

# Génétique postnatale 2011

## Matériel et méthodes

Les données de génétique postnatale correspondent à l'activité 2011 des laboratoires. Elles ont été recueillies de manière spécifique en coopération avec Orphanet sur la base de la liste des laboratoires autorisés recensés et de la liste de ceux déclarés à Orphanet. La base de données a été figée le 27 mars 2012. Les modifications apportées après cette date n'ont pas été prises en compte.

## Résumé de l'activité de génétique postnatale

Le rapport d'activité de génétique postnatale constitue un outil important notamment dans le cadre de la réalisation des SROS et de la mise en place du second plan maladie rare.

La participation de plus de 98% des laboratoires contactés est très satisfaisante. Seuls 4 laboratoires n'ont pas rendu de rapport, un était trop en retard pour que ses données puissent être prises en compte, un autre a refusé de remplir ses obligations réglementaires, un laboratoire a fermé en 2012, et enfin le dernier n'a pas eu d'activité en 2012.

Parmi les 244 laboratoires, 77 ont au moins une activité de cytogénétique y compris cytogénétique moléculaire et 185 au moins une activité de génétique moléculaire. Plus de 40% des laboratoires autorisés pour la génétique moléculaire le sont uniquement pour une activité limitée. Dans cette dernière situation l'activité peut être limitée à une ou plusieurs analyses.

**Tableau POSTNATAL1. Laboratoires autorisés à une activité de génétique postnatale d'après les déclarations faites dans les rapports d'activité et en cours de validation par les ARS**

	2009	2010	2011
Nombre de laboratoires proposant une activité de cytogénétique	75	75	77
Nombre de laboratoires proposant une activité de génétique moléculaire	182	188	185
<i>avec une activité à autorisation non limitée</i>	<i>101</i>	<i>108</i>	<i>106</i>
<i>avec une activité à autorisation limitée</i>	<i>81</i>	<i>80</i>	<i>79</i>
<b>Nombre total de laboratoires*</b>	<b>239</b>	<b>236</b>	<b>244</b>

\* Certains laboratoires proposent une activité de génétique moléculaire et de cytogénétique

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

	Nombre de laboratoires	
	2010	2011
Facteurs II et V	43	36
Hématologie	22	20
Hémochromatose	16	14
Analyses de biologie moléculaire appliquée à la cytogénétique	10	3
Pharmacogénétique	9	12
Typages HLA	4	6
Autre	28	29

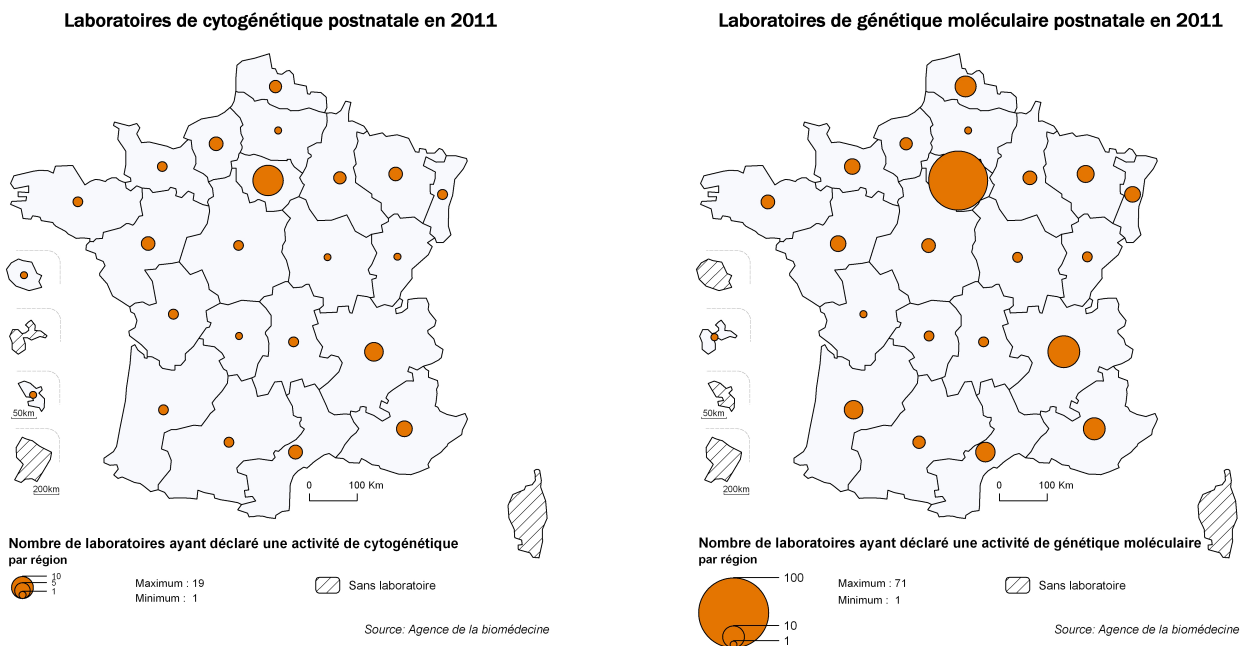
**Tableau POSTNATAL3. Résumé de l'activité de génétique postnatale**

