

Génétique postnatale 2015

En 2015 un peu plus de 464 200 personnes ont bénéficié d'un examen génétique (-3,5% par rapport à 2014). Un examen de génétique 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 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 (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 ; techniques de séquençage à haut débit aussi appelées séquençage de nouvelle génération (NGS)).

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

Matériel et méthodes

Les données de génétique postnatale correspondent à l'activité 2015 des laboratoires. Elles ont été recueillies de manière spécifique en coopération avec Orphanet.

La base de données a été figée le 4 avril 2016. Les modifications apportées après cette date n'ont pas été prises en compte.

Un laboratoire de cytogénétique et un laboratoire de génétique moléculaire n'ont pas transmis leur rapport d'activité avant le gel de la base de données, cependant 99% (227/229) des laboratoires contactés ont rendu leur rapport annuel d'activité. Parmi les 227 laboratoires qui ont rendu leur rapport d'activité, un laboratoire n'a pas eu d'activité au cours de l'année 2015.

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.

Laboratoires de génétique postnatale

Parmi les 226 laboratoires ayant déclaré une activité à l'Agence de la biomédecine, 70 ont au moins une activité de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et 183 au moins une activité de génétique moléculaire. Vingt-sept laboratoires réalisent les deux activités. Un tiers des laboratoires autorisés pour la génétique moléculaire le sont uniquement pour une activité limitée (34,4%). 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 une expertise complémentaire (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. La répartition de cette activité sur le territoire donne une indication sur l'organisation et l'offre de soins nationale mais en aucun cas ne permet d'appréhender l'offre de soins de proximité. Souvent les laboratoires travaillent en réseau. En effet, les prélèvements voyageant, certains d'entre eux proposent un diagnostic d'expertise pour l'ensemble de la France. Les laboratoires ayant une activité non limitée ne peuvent pas et ne doivent pas développer un catalogue complet de diagnostics car ils doivent maintenir l'expertise nécessaire à 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 une activité de génétique postnatale d'après les déclarations faites dans les rapports d'activité

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de laboratoires avec une activité de cytogénétique	76	73	70	71	70
Nombre de laboratoires avec une activité de génétique moléculaire	180	180	184	180	183
. avec une activité à autorisation non limitée	104	110	121	111	120
. avec une activité à autorisation limitée	76	70	63	69	63
Nombre total de laboratoires*	235	232	231	225	226

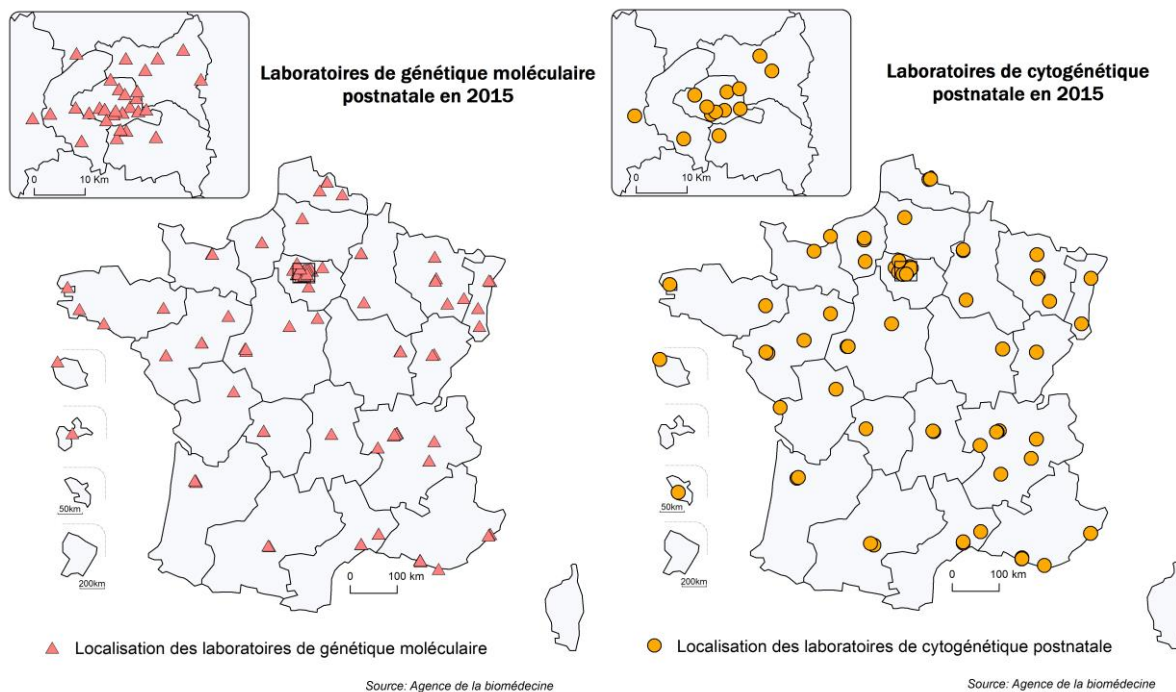
*Certains laboratoires proposent une activité de génétique moléculaire et de cytogénétique (soit 27 en 2015)

