

## Génétique postnatale 2017

En 2017, 496 584 personnes ont bénéficié d'un examen génétique constitutionnelle (+10 % par rapport à 2016).

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

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

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

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

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

Ce rapport d'activité de génétique postnatale constitue un outil important pour connaître les pratiques et les besoins, notamment dans le cadre de suivi des 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 2017 des laboratoires. Elles ont été recueillies de manière spécifique en coopération avec Orphanet.

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

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

La base de données a été figée le 14 avril 2017. Les modifications apportées après cette date n'ont pas été prises en compte. Trois laboratoires n'ont pas transmis leur rapport d'activité avant le gel de la base de données, mais 99% (227/230) des laboratoires contactés ont rendu leur rapport annuel d'activité. Parmi les 227 laboratoires qui ont rendu leur rapport d'activité, deux laboratoires de génétique moléculaire n'ont pas eu d'activité au cours de l'année 2017.

## Laboratoires de génétique postnatale

Parmi les 225 laboratoires ayant déclaré une activité à l'Agence de la biomédecine, 63 ont au moins une activité de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et 191 au moins une activité de génétique moléculaire. Vingt-neuf 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, 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. Dans le contexte de l'utilisation à titre diagnostique de l'outil NGS, les laboratoires ayant une activité non limitée s'inscrivent dans les recommandations professionnelles spécifiant l'importance d'utiliser le réseau des laboratoires d'expertise de la pathologie/gène donné pour l'analyse et l'interprétation des résultats. Seule une cartographie des consultations de génétique pourrait montrer l'accès aux soins au niveau régional.

**Tableau POSTNATAL1. Laboratoires ayant déclaré une activité de génétique postnatale entre 2013 et 2017**

	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de laboratoires avec une activité de cytogénétique	71	71	70	66	63
Nombre de laboratoires avec une activité de génétique moléculaire	184	180	183	185	191
. avec une activité à autorisation non limitée	121	111	120	121	125
. avec une activité à autorisation limitée	63	69	63	64	66
<b>Nombre total de laboratoires*</b>	<b>232</b>	<b>225</b>	<b>226</b>	<b>224</b>	<b>225</b>

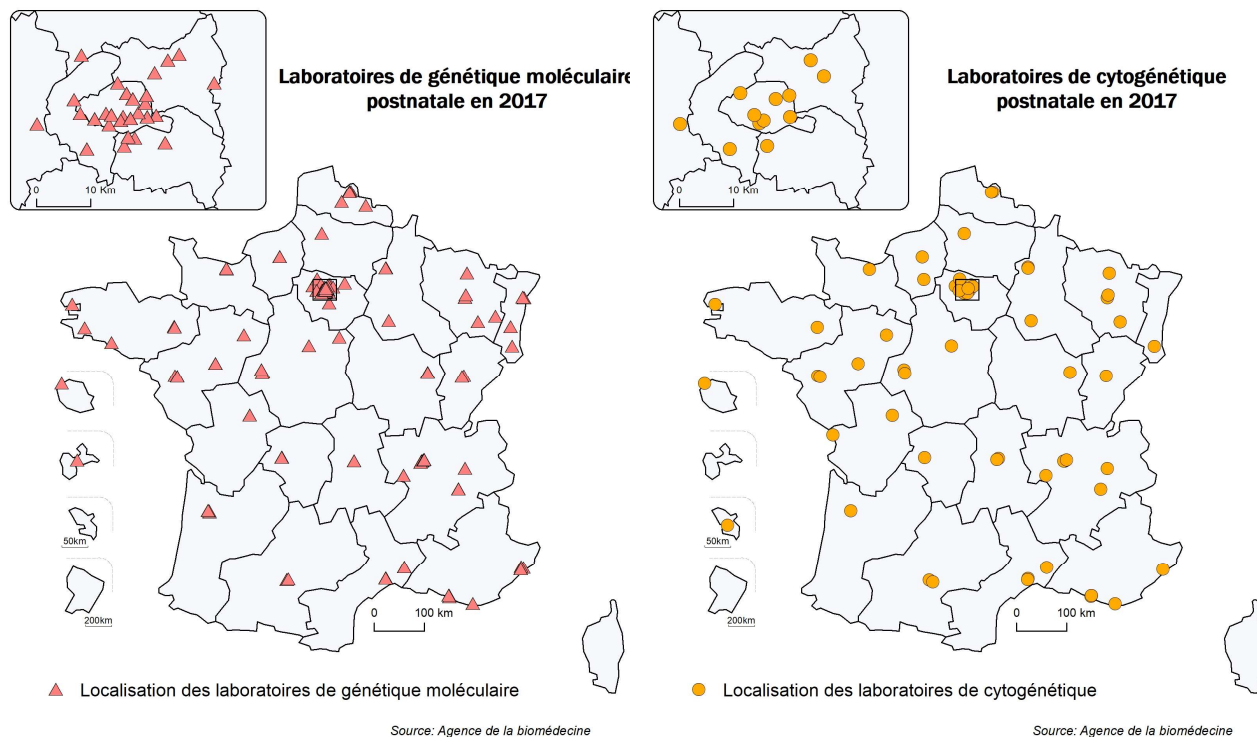
\*Certains laboratoires proposent une activité de génétique moléculaire et de cytogénétique.

