

Génétique postnatale 2018

Introduction

Contexte

En 2018, 454 773 personnes ont bénéficié d'un examen génétique constitutionnelle.

Un examen de génétique constitutionnelle postnatale consiste à analyser les caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cette analyse a pour objet (Article R. 1131-1 du code de la santé publique):

- Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;
- Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;
- Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

Les examens de génétique tumorale somatique et les examens réalisés dans le cadre du don (notamment analyses HLA dans le cadre de la greffe) sont en dehors du champ de la loi de bioéthique et donc de ce rapport annuel d'activité.

Différentes techniques permettent d'analyser ces caractéristiques génétiques. Si l'anomalie génétique est visible au niveau du chromosome, les techniques utilisées seront le plus souvent des techniques de cytogénétique (caryotype) y compris de cytogénétique moléculaire (hybridation in situ fluorescente : FISH). Si l'anomalie se situe au niveau de la molécule d'ADN, du gène, une technique de génétique moléculaire sera plutôt employée. Cette frontière autrefois franche entre cytogénétique et génétique moléculaire tend à disparaître avec l'avènement de techniques qui permettent d'appréhender des remaniements chromosomiques au niveau moléculaire : analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA), techniques de séquençage à haut débit aussi appelées séquençage de nouvelle génération (NGS pour Next Generation Sequencing), ou encore séquençage massif en parallèle car permettant de tester plusieurs gènes dans une seule technique (panels de gènes).

Ce rapport d'activité de génétique postnatale constitue un outil important pour connaître les pratiques et les besoins, notamment dans le cadre de suivi des PRS et du second plan maladies rares. Ce rapport, unique en Europe, est en constante évolution pour s'adapter à l'évolution des pratiques.

Matériel et méthodes

Les données de génétique postnatale correspondent à l'activité 2018 des laboratoires. Elles ont été recueillies de manière spécifique en coopération avec Orphanet.

Une modification du questionnaire de recueil des données d'activité a été réalisée en 2015, de façon à prendre en compte l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit. Cette modification impacte les données d'activité de génétique moléculaire. La comparaison avec les années précédentes doit prendre en compte ce facteur.

Une première campagne dite qualitative au mois d'octobre a permis de recueillir le descriptif des panels de gènes (la technique de NGS permet dans une indication clinique donnée d'analyser en un seul examen une série de gènes impliqués) : indication clinique du panel, maladies et gènes testés.

Cinq¹ laboratoires n'ont pas transmis leur rapport d'activité avant la fin de la campagne de recueil. Au final, 225 laboratoires ont rendu leur rapport annuel d'activité pour 230 laboratoires contactés. Parmi les 225 laboratoires qui ont rendu leur rapport d'activité, deux laboratoires de génétique moléculaire n'ont pas eu d'activité au cours de l'année 2018.

Laboratoires de génétique postnatale

Parmi les 223 laboratoires ayant déclaré une activité à l'Agence de la biomédecine, 64 ont au moins une activité de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et 191 au moins une activité de génétique moléculaire. Trente-deux laboratoires réalisent des examens dans les deux activités. Un peu plus d'un tiers des laboratoires autorisés pour la génétique moléculaire le sont uniquement pour une activité limitée (36,1%). Dans cette dernière situation, l'activité peut être limitée à un ou plusieurs examens de réalisation et d'interprétation généralement plus simples et qui nécessite(nt) une expertise spécifique (exemple en hématologie, pharmacologie) (tableaux POSTNATAL1 et POSTNATAL2).

Les deux cartes de la figure POSTNATAL1 montrent la répartition géographique des laboratoires sur le territoire français. Toutes les régions -hormis la Corse, la Guadeloupe, la Guyane et Mayotte non représentée- possèdent au moins un laboratoire de cytogénétique constitutionnelle. Toutes les régions -hormis la Corse, la Martinique, la Guyane et Mayotte non représentée- possèdent au moins un laboratoire de génétique moléculaire constitutionnelle. La répartition de cette activité sur le territoire donne une indication sur l'organisation et l'offre de soins nationale mais ne permet pas d'appréhender l'offre de soins de proximité. En effet, souvent les laboratoires travaillent en réseau. Les prélèvements voyageant, certains laboratoires proposent un diagnostic d'expertise pour l'ensemble de la France. Dans le contexte de l'utilisation à titre diagnostique de l'outil NGS, les laboratoires ayant une activité non limitée s'inscrivent dans les recommandations professionnelles spécifiant l'importance d'utiliser le réseau des laboratoires d'expertise de la pathologie/gène donné pour l'analyse et l'interprétation des résultats. Seule une cartographie des consultations de génétique pourrait montrer l'accès aux soins au niveau régional.

Tableau POSTNATAL1. Laboratoires ayant déclaré une activité de génétique postnatale entre 2014 et 2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de laboratoires avec une activité de cytogénétique	71	70	66	63	64
Nombre de laboratoires avec une activité de génétique moléculaire	180	183	185	191	191
. avec une activité à autorisation non limitée	111	120	121	125	122
. avec une activité à autorisation limitée	69	63	64	66	69
Nombre total de laboratoires⁽¹⁾	225	226	224	225	223

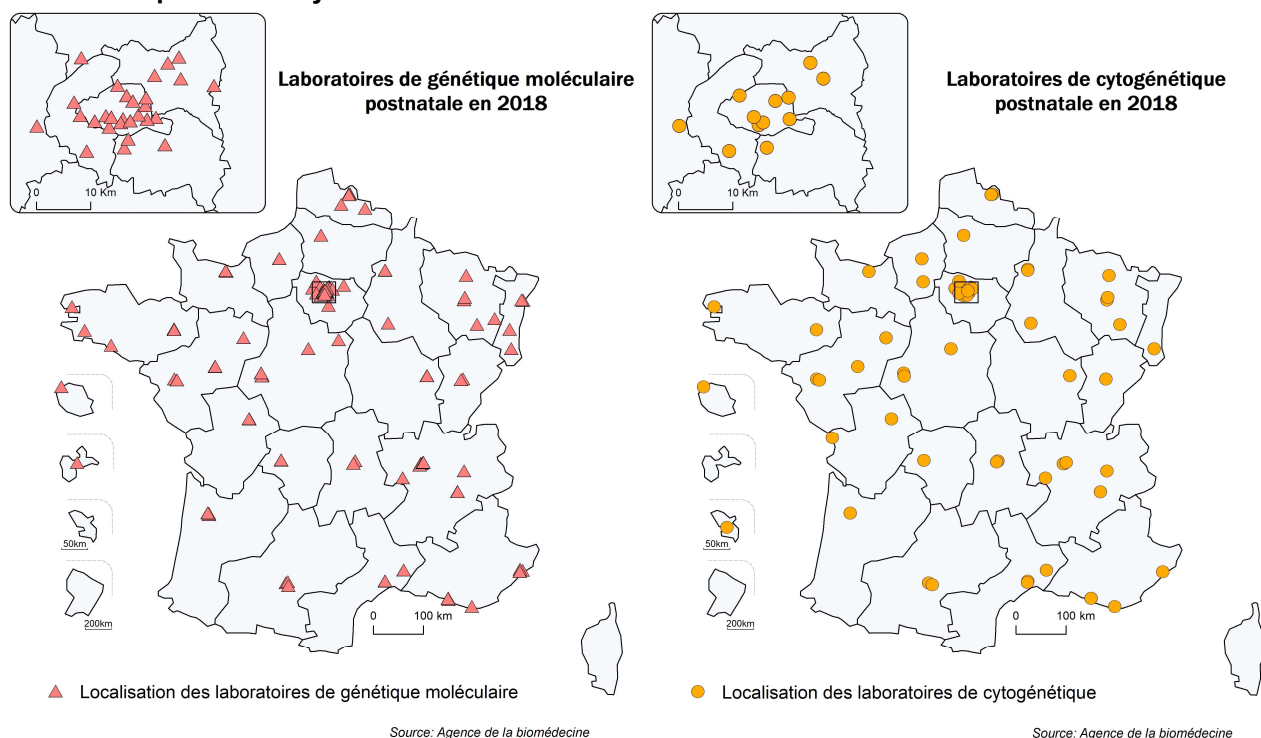
⁽¹⁾ Certains laboratoires proposent une activité de génétique moléculaire et de cytogénétique.