Tableau POSTNATAL2. Activités pratiquées par les laboratoires de génétique moléculaire ayant une autorisation limitée

	Nombre de laboratoires				
	2011	2012	2013	2014	2015
Facteurs II et V	36	35	35	37	33
Hématologie	20	18	16	18	18
Hémochromatose	14	16	13	11	10
Analyses de biologie moléculaire appliquée à la cytogénétique	3	3	2	3	3
Pharmacogénétique	12	8	11	12	12
Typages HLA	6	8	9	12	11
Autre	29	24	18	14	12

Répartition des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité de génétique postnatale sur le territoire français

Figure POSTNATAL1. Répartition géographique des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité en 2015



Résumé de l'activité de génétique postnatale

Tableau POSTNATAL3. Résumé de l'activité de génétique postnatale

	2011	2012	2013	2014	2015
Cytogénétique
Nombre d'individus testés	74 334	72 850	68 370	68 568	67 744
Nombre total d'analyses	85 015	82 798	77 168	78 229	76 086
. par caryotype	71 553	69 405	66 049	66 014	64 382
. par FISH	13 462	13 393	11 119	12 215	11 704
Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)
Nombre d'individus testés	329 638	323 158	357 841	397 798	379 960
Nombre de maladies* différentes recherchées	1 041	1 194	1 275	1 355	1 518
Nombre d'examens réalisés**	388 159	415 627	430 152	481 532	399 008
Puces
Nombre de dossiers rendus	10 104	12 133	14 406	14 711	16 543

*Maladies répertoriées dans la classification Orphanet

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

Activité de cytogénétique

L'activité de cytogénétique postnatale a diminué depuis 2010. En 2015 environ 67 750 individus ont bénéficié d'une FISH ou d'un caryotype (tableau POSTNATAL3).

Avec 64 382 examens en 2015, le caryotype reste très pratiqué en génétique postnatale (tableau POSTNATAL3), néanmoins le nombre d'examens est en baisse constante depuis 2011 (tableau POSTNATAL 5). On observe une diminution de 2,5% par rapport à 2014 et de 10% si l'on compare à l'année 2011. La diminution du nombre de caryotypes concerne principalement l'indication « Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement ». L'explication est probablement l'utilisation pour cette indication d'autres outils de génétique : les puces (cf. chapitre puce) et les panels par NGS (cf. chapitre génétique moléculaire).

Les analyses d'hybridations in situ (FISH) sont souvent réalisées en complément d'un caryotype. En revanche, 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 le tableau POSTNATAL4. Les examens de cytogénétique postnatale sont plus souvent prescrits pour expliquer un trouble de la reproduction, mais le taux d'anomalies diagnostiquées reste faible pour cette indication vis-à-vis des autres (figure POSTNATAL2).

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 lorsque qu'il n'y a pas eu de diagnostic en prénatal (tableaux POSTNATAL 6 à 8). L'absence de DPN (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 dépistage négatif (faux négatif), soit des femmes n'ayant eu ni dépistage ni diagnostic au cours de leur grossesse. 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). En 2015, 481 diagnostics postnatals de trisomies 21 ont été posés par les laboratoires de cytogénétique. Soit une diminution par rapport à 2014 (n=563). Parmi ces naissances, le parcours prénatal des femmes est inconnu pour 38,5% d'entre elles, ¼ des femmes n'avaient pas réalisé de dépistage et 37% avaient choisi d'avoir un dépistage.

Parmi les femmes ayant un dépistage mais n'ayant pas réalisé de diagnostic, 60% n'étaient pas dans la zone à risque et 34,3% d'entre elles l'étaient.

Une attention particulière doit être portée sur le nombre important de parcours prénatal inconnus.

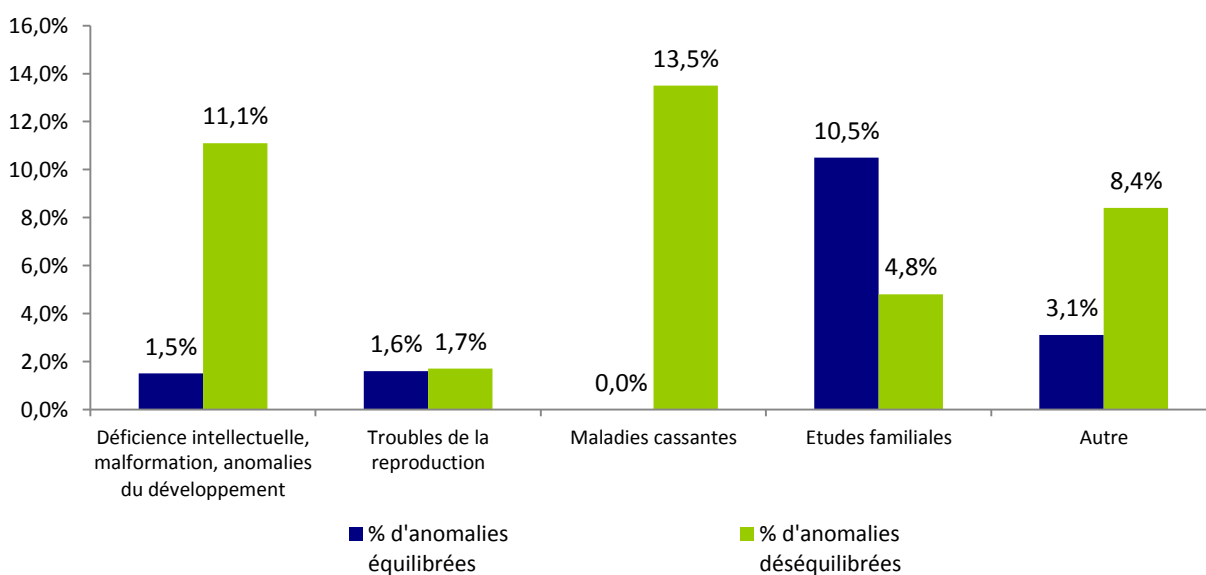
Tableau POSTNATAL4. Activité 2015 de cytogénétique postnatale

