Société Suisse de Génétique Médicale

Bonnes Pratiques

Pour les applications cliniques du séquençage à haut débit (SHD)

Document de consensus suisse

de la Société suisse de génétique médicale (SSGM)

Version 2

Janvier 2026

Comité de rédaction, version originale

M. Albarca Aguilera (PhD), Prof. S. Antonarakis (MD, PhD, FMH, FAMH), J-L. Blouin (PhD, FAMH), S. Fokstuen (MD, FMH), Prof. S. Gallati Kraemer (PhD, FAMH), M. Guipponi (PhD), E. Hammar (PhD), Prof.S. Hurst (MD, PhD), P. Makrythanasis (MD, PhD), Prof. A. Mauron (PhD).

Relecture, version originale : I. Filges (MD, FMH, FAMH)

Comité de révision, version 2

J-L Blouin (PhD, FAMH), M. Guipponi (PhD, FAMH), E. Hammar (PhD), F. Masclaux (PhD), T. Nouspikel (MD, PhD, FAMH)

Relecture version 2 : I. Filges (MD, FMH, FAMH), M. Morris (DPhil, FAMH), A. Rauch (MD, FMH, FAMH), S. Unger (MD, FMH).

Sommaire

1. Introduction générale 4
1.1 Historique 4
2. Les maladies mendéliennes et le séquençage à haut débit: applications et champ d'action 5
3. Conseil génétique, prescription et consentement éclairé 6
3.1 Introduction 6
3.1.1 Bases légales 6
3.1.2 Informations et conseils génétiques pour les analyses par SHD 6
3.1.3 Prescription d'une analyse par SHD 6
3.2 Information et conseil génétique pré-test SHD 6
3.3 Consentement éclairé du patient en vue d'une analyse par SHD 7
3.3.1 Droit de ne pas savoir 7
3.3.2 Réutilisation des échantillons et des données d'analyse 7
3.3.3 Informations excédentaires (« incidentalomes ») 7
3.4 Communication et conseil génétique post-test SHD 8
4. Standards de qualité spécifiques au SHD 8
4.1 Responsabilités et qualifications 8
4.2 Principe de territorialité 8
4.3 Aspects pratiques de l'étape laboratoire 9
4.4 Analyse bio-informatique 10
4.4.1 Introduction 10
4.4.2 Qualité des données et couverture des régions ciblées 11
4.4.3 Détection d'inversions d'échantillons 12
4.4.4 Détection et annotation des variants 12
4.4.5 Interprétation de pathogénicité 12
4.4.6 Vérifications de variants 12
5. Garantie de la qualité 13
5.1 Exigences spécifiques aux analyses par SHD 13
6. Rapport interne et rapport final de l'analyse par SHD 13
7. Stockage et transfert des données 15
7.1 Transfert de données de séquençage 15
8. Checklist à l'intention des laboratoires 17
9. Références 19

1. Introduction générale

Le séquençage à haut débit (SHD) de l'ADN est une technique qui permet de séquencer plusieurs gènes (ou parties de gènes) simultanément, jusqu'à tout l'exome, voire le génome humain entier, ce qui rend les analyses moléculaires toujours plus efficaces, rapides et abordables. Le développement du SHD a été rendu possible grâce, entre autres, au développement de séquenceurs « à haut débit » qui ont la capacité de lire plusieurs millions de séquences en parallèle.

Comparé à la méthode de séquençage classique selon Sanger ou aux différentes analyses des chromosomes, le SHD est de loin l'analyse génétique la plus exigeante. Des connaissances et une compréhension approfondies de la technique elle-même, ainsi que des domaines du génome humain et de la médecine génétique sont nécessaires pour être en mesure d'effectuer un conseil génétique approprié, d'analyser et interpréter les résultats, et d'accomplir le traitement bioinformatique des données. Il faut également que la gestion et le stockage des données issues de ces analyses (de l'ordre du téraoctet - 10^{12} octets) soient adaptés aux besoins des analyses par SHD. Par conséquent, des mesures de bonnes pratiques doivent être mises en place afin de garantir que l'application clinique du SHD apporte un réel bénéfice aux patient(e)s.

La loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH ; RS 810.12)[1] et l'ordonnance sur l'analyse génétique humaine (OAGH ; RS 810.122.1)[2] définissent un cadre légal général s'appliquant aux analyses génétiques en Suisse. Le document de référence pour la prise en charge des prestations de laboratoire par l'assurance obligatoire des soins (AOS) conformément à la loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal ; RS 832.10)[3] est la liste des analyses[4] qui constitue l'annexe 3 de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31)[5]. Le site Internet de l'OFSP représente une précieuse source d'informations et de clarification sur ces textes et leur application : http://www.bag.admin.ch.

Le présent document a été élaboré initialement dans le contexte de l'introduction du SHD dans la liste des analyses. Il se base sur des expériences pratiques effectuées en Suisse, ainsi que sur des documents de « Bonnes Pratiques » qui sont actuellement déjà en vigueur dans différents autres pays, tels que l'Angleterre, les Etats-Unis et la Belgique [6-8].

Etant donné la constante et rapide évolution de cette technique, ce document, qui s'applique spécifiquement à l'application clinique du SHD pour les maladies génétiques mendéliennes et au cadre décrit dans le chapitre suivant, ne peut pas prétendre donner des réponses à long terme et doit être mis à jour de façon régulière, en tirant parti de l'expérience accumulée dans les institutions suisses offrant des analyses par SHD.

1.1 Historique

Version 1 (version initiale) : Décembre 2014

Version 2 (le présent document) : Janvier 2026

2. Les maladies mendéliennes et le séquençage à haut débit: applications et champ d'action

Le principal objectif d'une analyse par SHD est de répondre à la question clinique précise correspondant au contexte clinique du patient/ de la patiente. L'analyse par SHD peut être envisagée en pratique clinique lorsque l'un des critères suivants est rempli:

- Il s'agit d'une maladie mendélienne/monogénique causée par différents variants pathogènes dans un gène de grande taille (plus de 13 exons selon la liste des analyses). Exemple : mucoviscidose.
- Il s'agit d'une maladie mendélienne/monogénique hétérogène (qui peut être causée par différents gènes). Exemples : rétinite pigmentaire, prédisposition héréditaire au cancer du côlon, du sein et/ou de l'ovaire, retard du développement.
- Le contexte clinique suggère une maladie mendélienne, mais le phénotype ne permet pas de poser un diagnostic clinique précis et/ou un diagnostic n'a pas pu être posé en utilisant les méthodes conventionnelles. Exemple : syndromes avec troubles de la croissance.
- Question du mosaïcisme, avec mutation monogénique ou mitochondriale.

Le champ d'action clinique du SHD pour les maladies mendéliennes se réfère toujours à une sélection de gènes bien définis dont la pathogénicité est raisonnablement établie. Cette sélection de gènes ("panel") permet de minimiser le risque d'obtenir des résultats excédentaires inattendus (comme prescrit par l'art. 9 LAGH) et doit avoir été établie avant d'effectuer le séquençage. Si le panel permet d'analyser des gènes responsables de multiples pathologies, seuls les gènes pertinents pour la maladie doivent être analysés. Les autres gènes doivent impérativement être masqués et exclus de l'analyse des variants (à moins que le patient / la patiente n'ait demandé à connaitre les découvertes fortuites, « incidentalomes », voir Point 3.3.3 : Informations excédentaires).

