

Génétique postnatale 2016

En 2016, 450 898 personnes ont bénéficié d'un examen génétique (-2,9 % par rapport à 2015). 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 2016 des laboratoires. Elles ont été recueillies de manière spécifique en coopération avec Orphanet.

Une première campagne dite qualitative au mois d'octobre a permis de recueillir le descriptif des panels (indication du panel, maladies, gènes testés).

La base de données a été figée le 28 mars 2017. Les modifications apportées après cette date n'ont pas été prises en compte.

Un laboratoire de cytogénétique et quatre laboratoires de génétique moléculaire n'ont pas transmis leur rapport d'activité avant le gel de la base de données, de sorte que 98% (226/231) des laboratoires contactés ont rendu leur rapport annuel d'activité. Parmi les 226 laboratoires qui ont rendu leur rapport d'activité, deux laboratoires n'ont pas eu d'activité au cours de l'année 2016.

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 224 laboratoires ayant déclaré une activité à l'Agence de la biomédecine, 66 ont au moins une activité de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et 185 au moins une activité de génétique moléculaire. Vingt-sept laboratoires réalisent les deux activités. Un peu plus d'un tiers des laboratoires autorisés pour la génétique moléculaire le sont uniquement pour une activité limitée (34,6%). 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 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 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. 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

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de laboratoires avec une activité de cytogénétique	73	70	71	70	66
Nombre de laboratoires avec une activité de génétique moléculaire	180	184	180	183	185
. avec une activité à autorisation non limitée	110	121	111	120	121
. avec une activité à autorisation limitée	70	63	69	63	64
Nombre total de laboratoires*	232	231	225	226	224

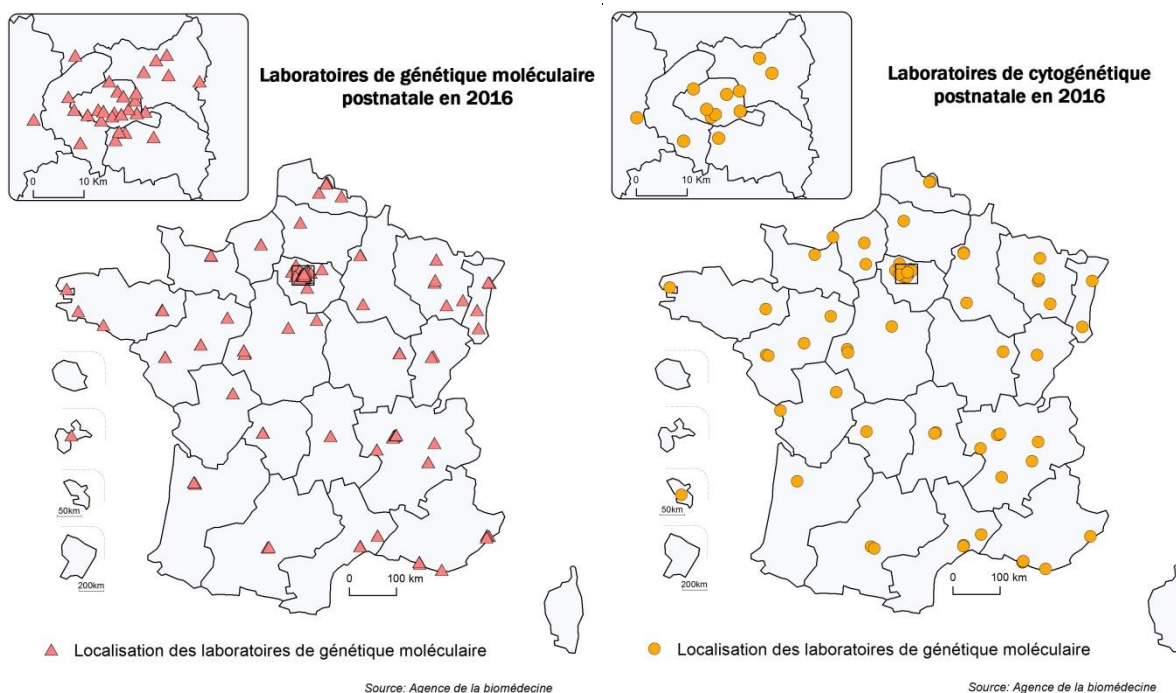
* Certains laboratoires proposent une activité de génétique moléculaire et de cytogénétique (soit 27 en 2015 et en 2016).