	2009	2010	2011
<b>Cytogénétique</b>			
Nombre d'analyses totales	80978	84925	84983
<i>par caryotypes</i>	68186	70997	71543
<i>par FISH</i>	12792	13928	13440
<b>Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)</b>			
<b>Nombre de diagnostics de maladies différentes</b>			
<i>disponibles</i>	1060	1205	1282
<i>réalisés</i>	951	1024	1012
<b>Nombre de gènes</b>			
<i>disponibles</i>	1143	1242	1337
<i>testés</i>	1042	1123	1192
<b>Nombre d'analyses réalisées</b>	<b>271330</b>	<b>361169</b>	<b>387059</b>
<b>Puces</b>			
Nombre de dossiers rendus	6596*	13728**	10104

\* Ce chiffre n'est pas comparable aux années suivantes car le mode de recueil était différent

\*\* Ce chiffre est probablement surestimé car un laboratoire aurait transmis des données issues de la recherche et non du diagnostic

**Figure POSTNATAL1. Répartition géographique des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité en 2011**



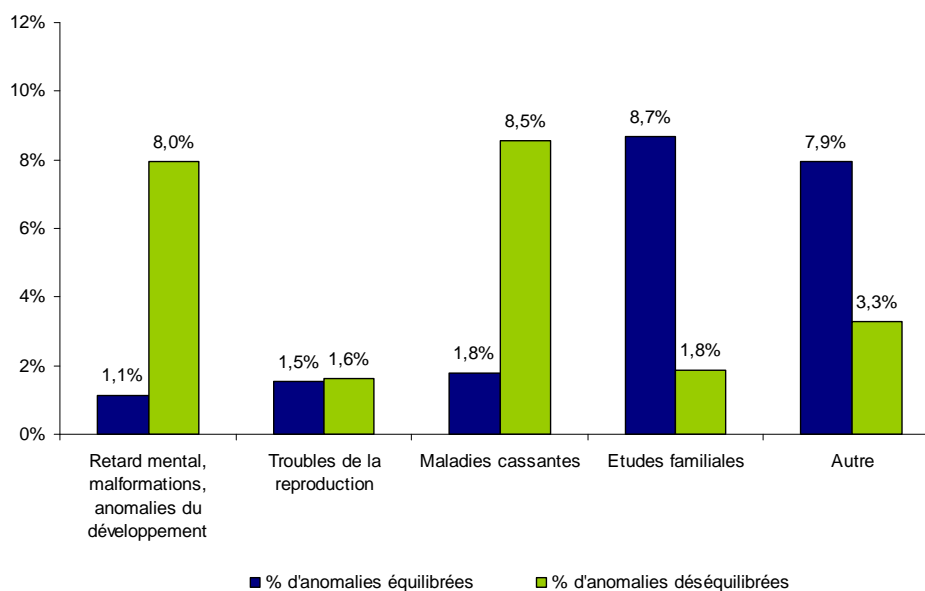
## Activité de cytogénétique

Les données de cytogénétique sont particulièrement stables depuis trois ans (tableau POSTNATAL3). Le caryotype est un examen de génétique très pratiqué avec près d'un peu plus de 70 500 caryotypes. Il y a eu en 2011 près de 13 500 analyses d'hybridations *in situ* (FISH) réalisées souvent en complément.