Tableau POSTNATAL2. Activités pratiquées par les laboratoires de génétique moléculaire ayant une autorisation limitée entre 2014 et 2018

	Nombre de laboratoires				
	2014	2015	2016	2017	2018
Facteurs II et V	37	33	33	33	36
Hématologie	18	18	12	11	12
Hémochromatose	11	10	12	13	13
Analyses de biologie moléculaire appliquées à la cytogénétique	3	3	3	2	4
Pharmacogénétique	12	12	13	12	11
Typages HLA et maladies	12	11	16	18	18
Autre	14	12	9	10	10

¹ Ces cinq laboratoires ont indiqué lors d'un appel téléphonique ne pas avoir eu d'activité. Néanmoins, leur rapport d'activité rapportant une activité nulle n'a pas été validé.

Figure POSTNATAL1. Répartition géographique des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité en 2018



Résumé de l'activité de génétique postnatale

Tableau POSTNATAL3. Résumé de l'activité de génétique postnatale entre 2014 et 2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre total d'individus testés	-	-	-	-	454 773
Cytogénétique					
Nombre d'individus testés	68 568	67 744	65 343	67 761	68 229
Nombre total d'analyses	78 229	76 086	74 764	78 308	80 919
. par caryotype	66 014	64 382	62 365	64 255	65 523
. par FISH	12 215	11 704	12 399	14 053	15 396
Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)					
Nombre d'individus testés	397 798	379 960	367 724	410 801	399 852
Nombre de maladies différentes recherchées ⁽¹⁾	1 352	1 513	3 053	3 157	3 366
Nombre d'examen rendu au prescripteur ⁽²⁾	481 098	407 904	437 248	443 438	445 985
Analyse chromosomique par puces					
Nombre de dossiers rendus	14 711	16 543	17 831	18 022	19 329

⁽¹⁾ Maladies répertoriées dans la classification Orphanet.

⁽²⁾ Le nombre d'examen réalisés depuis 2015 n'est pas comparable aux années précédentes : le recueil d'information a été modifié de façon à prendre en compte l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit.

Activité de cytogénétique

Caryotype et Fish

L'activité de cytogénétique postnatale retrouve en 2018 un niveau d'activité comparable à celui de 2014 avec près de 68 230 individus qui ont bénéficié d'une FISH ou d'un caryotype (tableau POSTNATAL3). Avec 65 523 examens en 2018, le caryotype reste très pratiqué en génétique postnatale (tableau POSTNATAL3). Les analyses d'hybridations in situ en fluorescence (FISH) sont souvent réalisées en complément d'un caryotype. Les FISH réalisées dans le cadre de validation de résultats de puces ne sont pas comptabilisées ici.

Les grands groupes d'indications sont présentés dans les tableaux POSTNATAL4 et POSTNATAL5 et la figure POSTNATAL2. Depuis 2016, les indications « don de gamètes » et « recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique » ont été ajoutées au tableau. Auparavant comptabilisées dans « autre », elles ont été individualisées du fait de leur fréquence.

Les examens de cytogénétique postnatale les plus souvent prescrits portent sur l'indication « troubles de la reproduction » (44 837 caryotypes et 6 965 FISH). Le nombre de caryotypes pour cette indication augmente régulièrement depuis 2016 (+10%).

Les examens de caryotype pour l'indication « don de gamètes » a augmenté de 24,3% depuis 2016. Son taux d'anomalies diagnostiquées est très faible 0,5% pour les anomalies équilibrées et 0,4% pour les anomalies déséquilibrées, ce qui est attendu car il ne s'agit pas ici de patients mais de donneurs potentiels dont le profil se rapproche de celui de la population générale.

Concernant l'indication « Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement », le nombre d'examens de cytogénétique par caryotype chute régulièrement depuis plusieurs années : -3,5 % entre 2017 et 2018 et -33,0% depuis 2014. L'explication est probablement l'utilisation pour cette indication d'autres outils de génétique : les puces à ADN (cf. chapitre puce) et les panels de gènes par NGS (cf. chapitre génétique moléculaire). Pour cette indication le pourcentage d'anomalies déséquilibrées diagnostiquées est de 13,6%.

L'indication « recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique » est un examen de 2nde intention après une découverte que l'on peut qualifier d'incidente lors de l'examen de la tumeur. Le taux de diagnostics positifs attendu est donc important. En 2017 on observait 32% d'anomalies constitutionnelles (équilibrées et déséquilibrées) détectées via l'analyse tumorale. En 2018, on relève une nette baisse avec 14% d'anomalies constitutionnelles détectées. Il importe de suivre cette donnée pour mieux cerner les indications d'analyse du caryotype constitutionnel issues des laboratoires de cytogénétique tumoral.

Tableau POSTNATAL4. Activité de cytogénétique postnatale en 2018

Indications	Techniques	Nombre d'examens			
		Total	Résultats normaux	Anomalies équilibrées	Anomalies déséquilibrées
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	10 788	9 200	121	1 467
	FISH	5 007	3 829	106	1 072
Troubles de la reproduction	Caryotype	44 837	43 272	617	948
	FISH	6 965	5 794	457	714
Maladies cassantes	Caryotype	284	267	0	17
	FISH	3	1	0	2
Études familiales	Caryotype	5 608	4 879	602	127
	FISH	2 777	1 952	340	485
Don de gamètes	Caryotype	1 922	1 906	9	7
	FISH	80	69	6	5
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype	752	646	78	28
	FISH	207	120	50	37
Autre	Caryotype	1 332	1 204	41	87
	FISH	357	252	51	54
Total	Caryotype	65 523	61 374	1 468	2 681
	FISH	15 396	12 017	1 010	2 369

Tableau POSTNATAL5. Evolution de l'activité de cytogénétique postnatale selon l'indication du prélèvement entre 2014 et 2018

Indications ⁽¹⁾	Techniques	Nombre d'examens				
		2014	2015	2016	2017	2018
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	16 096	14 220	11 993	11 175	10 788
	FISH	5 809	5 370	4 914	4 617	5 007
Troubles de la reproduction	Caryotype	40 422	40 626	40 740	43 854	44 837
	FISH	2 950	3 060	4 328	6 158	6 965
Maladies cassantes	Caryotype	318	281	316	304	284
	FISH	3	6	8	5	3
Études familiales	Caryotype	6 413	6 004	5 760	5 365	5 608
	FISH	2 903	2 638	2 488	2 647	2 777
Don de gamètes	Caryotype	-	-	1 546	1 602	1 922
	FISH	-	-	33	68	80
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype	-	-	101	112	752
	FISH	-	-	28	44	207
Autre	Caryotype	2 765	3 251	1 909	1 843	1 332
	FISH	550	630	600	514	357
Total	Caryotype	66 014	64 382	62 365	64 255	65 523
	FISH	12 215	11 704	12 399	14 053	15 396

⁽¹⁾ Depuis 2016, les indications « don de gamètes » et « recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique » ont été ajoutées. Auparavant, elles étaient comptabilisées dans la catégorie « autre ».

Figure POSTNATAL2. Fréquence des anomalies identifiées par caryotype selon l'indication et le type d'anomalie en 2018

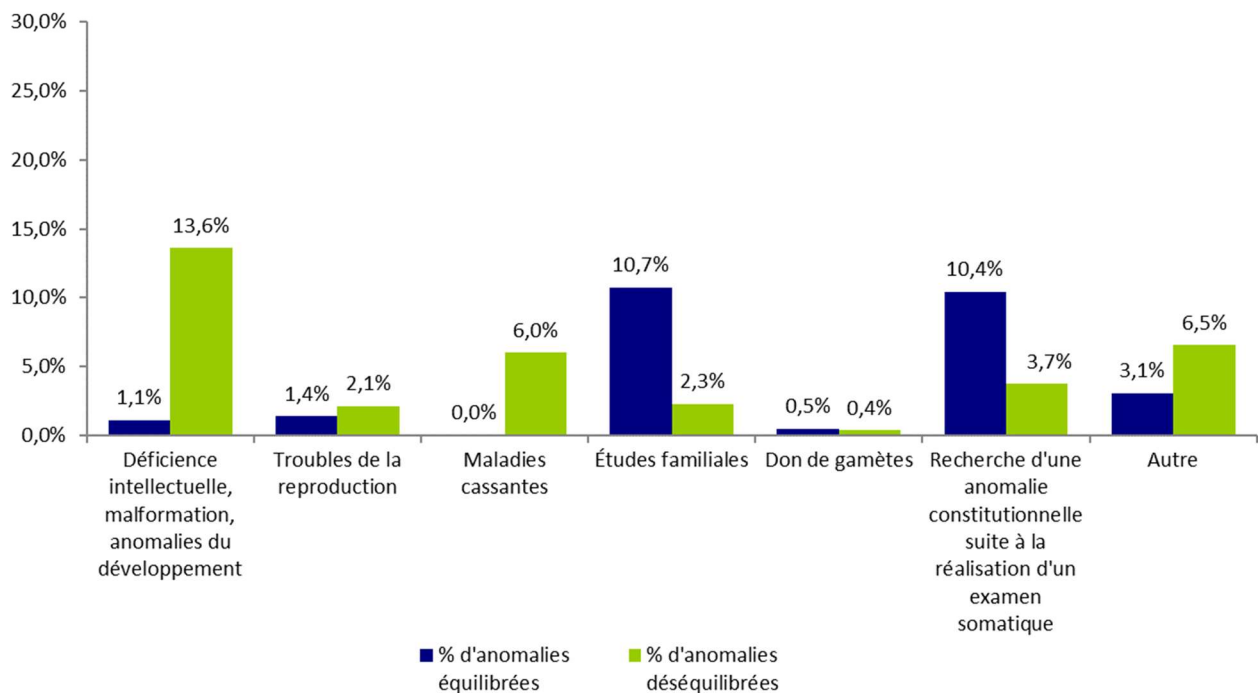


Tableau POSTNATAL6. Evolution de la fréquence des anomalies identifiées par caryotype entre 2014 et 2018