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

	Nombre de laboratoires				
	2012	2013	2014	2015	2016
Facteurs II et V	35	35	37	33	33
Hématologie	18	16	18	18	12
Hémochromatose	16	13	11	10	12
Analyses de biologie moléculaire appliquée à la cytogénétique	3	2	3	3	3
Pharmacogénétique	8	11	12	12	13
Typages HLA	8	9	12	11	16
Autre	24	18	14	12	9

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 2016



Résumé de l'activité de génétique postnatale

Tableau POSTNATAL3. Résumé de l'activité de génétique postnatale

	2012	2013	2014	2015	2016
Cytogénétique
Nombre d'individus testés	72 850	68 370	68 568	67 744	65 343
Nombre total d'analyses	82 798	77 168	78 229	76 086	74 764
. par caryotype	69 405	66 049	66 014	64 382	62 365
. par FISH	13 393	11 119	12 215	11 704	12 399
Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)
Nombre d'individus testés	323 158	357 841	397 798	379 960	367 724
Nombre de maladies* différentes recherchées	1 194	1 275	1 355	1 519	3 056
Nombre d'examens réalisés**	415 627	430 152	481 532	399 008	438 516
Puces
Nombre de dossiers rendus	12 133	14 406	14 711	16 543	17 831

*Maladies répertoriées dans la classification Orphanet

**Le nombre d'examens 2015 et 2016 ne sont pas comparable aux années précédentes : le questionnaire de recueil de données a été modifié depuis 2015 de façon à prendre en compte l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit.

Activité de cytogénétique

L'activité de cytogénétique postnatale diminue régulièrement depuis plusieurs années. En 2016 environ 65 350 individus ont bénéficié d'une FISH ou d'un caryotype (tableau POSTNATAL3), soit -3,5% par rapport à 2015.

Avec 62 365 examens en 2016, le caryotype reste très pratiqué en génétique postnatale (tableau POSTNATAL3), néanmoins le nombre d'examens est en baisse constante depuis 2012 (tableau POSTNATAL 5). On observe une diminution de 3,1% par rapport à 2015 et un peu plus de 10% si l'on compare à l'année 2012. 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 particulièrement faible pour cette indication vis-à-vis des autres (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.

Sur l'indication « recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique » près de 12% d'anomalies déséquilibrées sont diagnostiquées par caryotype. Ce taux, le plus important, est attendu puisqu'il s'agit d'un examen de 2nde intention après une découverte que l'on peut qualifier d'incidente lors de l'examen de la tumeur.

Tableau POSTNATAL4. Activité 2016 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	11993	10592	122	1279
	FISH	4914	3870	78	966
Troubles de la reproduction	Caryotype	40740	39455	647	638
	FISH	4328	3480	419	429
Maladies cassantes	Caryotype	316	291	NA	25
	FISH	8	6	NA	2
Études familiales	Caryotype	5760	4972	667	121
	FISH	2488	1780	327	381
Don de gamètes*	Caryotype	1546	1521	19	6
	FISH	33	29	1	3
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique*	Caryotype	101	63	26	12
	FISH	28	15	9	4
Autre	Caryotype	1909	1630	90	189
	FISH	600	417	43	140
Total	Caryotype	62365	58524	1571	2270
	FISH	12399	9597	877	1925

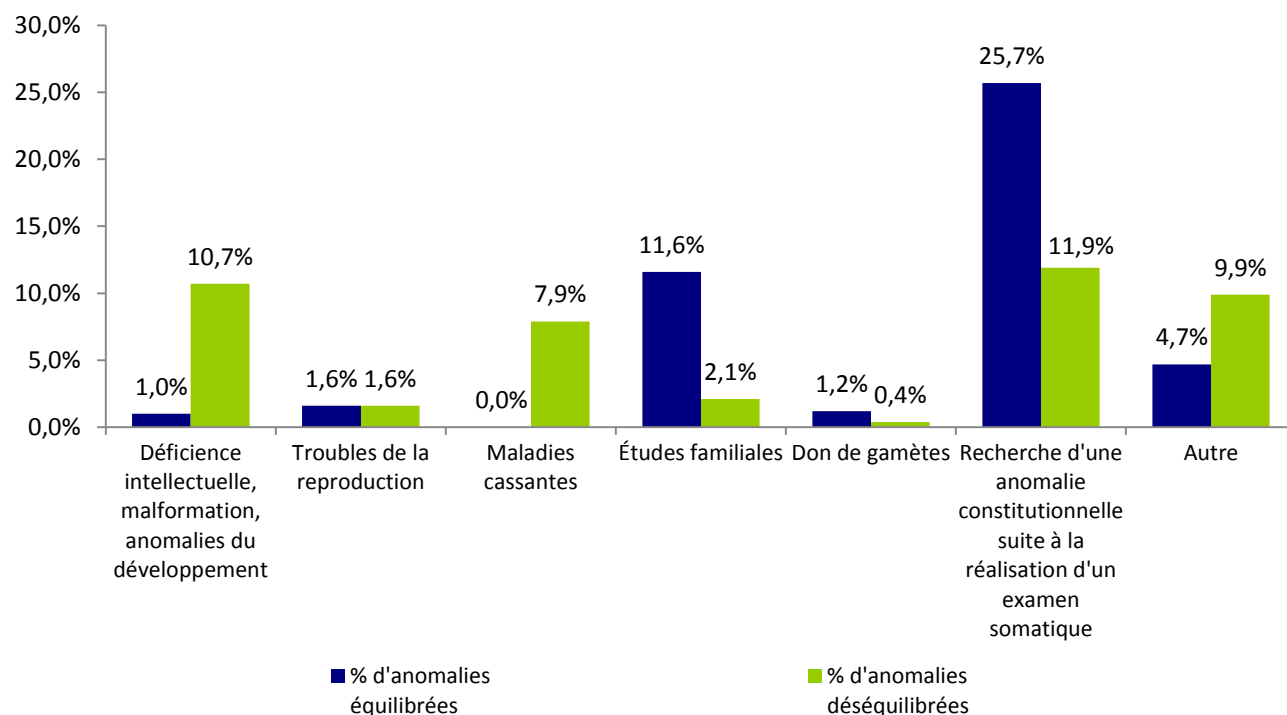
* Depuis 2016, les indications « don de gamètes » et « recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique » ont été ajoutées. Auparavant elles étaient comptabilisées dans « autre »