En pratique, les approches suivantes peuvent être utilisées:

- Panel de capture : Séquençage uniquement de gènes sélectionnés et spécifiques à la maladie ou au groupe de maladies mendéliennes/monogéniques, suivi de l'analyse bioinformatique des séquences en question. Ce type de panel, non extensible, est approprié pour des présentations cliniques clairement définies.
- Panel d'analyse : Séquençage de l'exome entier suivi d'une analyse bioinformatique ciblée sur les gènes, ou les régions génomiques à valeur clinique, sélectionnés car connus pour être impliqués dans la maladie mendélienne du patient / de la patiente. Les séquences non inclues dans le panel d'analyse ne doivent pas être analysées.
- Cependant, vu les avancées rapides de la recherche et la constante identification de nouveaux gènes impliqués dans des maladies mendéliennes hétérogènes, le panel de gènes analysés suite à un SHD de l'exome peut être élargi au fur et à mesure. Ainsi, si une première analyse bioinformatique n'a pas permis d'identifier de variant causatif du tableau clinique, il est possible à un médecin demandeur d'en prescrire une deuxième sur une sélection de gènes élargie en réutilisant les données brutes générées par le SHD effectué initialement. Bien que, selon l'évolution des technologies de séquençage, il puisse être préférable de répéter le séquençage avec la technologie la plus récente.

Important : l'utilisation du SHD dans le but d'identifier un ou plusieurs nouveau(x) gènes(s) impliqué(s) dans une maladie génétique concerne le domaine de la recherche et ne fait donc pas partie du cadre de l'application clinique de cette technique.

3. Conseil génétique, prescription et consentement éclairé

3.1 Introduction

3.1.1 Bases légales

Les exigences légales concernant l'information en cas d'analyse génétique et le conseil génétique, le consentement éclairé, la prescription ainsi que la communication des résultats et des informations excédentaires sont énumérées (voir art. 5, 6, 20-22 et 25-27) dans la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH ; RS 810.12)[1] .

Le présent document ne réitère pas ces exigences mais élabore sur certains points particuliers au SHD.

3.1.2 Informations et conseils génétiques pour les analyses par SHD

Le SHD étant une analyse génétique particulièrement exigeante, des informations et des conseils génétiques pré-test et post-test adaptés aux particularités du SHD sont nécessaires, indépendamment du nombre de gènes analysés. Le respect des standards médico-scientifiques est déterminant – la délégation d'activités et le choix de la personne à qui elles sont déléguées devrait être réservée au médecin spécialiste, dans la mesure où certaines activités requièrent des connaissances et un savoir-faire qui sont propres au médecin (spécialiste)[11].

3.1.3 Prescription d'une analyse par SHD

Vu que des compétences génétiques poussées sont nécessaires à l'application clinique du SHD et afin de garantir une prestation médicale correspondant aux exigences du cadre légal suisse, le médecin prescripteur d'une analyse par SHD doit avoir des connaissances pointues sur la technique elle-même, sur le génome humain, la médecine génétique et la pratique du conseil génétique. L'art. 20 LAGH détermine quels médecins sont habilités à prescrire un examen génétique. Pour qu'une analyse par SHD soit prise en charge par l'AOS, les conditions de la liste des analyses, notamment sur la formation du médecin prescripteur, doivent être remplies. La prescription d'une analyse portant sur un à dix gènes ne peut être effectuée que par un médecin titulaire du titre postgrade fédéral « génétique médicale » ou d'un titre postgrade fédéral le plus étroitement lié à la maladie (loi sur les professions médicales [LPMéd ; RS 811.11]). Si l'analyse porte sur plus de dix gènes, la prescription peut uniquement être effectuée par un médecin titulaire du titre postgrade fédéral (FMH) « génétique médicale » au sens de la LPMéd.

3.2 Information et conseil génétique pré-test SHD

En général, le médecin qui prescrit une analyse par SHD est aussi celui qui effectue les conseils génétiques pré- et post-test, mais cette activité peut être déléguée à une personne qualifiée (art. 21, al. 1 et 2, LAGH).

Lors du conseil génétique pré-test, le patient / la patiente doit être informé(e) sur les points prévus par les art. 6 (informations en cas d'analyse génétique), 21 (conseil génétique en général) et 22 LAGH[1] (en cas d'analyse prénatale). Dans le cadre du SHD, les aspects suivants sont particulièrement importants à mentionner, dans la mesure du possible et selon le jugement du clinicien / de la clinicienne :

- L'application du SHD adaptée à sa situation clinique
- Les avantages et les limites de l'approche par SHD
- Le nombre (approximatif) de gènes dont la pathogénicité est établie pour la maladie mendélienne en question
- Le(s) mode(s) de transmission de la maladie mendélienne en question
- La sensibilité et la spécificité cliniques (si connues) de l'analyse proposée
- Les différents points du document « Consentement éclairé » (voir Point 3.3)
- Les différents types de résultats possibles (voir Point 3.3)
- Les coûts de l'analyse et les modalités de remboursement (voir art. 21, al. 3, let. c, LAGH)
- Les délais estimés pour l'obtention de résultats

Lors de cette information et ce conseil génétique pré-test, des formulaires d'information aux patient(e)s et de consentement éclairé doivent être transmis au patient / à la patiente. La Société Suisse de Génétique Médicale (SSGM) recommande l'utilisation des formulaires « Information au patient » et « Consentement éclairé en vue d'une ou plusieurs analyses génétiques » disponibles sur le site internet de la SSGM. Le patient / la patiente a droit à un temps de réflexion suffisamment long avant de donner sa décision d'accepter ou non une analyse génétique par SHD et de rendre un éventuel formulaire de consentement éclairé rempli et signé.

3.3 Consentement éclairé du patient en vue d'une analyse par SHD

Comme toute analyse génétique, une analyse par SHD ne peut être effectuée qu'avec le consentement libre et éclairé de la personne concernée ou de ses représentants légaux (art. 5 et 6 LAGH, voir les conditions particulières pour les personnes incapables de discernement à l'art. 16 LAGH : si la protection de sa santé l'exige, ou selon les exceptions spécifiées au paragraphe 2 dudit article). Le consentement peut être révoqué en tout temps, en toute liberté, sans obligation de donner de justifications. Néanmoins, si la révocation est exprimée après le début de l'analyse par SHD, l'analyse est susceptible d'être facturée.

3.3.1 Droit de ne pas savoir

Le patient / la patiente doit avoir bien compris la différence entre les différentes catégories de résultats (résultats excédentaires selon 3.3.3 ci-dessous notamment) et leurs implications, et doit pouvoir décider de façon libre et éclairée s'il souhaite en prendre connaissance (voir art. 8, 26 et 27 LAGH). Il / elle peut aussi demander à recevoir les informations de manière différée, au moment qui lui semblera le plus opportun. D'autre part, il / elle doit être informé(e) que les connaissances avancent rapidement, et que la signification clinique de certains variants pourrait être élucidée par la suite.