Indications ⁽¹⁾	% d'anomalies équilibrées					% d'anomalies déséquilibrées				
	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
Déficiência intellectuelle, malformation, anomalies du développement	0,8	1,5	1,0	1,1	1,1	10,0	11,1	10,7	12,5	13,6
Troubles de la reproduction	1,5	1,6	1,6	1,6	1,4	1,9	1,7	1,6	1,8	2,1
Maladies cassantes	3,1	0,0	0,0	0,0	0,0	5,7	13,5	7,9	8,6	6,0
Études familiales	10,5	10,5	11,6	10,9	10,7	1,9	4,8	2,1	2,1	2,3
Don de gamètes	-	-	1,2	0,6	0,5	-	-	0,4	0,5	0,4
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	-	-	25,7	15,2	10,4	-	-	11,9	17,0	3,7
Autre	10,2	3,1	4,7	3,6	3,1	4,3	8,4	9,9	9,3	6,5

⁽¹⁾ Depuis 2016, les indications « don de gamètes » et « recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique » ont été ajoutées. Auparavant, elles étaient comptabilisées dans la catégorie « autre ».

Suivi du dispositif de dépistage prénatal de la trisomie 21

En plus de ces grands groupes d'indications définis en collaboration avec les sociétés savantes de cytogénétique, l'Agence de la biomédecine recueille spécifiquement le nombre de cas de trisomies 21 diagnostiquées en génétique postnatale lorsqu'il n'y a pas eu de diagnostic en prénatal (tableaux POSTNATAL 7 à 10). Cette donnée fait partie du dispositif global de suivi du dépistage de la trisomie 21 et fait l'objet d'une analyse dans ce contexte (cf. rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal).

L'absence de diagnostic prénatal correspond à plusieurs situations : soit des femmes ayant eu un dépistage positif et ne souhaitant pas avoir de diagnostic, soit des femmes ayant eu un faux négatif du dépistage prénatal, soit des femmes n'ayant eu ni dépistage par marqueurs sériques maternels ni diagnostic au cours de leur grossesse.

En 2018, dans de telles situations, il y a eu 454 naissances d'enfants diagnostiqués avec une trisomie 21 en postnatal. Bien que ce chiffre soit fluctuant, aucune tendance à la hausse ne semble se dégager sur la période 2014 à 2018.

Parmi ces naissances, le parcours prénatal des femmes est inconnu pour 38,3% d'entre elles, 30,4% des femmes n'avaient pas réalisé de dépistage par marqueurs sériques maternels et 31,3% avaient choisi d'avoir un dépistage par marqueurs sériques. Parmi les femmes ayant eu un dépistage par marqueurs sériques maternels mais n'ayant pas réalisé de diagnostic, 47,9 % étaient dans la zone à risque ($\geq 1/250$) et 47,9 % d'entre elles ne l'étaient pas (faux négatifs) (le résultat du dépistage est inconnu pour 4,2% d'entre-elles). Une attention particulière doit être portée sur le nombre important de parcours prénatal inconnus.

Les informations relatives aux résultats du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (ADNict21) montrent que 2 enfants sont nés avec une trisomie 21 alors que le dépistage génétique non invasif avait donné un résultat négatif. Les conditions de prescription et de réalisation de l'examen sont inconnues : en France ou à l'étranger, sur des femmes à risque ou en première intention. Pour rappel, 51 116 dépistages génétiques non invasifs avaient été réalisés en France en 2017. L'interprétation de ce résultat est donc difficile et doit se faire dans le cadre plus large du suivi du dépistage. Une vigilance particulière sur l'utilisation de ce dispositif est mise en place par l'Agence de la biomédecine.

Tableau POSTNATAL7. Suivi du nombre de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal⁽¹⁾ entre 2014 et 2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal	563	481	488	500	454

⁽¹⁾ Diagnostic postnatal de trisomie 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal.

Tableau POSTNATAL8. Parcours prénatal des trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal⁽¹⁾ en 2018

Parcours prénatal ⁽²⁾	Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal
Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	142
Sans dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	138
Parcours prénatal inconnu	174
Total	454

⁽¹⁾ Diagnostic postnatal de trisomie 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal.

⁽²⁾ Actuellement les informations transmises ne permettent pas de connaître la place du dépistage ADNicT21.

Tableau POSTNATAL9. Résultat du dépistage prénatal des trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal⁽¹⁾ en 2018

Résultat du dépistage prénatal	Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre		Dépistage séquentiel intégré		Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre		Examen de dépistage inconnu		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Risque ≥ 1/250	38	42,7	1	50,0	19	57,6	10	55,6	68	47,9
Risque < 1/250	50	56,2	1	50,0	14	42,4	3	16,7	68	47,9
Résultat inconnu	1	1,1	0	0,0	0	0,0	5	27,8	6	4,2
Total	89	100,0	2	100,0	33	100,0	18	100,0	142	100,0

⁽¹⁾ Diagnostic postnatal de trisomie 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal.

Tableau POSTNATAL10. Résultat du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel des trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal⁽¹⁾ en 2018

Résultat du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN fœtale libre circulant dans le sang maternel	Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal
T21	34
Absence de T21	2
Non rendu	0
Inconnu	0
Total	36

⁽¹⁾ Diagnostic postnatal de trisomie 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal.

Activité de recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

Contexte

Les recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire sont des techniques effectuées à la fois par certains laboratoires de cytogénétique et par les laboratoires de génétique moléculaire.

L'organisation des différents laboratoires ou plateformes est très variable, ce qui rend compliqué le recueil de l'activité dans ce domaine puisqu'un même examen peut être pris en compte par plusieurs laboratoires. L'information qui a semblé la plus pertinente étant le nombre de patients ayant accès à un diagnostic par cette technologie, le choix a été fait d'analyser le nombre de dossiers rendus et pas le nombre d'analyses réalisées.

Cette donnée correspond à un résultat diagnostique rendu au prescripteur après analyse des puces et validation de l'anomalie génétique identifiée par une autre technique (en général FISH ou qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*)).

Analyse par puces

Le rapport d'activité recense 19 329 dossiers d'analyses par puces rendus au prescripteur en 2018. Depuis 2014 on observe une augmentation de 31,4% de cet examen, l'augmentation est de 7,3% entre 2017 et 2018. Près de 97% de ces examens portent sur des analyses pangénomiques et non des analyses ciblées (figure POSTNATAL3, tableau POSTNATAL12).

Inversement, le pourcentage de dossier positif rendus parmi ceux rendu au prescripteur pour les examens pangénomiques a diminué de plus de 21% depuis 2014 et de 8,6% entre 2017 et 2018. Le pourcentage de dossier positif était de 16,9% en 2018.

L'évolution de l'activité par indication (tableau POSTNATAL14) montre que l'indication « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » reste l'indication majoritaire avec 33,6% des prescriptions. Les deux indications suivantes sont « troubles envahissants du développement, autisme, épilepsie » et « déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolées » (17,5% toutes les deux).