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

Indications	Techniques	Nombre d'examens				
		2012	2013	2014	2015	2016
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	18643	16415	16096	14220	11993
	FISH	7174	5652	5809	5370	4914
Troubles de la reproduction	Caryotype	40361	39652	40422	40626	40740
	FISH	2244	2549	2950	3060	4328
Maladies cassantes	Caryotype	283	280	318	281	316
	FISH	19	6	3	6	8
Études familiales	Caryotype	7716	7044	6413	6004	5760
	FISH	3473	2544	2903	2638	2488
Don de gamètes*	Caryotype	1546
	FISH	33
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique*	Caryotype	101
	FISH	28
Autre	Caryotype	2402	2658	2765	3251	1909
	FISH	483	368	550	630	600
Total	Caryotype	69405	66049	66014	64382	62365
	FISH	13393	11119	12215	11704	12399

* Depuis 2016, les indications (don de gamètes et recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique) ont été ajoutées

Figure POSTNATAL2. Fréquence des anomalies identifiées par caryotype en 2016 selon l'indication et le type d'anomalie



Depuis 2016, les indications (don de gamètes et recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique) ont été ajoutées

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 lorsque qu'il n'y a pas eu de diagnostic en prénatal (tableaux POSTNATAL 6 à 8). 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 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.

En 2016, 488 diagnostics postnatals de trisomies 21 ont été posés par les laboratoires de cytogénétique. Ce chiffre est du même ordre qu'en 2015 (n=481). Parmi ces naissances, le parcours prénatal des femmes est inconnu pour 32,4% d'entre elles, 25% des femmes n'avaient pas réalisé de dépistage et 41,8% avaient choisi d'avoir un dépistage.

Parmi les femmes ayant eu un dépistage mais n'ayant pas réalisé de diagnostic, 64,2 % n'étaient pas dans la zone à risque et 34,3% d'entre elles l'étaient (le résultat du dépistage est inconnu pour 1,5% d'entre elles).

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

Cette année ont été recueillies les informations relatives aux résultats du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN foetal circulant dans le sang maternel, dans les situations de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal.

Deux 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. L'interprétation de ce résultat est donc difficile et doit se faire dans le cadre plus large du suivi du dépistage.

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

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de cas de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal chez des enfants nés vivants en France	488	500	563	481	488

* 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 diagnostiqué T21 par caryotype postnatal
Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	204
Sans dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	126
Parcours prénatal inconnu	158
Total	488

* 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	32,1	3	18,8	14	53,8	8	36,4	70	34,3
Risque < 1/250	94	67,1	13	81,3	11	42,3	13	59,1	131	64,2
Résultat inconnu	1	0,7	0	0,0	1	3,8	1	4,5	3	1,5
Total	140	100,0	16	100,0	26	100,0	22	100,0	204	100,0

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

Tableau POSTNATAL9. Résultat du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN foetal circulant dans le sang maternel, des cas de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal

	Résultat du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN foetal circulant dans le sang maternel
Résultats du DPNI T21	8
Résultats du DPNI non rendu	0
Résultats du DPNI absence de T21	2
Résultats du DPNI Inconnu	0
Nombre total de diagnostics postnatals de T21 après DPN non invasif (DPNI):	10

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 certains 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 plus de 17 800 dossiers d'analyses par puces rendus au prescripteur en 2016. L'utilisation des puces est en constante augmentation : + 7,8 % par rapport à l'année 2015, + 47 % si l'on compare l'activité avec celle de l'année 2012 (tableau POSTNATAL11, figure POSTNATAL3).

La quasi-totalité des examens sont réalisés pour des analyses pangénomiques et non pour des analyses ciblées (17 285 dossiers rendus versus 546). 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 73% des cas. Ce taux, le plus important, est attendu puisque la puce est ici réalisée en 2^{nde} intention pour préciser l'anomalie identifiée par une autre technique.