3.3.2 Réutilisation des échantillons et des données d'analyse

Le patient / la patiente pourra indiquer s'il souhaite que son échantillon soit conservé pour une analyse additionnelle éventuelle, qui n'aura lieu que dans son intérêt et uniquement avec son consentement. De même, il / elle peut consentir à ce que ses données d'analyse soient conservées au-delà de la durée prévue par la loi (art. 11 LAGH), afin de permettre une ou plusieurs réanalyses ultérieures.

De plus, il / elle pourra également indiquer s'il donne son accord pour une éventuelle utilisation de son échantillon et de ses données de séquençage pour la recherche. La réutilisation du matériel biologique et des données génétiques pour la recherche est soumise à la Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (art. 32 LRH ; RS 810.30)[9, 10].

3.3.3 Informations excédentaires (« incidentalomes »)

Les résultats peuvent également comprendre des variants de signification clinique incertaine (VUS, *variants of uncertain significance*) ainsi que des variants de signification indépendante du tableau clinique (*incidental findings, «* incidentalomes ») telle que:

- Prédisposition à une maladie dite "actionnable", dont les symptômes peuvent être traités et dont l'apparition et l'évolution peuvent être surveillées et/ou influencées médicalement (ou éventuellement qui pourrait motiver un changement d'habitudes de vie du patient / de la patiente).
- Prédisposition à une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement.
- Etat de porteur (sain) pour une maladie récessive pouvant survenir dans la descendance ou chez des apparenté(e)s.

Le risque d'obtenir des résultats excédentaires est minime dans le cadre des approches ciblées décrites plus haut (chapitre 2), mais ne peut pas être exclu. Le laboratoire doit informer les prescripteurs de cette possibilité, avant qu'une analyse ne soit réalisée (art. 19 OAGH).

En principe, seul les VUS en lien avec le contexte clinique sont susceptibles d'être rapportés alors que les informations excédentaires dont la nature pathogénique n'est pas clairement établie *(incidental VUS*) sont d'intérêt

limité et ne devraient en général pas être rapportés. Néanmoins, c'est au patient / à la patiente de décider quelles informations excédentaires doivent lui être communiquées (art. 27 LAGH), et il / elle doit pour cela être préalablement informé des différentes catégories de résultats possibles et de leur importance.

Les variants pathogènes et les VUS dans des gènes associés à des maladies de l'adulte ne devraient pas être rapportés chez les enfants incapables de discernement, sauf si des mesures préventives ou thérapeutiques sont disponibles dans l'enfance (cf. art. 16, 26 et 27, al. 2, LAGH). De même, en cas d'analyse prénatale, les informations excédentaires ne peuvent être communiquée que si elles portent sur la santé du fœtus ou sur une grave maladie héréditaire au sein de la famille (art. 27, al. 3, LAGH).

3.4 Communication et conseil génétique post-test SHD

Le choix de recevoir ou non certains résultats dépendra de la nature de ces derniers et des souhaits que le patient / la patiente a exprimés p. ex. lors du conseil génétique pré-test et indiqués dans le document « Consentement éclairé ». Lors de la communication du résultat ou du conseil génétique post-test, le patient / la patiente doit avoir la possibilité de recevoir des réponses claires et compréhensibles sur le rapport d'analyse et les différents variants observés, dans son contexte clinique personnel et familial.

4. Standards de qualité spécifiques au SHD

4.1 Responsabilités et qualifications

Le laboratoire qui reçoit la demande d'analyse doit satisfaire aux exigences de la LAGH (art. 28) et de l'OAGH (art. 9 et suivants), voir le site internet de l'OFSP pour plus de détails[14]. Pour que l'analyse soit prise en charge par l'AOS, le laboratoire doit en outre être admis à pratiquer à charge de l'AOS et remplir les conditions de qualité exigées (LAMal). Comme pour toutes les analyses génétiques, y compris les analyses commerciales à but diagnostic (*in vitro diagnostic)* ainsi que les tests « maison », les dispositifs utilisés pour les analyses génétiques par SHD sont réglementés par la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh ; RS 812.21)[12], ainsi que par l'ordonnance sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (ODiv ; RS 812.219)[13].

Le chef / la cheffe du laboratoire doit assumer la responsabilité de toutes les étapes de l'ensemble du processus de l'analyse par SHD, y compris la validation du rapport final (art. 11, al. 2, OAGH). En outre, le chef / la cheffe de laboratoire est aussi responsable de la facturation.

La plupart des analyses constitutionnelles par SHD ne doivent être effectuées que dans les laboratoires dont le chef / la cheffe est titulaire du titre FAMH en génétique médicale. Des exceptions sont prévues pour certaines pathologies, qui peuvent aussi être analysées dans un laboratoire relevant d'une autre spécialité, voir l'annexe 3 OAGH pour une liste détaillée.

Comme mentionné plus haut, le séquençage, l'analyse bioinformatique des séquences et l'interprétation des variants exigent une connaissance et une compréhension approfondies de la génétique médicale et de l'architecture du génome humain, ainsi qu'une formation spécifique à cette technique. Les personnes responsables des analyses par SHD doivent donc avoir bénéficié d'une formation spécifique, reconnue par la FAMH. De plus, le SHD est encore dans une phase d'évolution rapide, notamment en ce qui concerne le développement de nouveaux séquenceurs et réactifs, ainsi que de nouveaux programmes d'analyse bioinformatique et l'interprétation des résultats. La SSGM recommande que les personnes responsables de ces analyses intègrent ces aspects dans leur formation continue obligatoire. Les détails de cette formation continue sont du ressort de la FAMH qui spécifie le nombre d'heures requises annuellement, défini les formations reconnues et s'assure que les titulaires FAMH respectent ces exigences[22].

4.2 Principe de territorialité

Les prestations remboursées dans le cadre de l'AOS sont soumises au principe de territorialité. Les assureurs-maladie suisses ne peuvent rembourser que des prestations qui ont été fournies en Suisse par des fournisseurs de prestations admis en Suisse. Le principe de territorialité de la LAMal s'applique également aux analyses par SHD : pour obtenir un remboursement dans le cadre de l'AOS toutes les étapes des analyses SHD doivent avoir lieu en Suisse. Toutefois, les différentes étapes peuvent avoir lieu dans différentes institutions localisées sur le territoire suisse. Les lieux où ont été effectuées chacune des étapes seront précisés dans les rapports internes et finaux, et la responsabilité de l'ensemble du processus incombe au / à la responsable du laboratoire, qui a reçu la demande d'analyse.