Figure POSTNATAL3. Evolution du nombre de dossiers d'analyses par puces rendus entre 2014 et 2018

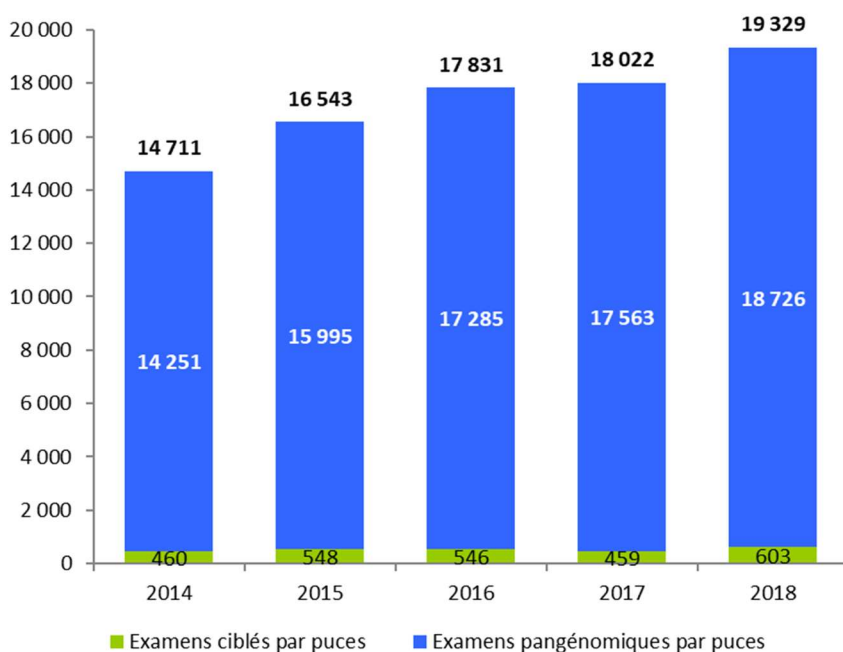


Tableau POSTNATAL11. Evolution des examens ciblés par puces entre 2014 et 2018

	Examens ciblés par puces				
	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de laboratoires	11	11	10	12	9
Nombre de dossiers rendus	460	548	546	459	603
Nombre de dossiers positifs rendus ⁽¹⁾	72	105	206	128	218
% de dossiers positifs rendus	15,7	19,2	37,7	27,9	36,2

⁽¹⁾ Un dossier est considéré comme positif lorsqu'un résultat d'anomalie est rendu.

Tableau POSTNATAL12. Evolution de l'activité des examens pangénomiques par puces entre 2014 et 2018

	Examens pangénomiques par puces				
	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de laboratoires	44	45	44	44	45
Nombre de dossiers rendus	14 251	15 995	17 285	17 563	18 726
Nombre de dossiers positifs rendus ⁽¹⁾	3 063	3 460	3 416	3 244	3 159
% de dossiers positifs rendus	21,5	21,6	19,8	18,5	16,9

⁽¹⁾ Un dossier est considéré comme positif lorsqu'un résultat d'anomalie est rendu.

Tableau POSTNATAL13. Examens pangénomiques par puces selon l'indication réalisés en 2018

Indications	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers positifs rendus	% de dossiers positifs rendus
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	6 288	1 284	20,4
Malformations sans retard psychomoteur	2 589	358	13,8
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	3 268	589	18,0
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	3 280	339	10,3
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	264	163	61,7
Fœtopathologie	669	71	10,6
Études familiales	810	181	22,3
Autres	1 558	174	11,2
Total	18 726	3 159	16,9

Tableau POSTNATAL14. Evolution du nombre d'examens pangénomiques par puces selon l'indication entre 2014 et 2018

Indications ⁽¹⁾	Nombre de dossiers rendus				
	2014	2015	2016	2017	2018
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5 431	5 422	5 744	5 801	6 288
Malformations sans retard psychomoteur	1 736	1 879	2 104	2 159	2 589
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	2 301	2 790	3 280	3 282	3 268
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	1 869	2 133	2 586	3 031	3 280
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	346	327	300	306	264
Fœtopathologie	684	704	757	697	669
Études familiales	-	-	970	646	810
Autres	1 884	2 740	1 544	1 641	1 558
Total	14 251	15 995	17 285	17 563	18 726

⁽¹⁾ Depuis 2016, l'indication « études familiales » a été ajoutée. Auparavant, elle était comptabilisée dans la catégorie « autre ».

Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF, etc.)

D'autres techniques de génétique moléculaire permettent la recherche d'anomalies chromosomiques, notamment : la MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), QF-PCR (Quantitative Fluorescence - polymerase chain reaction) et la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments). Une part de ces examens est réalisée dans le contexte de validation d'un autre examen, notamment d'une puce. Pour les autres situations, elles permettent le plus souvent de poser le diagnostic de maladies qui sont décrites dans la partie relative à la génétique moléculaire. Le nombre de ce type d'examens tend à diminuer depuis 2014 (tableau POSTNATAL15).

Tableau POSTNATAL15. Evolution des autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF ...) entre 2014 à 2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF, autre)	15 108	14 160	11 749	11 894	8 675

Activité de génétique moléculaire

Contexte

En 2018, 445 985 examens de génétique moléculaire ont été réalisés en France (tableau POSTNATAL3). Ils incluaient 32 298 examens de pharmacogénétique (7,2%) (tableau POSTANATAL28). Au final 399 852 personnes ont bénéficié d'un examen de génétique moléculaire (plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même personne).

L'identification des maladies est réalisée d'après la classification de l'encyclopédie Orphanet. Le numéro Orpha est un identifiant unique, stable dans le temps, associé à chaque entité de la classification Orphanet des maladies rares. Ces entités peuvent être des groupes de maladies, des maladies ou des sous-types de maladies. Les numéros Orpha sont destinés, entre autres, à être inclus dans les systèmes d'information en santé afin de permettre l'identification des patients ayant une maladie rare, qu'elle soit génétique ou pas.

Le numéro Orpha désigne des entités cliniques qui peuvent être associées à un ou plusieurs gènes. Ainsi peuvent être comptabilisées comme deux pathologies distinctes deux formes d'une même maladie enregistrées sous deux numéros ORPHA différents. Chaque numéro Orpha peut correspondre à un ou plusieurs numéros OMIM également utilisés par les laboratoires.

La génétique moléculaire est en train de vivre une révolution technologique avec l'utilisation des séquenceurs de nouvelles générations (NGS). En pratique, pour de très nombreuses maladies pouvant impliquer plusieurs gènes ou pour les pathologies qui partageaient une « porte d'entrée » clinique identique, les laboratoires testaient les gènes les uns après les autres avant l'arrivée de cette technologie. Avec le séquençage massif parallèle (technologie NGS) les laboratoires ont pu développer des panels. Un panel est un ensemble de gènes testés pour une indication. Ainsi, lorsqu'un prélèvement nécessite plusieurs examens différents afin de poser un diagnostic il devient possible de les réaliser en une seule analyse. L'Agence de la biomédecine a dû profondément remanier le rapport annuel d'activité en 2015 puis en 2016 pour appréhender au mieux cette évolution des pratiques. En pratique, pour un individu, avant le NGS, le nombre d'examens comptabilisés correspondait à la somme des gènes testés. Avec les panels, le nombre d'examens comptabilisés est égal à un par patient quel que soit le nombre de gènes inclus dans le panel. Dans la suite du rapport seront distinguées d'une part, les activités en lien avec le diagnostic de maladies et d'autre part, les activités en lien avec la pharmacogénétique.

Génétique des maladies

En 2018, 366 233 personnes ont eu un examen de génétique moléculaire, qu'il s'agisse de cas index (personne symptomatique chez qui on fait le diagnostic) ou d'apparentés. Les laboratoires français ont réalisé des examens diagnostiques pour 3 340 maladies différentes (selon la classification Orphanet) (tableau

POSTNATAL17). Le suivi de cette donnée au cours du temps montre un doublement du nombre de maladies différentes entre 2015 et 2016. Cette augmentation résulte des modifications apportées au rapport annuel d'activité en 2015 qui avaient comme objectif l'introduction des panels de gènes. Entre 2017 et 2018, avec un recueil de données comparable, on observe une augmentation de 6,6% du nombre de maladies différentes recherchées. Il faut regarder avec précaution la donnée relative au nombre d'examens qui peut être surestimée lorsqu'on l'analyse par maladie (Tableau POSTNATAL17) car dans les situations de panel, plusieurs maladies sont testées en même temps.

Parmi les laboratoires, 123 déclarent travailler en lien avec une filière de santé maladies rares (Tableau POSTNATAL16). Un même laboratoire peut travailler avec plusieurs filières.

Deux indications, « hémochromatose type 1 » et « thrombophilie non rare » représentent à elles seules près de 40% des examens réalisés en 2018 (tableau POSTNATAL18). Ces examens sont respectivement proposés par 72 et 55 laboratoires. Il s'agit des 2 seuls examens de génétique moléculaire répertoriés dans la nomenclature des actes de biologie médicale. Si en volume, ces deux tests sont importants, leur réalisation est peu coûteuse et peu chronophage (variations génétiques ciblées) par rapport à l'analyse plus complexe et exhaustive de la séquence des autres gènes. Le nombre de laboratoires qui proposent ce dernier type examen augmente régulièrement.