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

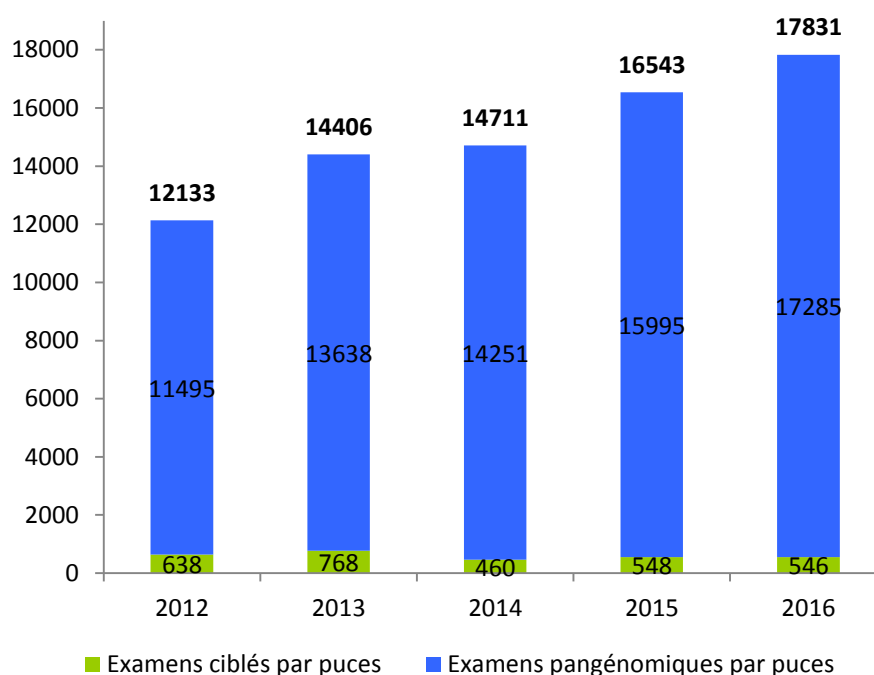


Tableau POSTNATAL10. Evolution des examens ciblés par puces

	Analyses ciblées par puces				
	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de laboratoires	12	11	11	11	10
Nombre de dossiers rendus	638	768	460	548	546
Nombre de dossiers positifs rendus*	234	145	72	105	206
% de dossiers positifs rendus	36,7%	18,9%	15,7%	19,2%	37,7%

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

Tableau POSTNATAL11. Evolution de l'activité des examens pangénomiques par puces

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de laboratoires	38	44	44	45	44
Nombre de dossiers rendus	11 495	13 638	14 251	15 995	17 285
Nombre de dossiers positifs rendus*	2 403	3 003	3 063	3 460	3 416
% de dossiers positifs rendus	20,9%	22,0%	21,5%	21,6%	19,8%

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

Tableau POSTNATAL12. Examens pangénomiques par puces réalisés en 2016

Indications	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers rendus positifs	% de dossiers rendus positifs
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5744	1329	23,1%
Malformations sans retard psychomoteur	2104	347	16,5%
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	3280	613	18,7%
Troubles envahissants du développement (TED) / Autisme / Épilepsie	2586	305	11,8%
Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...)	300	219	73,0%
Fœtopathologie	757	143	18,9%
Études familiales	970	172	17,7%
Autres	1544	288	18,7%
Total	17285	3416	19,8%

Tableau POSTNATAL13. Evolution du nombre d'examens pangénomiques par puces selon l'indication

Indications	Nombre de dossiers rendus				
	2012	2013	2014	2015	2016
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5 339	5 474	5 431	5 422	5 744
Malformations sans retard psychomoteur	1 117	1 453	1 736	1 879	2 104
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	2 208	2 476	2 301	2 790	3 280
Troubles envahissants du développement (TED) / Autisme / Épilepsie	1 108	1 446	1 869	2 133	2 586
Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...)	346	481	346	327	300
Fœtopathologie	632	742	684	704	757
Études familiales*	970
Autres	745	1 566	1 884	2 740	1 544
Total	11 495	13 638	14 251	15 995	17 285

* Depuis 2016, l'indication « études familiales » a été ajoutée. Auparavant elle était comptabilisée dans « autre »

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

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 difficile 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*)).

Tableau POSTNATAL14. Evolution des autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPFSF ...)

	2012	2013	2014	2015	2016
Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPFSF...)	16 954	14 934	15 108	14 160	11 749

Activité de génétique moléculaire

En 2016, plus de 438 500 examens de génétique moléculaire ont été réalisés en France (tableau POSTNATAL3). Ils incluaient près de 23 600 examens de pharmacogénétique (5,4%) (tableau POSTANATAL20). Au final un peu plus de 367 700 personnes ont bénéficié d'un examen de génétique (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 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 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 quel que soit le nombre de gènes inclus dans le panel.

