques, car le screening de mutations acquises (variants somatiques) par SHD est devenu indispensable pour les médecins traitants dans leurs décisions thérapeutiques et l'orientation de la prise en charge des patients dans sa globalité. De nombreux panels adaptés à ces maladies ont été développés ces dernières années et le SHD a donc progressivement été introduit dans le diagnostic clinique, même si encore peu de mutations sont la cible d'un traitement comme c'est le cas pour les tumeurs solides [2, 3].

La détection de mutations acquises à l'aide du SHD dans les néoplasies hématopoïétiques peut être utilisée dans plusieurs buts [4, 5]:

- **Diagnostic** : même si peu de mutations sont spécifiques à une leucémie précise, la détection de certaines mutations permet d'aider à la détermination du type d'hémopathie maligne, comme par exemple les mutations dans les gènes *JAK2*, *CALR* et *MPL* dans les néoplasies myéloprolifératives, *KIT* dans la mastocytose ou *BRAF* dans la leucémie à tricholeucocytes [6-8].
- **Pronostique** : la détection de certaines mutations est associée à un pronostic favorable (par exemple des mutations dans le gène *NPM1* dans la leucémie myéloïde aiguë [9], ou des mutations dans le gène *SF3B1* dans le syndrome myélodysplasique [10]), ou pronostic défavorable (par exemple des mutations dans le gène *ASXL1* dans la majorité des

hémopathies malignes myéloïdes [6, 9-11]). Des modèles incorporant des données de mutations somatiques dans un score pronostique ont été validés par plusieurs études cliniques [12 ;13 ;17].

- **Prédicatif** : Des inhibiteurs ciblés pour les gènes *IDH1* et *IDH2* mutés ont récemment été développés et la détection de mutations dans ces gènes permet donc de traiter le patient de manière ciblée [14]. Alternativement, la présence de mutations dans certains gènes va entraîner une résistance au traitement standard, comme par exemple les mutations du gène *TP53* chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique 5q- traités par le lénalidomide [8].
- **Evolution de la maladie** : l'analyse du suivi sans ou après traitement permet de mesurer l'évolution de la fréquence allélique des mutations détectées à la présentation de la maladie, une disparition des mutations (selon le seuil de détection établi) étant compatible avec un statut de rémission, alors que la réapparition des mutations initiales ou l'apparition de mutations additionnelles indique une rechute ou une évolution défavorable de la maladie.

3 Prescription

Les analyses par SHD en génétique somatique dans le domaine de l'onco-hématologie doivent uniquement être prescrites par des médecins directement impliqués dans l'orientation de la prise en charge de l'hémopathie maligne, c'est à dire par des titulaires du titre post grade fédéral FMH en « hématologie », « oncologie » ou « hématologie-oncologie-pédiatrie » selon la loi fédérale du 23 juin 2006 sur les professions médicales universitaires [15]. Contrairement aux analyses par SHD constitutionnel, l'analyse par SHD somatique en onco-hématologie ne nécessite pas de conseil génétique. En effet, le but de cette analyse est de détecter des mutations somatiques présentes uniquement dans les cellules malignes et non dans la lignée germinale. Des variants constitutionnels peuvent cependant dans des rares cas être détectés par cette approche [16]. Les patients doivent donc être informés de la possibilité de découvertes fortuites constitutionnelles. Les variant constitutionnels doivent être traités avec une attention particulière, et les patients concernés devraient, selon les situations, être référés à un service de génétique médicale (voir chapitre 5).