**Tableau POSTNATAL2. Activités pratiquées par les laboratoires de génétique moléculaire ayant une autorisation limitée entre 2013 et 2017**

	Nombre de laboratoires				
	2013	2014	2015	2016	2017
Facteurs II et V	35	37	33	33	33
Hématologie	16	18	18	12	11
Hémochromatose	13	11	10	12	13
Analyses de biologie moléculaire appliquée à la cytogénétique	2	3	3	3	2
Pharmacogénétique	11	12	12	13	12
Typages HLA et maladies	9	12	11	16	18
Autre	18	14	12	9	10

## 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 2017



## Résumé de l'activité de génétique postnatale

Tableau POSTNATAL3. Résumé de l'activité de génétique postnatale entre 2013 et 2017

	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Cytogénétique</b>					
Nombre d'individus testés	68 376	68 568	67 744	65 343	67 761
Nombre total d'analyses	77 168	78 229	76 086	74 764	78 308
. par caryotype	66 049	66 014	64 382	62 365	64 255
. par FISH	11 119	12 215	11 704	12 399	14 053
<b>Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)</b>					
Nombre d'individus testés	357 841	397 798	379 960	367 724	410 801
Nombre de maladies différentes recherchées*	1 274	1 355	1 519	3 056	3 157
Nombre d'examens réalisés**	430 152	481 532	407 904	438 838	443 438
<b>Analyse chromosomique par puces</b>					
Nombre de dossiers rendus	14 406	14 711	16 543	17 831	18 022

\* Maladies répertoriées dans la classification Orphanet.

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

## Activité de cytogénétique

L'activité de cytogénétique postnatale qui diminuait régulièrement depuis 2014 est en croissance en 2017 avec près de 67 800 individus qui ont bénéficié d'une FISH ou d'un caryotype (tableau POSTNATAL3), soit un niveau équivalent à 2015. Cette augmentation d'activité est exclusivement liée à deux indications : « Troubles de la reproduction » et « don de gamètes ».

Avec 64 255 examens en 2017, le caryotype reste très pratiqué en génétique postnatale (tableau POSTNATAL3). Les analyses d'hybridations in situ (FISH) sont souvent réalisées en complément d'un caryotype. Les FISH réalisées dans le cadre de validation de résultats de puces ne sont pas comptabilisées ici.

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

Les examens de cytogénétique postnatale les plus souvent prescrits portent sur l'indication « troubles de la reproduction » (43 854 caryotypes et 6 158 FISH). Le nombre de caryotype pour cette indication augmente de 7,6% entre 2016 et 2017. Il est à noter que le taux d'anomalies diagnostiquées équilibrées (1,6%) ou déséquilibrées (1,8%) reste particulièrement faible pour cette indication vis-à-vis des autres. L'indication « don de gamètes » a un taux encore plus faible, ce qui est attendu car il ne s'agit pas ici de patients mais de donneurs potentiels dont le profil se rapproche de celui de la population générale.

Concernant l'indication « Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement », le nombre d'examen de cytogénétique chute régulièrement depuis plusieurs années : -6,8% depuis 2016 et -31,9% depuis 2013. L'explication est probablement l'utilisation pour cette indication d'autres outils de génétique : les puces à ADN (cf. chapitre puce) et les panels de gènes par NGS (cf. chapitre génétique moléculaire). Pour cette indication le pourcentage d'anomalies déséquilibrées est de 12,5%.

Pour l'indication « études familiales » le nombre de caryotypes diminue aussi (-23,8% depuis 2013 et -6,9% depuis 2016). Le taux d'anomalie équilibré diagnostiqué est important, ce qui est attendu.

Sur l'indication « recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique » 17,0% d'anomalies déséquilibrées sont diagnostiquées en génétique constitutionnelle par caryotype. Ce taux, le plus important, est cohérent puisqu'il s'agit d'un examen de 2<sup>nd</sup>e intention après une découverte que l'on peut qualifier d'incidente lors de l'examen de la tumeur.

**Tableau POSTNATAL4. Activité de cytogénétique postnatale en 2017**

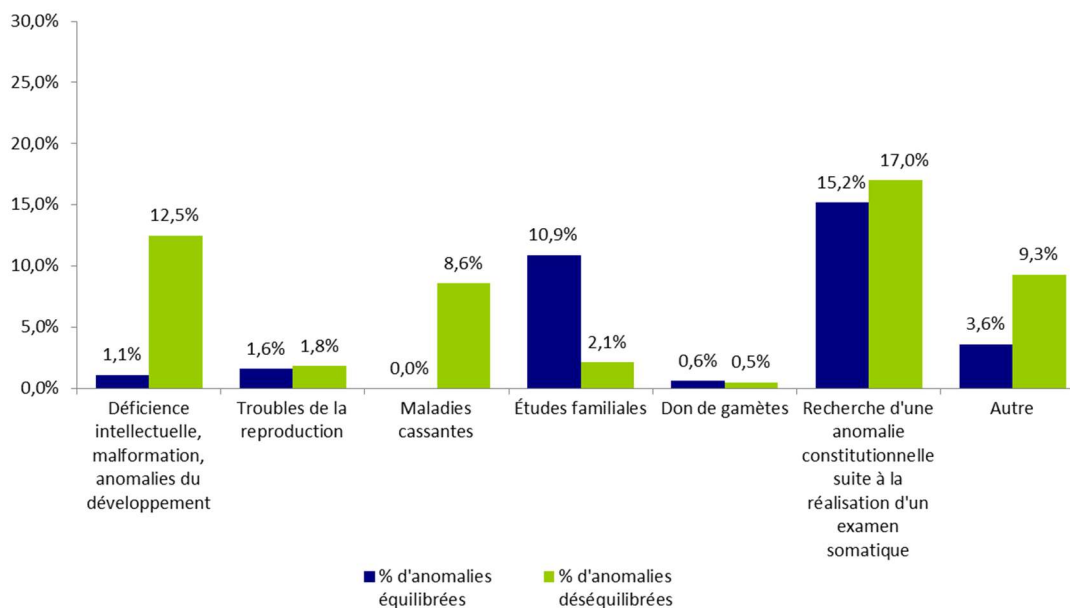
Indications	Techniques	Nombre d'examens	Résultats des examens		
			Normaux	Anomalies équilibrées	Anomalies déséquilibrées
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	11 175	9 660	119	1 396
	FISH	4 617	3 570	85	962
Troubles de la reproduction	Caryotype	43 854	42 339	706	809
	FISH	6 158	5 119	474	565
Maladies cassantes	Caryotype	304	278	0	26
	FISH	5	4	0	1
Études familiales	Caryotype	5 365	4 669	585	111
	FISH	2 647	1 922	298	427
Don de gamètes	Caryotype	1 602	1 584	10	8
	FISH	68	56	6	6
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype	112	76	17	19
	FISH	44	29	8	7
Autre	Caryotype	1 843	1 605	67	171
	FISH	514	351	27	136
Total	Caryotype	64 255	60 211	1 504	2 540
	FISH	14 053	11 051	898	2 104