Indications	Techniques	Nombre d'examens	Nombre de résultats normaux	Nombre d'anomalies équilibrées	Nombre d'anomalies déséquilibrées
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	14220	12436	208	1576
	FISH	5370	4158	284	928
Troubles de la reproduction	Caryotype	40626	39252	670	704
	FISH	3060	2125	470	465
Maladies cassantes	Caryotype	281	243	0	38
	FISH	6	4	0	2
Etudes familiales	Caryotype	6004	5083	630	291
	FISH	2638	1759	378	501
Autre	Caryotype	3251	2878	100	273
	FISH	630	351	103	176
Total	Caryotype	64382	59892	1608	2882
	FISH	11704	8397	1235	2072

Tableau POSTNATAL5. Evolution de l'activité de cytogénétique postnatale selon l'indication du prélèvement

Indications	Techniques	Nombre d'examens				
		2011	2012	2013	2014	2015
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	18730	18643	16415	16096	14220
	FISH	7735	7174	5652	5809	5370
Troubles de la reproduction	Caryotype	41712	40361	39652	40422	40626
	FISH	2125	2244	2549	2950	3060
Maladies cassantes	Caryotype	281	283	280	318	281
	FISH	23	19	6	3	6
Etudes familiales	Caryotype	8119	7716	7044	6413	6004
	FISH	3165	3473	2544	2903	2638
Autre	Caryotype	2711	2402	2658	2765	3251
	FISH	414	483	368	550	630
Total	Caryotype	71553	69405	66049	66014	64382
	FISH	13462	13393	11119	12215	11704

Figure POSTNATAL2. Fréquence des anomalies identifiées par caryotype en 2015 selon l'indication et le type d'anomalie



Suivi du dispositif de dépistage prénatal de la trisomie 21

Tableau POSTNATAL6. Suivi du nombre de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal*

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de cas de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal chez des enfants nés vivants en France	535	488	500	563	481

*Diagnostic postnatal de trisomies 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal

Tableau POSTNATAL7. Parcours prénatal des trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal*

Parcours prénatal	Enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal
Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	178
Sans dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	118
Parcours prénatal inconnu	185
Total	481

*Diagnostic postnatal de trisomies 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal

Tableau POSTNATAL8. Résultat du dépistage prénatal des trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal*

Résultat du dépistage prénatal	Test combiné du 1er trimestre		Test séquentiel intégré		Test des marqueurs sériques du 2e trimestre		Type de dépistage réalisé non connu		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Risque \geq 1/250	45	37,2	1	25,0	3	17,6	12	33,3	61	34,3
Risque < 1/250	75	62,0	3	75,0	14	82,4	15	41,7	107	60,1
Résultat inconnu	1	0,8	0	0,0	0	0,0	9	25,0	10	5,6
Total	121	100,0	4	100,0	17	100,0	36	100,0	178	100,0

*Diagnostic postnatal de trisomies 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal

Activité de recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

Les recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire sont des techniques aussi bien utilisées par les laboratoires de cytogénétique que 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 près de 16 500 dossiers d'analyses par puces rendus au prescripteur en 2015. L'utilisation des puces est en constante augmentation : + 12,5 % par rapport à l'année 2014, + 63,7% si l'on compare l'activité avec celle de l'année 2011 (tableau POSTNATAL10, figure POSTNATAL3).

La quasi-totalité des examens sont réalisés pour des analyses pangénomiques et non pour des analyses ciblées (15 995 dossiers rendus versus 548). La principale indication demeure « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique ».

L'indication « Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...) » a un résultat positif dans 61,8% des cas.