Des exceptions au principe de territorialité sont prévues, notamment la prise en charge par l'AOS des prestations fournies à l'étranger pour des raisons médicales. Les analyses de laboratoire effectuées à l'étranger sont à charge de l'AOS, uniquement si elles ne peuvent être effectuées dans un laboratoire médical suisse selon la LAMal, qu'une réalisation à l'étranger est spécifiquement mentionnée dans la liste des analyses et que les conditions indiquées dans la position concernée de la liste des analyses sont remplies. L'organisation de l'analyse, l'envoi des échantillons, la transmission des résultats d'analyse accompagnés d'une éventuelle traduction et la facture définitive doivent être effectués par un laboratoire médical suisse au sens de l'art. 54, al. 3, de l'ordonnance sur l'assurance-maladie (OAMal ; RS 832.102). Pour les analyses génétiques plus spécifiquement, les conditions concernant la qualification du laboratoire étranger (art. 28, al. 1, OAGH), l'information au médecin prescripteur (art. 21 et 28, al. 2, OAGH) et la protection des données indiquées (voir 7.1) doivent en outre être respectées.

L'exécution d'analyses de laboratoire à l'étranger en raison d'une production moins coûteuse n'est pas à charge de l'AOS, indépendamment de la forme légale des laboratoires étrangers.

4.3 Aspects pratiques de l'étape laboratoire

Les kits commerciaux (de préférence marqués CE-IVD) et appareils utilisés (séquenceurs, thermocycleurs, éventuels robots de pipetage) doivent avoir été validés localement : ils doivent garantir l'exactitude des résultats. Tout le processus d'analyse, de l'extraction d'ADN à l'interprétation des résultats doit être validé localement et cette validation documentée. Une éventuelle validation par le fournisseur peut être incluse dans le dossier de validation (en particulier si le processus est certifié CE-IVD), mais doit obligatoirement être complétée par une validation interne. Il est recommandé que le laboratoire analyse des échantillons de référence bien établis (e.g. *genome in a bottle*) pour chacun des différents types de variants susceptibles d'être rapportés : substitutions ponctuelles (SNVs, *single nucleotide variants*), insertions, délétions, etc.

La qualité et la quantité de l'ADN doivent être appropriées et correspondre aux valeurs indiquées dans le protocole du fournisseur du kit de préparation au séquençage et/ou dans le dossier de validation établi par le laboratoire. Le laboratoire doit documenter et communiquer aux prescripteurs / prescriptrices les types d'échantillons acceptés et leurs conditions d'acceptation (quantité, conditions et délais de transport, etc.). Le laboratoire doit également indiquer aux prescripteurs / prescriptrices ses délais de rendu de résultats et devrait mettre en place une procédure pour informer le prescripteur d'un éventuel retard.

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 artéfactuels), sauf dans des cas exceptionnels où il est impossible d'obtenir de l'ADN en quantité suffisante. Une stratégie documentée devrait être mise en place pour détecter d'éventuelles contaminations des étapes comportant une PCR. Par exemple, inclure un contrôle sans ADN dans chaque série ou procéder systématiquement à une analyse statistique des SNVs et de leurs fréquences alléliques.

La préparation des librairies et/ou des captures doit être effectuée dans des espaces de laboratoire adaptés, indemne de toutes traces de molécules pouvant causer une contamination de la préparation. Ces espaces devraient être répartis en un nombre suffisant de locaux fermés, possédant une ventilation adaptée et si possible 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, ni d'ADN natifs (salle 1: préparations initiales des « mix » de réactifs, pression positive souhaitable).
- Des locaux dans lesquels il n'y a pas de produits amplifiés (salle 2 : ajout de l'ADN au « mix » réactionnel, pression positive souhaitable).
- Des locaux contenant des produits faiblement amplifiés (salle 3 : facultative, mais souhaitable, quand cela est 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 (salle 4 : pression négative souhaitable).

De manière générale, la préparation des premières étapes de génération des librairies (fragmentation, ligation des adaptateurs, préparation des phases d'amplification) s'effectue dans des locaux pré-PCR (salles 1-2/3) et jamais en post-PCR, tandis que les produits amplifiés doivent rester dans des salles post-PCR (salle 4). Aucun échantillon, réactif ou équipement (y compris gants et blouses de laboratoire) ne devrait passer de post-PCR en pré-PCR sans avoir subi une décontamination appropriée pour éliminer toute trace d'ADN amplifié.

Généralement, la procédure et les bonnes pratiques à respecter lors du séquençage proprement dit sont indiquées dans le manuel d'utilisation fourni par le fabricant et sont spécifiques à chaque type de séquenceur à haut débit.

4.4 Analyse bio-informatique

4.4.1 Introduction

Une analyse bio-informatique adéquate est particulièrement cruciale lors des analyses par SHD, étant donné la quantité et la complexité des données produites dans le cadre de cette technique.

Les programmes utilisés peuvent être soit des programmes commerciaux, soit des programmes *open-source* (code-source public), soit des programmes développés localement. Un seul ou plusieurs programmes (généralement liés en un "pipeline") peuvent être utilisés lors des différents stades de l'analyse bio-informatique tels que l'alignement, la répartition des données, la transformation des fichiers, ainsi que l'identification, l'annotation et de l'interprétation clinique des variants. Il est conseillé d'utiliser des programmes et des algorithmes qui sont fréquemment décrits et cités et/ou reconnus dans des publications scientifiques et qui sont spécifiquement appropriés à la technique de SHD et au type de séquenceur utilisé par le laboratoire. Tous les programmes d'analyse bio-informatique et les bases de données, leur numéro de version, ainsi que les paramètres d'utilisation doivent être précisés dans le rapport final de l'analyse ou être disponibles sur demande.

Lorsque des programmes commerciaux ou *open-source* sont utilisés, il est indispensable que le laboratoire effectue préalablement une validation extensive, de préférence avec des données produites localement à partir d'échantillons de référence. Cette validation doit être tracée dans les documents Qualité avant toute utilisation et répétée à chaque fois qu'un nouveau programme ou qu'une nouvelle version d'un programme sont installés.

Lorsqu'un logiciel « maison » ou un pipeline d'analyse intégrant des logiciels *open-source* ou commerciaux est développé localement, les bonnes pratiques de développement de logiciel doivent être respectées. En particulier :
- L'environnement de développement doit être séparé de l'environnement de production, de telle sorte que les travaux de développement, tests et corrections de bogues ne risquent pas de perturber la version en application.
- Avant d'être passée en production, toute version modifiée doit être validée extensivement. Les tests ne doivent pas être limités à la fonctionnalité ajoutée ou modifiée, mais doivent comprendre une batterie de tests unitaires, vérifiant chacun une fonction spécifique du programme, ainsi que des tests intégratifs testant l'ensemble du processus d'analyse, de préférence sur des données produites localement.
- Toute nouvelle version passée en production doit avoir un numéro séquentiel unique et les modifications introduites dans chaque version doivent être tracées. Un système de suivi de version (versionnage) doit être mis en place, par exemple en mentionnant le numéro de version du/des software(s) dans le rapport d'analyse. Si une erreur de programmation est découverte ultérieurement, il doit être possible d'identifier rapidement tous les échantillons analysés avec la version fautive, afin de les réanalyser après correction.