4 Aspects pratiques de l'étape au laboratoire

Les aspects pratiques de laboratoire sont en grande partie communs avec le SHD constitutionnel. En particulier, comme décrit dans le document de Bonne Pratiques pour le SHD constitutionnel [1] :

- La qualité et la quantité de l'ADN doivent être appropriées et doivent correspondre aux valeurs indiquées dans le protocole du fournisseur de kit de préparation au séquençage. Les kits commerciaux utilisés doivent avoir été validés localement : ils doivent garantir une robustesse des résultats et une bonne reproductibilité.
- Les standards habituels d'amplification de l'ADN doivent être respectés. En particulier, l'ADN utilisé doit être natif et ne doit pas provenir d'une amplification pan-génomique (car cette dernière implique un risque d'introduction de variants artefactuels). La préparation des bibliothèques et/ou des captures doit être effectuée dans des espaces de laboratoire adaptés. Ces espaces devraient être répartis en un nombre suffisant de locaux fermés, possédant une ventilation adaptée et une pression adéquate (positive/négative). Il est recommandé d'utiliser les différents types de locaux fermés suivants :
 - Des locaux dans lesquels il n'y a pas de produits amplifiés (préparations initiales des « mix » de réactifs, ajout de l'ADN, présence de pression positive souhaitable).

- Des locaux contenant des produits faiblement amplifiés (facultatif mais souhaité si possible pour la manipulation après les premiers cycles d'amplification, pour la purification et l'hybridation).
- Des locaux réservés à la manipulation de produits après la dernière amplification par PCR. La préparation des premières étapes de génération des librairies (fragmentation, ligation des adaptateurs, préparation des phases d'amplification, pression négative) ne doit pas être effectuée dans ces locaux.
- De manière générale, la préparation des mix pré-PCR doit être effectuée dans les premiers locaux (préPCR), tandis que les produits amplifiés doivent rester dans les salles post-PCR.

Généralement, la procédure et les bonnes pratiques à suivre lors d'un séquençage à haut débit sont indiquées dans le manuel d'utilisation fourni par le fabricant et sont spécifiques à chaque type de séquenceur à haut débit utilisé par le laboratoire [1].

Les analyses par SHD somatique en onco-hématologie ne devraient être effectuées que dans les laboratoires :

- Dont le chef est titulaire du titre FAMH en génétique médicale ou du titre FAMH en hématologie. Dans les deux cas, une formation en génétique moléculaire somatique reconnue par le comité FAMH et effectuée dans un laboratoire de formation reconnu par la FAMH est obligatoire.
- Dans lesquels les analyses par SHD en génétique somatique sont accréditées selon la norme ISO 15189 ou ISO 17025.
- De plus la participation régulière à des « leucémie/lymphomes boards » pluridisciplinaire est obligatoire.

En plus des aspects pratiques communs avec les analyses par SHD constitutionnel, les points suivants doivent retenir une attention particulière dans le domaine de l'onco-hématologie, et les modes de fonctionnement du laboratoire doivent y être adaptés :

- **Le délai de résultats** : les résultats doivent être rendus dans des délais rapides afin que les cliniciens puissent les utiliser pour leur choix thérapeutique. La durée maximale pour le retour d'un résultat dépend du type de néoplasie et de la stratégie thérapeutique qui en découle. Il est cependant recommandé que le résultat soit disponible dans les 2 semaines environs pour une leucémie aiguë, ou au moins avant la fin du 1er cycle de traitement [17].
- **La quantité d'ADN disponible** : la plupart des analyses s'effectuant sur des prélèvements de moelle osseuse sur lesquels de nombreuses autres analyses sont également effectuées, la quantité d'ADN disponible est généralement limitée, en particulier après un traitement. Il n'est la plupart du temps pas possible de demander un nouveau prélèvement puisqu'il s'agit d'un geste invasif et que, la maladie étant dynamique, la constitution génomique de la moelle osseuse n'est pas la même à des temps différents. La qualité du prélèvement peut également être suboptimale. Certains prélèvements sont très pauvres en cellules ou ne proviennent pas de la première fraction de moelle prélevée et l'ADN doit par conséquent être concentré. D'autres prélèvements proviennent d'une biopsie de la moelle osseuse, en cas de ponction sèche (carotte de moelle). La méthode doit donc être optimisée afin d'être réalisée de manière fiable sur une très petite quantité d'ADN, de qualité variable.
- **La profondeur de couverture** : pour détecter des mutations à basse fréquence, une profondeur de couverture largement supérieure aux analyses en génétique constitutionnelle doit être obtenue, et cette profondeur adaptée à la sensibilité désirée. Par exemple, un minimum de 500 reads par position est requis pour détecter une mutation à une fréquence allélique de 5%, une couverture de 2'000 reads étant optimale. Selon la profondeur à détecter pour un suivi, la couverture doit encore être augmentée [18].