**Tableau POSTNATAL5. Evolution de l'activité de cytogénétique postnatale selon l'indication du prélèvement entre 2013 et 2017**

Indications*	Techniques	Nombre d'examens				
		2013	2014	2015	2016	2017
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	16 415	16 096	14 220	11 993	11 175
	FISH	5 652	5 809	5 370	4 914	4 617
Troubles de la reproduction	Caryotype	39 652	40 422	40 626	40 740	43 854
	FISH	2 549	2 950	3 060	4 328	6 158
Maladies cassantes	Caryotype	280	318	281	316	304
	FISH	6	3	6	8	5
Études familiales	Caryotype	7 044	6 413	6 004	5 760	5 365
	FISH	2 544	2 903	2 638	2 488	2 647
Don de gamètes	Caryotype				1 546	1 602
	FISH				33	68
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype				101	112
	FISH				28	44
Autre	Caryotype	2 658	2 765	3 251	1 909	1 843
	FISH	368	550	630	600	514
Total	Caryotype	66 049	66 014	64 382	62 365	64 255
	FISH	11 119	12 215	11 704	12 399	14 053

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

**Figure POSTNATAL2. Fréquence des anomalies identifiées par caryotype selon l'indication et le type d'anomalie en 2017**



## 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 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 par marqueurs sériques maternels ni diagnostic au cours de leur grossesse.

En 2017, il y a eu 500 naissances d'enfants diagnostiqués avec une trisomie 21 en postnatal alors qu'il n'y avait pas eu de diagnostic prénatal. Bien que ce chiffre soit fluctuant, aucune tendance à la hausse ou à la baisse ne semble se dégager sur la période 2013 à 2017.

Parmi ces naissances, le parcours prénatal des femmes est inconnu pour 33,0% d'entre elles, 28,4% des femmes n'avaient pas réalisé de dépistage et 39,2% avaient choisi d'avoir un dépistage.

Parmi les femmes ayant eu un dépistage mais n'ayant pas réalisé de diagnostic, 42,3 % étaient dans la zone à risque et 52,0 % d'entre elles ne l'étaient pas (le résultat du dépistage est inconnu pour 5,6% d'entre-elles).

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

Les informations relatives aux résultats du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel montrent que 8 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. Une vigilance particulière sur l'utilisation de ce dispositif est mise en place par l'Agence de la biomédecine.

**Tableau POSTNATAL6. Suivi du nombre de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal\* entre 2013 et 2017**

	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de cas de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal chez les enfants nés vivants en France	500	563	481	488	500

\* Diagnostic postnatal de trisomie 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal.

**Tableau POSTNATAL7. Parcours prénatal des femmes enceintes ayant donné naissance à un enfant atteint de trisomie 21 diagnostiquée par caryotype postnatal\* en 2017**

Parcours prénatal	Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal
Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	196
Sans dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques	142
Parcours prénatal inconnu	165
<b>Total</b>	<b>500</b>

\* Diagnostic postnatal de trisomie 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal.

**Tableau POSTNATAL8. Résultat du dépistage prénatal des femmes enceintes ayant donné naissance à un enfant atteint de trisomie 21 diagnostiquée par caryotype postnatal\* en 2017**

Résultat du dépistage prénatal	Dépistage combiné du 1 <sup>er</sup> trimestre		Dépistage séquentiel intégré		Dépistage des marqueurs sériques du 2 <sup>ème</sup> trimestre		Examen de dépistage inconnu		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Risque ≥ 1/250	54	41,9%	4	50,0%	11	47,8%	14	38,9%	83	42,3%
Risque < 1/250	72	55,8%	4	50,0%	12	52,2%	14	38,9%	102	52,0%
Résultat inconnu	3	2,3%	0	0,0%	0	0,0%	8	22,2%	11	5,6%
<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>23</b>	<b>100,0%</b>	<b>36</b>	<b>100,0%</b>	<b>196</b>	<b>100,0%</b>

\* Diagnostic postnatal de trisomie 21 d'enfants nés vivants en France sans diagnostic prénatal.

**Tableau POSTNATAL9. Résultat du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel des femmes enceintes ayant donné naissance à un enfant atteint de trisomie 21 diagnostiquée par caryotype postnatal\* en 2017**

Résultat du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN fœtale circulant dans le sang maternel	Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal
Trisomie 21	27
Absence de trisomie 21	8
Non rendu	0
Inconnu	0
<b>Total</b>	<b>35</b>

\* Diagnostic postnatal de trisomie 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 effectuées à la fois par certains laboratoires de cytogénétique et par les laboratoires de génétique moléculaire.

L'organisation des différents laboratoires ou plateformes est très variable, ce qui rend compliqué le recueil de l'activité dans ce domaine puisqu'un même examen peut être pris en compte par plusieurs laboratoires.



