1 OBJET

Recommandation du CRefIX sur l'utilisation d'un pipeline bio-informatique incluant l'appel de variants à partir de données de RNAseq en vue de la validation de l'histiocytose comme pré-indication

Réponse à la demande émanant du COMOP en date du 22/01/2020.

2 CONTEXTE

Dans l'histiocytose, la cellularité (cellules néoplasiques v.s cellules réactionnels) et la VAF sont particulières (cellularité difficilement quantifiable en analyse cytologique), VAF parfois très faible (<5%) et grande variété de mutations) pouvant engendrer des faux négatifs en WGS. L'appel de variants en RNASeq sur les transcrits amplifiés pourrait contourner cette problématique après un développement puis validation de méthodes bio-informatiques spécifiques au RNASeq.

3 REPONSE

Les variations somatiques SNV et CNV ne sont pas rendues par les plateformes de séquençage du plan à partir de données obtenues en RNAseq. Bien qu'il soit techniquement faisable d'adapter les pipelines bio-informatiques d'appel de variants pour obtenir des résultats, leur utilisation est aujourd'hui cantonnée à la recherche (en raison d'un taux élevé de faux positifs et faux négatifs) et nous ne recommandons pas, à ce stade, leur usage dans un cadre diagnostic.

Remarque: Aujourd'hui, les plateformes Seqoia et Auragen sont engagées à restituer, dans le cas d'analyse de WGS et WES: SNV & CNV et pour les analyses RNAseq : fusions de gènes et le cas échéant confirmation des SNVs déjà observés en WGS/WES (fréquence des allèles exprimés).

4 PROPOSITIONS

Deux scenarii sont envisageables:

1. Validation de cette pré-indication, qui sera traitée par les plateformes de la même manière que les autres pré-indications cancer (échantillons présentant un seuil de cellules "tumorales" (néoplasiques) supérieur à 30% (en dessous la décision d'analyse doit être motivée par une RCP d'amont); variations génomiques rendues : SNV, CNV (à partir WGS & WES), FT (RNAseq & WGS).
   Pour les besoins d'analyses complémentaires non validées à ce jour (pipeline bio-informatique pour le rendu de SNV et indels par RNAseq), les données de séquençage (WGS, RNASeq) obtenues au niveau des plateformes seraient transmises au CRefIX pour

réaliser cette phase "exploratoire" à l'issue de laquelle le CRefIX pourra proposer un protocole.

2. Proposer un nouveau **projet pilote** sur les histiocytoses sans mutations BRAFV600E comme exemple d'indications pour lesquelles un appel de variants à partir des données RNASeq serait utile dans un contexte diagnostic.

5 HISTORIQUE DES MODIFICATIONS

Version	*Date*	*Nature de la modification*
V01	*05/02/2020*	*Revue et correction*
V00	*05/02/2020*	*Création*

6 VALIDATION DU DOCUMENT

RÉDACTEURS	RELECTEURS
Nom : Violette Turon, Jean-François Deleuze, Alain Viari	Nom :
Fonction :	Fonction :
Date : 05/02/2020	Date : 05/02/2020
Visa :	Visa :