**Tableau POSTNATAL4. Activité de cytogénétique postnatale en 2011 selon l'indication**

Indications	Techniques	Nombre d'analyses	Nombre de résultats normaux	Nombre d'anomalies équilibrées	Nombre d'anomalies déséquilibrées
Retard mental, malformation, anomalies du développement	Caryotype	18730	16740	213	1492
	FISH	7735	5855	209	1368
Troubles de la reproduction	Caryotype	41711	40299	635	677
	FISH	2118	1212	472	421
Maladies cassantes	Caryotype	281	237	5	24
	FISH	23	15	5	3
Etudes familiales	Caryotype	8110	7203	704	150
	FISH	3150	2279	398	424
Autre	Caryotype	2711	1942	215	89
	FISH	414	208	43	59
<b>Total</b>	<b>Caryotype</b>	<b>71543</b>	<b>66421</b>	<b>1772</b>	<b>2432</b>
	<b>FISH</b>	<b>13440</b>	<b>9569</b>	<b>1127</b>	<b>2275</b>

**Figure POSTANATAL2. Pourcentage d'anomalies équilibrées et déséquilibrées diagnostiquées en cytogénétique postnatale en 2011 par caryotype par indication**



## Activité de recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

Les recherches d'anomalies chromosomiques par analyses moléculaires 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.

### Analyses par puce

Au total, le rapport d'activité recense plus de 10 000 dossiers d'analyses de puces rendus en 2011. Ce chiffre est en baisse de plus de 3 000 tests par rapport à 2010. Cette baisse n'est probablement pas réelle mais serait due à une erreur sur le rapport de 2010. En effet, l'année dernière, un laboratoire aurait rendu ses données de recherche et non de diagnostic, faussant ainsi l'ensemble du rapport d'activité. Cette information est en cours de validation.

Si l'on compare les chiffres de 2011 à ceux de 2009, on observe une progression de plus 3500 tests (tableau POSTNATAL3). Cette augmentation correspond à la « démocratisation » de l'outil. Avec la mise en place du second plan maladie rare, cette tendance devrait s'accélérer dans les prochaines années.

Dans plus de 90% des cas, les puces sont utilisées pour des analyses pangénomiques et non pour des analyses ciblées. L'indication majoritaire est « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique ».

**Tableau POSTNATAL5. Analyses ciblées par puce en 2011**

	Analyses ciblées par puces
Nombre de dossiers rendus	970
Nombre de dossiers positifs rendus	375
% de dossiers positifs rendus	38,7%

**Tableau POSTNATAL6. Analyse pangénomique par puce en 2011**

Indications	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers positifs rendus	% de dossiers positifs rendus
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	4555	964	21,2%
Malformations sans retard psychomoteur	559	65	11,6%
Déficience intellectuelle ou troubles des apprentissages isolés	1511	273	18,1%
Troubles	595	106	17,8%
Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...)	661	339	51,3%
Fœtopathologie	548	106	19,3%
Autre	705	88	12,5%
<b>Total</b>	<b>9134</b>	<b>1941</b>	<b>21,3%</b>

### 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, QF-PCR et la QMPSF. Près de 15 500 résultats obtenus par ces analyses ont été rendus aux prescripteurs. Il sera intéressant d'en connaître les indications.

## Activité de génétique moléculaire

Il est impressionnant de constater qu'en 2010, plus de 361 000 résultats de génétique moléculaire ont été rendus en France. Ils incluaient 11 564 tests de pharmacogénétique (3,2%). La proportion des tests de pharmacogénétique a augmenté. Ceci peut révéler deux informations, une montée en charge de cette activité et/ou des meilleures modalités de recueil de l'information la rendant plus exhaustive. Il sera important de suivre cet indicateur dans les années qui suivent.

### Génétique des maladies

En 2011, les laboratoires français avaient développé des tests diagnostics pour 1 170 maladies (selon la classification Orphanet). Ces maladies étant dans leur grande majorité rares, voir extrêmement rares, 962 maladies ont réellement fait l'objet de recherche diagnostique en 2011. Ces analyses ont concerné un peu plus de 1 100 gènes différents.