Génétique des maladies

En 2016, 347 577 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 3 029 maladies différentes (selon la classification Orphanet) (tableau POSTNATAL16). Ce chiffre a doublé par rapport à 2015. L'explication est probablement un développement des examens utilisant les nouvelles technologies.

Sur les 172 laboratoires autorisés (hors laboratoires ayant une autorisation limitée à la pharmacogénétique) 117 déclarent travailler en lien avec une filière de santé maladies rares. Le tableau POSTNATAL15 décrit la répartition des laboratoires selon leur appartenance aux filières de santé maladies rares. Un même laboratoire peut travailler avec plusieurs filières. On remarque une hétérogénéité importante entre les filières. On peut noter qu'aucun laboratoire n'a déclaré collaborer avec la filière Malformations abdomino-thoraciques/FIMATHO.

Il faut regarder avec précaution la donnée relative au nombre d'examen qui peut être surestimée lorsqu'on l'analyse par indication (Tableau POSTNATAL17) car dans les situations de panel il n'a pas été possible de distinguer les différentes indications ce qui engendre des doublons.

Deux indications, « hémochromatose type 1 » et « thrombophilie non rare » représentent à elles seules près de 40% des examens réalisés en 2016 (tableau POSTNATAL18). Ces examens sont respectivement proposés par 70 et 52 laboratoires (tableau POSTNATAL17). 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. Le nombre de laboratoires qui proposent cet examen a augmenté entre 2015 et 2016.

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. Une réflexion globale sur l'intérêt de tels examens devra être menée. A titre d'exemple 74 709 (18%) examens ont porté sur des gènes du HLA en 2016 (hors indication de greffe et pharmacogénétique).

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. Certains laboratoires ont réalisé des analyses d'exomes : ils étaient 13 en 2016 (*versus* 8 en 2015). L'exome est l'analyse de l'ensemble (ou presque) des exons de tous (ou presque) les gènes d'un individu. Un exon est un segment du gène retrouvé dans l'ARN messager de ce gène.

Néanmoins, 25,6 % des laboratoires ne proposent qu'un ou deux tests (tableau POSTNATAL21).

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 : 86 laboratoires sont seuls à proposer le diagnostic d'une maladie pour toute la France. Au final, 976 maladies (32,2 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire (tableau POSTNATAL19).

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 92 à le faire en 2016. Cette augmentation montre la montée en puissance de cette technologie. En 2016, environ 56 000 examens de NGS ont été rendus aux prescripteurs soit 13,5% de l'ensemble des examens de génétique moléculaire (hors pharmacogénétique) (vs. 9,4% en 2015). Cette augmentation du nombre d'examens 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'examens pratiqués et illustre notamment la rareté de la majorité des maladies génétiques. En effet, près de 18% des maladies ne sont recherchées au maximum que 50 fois dans l'année.

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.

La figure POSTNATAL5 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). Deux tiers des examens réalisés par panels font moins de 100 kb (kilobase) et 1/3 plus de 100kb. Si on compare aux données 2015 (non disponibles ici), on observe que la taille des panels en termes de volume a tendance à augmenter, en effet en 2015, près de 3/4 des panels faisaient moins de 100 kb.

Par ailleurs, 625 (0,15%) 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 tests ne sont pas proposés en France.

Tableau POSTNATAL15. Répartitions des laboratoires selon leur appartenance aux filières de santé maladies rares

Filières de maladies rares	Nombre de laboratoires selon leur appartenance aux filières maladies rares	
	2015	2016
Anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares/AnDDI-Rares	59	57
Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle/DéfiScience	30	32
Maladies neuromusculaires/FILNEMUS	34	32
Maladies héréditaires du métabolisme/G2M	27	27
Mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR/Muco/CFTR	29	27
Maladies rares endocriniennes/FIRENDO	28	26
Maladies rénales rares/ORKiD	15	19
Maladies hémorragiques constitutionnelles/MHémo	19	18
Maladies rares en dermatologie/FIMARAD	13	15
Os-Calcium/Cartilage-Rein/OSCAR	13	14
Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse/MCGRE	12	13
Maladies rares sensorielles/SENSGENE	13	13
Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central/BRAIN-TEAM	10	12
Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte/FILFOIE	5	12
Maladies rares immuno-hématologiques/MARIH	9	11
Maladies cardiaques héréditaires/CARDIOGEN	10	10
Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares/FAI?R	7	7
Maladies respiratoires rares/RESPIFIL	5	6
Maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique/FAVA-Multi	3	4
Sclérose latérale amyotrophique/SLA	3	3
Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares/NeuroSphinx-GBS	1	2
Maladies rares de la tête, du cou et des dents/TETECOUC	3	1
Malformations abdomino-thoraciques/FIMATHO	0	0

Tableau POSTNATAL16. Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique)

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de maladies différentes recherchées	1 174	1 252	1 333	1 491	3 029
Nombre d'examens rendus au prescripteur	395 202	404 849	461 936	385 813	415 211
- dont cas index	197 798	255 062	270 286	205 958	201 960
- dont cas apparentés	36 583	36 917	38 390	42 459	48 735
Nombre d'examens de cas index positifs rendus au prescripteur	30 521	38 638	35 906	39 974	41 621

*Maladies répertoriées dans la classification Orphanet

**Le nombre d'examens en 2015 et en 2016 ne sont pas comparable aux années précédentes : le questionnaire de recueil de données a été modifié depuis 2015 de façon à prendre en compte l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit.