- Un manuel de l'utilisateur détaillé doit être disponible dans la documentation qualité, qu'il s'agisse d'un programme commercial, *open-source*, ou développé localement. Le code développé localement devrait être commenté abondamment, et un manuel du programmeur détaillant la structure du programme et la manière de le déboguer devrait être disponible. Le principe de base est que le bon fonctionnement et le dépannage éventuel des logiciels d'analyse ne doivent jamais dépendre d'une seule personne.

Les gènes et/ou régions d'intérêt doivent être définis avant de procéder à l'analyse bio-informatique. Les références RefSeq devraient être utilisées pour définir les gènes d'intérêt et la version de la RefSeq doit être indiquée dans le rapport final d'analyse. Lors de l'analyse des régions non-exoniques, leurs coordonnées génomiques doivent être précisées. La version du génome de référence utilisé doit également figurer dans le rapport. Lors de l'analyse d'un grand nombre de gènes, il est acceptable d'inclure la liste des RefSeq (pour les isoformes analysées) en annexe, ou de la fournir sur demande (dans ce cas, le rapport d'analyse doit permettre de tracer la liste qui a été utilisée).

4.4.2 Qualité des données et couverture des régions ciblées

Durant le traitement des données, divers scores de qualité sont produits. Pour chaque analyse de SHD, les informations suivantes doivent être collectées :

- Les scores de qualité pour chaque échantillon, sous forme de pourcentage de bases séquencées, qui ont un phred score (un score définissant la qualité du séquençage pour chaque nucléotide) supérieur ou égal à 30. Un phred score de 30 correspond à une probabilité de 1/1000 que la base ait été mal identifiée (*miscalled*).
- La profondeur minimale de séquençage de chaque base, pour que le séquençage d'une région donnée soit considéré suffisant, est définie par chaque laboratoire et doit être précisée dans le rapport. Cette exigence minimale pourra être augmentée en fonction du séquenceur utilisé par le laboratoire (une précision moindre demandant une profondeur plus grande).
- La couverture des régions analysées, c'est à dire le pourcentage des régions d'intérêt qui sont couvertes à une profondeur donnée (par exemple : 8x; 10x; 20x; 30x; 50x et/ou 100x – les profondeurs à rapporter varient suivant le séquenceur et le protocole utilisés). La procédure permettant de définir ces régions doit être documentée par le laboratoire, qui peut aussi définir un score de qualité minimal pour considérer qu'une région est proprement couverte. Le rapport peut également mentionner toute autre couverture, lorsque cette information est jugée importante.
- Selon les recommandations européennes[21], les analyses SHD peuvent être classées en 3 catégories selon la couverture des régions d'intérêt.
  - Catégorie A: le laboratoire garanti une couverture complète des régions d'intérêt, en la complétant au besoin par d'autres méthodes.
  - Catégorie B: Le laboratoire garantit la couverture des régions les plus critiques, en la complétant au besoin, et indique les régions non ou mal couvertes restantes.
  - Catégorie C: le laboratoire n'utilise que le SHD et indique toutes les régions non ou mal couvertes (ou en tient une liste à disposition sur demande).

  Même si un laboratoire n'utilise pas ce système de classification, la stratégie choisie par le laboratoire pour la gestion des régions mal couvertes doit être disponible pour le médecin demandeur au moment de la prescription de l'analyse.
- Si la couverture finale est incomplète, une liste des régions non ou mal couvertes (profondeur ou qualité insuffisantes) devrait être jointe au rapport ou disponible sur demande auprès du laboratoire.
- Lorsque le laboratoire a complété la couverture par une autre méthode (e.g. séquençage selon Sanger), cette méthode doit être décrite dans le rapport d'analyse et une liste des régions ainsi couvertes devrait être disponible sur demande.
- Si le laboratoire rapporte les variants de l'ADN mitochondrial, ou des situations de mosaïcisme/chimérisme, la limite inférieure de détection d'une anomalie doit être déterminée expérimentalement et documentée dans le dossier de validation pour chaque type de variant (SNV, insertion/délétion, etc.).

4.4.3 Détection d'inversions d'échantillons

Avec le séquençage de l'exome ou de certains panels de gènes étendus, il est possible de déterminer le sexe du patient / de la patiente d'après la fraction de variants hétérozygotes sur le chromosome X et/ou la présence de séquences spécifiques au chromosome Y. Si cette information est disponible, elle devrait être corrélée avec les données administratives, afin de dépister (dans certains cas) d'éventuelles inversions d'échantillons. D'une manière générale, le laboratoire devrait mettre en place un système qui permette de vérifier lors de l'analyse la correcte identité de l'échantillon séquencé.

4.4.4 Détection et annotation des variants

Tout programme qui permet l'identification de variants (*variant caller*) peut être utilisé, mais doit être identifié dans le rapport interne et le rapport final (avec son numéro de version) ou être disponible sur demande.

L'annotation biologique des variants (e.g. type de variant, position dans le gène, effet sur la protéine, etc.) doit être effectuée de la même manière, que lors de toute autre analyse moléculaire conventionnelle. Les étapes de filtrage des variants et les filtres utilisés dans l'identification des variants candidats potentiellement causatifs du phénotype observé doivent être précisés dans le rapport interne (cf. chapitre 6) ou disponibles sur demande (pas d'algorithme confidentiel connu du seul fabricant). Lorsque l'effet d'un variant diffère sur les différentes isoformes d'un même gène, une annotation devrait être disponible pour chacun des principaux transcrits.

4.4.5 Interprétation de pathogénicité

L'interprétation de la pathogénicité des variants identifiés et de leur éventuel rôle dans la maladie du patient / de la patiente est le point le plus crucial, mais aussi le plus complexe des analyses par SHD. Une connaissance approfondie de la génétique humaine et une expérience pratique dans l'analyse des données SHD sont absolument essentielles. A l'heure actuelle, aucun programme d'interprétation automatique ne peut se substituer à l'esprit humain. Certains programmes sont utiles pour récolter rapidement le maximum d'informations sur un variant donné, mais l'interprétation de ces données doit être effectuée par un(e) scientifique qualifié(e). Les indications de pathogénicité disponibles dans les bases de données publiques doivent être réévaluées par le laboratoire pour chaque variant examiné. A moins que l'interprétation ne soit évidente (e.g. quand il s'agit d'un variant pathogène bien établi), il est recommandé que l'interprétation de chaque variant soit effectuée de manière complètement indépendante par au moins 2 personnes qualifiées.

Il est recommandé de procéder à un filtrage par étapes, en maximisant d'abord la sensibilité avec des filtres peu exigeants, suivis d'un filtrage plus drastique, sous contrôle humain, afin d'augmenter la spécificité en éliminant au mieux les faux positifs.

Il est extrêmement utile pour chaque laboratoire de maintenir une base de données locale des variants rencontrés et de s'en servir pour évaluer la fréquence locale de tout variant identifié dans un nouvel échantillon. Ceci permet d'éliminer rapidement des variants absents des bases de données internationales mais présents localement, ainsi que des artefacts récurrents, spécifique aux conditions de séquençage utilisées.