Deux indications, « hémochromatose » et « thrombophilie non rare » représentent à elles seules plus de 40% des analyses réalisées en 2011. Si en volume ce chiffre est important, il ne faut pas oublier qu'en charge de travail l'analyse de gènes complexes est beaucoup plus chronophage et couteuse que ces 2 tests.

Les laboratoires ont développé entre 1 et 88 diagnostics de maladies, mais plus de 30% d'entre eux ne proposent qu'un ou deux tests différents.

Les maladies génétiques sont très majoritairement rares voir très rares. Développer des tests diagnostiques pour ces dernières peut se révéler très complexe. Ainsi, les laboratoires se sont généralement spécialisés et 102 laboratoires français proposent le diagnostic d'une maladie qui n'est développé dans aucun autre laboratoire. De plus, 726 maladies (62%) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire en France.

Pour identifier les maladies, nous avons décidé de nous baser sur la classification de l'encyclopédie Orphanet. Ainsi peuvent être comptabilisées comme deux pathologies distinctes deux formes d'une même maladie enregistrées sous deux numéros ORPHA différents.

**Tableau POSTNATAL7. Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique)**

	2010	2011
<b>Nombre de maladies différentes</b>		
Disponibles	1084	1170
Réalisés	950	962
<b>Nombre de gènes différents</b>		
Disponibles	1212	1300
Testés	1093	1157
<b>Nombre d'analyses réalisées</b>	<b>349605</b>	<b>366022</b>
<i>dont hémochromatose et facteur II facteur IV</i>	<i>140605</i>	<i>151532</i>

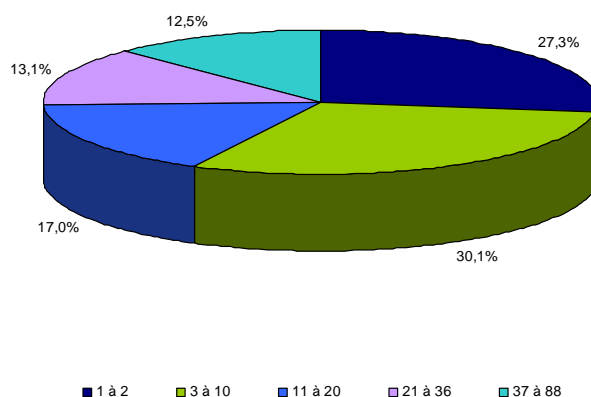
**Tableau POSTNATAL8. Nombre de tests et de laboratoires pour une maladie étudiée par au moins dix laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2011**

Numéro ORPHA	Maladie	Nombre de tests	Nombre de laboratoires ayant effectué un test de niveau 1	Nombre de laboratoires ayant effectué un test de niveau 2	Nombre de laboratoires total
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	106568	67	1	68
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	44964	52	6	58
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	18274	2	15	17
ORPHA586	Mucoviscidose	11638	23	12	35
ORPHA908	Syndrome de l' X fragile	9297	24	7	31
ORPHA1646	Délétion partielle de l'Y	5049	27	3	30
ORPHA144	Cancer du côlon héréditaire non polyposique	4133	0	17	17
ORPHA273	Dystrophie myotonique de Steinert	2111	11	9	20
ORPHA232	Drépanocytose	1931	8	6	14
ORPHA70	Amyotrophie spinale proximale	1429	7	4	11
ORPHA262	Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker	1182	6	4	10
ORPHA399	Maladie de Huntington	1099	8	5	13
ORPHA733	Polypose adénomateuse familiale	938	3	7	10
ORPHA739	Syndrome de Prader-Willi	928	13	4	17
ORPHA90636	Surdité neurosensorielle non syndromique autosomique récessive type DFNB	801	2	8	10
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	651	9	11	20
ORPHA848	Bêta-thalassémie	599	0	12	12
ORPHA72	Syndrome d'Angelman	506	13	4	17
ORPHA653	Néoplasie endocrinienne multiple type 2	445	5	7	12
ORPHA551	Syndrome MERRF	313	5	5	10
ORPHA96184	Disomie uniparentale maternelle du chromosome 14	240	9	1	10