La liste des 50 examens les plus réalisés en France (tableau POSTNATAL18) montre la présence de plusieurs maladies pour lesquelles les gènes impliqués sont des gènes de susceptibilité. A titre d'exemple 68 860 (16,6%) examens ont porté sur des gènes du HLA en 2018 (hors indication de greffe et pharmacogénétique). Ce chiffre est en augmentation par rapport à 2016 (données non présentées). Il est important de rappeler ici l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales qui précise que « *Les examens de génétique ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et qu'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation* » et que « *de nombreux variants génétiques (polymorphismes) sont actuellement identifiés comme ne contribuant à modifier que faiblement un risque de maladie. Le risque de développer la maladie est bien inférieur à celui de la prédisposition. L'anomalie génétique n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie* ».

Les laboratoires français réalisent entre 1 et plus de 100 diagnostics de maladies différentes (jusqu'à 1 074 diagnostics différents). Néanmoins, 22% des laboratoires ne proposent qu'un ou deux diagnostics de maladies différentes (tableau POSTNATAL22).

Alors qu'en 2014 seuls 55 laboratoires avaient réalisé des examens en utilisant des appareils permettant des analyses NGS ils ont été 97 à le faire en 2018. Cette augmentation montre la montée en puissance de cette technologie. En 2018, 76 643 examens de NGS ont été rendus aux prescripteurs soit 17,2% de l'ensemble des examens de génétique moléculaire (hors pharmacogénétique) (Tableau POSTNATAL24). Certains laboratoires ont réalisé des analyses d'exome. L'analyse d'exome est l'analyse de l'ensemble (ou presque) des exons de tous (ou presque) les gènes d'un individu. Avec la mise en œuvre du plan France Médecine Génomique 2025 cette donnée sera recueillie avec plus de précision l'année prochaine.

Les maladies génétiques sont très majoritairement rares, voire très rares. Développer des examens diagnostiques pour ces dernières peut se révéler très complexe. Ainsi, les laboratoires se sont généralement spécialisés : 91 laboratoires sont seuls à proposer le diagnostic d'une maladie pour toute la France. Au final, 936 maladies (27 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire (tableau POSTNATAL20). Ce chiffre tend à légèrement diminuer depuis 2016. Le développement de panel de taille de plus en plus importante pourrait expliquer cette tendance. Une attention particulière doit être portée sur la nécessité de garantir une qualité d'expertise d'interprétation des examens qui passe encore par le maintien de l'exercice en réseau des laboratoires qui individuellement ne pourront développer l'expertise nécessaire à l'interprétation des résultats obtenus notamment sur l'ensemble d'un génome.

La figure POSTNATAL4 montre la répartition des indications par nombre d'examens pratiqués et illustre notamment la rareté de la majorité des maladies génétiques. En effet, 11% des maladies ne sont recherchées au maximum que 50 fois dans l'année en France.

Le nombre d'examens est plus élevé que le nombre d'individus testés car pour une même maladie l'analyse de plusieurs gènes en parallèle ou successivement peut être nécessaire pour poser un diagnostic.

Le tableau POSTNATAL23 décrit la répartition des examens en fonction de la taille totale (exprimée en kb) des segments génomiques analysés. L'intérêt de cette donnée consiste principalement au suivi de la taille des panels. C'est par ailleurs l'unité de mesure choisie pour les examens réalisés par NGS dans le RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature). Un quart des panels sont entre 100 et 500kb et 5,6% plus de 500kb. Avec la mise en place des plateformes de séquençage génomique cette donnée sera intéressante à suivre.

Par ailleurs, 462 prélèvements ont été envoyés à l'étranger par des laboratoires autorisés pour les examens des caractéristiques génétiques. Les maladies génétiques pouvant être extrêmement rares, certains examens ne sont pas proposés en France afin de garantir l'expertise d'interprétation. Au regard du nombre d'examen total réalisés en France, la part envoyée à l'étranger reste exceptionnelle (0,1%).

Pour la première fois en 2018 l'Agence de la biomédecine a recueilli le délai moyen de rendu d'un examen au prescripteur (Tableau POSTNATAL25). Il s'agit d'une estimation du temps déclaré par le laboratoire. Cette information très importante en matière de santé publique devra faire l'objet d'une amélioration de sa qualité et d'un suivi. En 2018 1/3 des indications ont été rendues aux prescripteurs en moins d'un mois, 48,5% entre 1 mois et 6 mois et 17,4% en plus de 6 mois. Les différences de délais peuvent s'expliquer en partie par la nature variable des examens allant de kit avec 2 variants (exemple Facteurs II et V de la coagulation) à des panels de plus de 100 gènes. Néanmoins une analyse plus fine sera nécessaire et réalisée avec les professionnels de la génétique.

En 2018 a aussi été ajouté pour la première fois le recueil d'information relatif aux données incidentes (Tableaux POSTNATAL26 & 27). On entend par donnée incidente une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale ayant conduit à la prescription de l'examen et de découverte fortuite. La majorité des résultats communiqués aux prescripteurs portent sur des prédispositions à des cancers. A ce jour, la majorité des données incidentes (62,9%) font suite à la réalisation d'un panel portant sur les gènes de prédispositions au cancer (autre que celui initialement recherché). En 2018, 35 variations incidentes ont été déclarés dans le cadre du rapport annuel à l'Agence de la biomédecine.

Tableau POSTNATAL16. Répartitions du nombre de laboratoires selon leur appartenance aux filières de maladies rares depuis 2015

Filières de maladies rares	Nombre de laboratoires déclarant appartenir à la filière			
	2015	2016	2017	2018
AnDDI-Rares : anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares	59	57	63	61
FILNEMUS : maladies neuromusculaires	34	32	38	37
DéfiScience : maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle	30	32	40	36
G2M : maladies héréditaires du métabolisme	27	27	32	33
FIRENDO : maladies rares endocriniennes	28	26	32	32
Muco CFTR : mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR	29	27	29	27
ORKiD : maladies rénales rares	15	19	24	23
MHémo : maladies hémorragiques constitutionnelles	19	18	21	22
OSCAR : maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage	13	14	20	19
BRAIN-TEAM : maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central	10	12	20	19
FIMARAD : maladies rares en dermatologie	13	15	16	15
SENSGENE : maladies rares sensorielles	13	13	16	15
CARDIOGEN : maladies cardiaques héréditaires	10	10	18	16
MCGRE : maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse	12	13	14	13
MARIH : maladies rares immuno-hématologiques	9	11	14	14
FILFOIE : maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte	5	12	12	16
FAI²R : maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares	7	7	9	8
RESPIFIL : maladies respiratoires rares	5	6	6	8
FAVA-Multi : maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique	3	4	7	7
FILSLAN : sclérose latérale amyotrophique et maladie du neurone moteur	3	3	4	3
TETECOUCO : maladies rares de la tête, du cou et des dents	3	1	5	4
FIMATHO : malformations abdomino-thoraciques	0	0	4	2
NeuroSphinx : complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares	1	2	2	1

Tableau POSTNATAL17. Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique) entre 2014 et 2018

Activité de génétique moléculaire	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de maladies différentes recherchées⁽¹⁾	1 330	1 490	3 029	3 133	3 340
Nombre d'examens rendus au prescripteur⁽²⁾	461 502	385 813	413 621	416 980	413 687
- dont cas index	270 286	205 958	200 951	229 887	336 092
- dont cas apparentés	38 390	42 459	48 154	52 158	55 513
Nombre d'examens de cas index positifs rendus au prescripteur	35 906	39 974	41 511	44 031	64 608

⁽¹⁾ Maladies répertoriées dans la classification Orphanet.

⁽²⁾ Le nombre d'examens depuis 2015 n'est pas comparable aux années précédentes : le questionnaire de recueil de données a été modifié de façon à prendre en compte l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit.