L'information qui a semblé la plus pertinente étant le nombre de patients ayant accès à un diagnostic par cette technologie, le choix a été fait d'analyser le nombre de dossiers rendus et pas le nombre d'analyses réalisées. Cette donnée correspond à un résultat diagnostique rendu au prescripteur après analyse des puces et validation de l'anomalie génétique identifiée par une autre technique (en général FISH ou qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*)).

## Analyse par puces

Le rapport d'activité recense environ 18 000 dossiers d'analyses par puces rendus au prescripteur en 2017. L'utilisation des puces qui était en constante augmentation depuis 2013 semble se stabiliser en 2017 : + 1 % par rapport à l'année 2016.

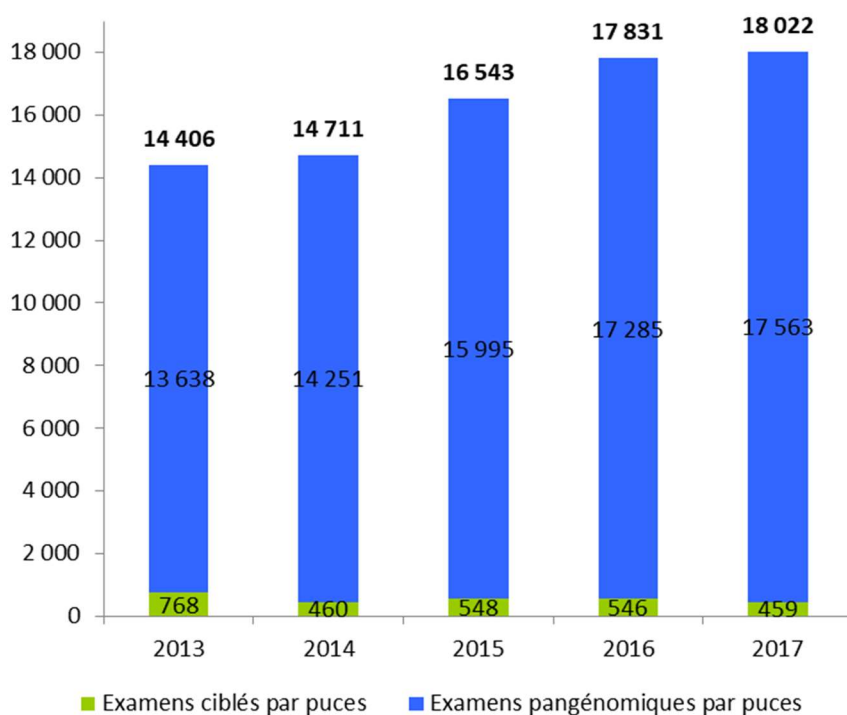
La quasi-totalité des examens est réalisée pour des analyses pangénomiques et non pour des analyses ciblées (17 563 dossiers rendus versus 459). Les puces ciblées diminuent depuis 2013 avec - 15,9 % de dossier rendu entre 2016 et 2017 (et -40,2% si on compare à 2013) (tableau POSTNATAL10, POSTNATAL11, figure POSTNATAL3).

L'évolution de l'activité par indication (tableau POSTNATAL13) montre que l'indication « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » reste plutôt stable alors que les « Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie » augmentent régulièrement depuis 2013. On observe pour cet examen +17,2% de dossiers rendus au prescripteur entre 2016 et 2017.

L'indication « Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH...) » a un résultat positif dans 69,0% des cas. Ce taux, le plus important, est attendu puisque la puce est ici réalisée en 2<sup>nd</sup>e intention pour préciser l'anomalie identifiée par une autre technique (tableau POSTNATAL12).

Pour l'indication « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » un diagnostic peut être posé dans 20,7% des cas. Le taux est de 12,0% pour les « troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie ».

**Figure POSTNATAL3. Evolution du nombre de dossiers d'analyses par puces rendus entre 2013 et 2017**





**Tableau POSTNATAL10. Evolution des examens ciblés par puces entre 2013 et 2017**

	Examens ciblés par puces				
	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de laboratoires	11	11	11	10	12
Nombre de dossiers rendus	768	460	548	546	459
Nombre de dossiers positifs* rendus	145	72	105	206	128
% de dossiers positifs rendus	18,9%	15,7%	19,2%	37,7%	27,9%

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

**Tableau POSTNATAL11. Evolution de l'activité des examens pangénomiques par puces entre 2013 et 2017**

	Examens pangénomiques par puces				
	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de laboratoires	44	44	45	44	44
Nombre de dossiers rendus	13 638	14 251	15 995	17 285	17 563
Nombre de dossiers positifs* rendus	3 003	3 063	3 460	3 416	3 244
% de dossiers positifs rendus	22,0%	21,5%	21,6%	19,8%	18,5%

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

**Tableau POSTNATAL12. Examens pangénomiques par puces selon l'indication réalisés en 2017**

Indications	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers positifs rendus	% de dossiers positifs rendus
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5 801	1 202	20,7%
Malformations sans retard psychomoteur	2 159	297	13,8%
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	3 282	518	15,8%
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	3 031	365	12,0%
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	306	211	69,0%
Fœtopathologie	697	76	10,9%
Études familiales	646	201	31,1%
Autres	1 641	374	22,8%
<b>Total</b>	<b>17 563</b>	<b>3 244</b>	<b>18,5%</b>