**Tableau POSTNATAL9. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale**

	2010	2011
<b>Nombre de laboratoires</b>		
<i>qui n'étudient que l'hémochromatose</i>	3	2
<i>qui n'étudient que la thrombophilie</i>	21	19
<b>Nombre de laboratoires</b>		
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France</i>	97	102
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France</i>	97	101
<b>Nombre de maladies</b>		
<i>qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France</i>	665	726
<i>qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France</i>	220	222

**Figure POSTNATAL3. Pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés en 2011**



### Activité de pharmacogénétique

En 2011, 41 laboratoires ont eu une activité de pharmacogénétique.

Le nombre d'analyses recueillies dans le rapport d'activité a presque doublé entre 2009 et 2010 puis de nouveau entre 2010 et 2011 (Tableau POSTNATAL10). Ceci peut révéler deux informations, une montée en charge de cette activité et/ou des meilleures modalités de recueil de l'information la rendant plus exhaustive. Il sera important de suivre cet indicateur dans les années qui suivent.

Depuis trois ans, un travail important et continu entre l'Agence de la biomédecine, Orphanet et les professionnels a permis de mettre en place des codes Orpha pour la majorité des analyses de pharmacogénétique. Cet effort a permis de mieux recueillir les données. Néanmoins une amélioration continue reste nécessaire surtout pour ce domaine qui est en constante évolution. Les laboratoires devront notamment, lorsqu'ils étudient un gène, être en mesure d'en connaître l'indication lorsqu'il peut y en avoir plusieurs.

A titre d'exemple, il est intéressant de noter qu'avec plus de 3 300 analyses, le test de pharmacogénétique pour l'analyse « Prédiction de la réponse au traitement Interféron/Ribavirine » est le second test de pharmacogénétique le plus exécuté en 2011. Quatorze laboratoires sont concernés. En 2010, ils n'étaient que 4 et seuls 475 tests avaient été déclarés. Une modification frappante des pratiques est ici observée suite à la publication d'articles dans des revues internationales à comité de lecture. Le passage de la recherche à la routine s'est fait de manière très rapide, et l'on peut s'interroger sur la validation de tels tests. Inversement, si l'offre prenait du retard on pourrait se questionner sur un éventuel risque de perte de chance. Il est nécessaire de suivre de telles évolutions pour éviter un développement anarchique des tests

**Tableau POSTNATAL10. Evolution de l'activité de pharmacogénétique**

	2009	2010	2011
<b>Nombre de tests de pharmacogénétique différents</b>			
Disponibles	50	121	112
Réalisés	46	74	50
<b>Nombre d'analyses réalisées</b>	<b>6442</b>	<b>11564</b>	<b>21037</b>

**Tableau POSTNATAL11. Tests de pharmacogénétique pour lesquels au moins 150 analyses ont été effectués en 2011**

Numéro ORPHA	Maladie	Nombre de tests	Nombre de laboratoires ayant effectué un test de niveau 1	Nombre de laboratoires ayant effectué un test de niveau 2	Nombre de laboratoires total
ORPHA240839	Toxicité du 5-fluorouracile	4628	3	1	4
	Prédiction de la réponse au traitement Interféron/Ribavirine	3339	13	1	14
ORPHA240885	Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'irinotécan	3336	7	2	9
ORPHA241005	Susceptibilité au syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir	3140	2	2	4
ORPHA240927	Choix du dosage d'azathioprine dans le traitement de la maladie de Crohn, de la leucémie et dans la transplantation	1182	10	1	11
ORPHA241043	Choix du dosage de tacrolimus dans la transplantation	1069	5	2	7
ORPHA240969	Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'efavirenz	486	.	1	1
ORPHA3315	Déficit en thiopurine S-méthyltransferase	402	1	1	2
ORPHA240925	Choix du dosage de mercaptopurine dans le traitement de la maladie de Crohn, de la leucémie et dans la transplantation	235	3	1	4
ORPHA240959	Susceptibilité aux effets indésirables graves des antipsychotiques	192	1	1	2