- **Le type de mutations à détecter** : certains types de mutations sont difficiles à détecter par SHD, par exemple, les mutations situées dans des régions GC-riches comme celles du gène *CEBPA*, ou les mutations situées dans un homopolymère, comme le hotspot du gène *ASXL1*. Une bonne connaissance des mutations récurrentes avec impact pronostique et des régions génomiques difficiles est donc requise, et des techniques alternatives doivent être envisagées si ces mutations ne sont pas bien détectées par SHD, afin d'éviter aussi bien les résultats faux-positifs que les faux-négatifs.
- **Évolution des connaissances dans le domaine** : Vu la rapidité de l'évolution des connaissances dans le domaine des néoplasies hématopoïétiques, le laboratoire en question doit être en mesure de s'adapter continuellement aux nouvelles recommandations internationales.

Pour les raisons citées ci-dessus et étant donné le nombre limité de gènes mutés de manière récurrente dans cadre des néoplasies hématopoïétiques, les analyses par panels de gènes ciblés sont actuellement plus adaptées que les analyses d'exomes ou de génomes dans ce contexte clinique.

Afin de respecter les délais de remise des résultats, un run de SHD doit être effectué chaque semaine au minimum. Un volume d'analyses minimal doit donc pouvoir être garanti et la capacité de la plateforme doit être adaptée au volume d'analyses effectuées afin d'éviter des coûts inutiles et travailler de la manière la plus efficace possible. De plus, l'analyse par SHD doit uniquement être effectuée si elle permet un gain de temps sans engendrer de coûts additionnels pour les assurances (par comparaison avec une autre approche méthodologique). Les analyses de mutations spécifiques au diagnostic chez un patient pré-symptomatique chez lequel un traitement n'est pas prévu (par exemple la recherche de la mutation V617F dans le gène *JAK2* dans le cadre des néoplasies myéloprolifératives) ne devraient pas être remplacées par un panel ou des régions d'un gène non-appropriées à la situation puisque cela augmenterait les coûts inutilement. Bien que la technique SHD puisse également être effectuée pour la détection de mutations spécifiques, seules les positions de la liste d'analyse OPAS pour une méthode moléculaire conventionnelle (autres que SHD) ciblant des mutations spécifiques peuvent être facturées dans ce cadre. Par contre, si un traitement est prévu ou qu'une évolution/transformation de la maladie est suspectée, il est important d'effectuer un profil mutationnel complet afin d'identifier des potentielles mutations conférant une résistance au traitement ou un mauvais pronostic. Dans de tels cas, le séquençage d'un panel de gènes incluant la mutation V617F de *JAK2* par SHD est plus adapté et la méthode moléculaire conventionnelle peut être remplacée afin de ne pas répéter inutilement la recherche de la même mutation.

5 Analyse bioinformatique et interprétation des données

L'analyse et l'interprétation des données peuvent se faire à l'aide de logiciels commerciaux ou de «pipelines» d'analyse créés dans le laboratoire à partir d'outils validés dans la littérature scientifique. Les deux options nécessitent une validation minutieuse, et les paramètres d'analyse choisis doivent montrer une détection fiable de tous les types de mutations récurrentes, y compris dans les régions génomiques difficiles, à moins que ces dernières soient testées par des technique alternatives. De plus, pour assurer une continuité et quelle que soit la méthode choisie, celle-ci ne devrait pas dépendre d'une seule personne.

Une base de données interne des variants et artéfacts de séquençage rencontrés doit être mise en place afin de faciliter les analyses. En ce qui concerne les variants, une attention particulière doit être apportée au contexte de la maladie. En effet, un même variant n'aura pas forcément la même signification dans des contextes différents ou à des fréquences alléliques différentes. En ce qui

concerne les artefacts de séquençage, ils sont souvent dépendants de la plateforme et de l'instrument et il est donc utile de les intégrer à la base de données afin de les reconnaître facilement.