**Tableau POSTNATAL13. Evolution du nombre d'examens pangénomiques par puces selon l'indication entre 2013 et 2017**

Indications*	Nombre de dossiers rendus				
	2013	2014	2015	2016	2017
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5 474	5 431	5 422	5 744	5 801
Malformations sans retard psychomoteur	1 453	1 736	1 879	2 104	2 159
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	2 476	2 301	2 790	3 280	3 282
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	1 446	1 869	2 133	2 586	3 031
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	481	346	327	300	306
Fœtopathologie	742	684	704	757	697
Études familiales				970	646
Autres	1 566	1 884	2 740	1 544	1 641
<b>Total</b>	<b>13 638</b>	<b>14 251</b>	<b>15 995</b>	<b>17 285</b>	<b>17 563</b>

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

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

D'autres techniques de génétique moléculaire permettent la recherche d'anomalies chromosomiques, notamment : la MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), QF-PCR (Quantitative Fluorescence - polymerase chain reaction) et la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments). Une part de ces examens est réalisée dans le contexte de validation d'un autre examen, notamment d'une puce. Pour les autres situations, elles permettent le plus souvent de poser le diagnostic de maladies qui sont décrites dans la partie relative à la génétique moléculaire. Le nombre de ce type d'examens tend à diminuer depuis 2015 (tableau POSTNATAL14).

**Tableau POSTNATAL14. Evolution des autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF ...) entre 2013 à 2017**

Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPS, autres)	2013	2014	2015	2016	2017
	14 934	15 108	14 160	11 749	11 894

## Activité de génétique moléculaire

En 2017, près de 443 500 examens de génétique moléculaire ont été réalisés en France (tableau POSTNATAL3). Ils incluaient près de 26 500 examens de pharmacogénétique (6,0%) (tableau POSTANATAL22). Au final un peu plus de 410 800 personnes ont bénéficié d'un examen de génétique moléculaire (plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même personne).

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

Le numéro Orpha désigne des entités cliniques qui peuvent être associées à un ou plusieurs gènes. Ainsi peuvent être comptabilisées comme deux pathologies distinctes deux formes d'une même maladie enregistrées sous deux numéros ORPHA différents.

Chaque numéro Orpha peut correspondre à un ou plusieurs numéros OMIM également utilisés par les laboratoires.

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

En pratique, pour de très nombreuses maladies pouvant impliquer plusieurs gènes ou pour les pathologies qui partageaient une « porte d'entrée » clinique identique, les laboratoires testaient les gènes les uns après les autres avant l'arrivée de cette technologie.

Avec le séquençage massif parallèle (technologie NGS) les laboratoires ont pu développer des panels. Un panel est un ensemble de gènes testés pour une indication. Ainsi, lorsqu'un prélèvement nécessite plusieurs examens différents afin de poser un diagnostic il devient possible de les réaliser en une seule analyse.

L'Agence de la biomédecine a dû profondément remanier le rapport annuel d'activité en 2015 puis en 2016 pour appréhender au mieux cette évolution des pratiques. En pratique, pour un individu, avant le NGS, le nombre d'examens comptabilisés correspondait à la somme des gènes testés. Avec les panels, le nombre d'examens comptabilisés est égal à un par patient quel que soit le nombre de gènes inclus dans le panel. Dans la suite du rapport seront distinguées d'une part, les activités en lien avec le diagnostic de maladies et d'autre part, les activités en lien avec la pharmacogénétique.

## Activité de génétique moléculaire appliquée aux maladies

En 2017 près 388 300 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 (tableaux POSTNATAL3 et 22). Les

laboratoires français ont réalisé des examens diagnostiques pour 3 133 maladies différentes (selon la classification Orphanet) (tableau POSTNATAL16). Ce chiffre comparable à celui de 2016 a doublé par rapport à 2015. L'explication réside dans le développement des examens utilisant les nouvelles technologies et l'évolution du rapport annuel d'activité en 2015 afin de bien prendre en compte les panels de gènes.

Parmi les laboratoires, 124 déclarent travailler en lien avec une filière de santé maladies rares. Le tableau POSTNATAL15 indique le nombre de laboratoires qui appartiennent aux différentes filières de santé maladies rares. Un même laboratoire peut travailler avec plusieurs filières. On remarque une hétérogénéité importante entre les filières.

Il faut regarder avec précaution la donnée relative au nombre d'examens qui peut être surestimée lorsqu'on l'analyse par maladie (Tableau POSTNATAL17) car dans les situations de panel, plusieurs maladies sont testées en même temps, la liste des maladies n'est donc pas exclusive.

Deux indications, « hémochromatose type 1 » et « thrombophilie non rare » représentent à elles seules près de 40,9% des examens réalisés en 2017 (tableau POSTNATAL18). Ces examens sont respectivement proposés par 73 et 53 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 (variations génétiques ciblées) par rapport à l'analyse plus complexe et exhaustive de la séquence des autres gènes. Le nombre de laboratoires qui proposent ce dernier type examen augmente régulièrement.

La liste des 50 examens les plus réalisés en France (tableau POSTNATAL18) montre la présence de plusieurs maladies pour lesquelles les gènes impliqués sont des gènes de susceptibilité. Une réflexion globale sur l'intérêt de tels examens devra être menée. A titre d'exemple 72 224 (17,3%) examens ont porté sur des gènes du HLA en 2017 (hors indication de greffe et pharmacogénétique). Ce chiffre est en augmentation par rapport à 2016 (données non présentées).

Il est important de rappeler ici l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales qui précise que « *Les examens de génétique ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et qu'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation* » et que « *de nombreux variants génétiques (polymorphismes) sont actuellement identifiés comme ne contribuant à modifier que faiblement un risque de maladie. Le risque de développer la maladie est bien inférieur à celui de la prédisposition. L'anomalie génétique n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie* ».

Les laboratoires français réalisent entre 1 et plus de 100 diagnostics de maladies différentes. Néanmoins, 22,3 % des laboratoires ne proposent qu'un ou deux diagnostics de maladies différentes (tableau POSTNATAL21). Certains laboratoires ont réalisé des analyses d'exomes : ils étaient 13 en 2017 (*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 (données non présentées).