Figure POSTNATAL3. Evolution du nombre de dossiers d'analyses par puces rendus

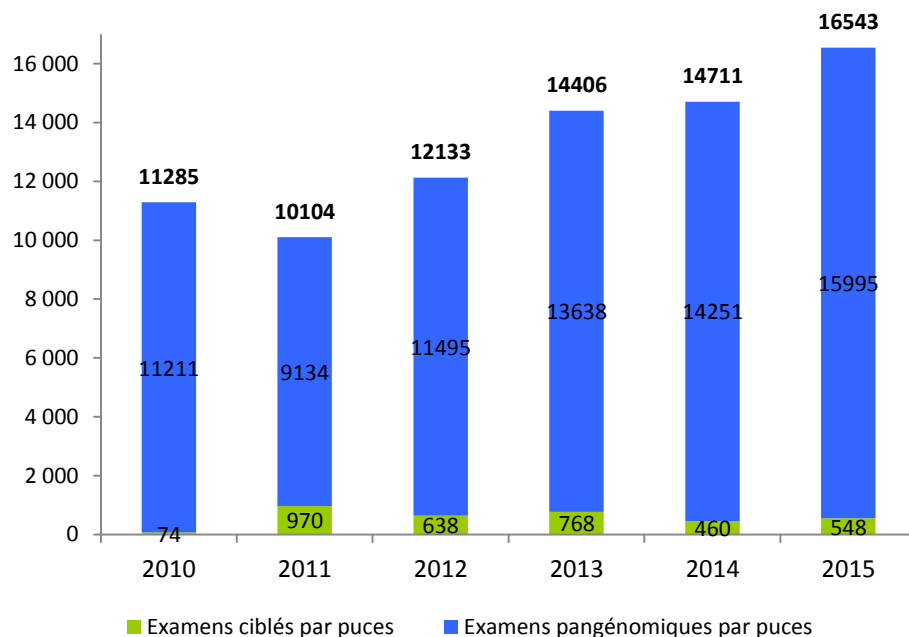


Tableau POSTNATAL9. Evolution des examens ciblés par puces

	Analyses ciblées par puces				
	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de laboratoires	12	12	11	11	11
Nombre de dossiers rendus	970	638	768	460	548
Nombre de dossiers positifs rendus*	375	234	145	72	105
% de dossiers positifs rendus	38,7%	36,7%	18,9%	15,7%	19,2%

*Un dossier est considéré comme positif lorsqu'un résultat d'anomalie est rendu

Tableau POSTNATAL10. Evolution de l'activité des examens pangénomiques par puces

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de laboratoires	37	38	44	44	45
Nombre de dossiers rendus	9 134	11 495	13 638	14 251	15 995
Nombre de dossiers positifs rendus*	1 941	2 403	3 003	3 063	3 460
% de dossiers positifs rendus	21,3%	20,9%	22,0%	21,5%	21,6%

*Un dossier est considéré comme positif lorsqu'un résultat d'anomalie est rendu

Tableau POSTNATAL11. Examens pangénomiques par puces réalisés en 2015

Indications	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers rendus positifs	% de dossiers rendus positifs
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5422	1274	23,5%
Malformations sans retard psychomoteur	1879	310	16,5%
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	2790	551	19,7%
Troubles envahissants du développement (TED)/ Autisme	2133	288	13,5%
Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...)	327	202	61,8%
Fœtopathologie	704	115	16,3%
Autres	2740	720	26,3%
Total	15995	3460	21,6%

Tableau POSTNATAL12. Evolution du nombre d'examens pangénomiques par puces selon l'indication

Indications	Nombre de dossiers rendus				
	2011	2012	2013	2014	2015
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	4 555	5 339	5 474	5 431	5 422
Malformations sans retard psychomoteur	559	1 117	1 453	1 736	1 879
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	1 511	2 208	2 476	2 301	2 790
Troubles envahissants du développement (TED)/ Autisme	595	1 108	1 446	1 869	2 133
Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...)	661	346	481	346	327
Fœtopathologie	548	632	742	684	704
Autres	705	745	1 566	1 884	2 740
Total	9 134	11495	13638	14251	15995

Autres recherches d'anomalie chromosomique par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF...)

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 reste autour de 15 000 depuis plusieurs années (tableau POSTNATAL13).

Tableau POSTNATAL13. Evolution des autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF ...)

	2011	2012	2013	2014	2015
Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF...)	15 553	16 954	14 934	15 108	14 160

Activité de génétique moléculaire

En 2015, près de 399 000 examens de génétique moléculaire ont été réalisés en France (tableau POSTNATAL3). Ils incluaient près de 19 900 examens de pharmacogénétique (5%) (tableau POSTANATAL20). Au final un peu moins de 380 000 personnes ont bénéficié d'un examen de génétique (plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même personne).

Nous avons décidé de baser l'identification des maladies sur 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 associés 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 fréquemment utilisés par les laboratoires.

La génétique moléculaire est en train de vivre une révolution technologique avec l'utilisation des séquenceurs de nouvelles générations (NGS pour *Next Generation Sequencing*).

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 la 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 du profondément remanier le rapport annuel d'activité pour appréhender 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 quel que soit le nombre de gènes inclus dans le panel.

En 2015, si une minorité seulement des examens a été réalisée sous forme de panel, il n'est cependant pas possible de comparer l'activité recueillie cette année à celle des années précédentes.

Génétique des maladies

En 2015, 361 183 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 examens de pharmacogénétique sont présentés dans le chapitre suivant. Les laboratoires français ont réalisé des examens diagnostiques pour 1 490 maladies différentes (selon la classification Orphanet) (tableau POSTNATAL13).

Deux indications, « hémochromatose type1 » et « thrombophilie non rare » représentent à elles seules près de 35% des examens réalisés en 2015 (tableau POSTNATAL15). Ces examens sont respectivement proposés par 69 et 43 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 par rapport à l'analyse de gènes complexes.