Tableau POSTNATAL17. Nombre d'examens et de laboratoires pour une maladie étudiée par au moins quinze laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2016

ORPHA	Indication	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires	Nombre de laboratoires qui recherche 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	122 361	70	0	70	0
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	43 596	52	7	46	11
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	14 342	33	8	20	16
ORPHA586	Mucoviscidose	10 940	32	3	18	14
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	4 536	27	4	19	8
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	54 638	24	0	19	5
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	2 536	22	2	10	12
ORPHA144	Syndrome de Lynch	5 560	20	14	3	17
ORPHA555	Maladie coeliaque	3 759	20	1	12	8
ORPHA778	Syndrome de Rett	3 263	19	11	4	17
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	3 316	19	14	3	18
ORPHA777	Déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X	2 598	18	14	3	17
ORPHA117	Maladie de Behçet	3 465	18	1	12	6
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	26 634	18	11	1	17
ORPHA273	Dystrophie myotonique de type 1	2 432	18	1	9	9
ORPHA243377	Diabète de type 1	1 448	16	0	10	6
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	10 222	16	0	12	4
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	2 770	16	15	2	15

ORPHA	Indication	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires	Nombre de laboratoires qui recherche 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*
ORPHA739	Syndrome de Prader-Willi (Syndrome de Willi-Prader)	768	16	1	13	3
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	6 327	15	7	7	11
ORPHA72	Syndrome d'Angelman	373	15	1	12	3
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	6 527	15	2	9	7
ORPHA3451	Syndrome de West	3 507	15	13	3	14
ORPHA179	Choriorétinopathie type birdshot	1 548	15	0	10	5

Tableau POSTNATAL18. Classement des 50 indications faisant l'objet du plus grand nombre d'examens en 2016

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	2016
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	122361
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	54638
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	43596
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	26634
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	14342
ORPHA586	Mucoviscidose	10940
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	10222
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	6527
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	6327
ORPHA144	Cancer du côlon héréditaire non polyposique	5560
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	4536
ORPHA154	Cardiomyopathie dilatée familiale isolée	4364
ORPHA34587	Glycogénose par déficit en LAMP-2	4315
ORPHA555	Maladie coeliaque	3759
ORPHA3451	Syndrome de West	3507
ORPHA117	Maladie de Behçet	3465
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	3331
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	3316
ORPHA778	Syndrome de Rett	3263
ORPHA54260	Non-compaction ventriculaire gauche	3248
ORPHA324	Maladie de Fabry	3206
ORPHA2609	Déficit isolé en NADH-CoQ réductase	3187
ORPHA271861	Amylose de la transthyrétine familiale	3148
ORPHA255241	Syndrome de Leigh avec leucodystrophie	3127

ORPHA	INDICATION	2016
ORPHA33069	Syndrome de Dravet	3119
ORPHA846	Alpha-thalassémie	3102
ORPHA109	Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	3046
ORPHA3077	Déficience intellectuelle liée à l'X - psychose - macroorchidie	3021
ORPHA178469	Déficience intellectuelle non syndromique autosomique dominante	2884
ORPHA363700	Neurofibromatose type 1 par mutation ou délétion intragénique de NF1	2840
ORPHA2508	Micrencéphalie - agénésie du corps calleux - anomalies génitales	2837
ORPHA94083	Syndrome de Partington	2833
ORPHA199343	Syndrome EAST	2824
ORPHA209370	Encéphalopathie néonatale sévère avec microcéphalie	2786
ORPHA306	Epilepsie infantile familiale bénigne	2773
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	2770
ORPHA29072	Phéochromocytome-paragangliome héréditaire	2769
ORPHA52368	Syndrome de Mohr-Tranebjaerg	2717
ORPHA2462	Syndrome de Shprintzen-Goldberg	2693
ORPHA733	Polypose adénomateuse familiale	2678
ORPHA1762	Trisomie Xq28	2675
ORPHA892	Maladie de von Hippel-Lindau	2665
ORPHA155	Cardiomyopathie hypertrophique familiale isolée	2639
ORPHA100973	Déficience intellectuelle FRAXE	2637
ORPHA247798	Polypose adénomateuse familiale atténuée liée à MUTYH	2633
ORPHA31709	Convulsions infantiles - choréoathétose	2607
ORPHA70595	Ataxie neuropathique sensorielle - dysarthrie - ophtalmoplégie	2604
ORPHA213524	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer de l'ovaire	2600
ORPHA777	Déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X	2598
ORPHA99015	Paraplégie spastique type 2	2577