La classification et le choix des variants à rapporter en onco-hématologie se font de manière différente à la fois de la génétique constitutionnelle qui utilise 5 classes, et de la pathologie qui utilise 4 classes [19-21]. Tous les variants doivent être interprétés dans le contexte de la situation clinique (diagnostic/diagnostic différentiel) et du patient afin que les cliniciens puissent définir les bonnes options de traitement. La classification moléculaire du variant n'a pas besoin de figurer dans le rapport d'analyse [18]. Les variants somatiques qui n'ont pas clairement été déterminés comme pathogéniques ne sont généralement pas causatifs de la néoplasie, mais sont toutefois intéressants à rapporter pour établir l'évolution clonale ou comme marqueurs pour suivre la réponse au traitement [18].

Une attention particulière doit être portée à l'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (« clonal hematopoiesis of indeterminate potential », CHIP). En effet, des mutations somatiques tendent à apparaître avec l'âge chez des individus sains et ne doivent pas être confondues avec des mutations causales des hémopathies malignes. En cas de doute (par exemple si la mutation est l'unique anomalie et qu'elle se trouve dans les gènes à forte tendance à faire des mutations CHIP - *ASXL1*, *DNMT3A*, *TET2*, *TP53* etc) ou si le diagnostic n'est pas confirmé, une phrase mentionnant que la mutation est potentiellement une mutation CHIP doit figurer dans le rapport d'analyse [22, 23].

Une fréquence allélique d'environ 50% peut suggérer la présence d'un variant constitutionnel qui pourrait constituer une découverte inopinée. L'attitude à adopter va dépendre du contexte clinique et du gène concerné. S'il s'agit d'un patient âgé et que le gène n'est pas connu pour prédisposer aux leucémies, il faut mentionner dans le rapport qu'un variant potentiellement constitutionnel a été détecté, et une étude d'un suivi en rémission permet généralement de le confirmer ou non. Par contre, s'il s'agit d'un patient jeune ou avec d'autres membres de la famille atteints de leucémies ou autres cancers et d'un gène connu pour prédisposer aux maladies hématologiques, des recommandations pour un test le confirmant doivent être incluses dans le rapport. Une analyse pour confirmer que le variant est acquis peut être effectuée sous la supervision d'un spécialiste FAMH en génétique médicale, à partir d'ADN extrait de cultures de fibroblastes (idéalement) ou d'un autre tissu non contaminé par des cellules hématologiques (frottis buccal par exemple). Dans ce cadre, les variants seront classés selon la classification utilisée en génétique constitutionnelle [19, 20]. Par contre, la détection de la mutation sur un tel tissu nécessite de transmettre les résultats dans le cadre d'un conseil génétique par un spécialiste FMH en génétique médicale ou un spécialiste de la maladie concernée.

6 Contrôle qualité

Les recommandations spécifiques au SHD sont décrites dans le guide de bonnes pratiques constitutionnelles [1]. En particulier, l'ensemble du processus de l'analyse, comprenant la réception et la préparation de l'échantillon, le séquençage à haut débit, l'analyse bioinformatique, le stockage des données, l'analyse et l'interprétation des variants ainsi que l'élaboration du rapport, doit être précisé à travers une procédure standard (SOP – Standard operating procedure) acceptée par le Service d'accréditation suisse (SAS), respectivement par Swissmedic, dans le cadre d'une inspection.