La liste des 50 examens les plus réalisés en France (tableau POSTNATAL16) montre la présence de plusieurs maladies pour lesquelles les gènes impliqués sont des gènes de susceptibilité. Une réflexion globale sur l'intérêt de tels examens devra être menée. A titre d'exemple plus de 72 600 (18,8%) examens ont porté sur des gènes du HLA en 2015 (hors indication de greffe). Ce chiffre est en constante augmentation.

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 ont développé entre 1 et plus de 100 diagnostics de maladies différentes (162), mais 26,7 % d'entre eux ne proposent qu'un ou deux tests (tableau POSTNATAL19).

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, 90 laboratoires sont seuls à proposer le diagnostic d'une maladie en France. Au final, 955 maladies (64 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire (tableau POSTNATAL17).

Alors qu'en 2013 seuls 36 laboratoires avaient réalisé des examens en utilisant des appareils permettant des analyses NGS (*next generation sequencing*), ils ont été 80 à le faire en 2015. Cette augmentation montre la montée en puissance de cette technologie. En 2015, environ 36 000 examens de NGS ont été rendus aux prescripteurs soit 9,4% de l'ensemble des examens de génétique moléculaire (hors pharmacogénétique) (vs.16 979 en 2014). Cette augmentation du nombre d'examen par NGS est probablement aussi à mettre en regard de la diminution du nombre de caryotypes (cf. chapitre cytogénétique). Cette évolution des pratiques nécessite que l'on s'assure du maintien de l'exercice en réseau des laboratoires qui individuellement ne pourront développer l'expertise nécessaire à l'interprétation des résultats obtenus sur l'ensemble d'un génome.

Une analyse de niveau 1 consiste en la recherche des mutations les plus fréquentes dont le lien de causalité avec la maladie étudiée est clairement établi. La technique utilisée est généralement simple et repose souvent sur des dispositifs spécifiquement développés pour une recherche ciblée. Pour cette raison, le résultat d'une analyse de niveau 1 est le plus souvent binaire et toutes les mutations ne sont généralement pas étudiées.

Une analyse de niveau 2 consiste en l'analyse exhaustive du gène, la technique peut être simple ou complexe. Toute technique de balayage pour rechercher des mutations inconnues entre dans ce cadre. Pour ce faire, le laboratoire devra assurer notamment la prise en charge d'échantillons d'autres laboratoires lorsque les analyses de niveau 1 n'ont pas permis de mettre en évidence de mutation et si le contexte clinique le justifie. Il devra également assurer la veille technologique et scientifique, la participation à l'organisation du contrôle de qualité, le lien avec un centre de référence de la maladie s'il existe. Le laboratoire réalisant une analyse de niveau 1 est en relation avec un laboratoire de niveau 2 pour cette même analyse. Il est souhaitable que ce dernier laboratoire soit celui qui organise le contrôle de qualité (tableau POSTNATAL15).

La figure POSTNATAL4 montre la répartition des indications par nombre d'examen pratiqués et illustre la rareté de la majorité des maladies génétiques. En effet, près d'un quart des maladies (24,3%) ne sont recherchées au maximum que 10 fois dans l'année et un autre quart (26,9%) entre 10 et 50 fois.

Le nombre d'examen 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.

La figure POSTNATAL5 décrit la répartition des examens en fonction de la quantité d'acide nucléique analysée. 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). On observe que pour le moment les panels de grande taille sont minoritaires : 2,2% ont une taille comprise entre 100 et 500 kb (kilobase) et 2,3% une taille supérieure à 500kb.

Tableau POSTNATAL14. Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique)

	2011	2012	2013	2014	2015**
Nombre de maladies différentes recherchées*	1 021	1 174	1 252	1 333	1 490
Nombre d'examen rendu au prescripteur	372 422	395 202	404 849	461 936	385 813
- dont nombre d'examen de cas index	182 754	197 798	255 062	270 286	205 958
- dont nombre d'examen d'apparentés	30 370	36 583	36 917	38 390	42 459
Nombre d'examen de cas index positifs rendu au prescripteur	27 559	30 521	38 638	35 906	39 974

*Maladies répertoriées dans la classification ORPHANET

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

Tableau POSTNATAL15. Nombre d'examens et de laboratoires pour une maladie étudiée par au moins dix laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2015