Tableau POSTNATAL18. Nombre d'examens et de laboratoires pour les maladies recherchées par au moins quinze laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2018

n° ORPHA	Indication	Nombre de laboratoires qui recherchent l'indication		Nombre d'examens
		tout type de test	à partir d'un panel	
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	72	1	115 859
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	55	5	48 006
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	37	9	17 328
ORPHA586	Mucoviscidose	35	5	11 922
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	27	1	4 440
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	27	0	47 694
ORPHA555	Maladie coeliaque	24	1	4 405
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	23	17	8 076
ORPHA778	Syndrome de Rett	23	16	7 737
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	22	19	7 361
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	21	8	9 277
ORPHA777	Déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X	20	17	6 434
ORPHA1465	Syndrome de Coffin-Siris	20	17	6 180
ORPHA847	Alpha-thalassémie-déficience intellectuelle liée à l'X	20	17	5 692
ORPHA117	Maladie de Behçet	20	0	11 483
ORPHA3051	Syndrome de déficience intellectuelle-hypotrichose-brachydactylie	20	17	6 696
ORPHA52503	Déficit en transporteur de la créatine lié à l'X	19	16	5 452
ORPHA568	Microphthalmie type Lenz	19	17	5 829
ORPHA3451	Syndrome de West	19	17	8 026
ORPHA199	Syndrome de Cornelia de Lange	19	16	6 170
ORPHA178469	Déficience intellectuelle non syndromique autosomique dominante	19	16	6 856
ORPHA163937	Déficience intellectuelle liée à l'X type Najm	19	17	6 119
ORPHA85279	Déficience intellectuelle liée à l'X syndromique par mutation de JARID1C	19	17	5 744

n° ORPHA	Indication	Nombre de laboratoires qui recherchent l'indication		Nombre d'examens
		tout type de test	à partir d'un panel	
ORPHA289266	Encéphalopathie épileptique à début précoce et déficience intellectuelle liées à une mutation de GRIN2A	19	16	7 430
ORPHA85278	Syndrome de Christianson	19	16	6 421
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	19	2	2 741
ORPHA353284	Syndrome de Rubinstein-Taybi par haploinsuffisance de EP300	19	17	5 772
ORPHA2896	Syndrome de Pitt-Hopkins	19	17	6 034
ORPHA168577	Cryohydrocytose héréditaire avec réduction de stomatine	19	16	6 413
ORPHA369891	Syndrome d'anomalies cardiaques-retard de développement-dysmorphie faciale	19	16	5 729
ORPHA442835	Encéphalopathie épileptique précoce indéterminée	19	19	5 802
ORPHA776	Syndrome marfanoïde avec déficience intellectuelle liée à l'X	19	17	5 637
ORPHA144	Syndrome de Lynch	19	17	7 028
ORPHA88616	Déficience intellectuelle non syndromique autosomique récessive	19	16	5 686
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	19	17	25 499
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	18	18	6 816
ORPHA255241	Syndrome de Leigh avec leucodystrophie	18	18	3 602
ORPHA85293	Déficience intellectuelle liée à l'X type Cabezas	18	16	5 461
ORPHA436151	Syndrome de déficience intellectuelle-aphasie expressive-dysmorphie faciale	18	15	5 953
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	18	0	1 207
ORPHA93972	Syndrome de Juberg-Marsidi	18	15	5 505
ORPHA93971	Syndrome de Chudley-Lowry-Hoar	18	15	5 505
ORPHA179	Choriorétinopathie type birdshot	18	0	2 211
ORPHA404473	Syndrome de déficience intellectuelle-diplégie spastique progressive	18	16	5 620
ORPHA31709	Syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose	18	17	6 571
ORPHA33069	Syndrome de Dravet	18	17	5 808
ORPHA93973	Syndrome de Carpenter-Waziri	18	15	5 505
ORPHA163721	Syndrome d'épilepsie rolandique-dyspraxie de la parole	18	16	6 919
ORPHA2332	Syndrome KBG	18	15	5 410
ORPHA411515	Syndrome d'Angelman dû à un défaut d'empreinte de la région 15q11-q13	18	10	5 790
ORPHA98794	Syndrome d'Angelman dû à une délétion 15q11q13 d'origine maternelle	17	10	5 705
ORPHA243377	Diabète de type 1	17	0	1 498
ORPHA319182	Syndrome de Wiedemann-Steiner	17	15	4 776
ORPHA71277	Encéphalopathie par déficit en GLUT1	17	16	4 577
ORPHA819	Syndrome de Smith-Magenis	17	15	4 993
ORPHA2609	Déficit isolé en NADH-CoQ réductase	17	13	5 310
ORPHA306	Epilepsie infantile familiale bénigne	17	17	6 386
ORPHA140927	Convulsions néonatales-infantiles bénignes familiales	17	17	5 579

n° ORPHA	Indication	Nombre de laboratoires qui recherchent l'indication		Nombre d'examens
		tout type de test	à partir d'un panel	
ORPHA1762	Trisomie Xq28	17	15	6 505
ORPHA391372	Syndrome de déficience intellectuelle-trouble sévère du langage-dysmorphie modérée	17	14	4 972
ORPHA36387	Epilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus	17	17	5 847
ORPHA93974	Syndrome de Smith-Fineman-Myers	17	15	5 262
ORPHA109	Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	17	15	7 324
ORPHA98818	Syndrome de Landau-Kleffner	16	16	5 202
ORPHA353277	Syndrome de Rubinstein-Taybi dû à des mutations de CREBBP	16	14	4 358
ORPHA397933	Syndrome de déficience intellectuelle sévère-microcéphalie postnatale progressive-stéréotypies manuelles sur la ligne médiane	16	14	5 776
ORPHA1775	Dyskératose congénitale	16	13	4 766
ORPHA34587	Glycogénose par déficit en LAMP-2	16	13	5 845
ORPHA93947	Déficience intellectuelle liée à l'X type Golabi-Ito-Hall	16	14	4 791
ORPHA64280	Epilepsie-absence de l'enfance	16	16	5 873
ORPHA93945	Déficience intellectuelle liée à l'X type Porteous	16	14	4 791
ORPHA364028	Déficience intellectuelle liée à l'X par anomalies de GRIA3	16	14	4 732
ORPHA93946	Syndrome cérébro-palato-cardiaque d'Hamel	16	13	4 716
ORPHA3077	Syndrome de déficience intellectuelle liée à l'X-psychose-macroorchidie	16	14	5 900
ORPHA725	Syndrome des pointes-ondes continues du sommeil	16	16	5 202
ORPHA1945	Epilepsie rolandique	16	16	5 466
ORPHA93950	Déficience intellectuelle liée à l'X type Sutherland-Haan	16	14	4 791
ORPHA98795	Syndrome d'Angelman dû à une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15	16	10	5 693
ORPHA70595	Syndrome d'ataxie neuropathique sensorielle-dysarthrie-ophtalmoplégie	16	16	3 235
ORPHA127	Syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann	16	12	4 585
ORPHA209370	Encéphalopathie néonatale sévère avec microcéphalie	16	16	5 958
ORPHA247798	Polypose adénomateuse familiale atténuée liée à MUTYH	15	13	5 214
ORPHA2322	Syndrome de Kabuki	15	12	4 895
ORPHA1826	Dysplasie fronto-métaphysaire	15	11	5 053
ORPHA98811	Dyskinésie paroxystique induite par l'effort	15	15	4 467
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	15	3	6 211
ORPHA798	Syndrome de Schinzel-Giedion	15	14	3 664
ORPHA676	Pancréatite chronique héréditaire	15	5	2 013
ORPHA93970	Syndrome de Holmes-Gang	15	14	4 150
ORPHA298	Encéphalopathie myo-neuro-gastrointestinale	15	15	3 033

Tableau POSTNATAL19. Classement des 50 indications⁽¹⁾ faisant l'objet du plus grand nombre d'examens en 2018 et leur suivi depuis 2015