La pathogénicité biologique n'implique pas forcément que le variant identifié soit responsable du tableau clinique complet. Dans certains cas, l'interprétation pourra nécessiter de consulter le médecin en charge du patient / de la patiente (éventuellement afin de réévaluer le patient / la patiente), voire de discuter les résultats lors d'un colloque multidisciplinaire (*genome board*), afin d'établir d'éventuelles corrélations entre le gène considéré et le phénotype du patient / de la patiente et d'estimer ainsi la causalité des variants retenus. Si plusieurs variants sont rapportés, la contribution de chacun d'eux au phénotype du patient / de la patiente doit être discutée séparément.

4.4.6 Vérifications de variants

Un paramètre essentiel à déterminer pour chaque variant retenu est la probabilité qu'il s'agisse d'un artefact. L'analyse informatique devrait comprendre un score de fiabilité, combinant la qualité du séquençage, celle de l'alignement et l'utilisation d'une base de données locale. Ces scores seront comparés avec les exigences minimales déterminées

lors de la validation technique. S'il existe un doute sur la présence réelle du variant, celle-ci doit être confirmée par une méthode alternative. De même, s'il existe un doute sur la nature artéfactuelle d'un potentiel variant pathogène, son absence doit être confirmée par une méthode alternative.

Les critères et valeurs-seuils déclenchant cette vérification (e.g. scores de qualité, profondeur de séquençage, balance allélique) doivent être établis par le laboratoire et documentés pour chaque type de variant (SNV, insertion, délétion, etc.) dans le dossier de validation de la technique et/ou dans le mode opératoire normalisé (MON/SOP). La procédure à suivre en cas de résultats non confirmés doit également être documentée.

5. Garantie de la qualité

Les fournisseurs de prestations, qui sont admis à facturer à la charge de l'AOS doivent remplir un certain nombre de conditions, dont notamment des exigences liées à la qualité des prestations fournies (art. 35 et suivants LAMal). Ils doivent, par exemple, disposer du personnel nécessaire qualifié et d'équipements permettant de participer aux mesures nationales de la qualité (art. 58, let. g, OAMal). Ces principes complètent la LAGH et l'OAGH. Tout laboratoire effectuant des analyses génétiques humaines dans le domaine médical doit être accrédité (art. 9 OAGH ; voir le site Internet de l'OFSP pour plus de détails[15]). Les art. 9, 10, 83 et 90, al. 3, dODiv contiennent des dispositions relatives aux dispositifs fabriqués et utilisés dans les établissements de santé.

L'ensemble du processus d'analyse, comprenant la réception et la préparation de l'échantillon, le SHD, l'analyse bio-informatique, le stockage des données, l'analyse et l'interprétation des variants, ainsi que l'élaboration du rapport, doit être précisé à travers une/des procédure(s) standard (*SOP – Standard operating procedure* / MON – Mode Opératoire Normalisé) approuvée par le Service d'accréditation suisse (SAS)[16], respectivement par Swissmedic, dans le cadre d'une inspection.

5.1 Exigences spécifiques aux analyses par SHD

Les laboratoires effectuant des analyses par SHD doivent participer à des contrôles de qualité externes pathologie-spécifiques ou technique-spécifiques, établis par des centres de contrôles de qualité reconnus. Ces contrôles de qualité doivent, dans la mesure du possible, également comprendre les étapes relatives à l'interprétation des variants.

Les laboratoires doivent également établir et documenter un système de contrôle de qualité interne, afin de s'assurer de la constance des résultats au fil du temps. Il peut s'agir, par exemple, de la réanalyse périodique d'un échantillon de contrôle ou d'un suivi statistique de paramètres de qualité prédéterminés (e.g. nombre de SNVs détectés, pourcentage de ceux-ci connus dans dbSNP, etc.).

6. Rapport interne et rapport final de l'analyse par SHD

Le rapport interne est un (ou plusieurs) document à l'usage interne du laboratoire qui rassemble tous les détails relatifs à l'analyse effectuée et doit permettre de retracer toutes les étapes de l'analyse en cas de besoin. Il permet de répondre facilement à l'obligation légale de tracer ces informations (obligation de respecter une norme, telle que ISO 15189, selon l'art. 9 OAGH et la LAMal) et peut être transmis sur demande au médecin prescripteur, en tout ou en partie. Par exemple, des informations telles que la concentration et la qualité de l'ADN utilisé, la concentration et la taille de la librairie produite, les résultats de toutes les étapes, la couverture pour chaque gène analysé et/ou les coordonnées des éventuels défauts de couverture, ainsi que tous les variants identifiés (y compris ceux qui n'ont pas été confirmés) peuvent figurer dans le rapport interne.

Le rapport final d'une analyse par SHD est un rapport, qui a été validé par un(e) scientifique qualifié(e) et approuvé, et signé par un(e) responsable de laboratoire titulaire d'un titre FAMH en génétique médicale. Il est adressé au médecin, qui a prescrit l'analyse, bien que le patient / la patiente ait le droit d'en demander copie (après communication du résultat ou conseil génétique ; voir art. 7 LAGH). Ce rapport contiendra uniquement le(s) type(s) de résultats (voir plus bas), que le patient / la patiente a choisi de connaître selon le consentement éclairé (voir art. 8 LAGH).

Le contenu du rapport final doit être spécifié dans la documentation qualité du laboratoire et comprendre au minimum les éléments suivants :

- **Indications**: L'indication médicale pour la prescription d'une analyse par SHD.
- **Demande:** Les gènes ou le(s) panel(s) de gènes à analyser.
- **Matériel analysé:** Le type et la provenance du matériel analysé (par exemple : ADN provenant de sang veineux, reçu du laboratoire X), ainsi que la référence de l'échantillon analysé.
- **Méthodes:** Les méthodes et/ou les kits utilisés pour:
  - L'extraction de l'ADN
  - La sélection des gènes
  - La préparation de la librairie
  - Le séquençage
  - Le traitement des données brutes en précisant les algorithmes d'alignement, de détection de variants, d'annotation, et de filtrage des variants. Tous les programmes d'analyse bio-informatique, leur numéro de version ainsi que les paramètres d'utilisation doivent être précisés dans le rapport (voir Point 4.4).
  - Les banques de données consultées, ainsi que les versions ou dates de mise à jour utilisées lors de l'identification des variants.
  - Si applicable, les méthodes utilisées (Sanger, PCR, MLPA, ...) pour confirmer les résultats, compléter la couverture ou déterminer la phase de variants multiples.

  Pour des raisons de concision du rapport, il est acceptable de simplement mentionner les techniques utilisées et de tenir les détails à disposition sur demande.

  Toute limitation technique (e.g. ne détecte pas les grandes délétions ou les expansions de triplets) doit être documentée par le laboratoire et mentionnée dans le rapport final.