ORPHA	Indication	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires	Nombre de laboratoires qui recherchent l'indication dans le cadre d'un panel	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 1*	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 2*
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	92 561	69	0	69	0
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	41 794	53	3	43	12
ORPHA586	Mucoviscidose	10 490	32	7	19	13
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	11 705	30	1	20	10
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	3 787	28	4	24	4
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	4 164	21	3	9	12
ORPHA273	Dystrophie myotonique de type 1	2 230	19	0	11	8
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	52 449	19	1	17	2
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	20 774	16	9	0	16
ORPHA144	Syndrome de Lynch	3 480	16	7	1	15
ORPHA555	Maladie cœliaque	2 015	14	1	11	3
ORPHA243377	Diabète de type 1	2 222	14	1	10	4
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	2 446	13	1	11	2
ORPHA117	Maladie de Behçet	7 011	13	1	11	2
ORPHA676	Pancréatite chronique héréditaire	2 555	13	3	5	8
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	5 061	13	2	6	8
ORPHA739	Syndrome de Prader-Willi (Syndrome de Willi-Prader)	684	12	1	9	3
ORPHA399	Maladie de Huntington	929	12	0	7	5
ORPHA70	Amyotrophie spinale proximale (SMA)	1 502	11	0	7	4
ORPHA733	Polypose adénomateuse familiale (Polypose rectocolique familiale)	1 591	11	7	1	10
ORPHA72	Syndrome d'Angelman	391	11	3	9	2
ORPHA848	Bêta-thalassémie (Thalassémie bêta)	589	10	0	3	7
ORPHA550	MELAS	810	10	3	5	5
ORPHA179	Choriorétinopathie type birdshot	1 512	10	1	8	2
ORPHA324	Maladie de Fabry	443	10	1	1	9
ORPHA778	Syndrome de Rett	874	10	1	2	8
ORPHA90636	Surdité neurosensorielle non syndromique autosomique récessive type DFNB	1 460	10	2	2	8

*Analyse de niveau 1 : Recherche des mutations les plus fréquentes dont la causalité pour la maladie étudiée est clairement démontrée. La technique utilisée est généralement simple et souvent basée sur des dispositifs spécifiquement établis pour une recherche ciblée.

Analyse de niveau 2: L'analyse du gène est exhaustive, la technique peut être simple ou complexe. Toute technique de balayage pour rechercher des mutations inconnues rentre dans ce cadre à l'exception des examens réalisés par NGS.

Tableau POSTNATAL16. Classement des 50 indications faisant l'objet du plus grand nombre d'examens en 2015

Le tableau complet décrivant le nombre d'examens par indication est disponible au format Excel sur le site de l'Agence de la biomédecine

ORPHA	INDICATION	2015
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	92561
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	52449
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	41794
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	20774
ORPHA325	Déficit congénital en facteur II	15147
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	11705
ORPHA586	Mucoviscidose	10490
ORPHA117	Maladie de Behçet	7011
ORPHA619	Insuffisance ovarienne primaire	5061
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	4295
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	4164
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	3787
ORPHA144	Cancer du côlon héréditaire non polyposique	3480
ORPHA284130	Polyarthrite rhumatoïde	3041
ORPHA155	Cardiomyopathie hypertrophique familiale isolée	3033
ORPHA29072	Phéochromocytome-paragangliome héréditaire	2577
ORPHA676	Pancréatite chronique héréditaire	2555
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	2446
ORPHA273	Dystrophie myotonique de type 1	2230
ORPHA243377	Diabète sucré de type 1	2222
ORPHA555	Maladie coeliaque	2015
ORPHA342	Fièvre méditerranéenne familiale	1738
ORPHA395	Homocystinurie par déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase	1670
ORPHA733	Polypose adénomateuse familiale	1591
ORPHA93111	Syndrome kystes rénaux-diabète	1591
ORPHA179	Choriorétinopathie type Birdshot	1512
ORPHA70	Amyotrophie spinale proximale	1502
ORPHA90636	Surdité neurosensorielle non syndromique autosomique récessive type DFNB	1460
ORPHA552	Syndrome MODY	1406
ORPHA220460	Polypose adénomateuse familiale atténuée	1252
ORPHA95698	Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase non-classique	1233
ORPHA91387	Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique	1192
ORPHA60030	Syndrome de Loeys-Dietz type 1	1174
ORPHA85448	Amylose familiale type finlandais	1169
ORPHA558	Syndrome de Marfan	1151

ORPHA	INDICATION	2015
ORPHA652	Néoplasie endocrinienne multiple type 1	1138
ORPHA640	Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression	1126
ORPHA406	Hypercholestérolémie familiale	1064
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	1050
ORPHA101081	Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A	1047
ORPHA1885	Ectopie du cristallin familiale	1046
ORPHA115	Arachnodactylie congénitale avec contractures	1045
ORPHA284984	Syndrome d'arthrose-anévrisme	1045
ORPHA846	Alpha-thalassémie	1029
ORPHA636	Neurofibromatose type 1	1025
ORPHA357	Syndrome de Gilbert	1018
ORPHA36383	Leucoencéphalopathie vasculaire familiale	968
ORPHA399	Maladie de Huntington	929
ORPHA101075	Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 1	917
ORPHA300751	Cardiomyopathie dilatée familiale avec trouble de la conduction due à une mutation LMNA	904

Figure POSTNATAL4. Répartition des maladies par nombre d'examens réalisés en 2015