⁽¹⁾ Le tableau complet décrivant le nombre d'examens par indication est disponible sur le site de l'Agence de la biomédecine

n° ORPHA	Indication	2015	2016	2017	2018
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	92 561	122 361	125 304	115 859
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	41 794	43 596	45 298	48 006
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	52 449	54 638	51 304	47 694
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	20 774	25 047	24 410	25 499
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	11 705	14 342	14 924	17 328
ORPHA227535	Cancer du sein héréditaire	-	2 376	11 465	14 853
ORPHA213524	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer de l'ovaire	-	2 600	9 245	14 850
ORPHA586	Mucoviscidose	10 490	10 940	11 707	11 922
ORPHA117	Maladie de Behçet	7 011	3 465	11 682	11 483
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	4 295	6 327	6 781	9 277
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	746	3 316	4 351	8 076
ORPHA3451	Syndrome de West	134	3 507	4 692	8 026
ORPHA778	Syndrome de Rett	874	3 263	4 536	7 737
ORPHA289266	Encéphalopathie épileptique à début précoce et déficience intellectuelle liées à une mutation de GRIN2A	-	2 346	3 471	7 430
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	54	2 770	3 783	7 361
ORPHA109	Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	-	3 046	7 088	7 324
ORPHA144	Syndrome de Lynch	3 480	5 560	9 567	7 028
ORPHA163721	Syndrome d'épilepsie rolandique-dyspraxie de la parole	-	2 346	3 471	6 919
ORPHA178469	Déficience intellectuelle non syndromique autosomique dominante	179	2 884	3 683	6 856
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	1 050	3 331	4 454	6 816
ORPHA411511	Syndrome d'Angelman dû à une mutation ponctuelle	52	2 309	3 430	6 737
ORPHA3051	Syndrome de déficience intellectuelle-hypotrichose-brachydactylie	-	2 026	2 720	6 696
ORPHA31709	Syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose	16	2 607	3 800	6 571
ORPHA1762	Trisomie Xq28	12	2 675	3 008	6 505
ORPHA777	Déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X	293	2 598	3 344	6 434
ORPHA85278	Syndrome de Christianson	175	2 555	3 352	6 421
ORPHA168577	Cryohydrocytose héréditaire avec réduction de stomatine	-	2 276	2 736	6 413
ORPHA306	Epilepsie infantile familiale bénigne	19	2 773	3 869	6 386
ORPHA2508	Syndrome de microcéphalie-agénésie du corps calleux-anomalies génitales	5	2 837	3 595	6 315
ORPHA217377	Syndrome de microduplication Xp11.22-p11.23 (Trisomie Xp11.22-p11.23)	-	2 446	4 582	6 300
ORPHA268261	Syndrome de déficience intellectuelle associé à DYRK1A dû à une microdélétion 21q22.13-q22.2	-	-	274	6 256
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	5 061	6 527	5 926	6 211
ORPHA1465	Syndrome de Coffin-Siris	-	2 026	2 814	6 180
ORPHA199	Syndrome de Cornelia de Lange	153	2 035	2 615	6 170
ORPHA163937	Déficience intellectuelle liée à l'X type Najm	33	2 081	2 573	6 119
ORPHA452	Lissencéphalie liée à l'X avec anomalies génitales	-	2 503	3 391	6 073
ORPHA3175	Syndrome de spasticité-déficience intellectuelle-épilepsie lié à l'X	-	2 501	3 390	6 072
ORPHA94083	Syndrome de Partington	-	2 833	3 595	6 072

n° ORPHA	Indication	2015	2016	2017	2018
ORPHA2896	Syndrome de Pitt-Hopkins	247	2 326	2 956	6 034
ORPHA209370	Encéphalopathie néonatale sévère avec microcéphalie	-	2 786	3 879	5 958
ORPHA436151	Syndrome de déficience intellectuelle-aphasie expressive-dysmorphie faciale	173	1 904	2 597	5 953
ORPHA3077	Syndrome de déficience intellectuelle liée à l'X-psychose-macroorchidie	-	3 021	3 210	5 900
ORPHA64280	Epilepsie-absence de l'enfance	-	2 373	3 536	5 873
ORPHA36387	Epilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus	-	2 458	3 588	5 847
ORPHA34587	Glycogénose par déficit en LAMP-2	8	4 315	2 873	5 845
ORPHA568	Microphthalmie type Lenz	-	1 708	2 410	5 829
ORPHA101039	Epilepsie de la femme avec déficience intellectuelle	-	2 238	2 927	5 828
ORPHA33069	Syndrome de Dravet	887	3 119	3 810	5 808
ORPHA442835	Encéphalopathie épileptique précoce indéterminée	-	1 848	3 536	5 802
ORPHA411515	Syndrome d'Angelman dû à un défaut d'empreinte de la région 15q11-q13	169	2 074	2 996	5 790

Figure POSTNATAL4. Répartition des maladies par nombre d'examens réalisés en 2018

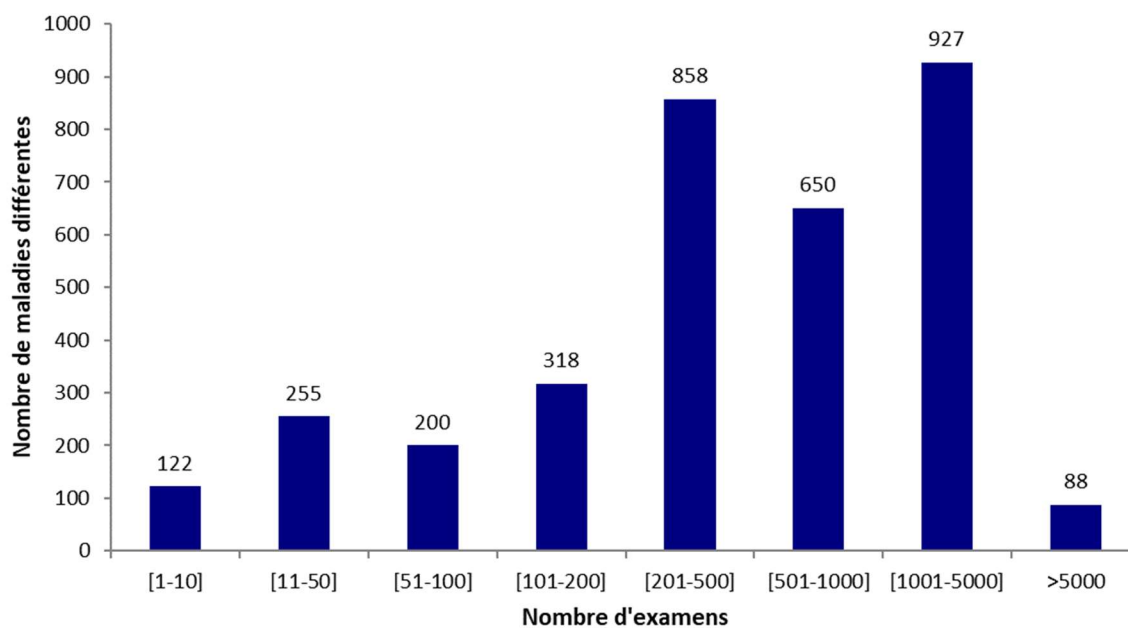


Tableau POSTNATAL20. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale entre 2014 et 2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de laboratoires					
<i>qui n'étudient que l'hémochromatose type 1 et la thrombophilie non rare</i>	8	8	10	9	9
<i>qui n'étudient que la thrombophilie non rare</i>	20	23	21	21	20
Nombre de laboratoires					
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France</i>	99	91	86	88	91
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France</i>	96	97	96	98	102
Nombre de maladies					
<i>qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France</i>	839	955	1072	1035	936
<i>qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France</i>	281	299	625	711	708

Tableau POSTNATAL21. Evolution de l'activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose entre 2014 et 2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de laboratoires ayant eu une activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose	10	8	8	7	9
Nombre de nouveaux nés analysés	2 890	2 589	3 260	3 964	3 483
Nombre de cas positifs rendus (2 mutations)	137	109	80	80	99

Tableau POSTNATAL22. Evolution du pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés entre 2014 et 2018

Nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés ⁽¹⁾	Laboratoires									
	2014		2015 ⁽²⁾		2016		2017		2018	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1 à 2	45	25,9	46	26,1	46	25,6	41	22,3	41	22,0
3 à 10	59	33,9	59	33,5	50	27,8	54	29,3	52	28,0
11 à 20	27	15,5	20	11,4	13	7,2	13	7,1	14	7,5
21 à 35	22	12,6	20	11,4	18	10,0	15	8,2	14	7,5
36 à 100	19	10,9	27	15,3	23	12,8	27	14,7	25	13,4
> 100	2	1,1	4	2,3	30	16,7	34	18,5	40	21,5
Total	174	100,0	176	100,0	180	100,0	184	100,0	186	100,0

⁽¹⁾ Diagnostics répertoriés dans la classification Orphanet.

⁽²⁾ En 2015, 178 laboratoires ont eu une activité de génétique moléculaire, 2 d'entre eux n'ont pas renseigné les diagnostics proposés dans leur laboratoire.