Pour les analyses en génétique somatique, la qualité des données est d'une importance particulière pour la détection des petits clones mutés, et pour distinguer ces derniers des artefacts de séquençage. De plus, les mutations détectées ne peuvent pas être confirmées par séquençage Sanger, d'une part car les résultats doivent être rendus rapidement afin d'avoir une importance pour le clinicien (TAT 10-14 jours), et d'autre part car les mutations d'une fréquence <20% ne sont pas détectables par cette technique. Des paramètres de qualité doivent donc être définis au niveau du run entier, de chaque échantillon et de chaque variant afin d'assurer un séquençage fiable. Une attention particulière devrait être prêtée aux éléments suivants pour effectuer des analyses par SHD en génétique somatique dans le domaine de l'onco-hématologie :

- La couverture est d'une grande importance pour les analyses somatiques. Une couverture bien plus profonde que pour les analyses constitutionnelles est nécessaire afin de détecter les mutations à basse fréquence de manière fiable. Cependant, une couverture trop importante peut mener à la présence de faux positifs, et un juste milieu doit donc être défini par chaque laboratoire lors de la validation, en fonction de la fréquence allélique à détecter.
- Des échantillons de référence devraient être définis et utilisés en tant que contrôles de qualité interne. Par exemple, un ADN de référence commercial couvrant une large palette des gènes analysés et des mutations recherchées avec VAF définies à basse fréquence allélique devrait être séquencé de manière régulière en même temps que des échantillons de patients, afin de détecter de potentielles variations dans la qualité qui pourraient affecter la fiabilité des analyses.
- Les laboratoires effectuant des analyses par SHD doivent participer chaque année à des contrôles de qualité externes spécifiques, si possible établis par des centres de contrôle de qualité reconnus par Qualab (www.qualab.swiss) et/ou accrédité selon la norme ISO 17043, pour assurer la qualité des résultats et pour travailler de manière accréditée. Ces contrôles de qualité doivent, dans la mesure du possible, également comprendre les étapes relatives à l'interprétation des variants.
- Une méthode d'identification des patients à l'intérieur d'un run (par exemple SNP-IDs) est fortement conseillée afin d'éviter un mélange d'échantillons et de pouvoir ainsi les tracer en cas d'erreur [24]. L'utilisation de SNP-IDs est un outil intéressant dans le contexte de l'onco-hématologie. En effet, en plus de contrôler qu'il n'y a pas eu de mélange d'échantillons dans un run, les SNP-IDs permettent également de contrôler l'identité d'un patient au fil des suivis ou de visualiser une greffe par un changement de profil.

7 Rapport de l'analyse par SHD

Le rapport d'une analyse par SHD dans le domaine de l'onco-hématologie doit être validé et signé par un titulaire du titre FAMH en génétique médicale ou hématologie comme défini dans le chapitre 4. [25]

Il doit comporter les éléments suivants [24-27]:

- Nom et adresse du laboratoire effectuant l'analyse
- Identification du patient (nom, prénom, date de naissance, sexe)
- Identification de l'échantillon (type d'échantillon, date de prélèvement)
- Numéro d'analyse attribué à l'échantillon par le laboratoire
- Diagnostic ou motif de l'analyse
- Statut (présentation, suivi, évolution etc.)
- Médecin demandeur (nom et adresse)
- Date du rapport
- Résultats
- Interprétation des résultats dans le contexte clinique/conclusion
- Signature
- Informations techniques, incluant :
 - Génome de référence
 - Liste de gènes, avec exons analysés et transcrits des variants détectés
 - Taille génomique analysée en kb
 - Technologie et type d'instrument utilisés
 - Nom du panel si panel commercial
 - Bases de données consultées et version

- Détails sur l'analyse bioinformatique en précisant le pipeline bioinformatique utilisé ainsi que sa version
- Limitations techniques y compris la sensibilité de l'analyse
- L'inclusion des détails concernant la qualité des données est fortement recommandée (par exemple la couverture moyenne)
- Nombre de pages

Le rapport doit être bref, compréhensible et si possible ne devrait pas excéder une page. Les résultats peuvent être résumés sous forme de tableau. Cependant, ils doivent également être clairement décrits dans la partie du rapport réservée à l'interprétation où ils doivent être placés dans le contexte de la maladie et être discutés du point de vue de la compatibilité avec le diagnostic, l'impact pronostique, le traitement spécifique si relevant etc. (voir chapitre 5).