Figure POSTNATAL4. Répartition des maladies par nombre d'examens réalisés en 2016

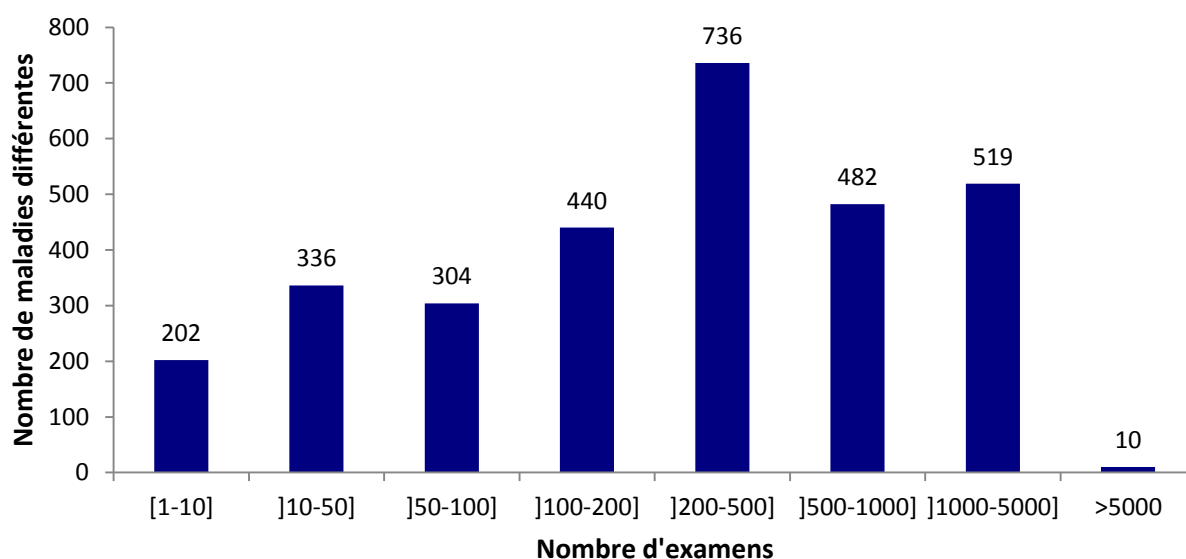


Tableau POSTNATAL19. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de laboratoires
<i>qui n'étudient que l'hémochromatose type 1 et la thrombophilie non rare</i>	9	11	8	8	10
<i>qui n'étudient que la thrombophilie non rare</i>	20	18	20	23	21
Nombre de laboratoires
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France</i>	98	95	99	91	86
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France</i>	94	96	97	97	93
Nombre de maladies
<i>qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France</i>	758	803	840	956	976
<i>qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France</i>	220	246	282	298	614

Tableau POSTNATAL20. Evolution de l'activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de laboratoires ayant eu une activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose	8	8	10	8	8
Nombre de nouveaux nés analysés	3 430	3 145	2 890	2 589	3 260
Nombre de cas positifs rendus (2 mutations)	92	73	137	109	80

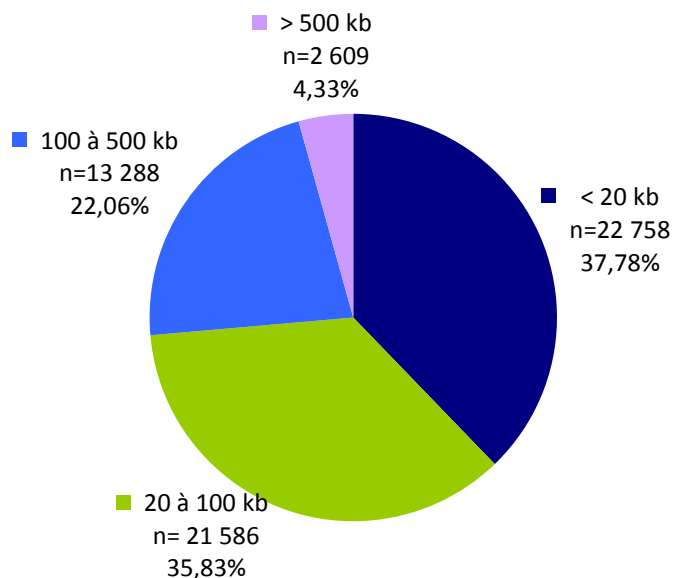
Tableau POSTNATAL21. Evolution du pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés*

Nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés	Laboratoires									
	2012		2013		2014		2015**		2016**	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1 à 2	51	29,3	53	29,6	46	26,3	46	26,1	46	25,6
3 à 10	53	30,5	58	32,4	59	33,7	59	33,5	50	27,8
11 à 20	30	17,2	26	14,5	27	15,4	20	11,4	15	8,3
21 à 35	21	12,1	22	12,3	22	12,6	20	11,4	17	9,4
36 à 100	18	10,3	19	10,6	19	10,9	27	15,3	23	12,8
> 100	1	0,6	1	0,6	2	1,1	4	2,3	29	16,1
Total	174	100,0	179	100,0	175	100,0	176	100,0	180	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 2016 (avec utilisation des panels)



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 2016, 20 147 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique soit une augmentation de 7,3% par rapport à 2015. 51 laboratoires ont déclaré avoir réalisé ces examens contre 47 en 2015.