Tableau POSTNATAL23. Evolution de la répartition des examens (avec utilisation des panels) en fonction de la quantité d'acide nucléique analysée en kilobases (kb) entre 2014 et 2018

Quantité d'acide nucléique analysée (kilobase)	2015		2016		2017		2018	
	Examens rendus au prescripteur		Examens rendus au prescripteur		Examens rendus au prescripteur		Examens rendus au prescripteur	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 20	19 464	30,5	22 758	37,8	12 769	17,2	13 646	16,4
20 à 100	30 816	48,2	21 586	35,8	38 733	52,1	43 328	52,1
100 à 500	6 813	10,7	13 288	22,1	18 526	24,9	21 493	25,8
> 500	6 804	10,6	2 609	4,3	4 379	5,9	4 680	5,6
Total	63 897	100,0	60 241	100,0	74 407	100,0	83 147	100,0

Tableau POSTNATAL24. Evolution des examens réalisés par NGS⁽¹⁾ entre 2014 et 2018

	Année				
	2014	2015	2016	2017	2018
Laboratoires qui réalisent du séquençage haut débit	55	80	92	94	97
Nombre total de NGS rendus aux prescripteurs	16 979	36 017	50 965	65 736	76 643

⁽¹⁾ Y compris la pharmacogénétique.

Tableau POSTNATAL25. Répartition des examens selon le délai moyen de rendu d'un examen au prescripteur en 2018

Délai moyen de rendu de résultats	Nombre d'examens
< 1 semaine	82
< 2 semaines	248
< 1 mois	458
< 6 mois	1 123
< 12 mois	246
< 18 mois	105
> 18 mois	52

⁽¹⁾ Il s'agit d'une estimation du laboratoire recueillie pour chaque indication.

Tableau POSTNATAL26. Liste des pathologies non reliées avec la prescription initiale rendues aux prescripteurs en 2018

N° ORPHA	Nom de la pathologie	Gène	Nombre de cas rendus
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	CHEK2	2
		BRCA1	1
		BRCA2	1
ORPHA144	Syndrome de Lynch	MLH1	2
		MSH6	1
		PMS2	1
ORPHA101081	Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A	PMP22	3
ORPHA640	Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression	PMP22	2
ORPHA636	Neurofibromatose type 1	NF1	2
ORPHA201	Syndrome de Cowden	PTEN	2
ORPHA91378	Angio-œdème héréditaire	CYP11B1	2
ORPHA155	Cardiomyopathie hypertrophique familiale isolée	MYBPC3	2
ORPHA227535	Cancer du sein héréditaire	BRCA1	1
		ATM	1
ORPHA213517	Cancer de l'ovaire, forme familiale	RAD51D	1
		BRIP1	1
ORPHA29072	Phéochromocytome-paragangliome héréditaire	SDHC	1
		SDHA	1
ORPHA99361	Cancer médullaire de la thyroïde familial	RET	1
ORPHA98895	Dystrophie musculaire de Becker	DMD	1
ORPHA207085	Conductrice de dystrophinopathie	DMD	1
ORPHA75249	Cardiomyopathie restrictive familiale isolée	FLNC	1
ORPHA477811	Hypercholestérolémie rare	LDLR	1
	Prédisposition aux mélanome et cancer du pancréas	CDKN2A	1
ORPHA289539	Prédisposition au développement de tumeurs liée à BAP1	BAP1	1
ORPHA26106	Cancer gastrique diffus héréditaire	CDH1	1

Tableau POSTNATAL27. Répartition des techniques qui ont conduit à un résultat non en lien avec la prescription initiale en 2018

Technique	Nombre de cas rendus	
	N	%
Panel (NGS)	22	62,9
Techniques sur puce (ACPA)	9	25,7
Whole Exome Sequencing (WES)	4	11,4
Total	35	100,0

Activité de pharmacogénétique

La pharmacogénétique est l'étude du lien entre certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu et la réponse de l'organisme à un ou plusieurs médicaments. La prescription des tests de pharmacogénétique dépend donc étroitement de la prescription de certains médicaments et de l'évolution des traitements. En 2017, 33 619 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique. Ce nombre augmente régulièrement. Il y a eu 49% personnes en plus entre 2017 et 2018. Cinquante-cinq laboratoires ont déclaré avoir réalisé ces examens. (Tableau POSTNATAL28). Le nombre d'examens de pharmacogénétique réalisés a augmenté de 22,0% sur la même période. Il faut néanmoins regarder avec précaution la donnée relative au nombre d'examens qui peut être surestimée lorsqu'on l'analyse par indication (Tableau POSTNATAL29) car dans les situations de panel il n'a pas été possible de distinguer les différentes indications ce qui engendre des doublons.

En 2018 on observe une multiplication par près de trois de la réalisation d'examen de pharmacogénétique pour « Toxicité des dérivés du fluorouracile » avec 16 300 examens en 2018 versus 5 498 en 2017 (tableaux POSTNATAL29 et 30). Cette augmentation était attendue car l'examen est entré en 2018 dans l'AMM et donc doit être pratiqué avant mise sous 5FU et dérivés. ANSM et ARS ont largement relayé l'information.

On peut observer que la réalisation d'examens « toxicité de l'abacavir » qui était encore en 2017 l'examen le plus réalisé a diminué de plus de 50% en 2018. L'utilisation de cette molécule est passée en troisième voire quatrième ligne de traitement, ce qui explique la chute de prescription du test compagnon associé.

Un nouvel examen réalisé par un seul laboratoire : « Gaucher mise sous Eliglustat » a été proposé pour la première fois en 2016. Cet examen est exigé avant prescription dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) du médicament. On observe zéro examen déclaré en 2018. Après interrogation auprès du laboratoire spécialisé, cet examen (portant sur le gène CYP2D6) a bien été réalisé mais non spécifié dans le rapport d'activité car réalisé au sein d'un panel. L'Agence de la biomédecine va se rapprocher du réseau national de pharmacogénétique afin de pallier à ce type de situations.

Tableau POSTNATAL28. Evolution de l'activité de pharmacogénétique entre 2014 et 2018⁽¹⁾

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre d'individus testés		18 777	20 147	22 535	33 619
Nombre d'examens réalisés	19 596	22 091	23 627	26 458	32 298
Nombre de laboratoires avec activité de pharmacogénétique	53	47	51	54	55
Nombre de laboratoires ayant uniquement pratiqué une activité de pharmacogénétique	6	5	5	7	5

⁽¹⁾ Une modification de la classification des indications de pharmacogénétique a été réalisée en 2014. Cette modification impacte le recueil de l'activité. Toute comparaison avec les années précédentes doit tenir compte de ce changement.

Tableau POSTNATAL29. Examens de pharmacogénétique effectués en 2018

ORPHA	Indications de l'examen ⁽¹⁾	Nombre de laboratoires	Nombre d'examens
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	19	16 300
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	19	3 666
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	22	3 422
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	23	3 249
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	15	1 964
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	11	1 511
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	7	945
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	6	844
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	6	646
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	4	201
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	4	201
ORPHA357194	Choix d'une option thérapeutique pour le cancer colorectal	1	197
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	8	194
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	8	160
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	5	146
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	2	105
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	7	94
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse à la clozapine	3	39
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	3	34
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	6	20
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	4	19
AutrePharma6	Myélodysplasie	1	13
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémiantes oraux	2	13
ORPHA413696	Toxicité des statines	3	7
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	1	6
AutrePharma5	Toxicité de l'ivermectine	1	4

⁽¹⁾ Indications répertoriées dans la classification Orphanet.

Tableau POSTNATAL30. Evolution du nombre d'examens de pharmacogénétique entre 2014 et 2018⁽¹⁾

ORPHA	Indication de l'examen ⁽²⁾	2014	2015	2016	2017	2018
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	3 387	3 321	4 481	5 498	16 300
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	1 784	1 814	1 897	2 122	3 666
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	6 707	7 464	8 041	7 504	3 422
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	2 091	2 817	3 325	3 197	3 249
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	1 720	2 063	1 948	2 201	1 964
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	43	2 042	1 671	1 557	1 511
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	614	871	1 262	1 449	945
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	29	424	762	855	844
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	84	438	817	858	646
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	1	138	142	378	201
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	4	207	537	2 282	201
ORPHA357194	Choix d'une option thérapeutique pour le cancer colorectal			6		197
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	44	48	151	167	194
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	678	371	249	201	160
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	1	240	244	228	146
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine		133	117	78	105
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	37	216	173	96	94
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	22	18	18	29	39
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	11	71	47	50	34
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	2 215	889	288	51	20
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	19	24	23	15	19
AutrePharma6	Myélodysplasie					13
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémiant oraux	1	37	9	18	13
ORPHA413696	Toxicité des statines	3	40	4	10	7
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	80	16	7	18	6
AutrePharma5	Toxicité de l'ivermectine					4
AutrePharma2	Gaucher mis sous Eliglustat			395	360	

⁽¹⁾ Une modification de la classification des indications de pharmacogénétique a été réalisée en 2014. Cette modification impacte le recueil de l'activité. Toute comparaison avec les années précédentes doit tenir compte de ce changement.

⁽²⁾ Indications répertoriées dans la classification Orphanet.