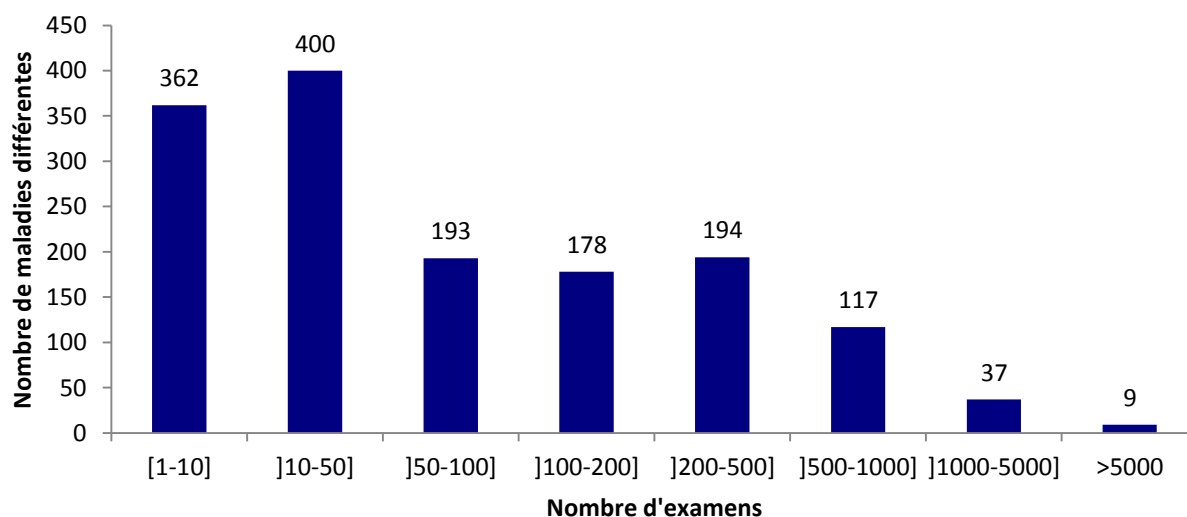


Tableau POSTNATAL17. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de laboratoires
<i>qui n'étudient que l'hémochromatose type 1 et la thrombophilie non rare</i>	11	9	11	8	9
<i>qui n'étudient que la thrombophilie non rare</i>	19	20	18	20	23
Nombre de laboratoires
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France</i>	97	98	95	99	90
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France</i>	93	94	96	97	97
Nombre de maladies
<i>qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France</i>	650	758	803	840	955
<i>qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France</i>	188	220	246	282	298

Tableau POSTNATAL18. Evolution de l'activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de laboratoires ayant eu une activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose	9	8	8	10	8
Nombre de nouveaux nés analysés	3 231	3 430	3 145	2 890	2 589
Nombre de cas positifs rendus (2 mutations)	154	92	73	137	109

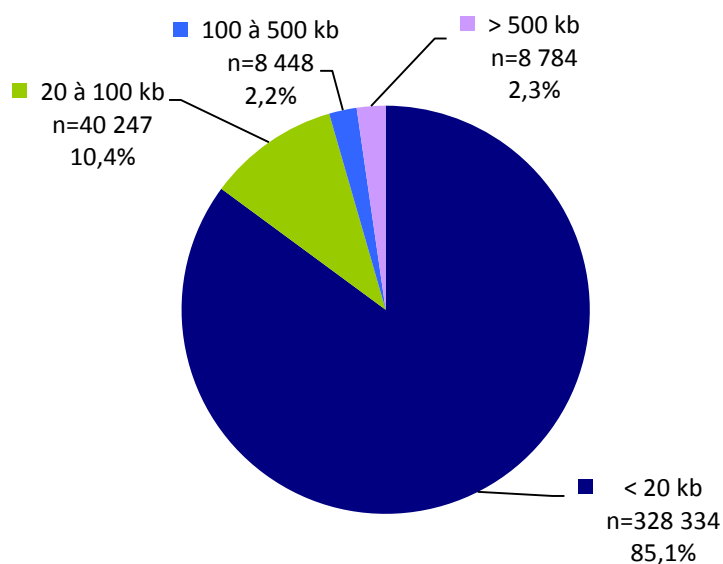
Tableau POSTNATAL19. Evolution du pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés*

Nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés	Laboratoires									
	2011		2012		2013		2014		2015**	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1 à 2	57	32,2	51	29,3	53	29,6	46	26,3	47	26,7
3 à 10	55	31,1	53	30,5	58	32,4	59	33,7	58	33,0
11 à 20	28	15,8	30	17,2	26	14,5	27	15,4	20	11,4
21 à 35	22	12,4	21	12,1	22	12,3	22	12,6	20	11,4
36 à 100	14	7,9	18	10,3	19	10,6	19	10,9	27	15,3
> 100	1	0,6	1	0,6	1	0,6	2	1,1	4	2,3
Total	177	100,0	174	100,0	179	100,0	175	100,0	176	100,0

*Diagnostics répertoriés dans la classification ORPHANET

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

Figure POSTNATAL5. Répartition des examens en fonction de la quantité d'acide nucléique analysée en 2015



Kb: kilobase

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. En 2015, 18 777 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique et 47 laboratoires ont déclaré avoir réalisé ces examens.

Une augmentation continue du nombre d'examens de pharmacogénétique réalisés par les laboratoires est observée entre 2010 et 2013 (tableau POSTNATAL18). En 2014 le nombre d'examens réalisés diminue par rapport à l'année précédente avec 19 596 analyses. L'activité de 2015 est comparable à celle de 2014 avec 19 909 examens. Cette diminution est très probablement liée à une modification majeure du recueil de l'activité à partir de 2014. En effet, la classification utilisée les années précédentes a évolué pour avoir des données plus précises. Ainsi les situations où une même analyse pouvait être comptabilisée plusieurs fois par un laboratoire ont été quasiment supprimées.