Le nombre d'examens de pharmacogénétique réalisés a quant à lui augmenté de 7,3%. (Tableau POSTNATAL22). Il faut néanmoins regarder avec précaution la donnée relative au nombre d'examen qui peut être surestimée lorsqu'on l'analyse par indication (Tableau POSTNATAL24) car dans les situations de panel il n'a pas été possible de distinguer les différentes indications ce qui engendre des doublons.

On peut observer que la réalisation d'examens « toxicité de l'abacavir » reste l'examen le plus réalisé en 2016 avec 7 808 tests soit 33% de l'ensemble des examens de pharmacogénétique (Tableaux POSTNATAL23 et 24). 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 93% entre 2013 et 2016. Pour ce dernier examen, la diminution du 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.

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.

Tableau POSTNATAL22. Evolution de l'activité de pharmacogénétique

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'individus testés	.	.	.	18 777	20 147
Nombre d'examens réalisés	20 425	25 303	19 596	19 909	23 627
Nombre de laboratoires avec activité de pharmacogénétique	44	47	53	47	51
Nombre de laboratoires ayant uniquement pratiqué une activité de pharmacogénétique	5	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 POSTNATAL23. Examens de pharmacogénétique effectués en 2016

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	7 808	11	7	18
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	4 452	9	2	11
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	3 325	17	4	20
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	1 948	11	1	12
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	1 897	15	3	18
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	1 671	9	2	11
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	1 262	5	2	7
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	817	6	3	9
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	762	5	2	7
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	537	3	1	4
Autre	Gaucher mise sous Eliglustat	395	1	.	1
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	326	8	4	9
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	288	7	1	8
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C (Réponse au PEG/IFN-ribavirine dans le VHC)	288	7	1	8
ORPHA240945	Résistance au tacrolimus dans la transplantation	270	1	.	1
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	244	5	2	7
ORPHA241005	Susceptibilité au syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir	233	2	.	2
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	173	4	4	7
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	151	7	1	8
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	142	2	1	3
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	117	2	.	2
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	47	.	3	3
ORPHA240955	Susceptibilité aux effets indésirables graves du 5-fluorouracile	29	1	1	2
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	23	2	1	3
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	18	2	1	3

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
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémifiants oraux	9	.	1	1
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	7	2	1	3
ORPHA357194	Choix d'une option thérapeutique pour le cancer colorectal	6	1	.	1
ORPHA413696	Toxicité des statines	4	2	.	2

* 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 POSTNATAL24. Evolution du nombre d'examens de pharmacogénétique

ORPHA	Indications* de l'examen	2012	2013	2014	2015	2016
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	3900	6417	6707	7464	7808
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	3871	3643	3387	3315	4452
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	2257	3084	2091	2433	3325
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	1829	1351	1720	1719	1948
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	1996	2283	1784	1796	1897
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	.	586	43	1662	1671
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	436	1373	614	839	1262
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	106	124	84	438	817
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	9	24	29	424	762
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	12	48	4	207	537
Autre	Gaucher mise sous Eliglustat	395
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	622	519	678	381	326
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	4292	4287	2215	889	288
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C (Réponse au PEG/IFN-ribavirine dans le VHC)	288
ORPHA240945	Résistance au tacrolimus dans la transplantation	.	.	.	377	270
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	.	37	1	240	244
ORPHA241005	Susceptibilité au syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir	233
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	138	115	37	216	173
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	61	94	44	48	151
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	.	48	1	138	142
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	.	.	.	133	117
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	144	228	11	71	47

ORPHA	Indications* de l'examen	2012	2013	2014	2015	2016
ORPHA240955	Susceptibilité aux effets indésirables graves du 5-fluorouracile	.	.	.	6	29
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	55	40	19	24	23
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	2	12	22	18	18
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémiants oraux	29	190	1	37	9
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	60	83	80	16	7
ORPHA357194	Choix d'une option thérapeutique pour le cancer colorectal	6
ORPHA413696	Toxicité des statines	181	42	3	40	4
ORPHA240889	Toxicité de la mercaptopurine	.	.	.	4	.
ORPHA240925	Choix du dosage de l'azathioprine dans le traitement de la maladie de Crohn, de la leucémie et dans la transplantation	.	.	.	37	.
ORPHA240973	Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'irinotécan	.	.	.	15	.
ORPHA241017	Susceptibilité à l'ictère dans le traitement par le raltegravir	4	299	.	.	.

* Indications répertoriées dans la classification Orphanet