Alors qu'en 2013 seuls 55 laboratoires avaient réalisé des examens en utilisant des appareils permettant des analyses NGS ils ont été 94 à le faire en 2017. Cette augmentation montre la montée en puissance de cette technologie. En 2017, environ 65 736 examens de NGS ont été rendus aux prescripteurs soit 15,8% de l'ensemble des examens de génétique moléculaire (hors pharmacogénétique) (vs. 9,3% en 2015). 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.

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 : 89 laboratoires sont seuls à proposer le diagnostic d'une maladie pour toute la France. Au final, 983 maladies (31,4 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire (tableau POSTNATAL19).

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 13% des maladies ne sont recherchées au maximum que 50 fois dans l'année en France.

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

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). Un quart des panels sont entre 100 et 500kb/ et près de 6% plus de 500kb. Avec la mise en place des plateformes de séquençage génomique cette donnée sera intéressante à suivre.

Par ailleurs, 604 prélèvements ont été envoyés à l'étranger par des laboratoires autorisés pour les examens des caractéristiques génétiques. Les maladies génétiques pouvant être extrêmement rares, certains examens ne sont pas proposés en France afin de garantir l'expertise d'interprétation. Au regard, du nombre d'examen total réalisés en France, la part envoyée à l'étranger reste exceptionnelle (0,15%).

**Tableau POSTNATAL15. Répartitions du nombre de laboratoires selon leur appartenance aux filières de maladies rares depuis 2015**

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

**Tableau POSTNATAL16. Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique) entre 2013 et 2017**

Activité de génétique moléculaire	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de maladies différentes recherchées*	1 252	1 333	1 490	3 029	3 133
Nombre d'examens rendus au prescripteur**	404 849	461 936	385 813	415 211	416 980

\* Maladies répertoriées dans la classification Orphanet.

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

**Tableau POSTNATAL17. Nombre d'examens et de laboratoires pour les maladies recherchées par au moins quinze laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2017**

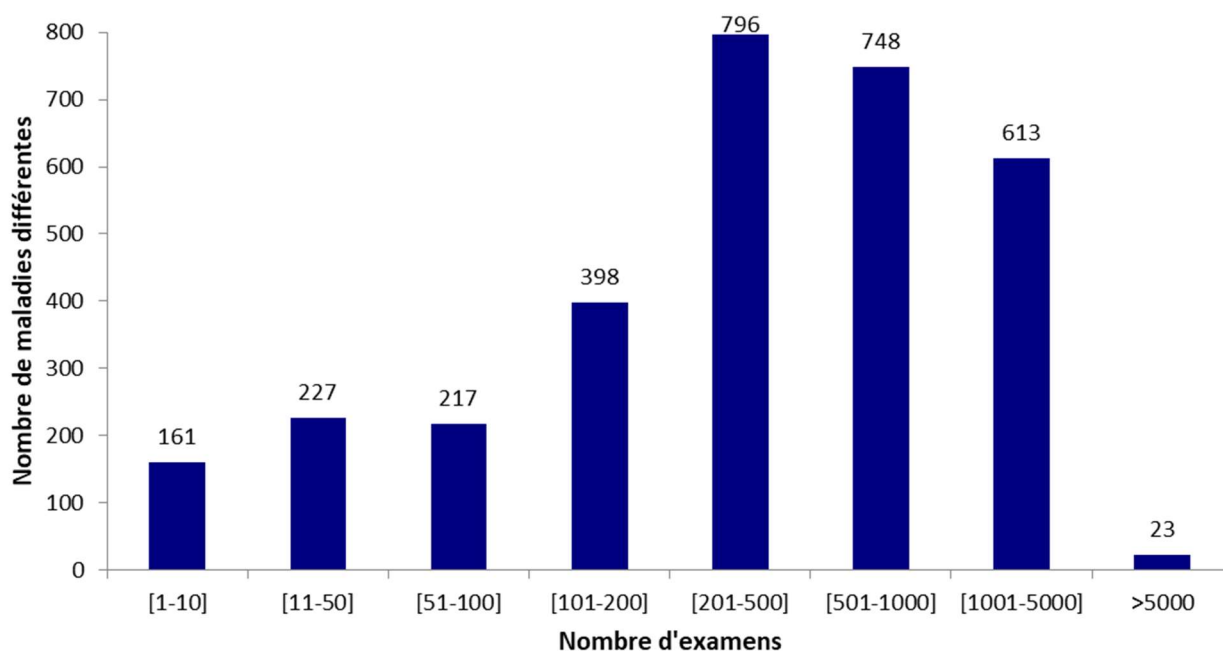
n° ORPHA	Maladies	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires qui recherche l'indication	
			tout type de test	panel
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	125 304	73	0
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	45 298	53	6
ORPHA586	Mucoviscidose	11 707	33	2
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	14 924	30	5
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	4 236	26	1
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	51 304	25	0
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	2 978	22	1
ORPHA778	Syndrome de Rett	4 536	21	13
ORPHA144	Syndrome de Lynch	9 567	21	18
ORPHA555	Maladie coeliaque	4 199	21	1
ORPHA117	Maladie de Behçet	11 682	20	1
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	4 351	19	14
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	24 410	18	15
ORPHA243377	Diabète de type 1	1 191	17	0
ORPHA273	Dystrophie myotonique de type 1	2 304	17	0
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	9 527	17	0
ORPHA179	Choriorétinopathie type birdshot	820	16	0
ORPHA777	Déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X	3 344	16	13
ORPHA33069	Syndrome de Dravet	3 810	16	14
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	4 454	16	15
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	5 926	15	2
ORPHA109	Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	7 088	15	15
ORPHA3451	Syndrome de West	4 692	15	14
ORPHA70595	Syndrome d'ataxie neuropathique sensorielle-dysarthrie-ophthalmoplégie	3 017	15	14
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	3 783	15	14
ORPHA676	Pancréatite chronique héréditaire	1 507	15	4