- **Résultats** : Uniquement les variants, dont l'existence ne fait pas de doute et que le patient / la patiente a choisi de connaitre lors de la consultation pré-test (et indiqués dans le document de consentement éclairé) figureront dans cette partie et seront communiqués aux patient(e)s. De nos jours, les patient(e)s demandent souvent une copie du rapport de laboratoire, de plus l'assurance-maladie pourrait également en demander une copie; ces points sont donc à considérer lors de la rédaction du rapport d'analyses. Chaque laboratoire devrait documenter sa politique à cet égard.

  La zygosité doit être précisée pour chaque variant rapporté. Les variants doivent être rapportés d'une part dans un langage compréhensible pour un médecin non-généticien (possiblement dans la partie « interprétation »), et d'autre part selon la nomenclature HGVS en vigueur (voir le site internet d'HGVS[19]), en précisant l'annotation du changement nucléotidique avec le changement d'acide aminé et/ou le numéro de référence dbSNP (numéro rs) y compris sa fréquence (*minor allele frequency*, MAF) le cas échéant. La séquence de référence utilisée lors de l'annotation, y compris sa version, doit être mentionnée. Les coordonnées génomiques et la version du génome devraient également être indiqués (obligatoire pour les variants non exoniques).

  Dans les cas où l'analyse par SHD n'a pas permis d'identifier de variant causatif, ceci sera également indiqué dans cette partie.

  Il faut également envisager des situations où le patient / la patiente peut souhaiter connaître les variants de façon différée. Il est donc nécessaire d'avoir un moyen de stocker dans la durée, pour pouvoir les retrouver plus tard, les informations pertinentes, sans pour autant devoir les transmettre immédiatement au patient / à la patiente.

- **Interprétation des variants :** ici est indiquée la causalité (probable ou certaine) du ou des variant(s) observés correspondant au tableau clinique.

  La procédure à suivre lors de l'interprétation bio-informatique des résultats est précisée plus haut. Les détails de la prédiction du rôle des variants doivent être gardés à disposition du patient / de la patiente, s'il / elle demande à les connaître ultérieurement.

L'interprétation de chacun des variants observés doit être établie selon une hiérarchie basée sur leur causalité dans une pathologie donnée, soit :

- Résultat(s) en lien direct avec la pathologie investiguée : variants a) connus comme pathogéniques ou probablement pathogéniques (selon des critères reconnus, qui doivent être cités dans le rapport, e.g. algorithme de l'ACMG[20]) et b) localisés dans des gènes dont la fonction est compatible avec le tableau clinique;
- Résultat(s) dont la signification et le lien avec la pathologie sont incertains (VUS). Ces variants sont surtout rapportés s'ils sont localisés dans des gènes dont la fonction est compatible avec le tableau clinique;
- Les découvertes inattendues (informations excédentaires) seront rapportées selon le choix du patient / de la patiente, indiqué dans le consentement éclairé.
- Le laboratoire doit avoir une politique documentée pour une éventuelle réanalyse des VUS, e.g. indiquer que les éventuels VUS, même s'ils ne sont pas rapportés, peuvent êtres réévalués ultérieurement (e.g. d'ici 2-3 ans), sur demande du patient / de la patiente et/ou d'un(e) clinicien(ne) en charge du dossier. Si le laboratoire a une politique systématique de réévaluation périodique des variants, l'intervalle de réévaluation devrait être indiqué dans le rapport.

Les implications cliniques des résultats et les éventuelles sources d'informations complémentaires ayant permis l'interprétation de ces derniers doivent également être mentionnées dans le rapport final.

- **Divers :** Dans les cas où les différentes étapes de l'analyse par SHD ont été effectuées dans différentes institutions, il faut énumérer ces dernières dans le rapport final en précisant le lieu, où a été effectuée chaque étape.

7. Stockage et transfert des données

Sur le plan légal, la sécurité des données, la durée de conservation des échantillons et des données génétiques et l'utilisation des échantillons et des données génétiques à une autre fin sont réglés par les art. 10 -12 LAGH et les art. 3, 24 et 25 OAGH. Le laboratoire doit se doter d'un dispositif conforme aux exigences de l'annexe 4 OAGH. Le laboratoire doit conserver durant cinq ans les rapports d'analyse, ainsi que les enregistrements et les documents établis sur la base du système de gestion de la qualité ou du contrôle de qualité externe (art. 25 OAGH). La durée de conservation des échantillons et des données génétiques est réglée par l'art. 11 LAGH. En absence des conditions énumérées dans l'al. 1 ou de l'autorisation du patient / de la patiente pour une conservation à long terme (al. 2), les échantillons et les données génétiques doivent être supprimés ou détruits une fois la durée de conservation autorisée atteinte, conformément aux principes fondamentaux de la loi sur la protection des données (LPD ; RS 235.1)[17].

En général le traitement des données génétiques est régi par les dispositions fédérales et cantonales en matière de protection des données (art. 10, al. 2, LAGH).

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'art, 11 de l'Ordonnance relative à la loi fédérale sur la protection des données (OPDo ; RS 235.11)[18]. Le laboratoire doit documenter sa politique de conservation des données et définir quels types de données sont conservés et pendant combien de temps, en fonction des lois fédérales et cantonales. Il n'est, par exemple, pas nécessaire de conserver les fichiers intermédiaires produits au cours de l'analyse, pour autant qu'ils puissent être reconstitués si nécessaire.

7.1 Transfert de données de séquençage

Lorsque les données du séquençage doivent être transférées à une autre institution à la demande d'un médecin ou du patient lui-même / de la patiente elle-même (par exemple pour une réanalyse), il s'agit d'une utilisation des données génétiques à une autre fin (art. 12 LAGH). Le consentement explicite du patient / de la patiente à ce transfert devrait être documenté par le laboratoire, qui a généré les données. Les modalités de ce transfert

(encryption, connexion sécurisée, pseudonymisation) et les lois fédérales et cantonales sur la protection de données (notamment art. 3 OAGH) doivent être respectées.

8. Checklist à l'intention des laboratoires

Cette liste résume brièvement les conditions à remplir pour effectuer des analyses par SHD. Ces conditions sont détaillées plus haut dans le présent document.

Pré-analytique

- □ Détails du consentement éclairé: types de variants à communiquer, conservation des échantillons, consentement pour la recherche.
- □ Information aux prescripteurs: conditions d'acceptation des échantillons, délais de rendu, politique d'annonce des retards, composition des panels disponibles (si approprié), stratégie de gestion des défauts de couverture.
- □ Pour une prise en charge AOS, si l'analyse porte sur 1 à 10 gènes, prescription par un médecin titulaire du titre postgrade fédéral "génétique médicale" ou d'un titre postgrade fédéral le plus étroitement lié à la maladie (LPMéd). Si l'analyse porte sur plus de 10 gènes, prescription uniquement par des médecins titulaires du titre postgrade fédéral "génétique médicale" (LPMéd).