La séquence de référence et la nomenclature HGVS (Human Genome Variation Society) doivent être utilisées pour décrire les variants de manière non-ambiguë [28]. Il est recommandé de préciser les anciens noms de gènes afin de clarifier le rapport pour les prescripteurs.

Si des références externes sont utilisées (p.ex. PubMed), elles doivent être mentionnées dans le ou à la fin du rapport.

Lorsqu'applicable, il est nécessaire de mentionner clairement dans le rapport final les cas qui ont été sous-traités en précisant les étapes spécifiques à l'analyse qui ont été effectuées par des tiers. Dans le cas où les différentes étapes d'une analyse par SHD ont été effectuées dans différentes institutions, c'est le chef du laboratoire titulaire du titre FAMH en génétique médicale ou du titre FAMH en hématologie qui a reçu la demande et interprète le résultat qui est responsable des données et des résultats relatifs à l'ensemble de l'analyse.

8 Facturation

Conformément à la liste des analyses de l'OFSP, la facturation est à établir en fonction de la taille génomique en kilobases (kb) analysée (et non en fonction du nombre de gènes ou de la taille génomique en kb séquencée). Par exemple, si un panel de 40 gènes est séquencé mais que seuls cinq gènes sont analysés, la taille génomique de ces cinq gènes uniquement doit être prise en compte pour la facturation. De la même manière, si seulement une partie d'un gène est analysée (par exemple uniquement les exons contenant des mutations récurrentes), uniquement la partie analysée peut être facturée. La taille génomique analysée en kb doit figurer de façon non-ambiguë dans le rapport.

9 Stockage des données

Dans le domaine de l'onco-hématologie, le stockage des données est particulièrement important. En effet, la fréquence allélique des mutations évoluant avec le temps et les traitements, il est important de pouvoir revenir sur les données des analyses précédentes. Par exemple, si une nouvelle mutation apparaît au cours de la maladie, il faut pouvoir déterminer si elle était déjà présente à basse fréquence depuis le début de la maladie ou s'il s'agit réellement d'un nouvel événement.

Sur le plan légal, la sécurité des données est identique à celle de la génétique constitutionnelle [1]. En particulier, la sécurité des données est définie par la Loi fédérale sur la protection des données (LPD) [29]. Les processus et les systèmes de traitement et de l'enregistrement des données doivent être conformes aux normes ISO/IEC 27001:2013-11 (Technologies de l'information – Techniques de sécurité IT – Systèmes de management de la sécurité de l'information – Exigences) et ISO/IEC 27002:2013-11 (Techniques de l'information – Techniques de sécurité IT – Guide pour la gestion de la

sécurité de l'information). Le laboratoire qui accepte le mandat médical prend la responsabilité qu'un règlement relatif au traitement des données soit mis en place et tenu à jour, conformément à l'article 11 de l'Ordonnance relative à la loi fédérale sur la protection des données (OLPD) [30]. Dans le cas où le laboratoire n'est pas lui-même certifié ISO 27001, les systèmes et processus sont régulièrement audités par une institution de contrôle spécialisée. Cette institution est soit certifiée ISO 9001, soit accréditée par le Service d'accréditation suisse SAS en tant qu'institution de contrôle. Dans le cas où les différentes étapes d'une analyse par SHD ont été effectuées dans différentes institutions, c'est le chef du laboratoire qui a reçu la demande qui est responsable du stockage des données relatives à l'ensemble de l'analyse.