## Tableau POSTNATAL18. Classement des 50 maladies faisant l'objet du plus grand nombre d'examens en 2017

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

n° ORPHA	Maladies	2015	2016	2017
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	92 561	122 361	125 304
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	41 794	43 596	45 298
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	52 449	54 638	51 304
ORPHA145 et ORPHA213524	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer de l'ovaire isolé ou de l'ovaire et du sein	20 774	29 234	33 655
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	11 705	14 342	14 924
ORPHA586	Mucoviscidose	10 490	10 940	11 707
ORPHA117	Maladie de Behçet	7 011	3 465	11 682
ORPHA227535	Cancer du sein héréditaire		2 376	11 465
ORPHA144	Syndrome de Lynch	3 480	5 560	9 567
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	2 446	10 222	9 527
ORPHA98715	Uvéite	89	1 102	8 380
ORPHA109	Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba		3 046	7 088
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	4 295	6 327	6 781
ORPHA201	Syndrome de Cowden	238	2 247	6 682
ORPHA587	Syndrome de Muir-Torre		2 177	6 641
ORPHA247798	Polypose adénomateuse familiale atténuée liée à MUTYH	513	2 633	6 422
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	5 061	6 527	5 926
ORPHA2869	Syndrome de Peutz-Jeghers	306	1 823	5 876
ORPHA79076	Polypose juvénile infantile		1 785	5 518
ORPHA247806	Polypose adénomateuse familiale atténuée liée à APC	279	2 192	5 235
ORPHA99818	Syndrome de Turcot avec polypose	196	1 984	5 217
ORPHA892	Maladie de von Hippel-Lindau	585	2 665	5 086
ORPHA454840	Polypose adénomateuse familiale atténuée associée à NTHL1		488	4 992
ORPHA26106	Cancer gastrique diffus héréditaire	690	741	4 782
ORPHA3451	Syndrome de West	134	3 507	4 692
ORPHA217377	Syndrome de microduplication Xp11.22-p11.23 (Trisomie Xp11.22-p11.23)		2 446	4 582
ORPHA29072	Phéochromocytome-paragangliome héréditaire	2 577	2 769	4 566
ORPHA778	Syndrome de Rett	874	3 263	4 536
ORPHA100	Ataxie-télangiectasie	56	775	4 480
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	1 050	3 331	4 454
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	746	3 316	4 351
ORPHA155	Cardiomyopathie hypertrophique familiale isolée	3 033	2 639	4 329
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	3 787	4 536	4 236
ORPHA447877	Polypose adénomateuse associée aux ADN polymérase		1 172	4 219
ORPHA79665	Syndrome de Gardner	196	1 984	4 203
ORPHA555	Maladie cœliaque	2 015	3 759	4 199
ORPHA99361	Cancer médullaire de la thyroïde familial	23	2 069	4 079
ORPHA157794	Polypose mixte héréditaire		1 785	4 068
ORPHA329971	Polypose juvénile généralisée/Polypose juvénile colorectale		1 785	4 068
ORPHA652	Néoplasie endocrinienne multiple type 1	1 138	1 639	3 926
ORPHA247709	Néoplasie endocrinienne multiple type 2B		2 069	3 880
ORPHA209370	Encéphalopathie néonatale sévère avec microcéphalie		2 786	3 879
ORPHA306	Epilepsie infantile familiale bénigne	19	2 773	3 869
ORPHA33069	Syndrome de Dravet	887	3 119	3 810
ORPHA31709	Syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose	16	2 607	3 800
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	54	2 770	3 783
ORPHA247698	Néoplasie endocrinienne multiple type 2A	33	2 069	3 778
ORPHA199343	Syndrome EAST		2 824	3 756
ORPHA178469	Déficiência intellectuelle non syndromique autosomique dominante	179	2 884	3 683



**Figure POSTNATAL4. Répartition des maladies par nombre d'examens réalisés en 2017**

**Tableau POSTNATAL19. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale entre 2013 et 2017**

	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Nombre de laboratoires</b>					
<i>qui n'étudient que l'hémochromatose type 1 et la thrombophilie non rare</i>	11	8	8	10	9
<i>qui n'étudient que la thrombophilie non rare</i>	18	20	23	21	21
<b>Nombre de laboratoires</b>					
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France</i>	95	99	91	86	89
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France</i>	96	97	97	93	98
<b>Nombre de maladies</b>					
<i>qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France</i>	803	840	956	976	983
<i>qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France</i>	246	282	298	614	658

**Tableau POSTNATAL20. Evolution de l'activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose entre 2013 et 2017**

	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de laboratoires ayant eu une activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose	8	10	8	8	7
Nombre de nouveaux nés analysés	3 145	2 890	2 589	3 260	3 964
Nombre de cas positifs rendus (2 mutations)	73	137	109	80	80