Un travail continu est réalisé sur ce recueil afin de poursuivre l'amélioration de l'information. Il est primordial que les laboratoires soient en mesure de connaître l'indication pour laquelle ils réalisent un examen lorsqu'il peut y en avoir plusieurs (cas où un même gène pourrait être impliqué dans plusieurs indications).

On peut observer que la réalisation d'examens « toxicité de l'abacavir » reste l'examen le plus réalisé en 2015 avec 7 464 tests soit 38% de l'ensemble des examens de pharmacogénétique (Tableaux POSTNATAL20 et 21). La modification de la classification n'impacte pas cette indication, ni celle de la réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C (gène IL28B) qui voit son nombre d'examens chuter de plus du 73% entre 2013 et 2015. Pour ce dernier examen, la diminution de nombre de réalisations est directement liée à la diminution de la prescription du médicament pour lequel était fait ce test. Il devrait disparaître avec l'apparition de nouveaux traitements de l'hépatite C.

Tableau POSTNATAL20. Evolution de l'activité de pharmacogénétique

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'examens réalisés	15 737	20 425	25 303	19 596	19 909
Nombre de laboratoires avec activité de pharmacogénétique	35	44	47	53	47
Nombre de laboratoires ayant uniquement pratiqué une activité de pharmacogénétique	3	5	5	5	5

* 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 POSTNATAL21. Examens de pharmacogénétique effectués en 2015

ORPHA	Indications* de l'examen	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 1**	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 2**	Nombre de laboratoires
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	7 464	8	6	14
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	3 315	9	2	10
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	2 433	16	3	19
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	1 796	15	1	16
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	1 719	10	2	12
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	1 662	10	2	12
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	889	14	0	14
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	839	5	2	7
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	438	6	1	7
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	424	6	1	7

ORPHA	Indications* de l'examen	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 1**	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 2**	Nombre de laboratoires
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	381	8	5	9
ORPHA240945	Résistance au tacrolimus dans la transplantation	377	3	0	3
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	240	6	1	7
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	216	3	4	7
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	207	3	1	4
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	138	2	1	3
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	133	2	0	2
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	71	0	3	3
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	48	4	2	6
ORPHA413696	Toxicité des statines	40	0	1	1
ORPHA240925	Choix du dosage de l'azathioprine dans le traitement de la maladie de Crohn, de la leucémie et dans la transplantation	37	1	0	1
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémifiants oraux	37	1	1	2
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	24	2	1	3
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	18	2	1	3
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	16	2	1	3
ORPHA240973	Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'irinotécan	15	0	1	1
ORPHA240955	Susceptibilité aux effets indésirables graves du 5-fluorouracile	6	1	0	1
ORPHA240889	Toxicité de la mercaptopurine	4	1	0	1

*Indications répertoriées dans la classification Orphanet

**Analyse de niveau 1 : Recherche des mutations les plus fréquentes dont la causalité pour la maladie étudiée est clairement démontrée. La technique utilisée est généralement simple et souvent basée sur des dispositifs spécifiquement établis pour une recherche ciblée.

Analyse de niveau 2: L'analyse du gène est exhaustive, la technique peut être simple ou complexe. Toute technique de balayage pour rechercher des mutations inconnues rentre dans ce cadre à l'exception des examens réalisés par NGS.

Tableau POSTNATAL22. Evolution du nombre d'examens de pharmacogénétique

ORPHA	Indications* de l'examen	2011	2012	2013	2014	2015
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	3395	3900	6417	6707	7464
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	2442	3871	3643	3387	3315
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	1515	2257	3084	2091	2433
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	1757	1996	2283	1784	1796
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	1103	1829	1351	1720	1719
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	.	.	586	43	1662
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	3339	4292	4287	2215	889
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	366	436	1373	614	839

ORPHA	Indications* de l'examen	2011	2012	2013	2014	2015
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	90	106	124	84	438
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	6	9	24	29	424
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	209	622	519	678	381
ORPHA240945	Résistance au tacrolimus dans la transplantation	377
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	3	.	37	1	240
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	81	138	115	37	216
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	64	12	48	4	207
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	.	.	48	1	138
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	133
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	26	144	228	11	71
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	137	61	94	44	48
ORPHA413696	Toxicité des statines	86	181	42	3	40
ORPHA240925	Choix du dosage de l'azathioprine dans le traitement de la maladie de Crohn, de la leucémie et dans la transplantation	37
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémifiants oraux	.	29	190	1	37
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	27	55	40	19	24
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	1	2	12	22	18
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	505	60	83	80	16
ORPHA240973	Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'irinotécan	15
ORPHA240955	Susceptibilité aux effets indésirables graves du 5-fluorouracile	6
ORPHA240889	Toxicité de la mercaptopurine	4
ORPHA241017	Susceptibilité à l'ictère dans le traitement par le raltegravir	4	4	299	.	.

*Indications répertoriées dans la classification Orphanet