Analytique

- □ Principe de territorialité conformément à la LAMal.
- □ En cas d'analyse sous-traitée ou partagée, la responsabilité incombe au laboratoire qui reçoit la demande.
- □ Formation spécifique et continue des responsables FAMH.
- □ Ségrégation des locaux, réactifs et équipements (au minimum pré-PCR et post-PCR).
- □ Validation par le laboratoire des instruments, techniques et réactifs utilisés. Utilisation d'échantillons de référence recommandée. A documenter pour chaque type de variants rapportés.
- □ De préférence, pas d'amplification pan-génomique. Stratégie de détection d'éventuelles contaminations de PCR.
- □ Validation documentée par le laboratoire des logiciels commerciaux, maison ou *open-source*.
- □ Bonne pratique de développement des logiciels maison: ségrégation de l'environnement de production, tests unitaires et intégratifs systématiques, versionnage et traçabilité, documentation exhaustive.
- □ Contrôles de qualité systématiques: scores de séquençage et d'alignement, profondeur, couverture, limite de détection. Valeurs-seuils à déterminer par le laboratoire selon la technique utilisée et à documenter.
- □ Politique documentée et publique pour la gestion des régions mal couvertes.
- □ Détection d'éventuelles inversions d'échantillons (autant que possible).
- □ Validation de la détection et annotation biologique des variants. Si approprié, à effectuer pour différentes isoformes.
- □ Interprétation de la pathogénicité par au moins 2 personnes. Filtrage par étapes, selon un protocole bien établi (par exemple, critères de l'ACMG) et documenté.
- □ Base de données locale des variants et artefacts rencontrés au laboratoire (recommandé).
- □ Interprétation de la causalité des variants retenus pour l'indication clinique donnée, pouvant nécessiter la participation du médecin connaissant le patient et/ou de colloques multidisciplinaires.
- □ Vérification des variants / exclusion des artefacts par une méthode alternative en cas de doute (selon des critères bien définis). Stratégie documentée à suivre en cas de divergences.
- □ Assurance qualité : modes opératoires normalisés inspectés par le SAS, accréditation par le SAS, participation annuelle à des Contrôles Qualité Externes (y compris interprétation si disponible).
- □ Contrôles internes: e.g. réanalyse périodique d'échantillons de contrôle, suivi statistique d'indicateurs prédéfinis.

Post-analytique

- □ Documentation intermédiaire exhaustive, à usage interne mais avec obligation de communiquer certaines données sur demande (p. ex. couverture détaillée, liste des VUS, détails des méthodes, etc.).
- □ Rapport final, approuvé et signé par un(e) responsable FAMH, ne contenant que les variants que le patient / la patiente a souhaité connaitre (selon le consentement).
- □ Annotations des variants selon la nomenclature HGVS avec RefSeq (si applicable) et par coordonnées génomiques (indispensable pour les variants non-exoniques). Indiquer la zygosité.
- □ Interprétation adaptée à la causalité des différents variants.
- □ Aperçu des méthodes utilisées (détails optionnels, mais doivent être disponibles sur demande).
- □ Indication d'éventuelles sous-traitances ou partage de l'analyse.
- □ Indication d'une éventuelle politique de réévaluation des variants.

- □ Stockage sécurisé des données et des échantillons. Documenter les types de données à conserver et pour quelle durée.
- □ Transfert sécurisé des données. Nécessite le consentement du patient si transféré à une institution externe.

9. Références

1. Loi fédérale du 15 juin 2018 sur l'analyse génétique humaine (LAGH ; RS 810.12)
   https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/fr
   En allemand (GUMG): https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de

2. Ordonnance du 23 septembre 2022 sur l'analyse génétique humaine (OAGH ; RS 810.122.1)
   https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/585/fr
   En allemand (GUMV): https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/585/de

3. Loi fédérale sur l'assurance maladie du 18 mars 1994 (LAMal ; RS 832.10)
   http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19940073/index.html
   En allemand (KVG): http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19940073/index.html

4. Liste des analyses (LA) de l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie
   https://www.bag.admin.ch/fr/liste-des-analyses-la
   En allemand: https://www.bag.admin.ch/de/analysenliste-al
   En italien: https://www.bag.admin.ch/it/elenco-delle-analisi-ea

5. Ordonnance du 29 septembre 1995 sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31)
   https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19950275/index.html
   En allemand (KLV): https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html

6. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genetics in Medicine, vol 15; 733-747 (2013).
   Révision 2021: Genetics in Medicine, vol 23; 1399-1415 (2021).

7. Practice guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation. Clinical Molecular Genetics Society (CMGS) (2012).

8. Whole-genome sequencing in health care – Recommendations of the European Society of Human Genetics. Van El CG et al., European Journal of Human Genetics vol 21; 580-584 (2013)

9. Loi fédérale du 30 septembre 2011 relative à la recherche sur l'être humain (LRH ; RS 810.30)
   http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html.
   En allemand (HFG): http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20061313/index.html

10. Ordonnance du 20 septembre 2013 relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (ORH ; RS 810.301)
    https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20121177/index.html
    En allemand (HFV): https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121177/index.html

11. Conseil génétique: concepts, malentendus et perspectives. Filges I et al. Bull Med Suisses. 103:34-36 (2022).

12. Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPTh ; RS 812.21)
    https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/fr
    En allemand (HMG):
    https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de

13. Ordonnance du 4 mai 2022 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (ODiv ; RS 812.219)

https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/291/fr

En allemand (IvDV) : https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/291/de

14. Site internet de l'OFSP, page intitulée « Analyses cytogénétiques et génétiques moléculaires » . www.bag.admin.ch/fr/analyses-cytogenetiques-et-genetiques-moleculaires.
En allemand : www.bag.admin.ch/de/zyto-und-molekulargenetische-untersuchungen
En italien : www.bag.admin.ch/it/esami-citogenetici-e-genetico-molecolari

15. Site interne de l'OFSP, page intitulée « Contrôle de qualité externes pour les analyses génétiques » https://www.bag.admin.ch/fr/controles-de-qualite-externes-pour-les-analyses-genetiques

En allemand: https://www.bag.admin.ch/de/externe-qualitaetskontrolle-fuer-genetische-untersuchungen

En italien : https://www.bag.admin.ch/it/controlli-esterni-della-qualita

16. Site internet du Service d'accréditation suisse (SAS)
https://www.sas.admin.ch/sas/fr/home/ueberuns/willkommen.html

En allemand : https://www.sas.admin.ch/sas/de/home/ueberuns/willkommen.html

17. Loi fédérale du 25 septembre 2020 sur la protection des données (LPD ; RS 235.1)

https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/491/fr

En allemand (DSG): https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/491/de

18. Ordonnance du 31 août 2022 relative à la loi fédérale sur la protection des données (OPDo ; RS 235.11)
https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/568/fr

En allemand (DSV): https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/568/fr

19. Varnomen: site de référence pour la nomenclature des variants https://varnomen.hgvs.org/

20. 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. Richards S et al. Genet Med vol 17; 405-424 (2015)

21. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. Matthijs G et al. Eur J Med Genet vol 24; 2-5 (2016).

22. Site internet internet de l'OFSP, page intitulée « Formation continue pour titulaires FAMH »
https://www.famh.ch/formation-postgraduee-continue/formation-continue/

En allemand : https://www.famh.ch/weiterbildung-fortbildung/fortbildung-2/