10 Références

- 1 SSGM *Bonnes Pratiques Pour les applications cliniques du Séquençage à haut débit (SHD) - Document de consensus suisse de la Société suisse de génétique médicale (SSGM)*. 2014.
- 2 Daver, N., et al., *Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence*. *Leukemia*, 2019. **33**(2): p. 299-312.
- 3 Bergaggio, E. and R. Piva, *Wild-Type IDH Enzymes as Actionable Targets for Cancer Therapy*. *Cancers (Basel)*, 2019. **11**(4).
- 4 Schuh, A., et al., *Clinically actionable mutation profiles in patients with cancer identified by whole-genome sequencing*. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2018. **4**(2).
- 5 Kamps, R., et al., *Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(2).
- 6 Vainchenker, W. and R. Kralovics, *Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms*. *Blood*, 2017. **129**(6): p. 667-679.
- 7 Ustun, C., et al., *Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice*. *Haematologica*, 2016. **101**(10): p. 1133-1143.
- 8 Swerdlow, S.H., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2017, Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- 9 Bullinger, L., K. Dohner, and H. Dohner, *Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(9): p. 934-946.
- 10 Greenberg, P.L., et al., *Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017. **15**(1): p. 60-87.
- 11 Patnaik, M.M. and A. Tefferi, *Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management*. *Am J Hematol*, 2018. **93**(6): p. 824-840.
- 12 Nasha A et al., *Incorporation of Molecular Data Into the Revised International Prognostic Scoring System in Treated Patients With Myelodysplastic Syndromes*. *Leukemia* 2016. **30**(11): 2214-2220.
- 13 Gerstung M. et al., *Precision Oncology for Acute Myeloid Leukemia Using a Knowledge Bank Approach*. *Nat Genet*. 2017. **49**(3): 332-340.
- 14 Cerrano, M. and R. Itzykson, *New Treatment Options for Acute Myeloid Leukemia in 2019*. *Curr Oncol Rep*, 2019. **21**(2): p. 16.
- 15 *Loi fédérale sur les professions médicales universitaires (Loi sur les professions médicales, LPMéd) du 23 juin 2006 - 811.11*. 2006 [cited 2020 08.01.2020]; Available from: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20040265/index.html>.
- 16 Li, M.M., et al., *Points to Consider for Reporting of Germline Variation in Patients Undergoing Tumor Testing: A Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. *Genet Med.*, 2020. **22**(7): 1142-1148.
- 17 Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. *Blood*, 2017. **129**(4): p. 424-447.
- 18 Scarpelli I, M.F., Mattioli F, Schoumans J, *Next-Generation Sequencing-Based Testing in Diagnostic Oncohematology: Untangling the Knots*. *OBM Genetics*, 2019. **3**(3).
- 19 Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. *Genet Med*, 2015. **17**(5): p. 405-24.
- 20 Wallis, Y., Payne, S., McNulty, C., Bodmer, D., Sistermeans, E., Robertson, K., Moore, D., Abbs, S., Deans, Z., Devereau, A. *Practice Guidelines for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics*. 2013 [cited 2020 01/08/2020]; Available from: https://www.acqs.uk.com/media/10791/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_finalpdf.pdf
- 21 Li, M.M., et al., *Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists*. *J Mol Diagn*, 2017. **19**(1): p. 4-23.
- 22 Abelson, S., et al., *Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals*. *Nature*, 2018. **559**(7714): p. 400-404.
- 23 Bejar, R., *CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words*. *Leukemia*, 2017. **31**(9): p. 1869-1871.
- 24 Matthijs, G., et al., *Guidelines for diagnostic next-generation sequencing*. *Eur J Hum Genet*, 2016. **24**(1): p. 2-5.

- 25 Claustres, M., et al., *Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic)*. Eur J Hum Genet, 2014. **22**(2): p. 160-70.
- 26 Smith, K. General Genetic Laboratory Reporting Recommendations. 2015; Available from: https://www.acgs.uk.com/media/10758/acgs_general_genetic_laboratory_reporting_recommendations_2015.pdf
- 27 Silva, M., et al., *European guidelines for constitutional cytogenomic analysis*. Eur J Hum Genet, 2019. **27**(1): p. 1-16.
- 28 den Dunnen, J.T., et al., *HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update*. Hum Mutat, 2016. **37**(6): p. 564-9.
- 29 Loi fédérale sur la protection des données (LPD, RS 235.1) https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1993/1945_1945_1945/fr
- 30 Ordonnance relative à la loi fédérale sur la protection des données (OLPD, RS 235.11) https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1993/1962_1962_1962/fr