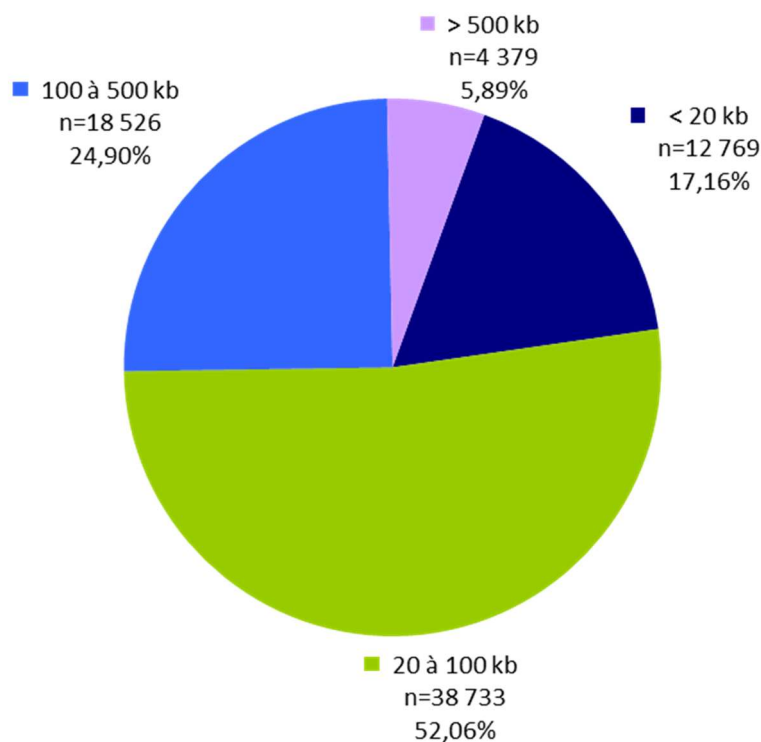
**Tableau POSTNATAL21. Evolution du pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés entre 2013 et 2017**

Nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés*	Laboratoires									
	2013		2014		2015**		2016		2017	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1 à 2	53	29,6	46	26,3	46	26,1	46	25,6	41	22,3
3 à 10	58	32,4	59	33,7	59	33,5	50	27,8	55	29,9
11 à 20	26	14,5	27	15,4	20	11,4	15	8,3	13	7,1
21 à 35	22	12,3	22	12,6	20	11,4	17	9,4	14	7,6
36 à 100	19	10,6	19	10,9	27	15,3	23	12,8	28	15,2
> 100	1	0,6	2	1,1	4	2,3	29	16,1	33	17,9
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>	<b>175</b>	<b>100,0</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>	<b>180</b>	<b>100,0</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>

\* Diagnostics répertoriés dans la classification Orphanet.

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

**Figure POSTNATAL5. Evolution de la répartition des examens (avec utilisation des panels) en fonction de la quantité d'acide nucléique analysée en kilobases (Kb) en 2017**



## Activité de génétique moléculaire appliquée à la pharmacogénétique

La pharmacogénétique est l'étude du lien entre certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu et la réponse de l'organisme à un ou plusieurs médicaments. La prescription des tests de pharmacogénétique dépend donc étroitement de la prescription de certains médicaments et de l'évolution des traitements. En 2017, 22 235 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique. Ce nombre augmente régulièrement depuis 2015. Cinquante-quatre laboratoires ont déclaré avoir réalisé ces examens. (Tableau POSTNATAL22)

Le nombre d'examens de pharmacogénétique réalisés a augmenté de 12,0%. (Tableau POSTNATAL22). Il faut néanmoins regarder avec précaution la donnée relative au nombre d'examens 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 2017 avec 7 504 examens soit 28,4% de l'ensemble des examens de pharmacogénétique (Tableaux POSTNATAL23 et 24).

Le nombre d'examens réalisés pour l'indication « réponse au traitement antiviral dans l'hépatite C » voit son nombre d'examens chuter de près de 99% entre 2013 et 2017. Cette diminution (il n'a été réalisé en 2017 que 51 fois) est directement en relation avec la diminution de la prescription du médicament lié à cet examen de pharmacogénétique. Il devrait disparaître complètement avec l'apparition des 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.

La majorité des autres médicaments associés à un examen de pharmacogénétique correspond à des anticancéreux.

**Tableau POSTNATAL22. Evolution de l'activité de pharmacogénétique entre 2013 et 2017\***

Activité de pharmacogénétique	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre d'individus testés				18 777	20 147	22 535
Nombre d'examens réalisés	20 425	25 303	19 596	19 909	23 627	26 458
Nombre de laboratoires avec activité de pharmacogénétique	44	47	53	47	51	54
Nombre de laboratoires ayant uniquement pratiqué une activité de pharmacogénétique	5	5	5	5	5	7

\* 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 2017**

ORPHA	Indications de l'examen*	Nombre de laboratoires	Nombre d'examens
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	22	7 504
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	17	5 498
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	21	3 197
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	4	2 282
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	12	2 201
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	19	2 122
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	12	1 557
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	7	1 449
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	6	858
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	6	855
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	3	378
AutrePharma2	Gaucher mis sous éliglustat	1	360
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	7	228
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	7	201
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	7	167
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamines K	5	96
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	2	78
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	7	51
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	3	50
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	2	29
ORPHA240869	Toxicité de l'éfavirenz	2	18
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémiantes oraux	2	18
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	3	15
ORPHA413696	Toxicité des statines	4	10

\* Indications répertoriées dans la classification Orphanet.

**Tableau POSTNATAL24. Evolution du nombre d'examens de pharmacogénétique entre 2013 et 2017\*\***

ORPHA	Indication de l'examen*	2013	2014	2015	2016	2017
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	6 417	6 707	7 464	8 041	7 504
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	3 643	3 387	3 321	4 481	5 498
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	3 084	2 091	2 817	3 325	3 197
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	48	4	207	537	2 282
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	1 351	1 720	2 063	1 948	2 201
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	2 283	1 784	1 814	1 897	2 122
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	586	43	2 042	1 671	1 557
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	1 373	614	871	1 262	1 449
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	124	84	438	817	858
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	24	29	424	762	855
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	48	1	138	142	378
AutrePharma2	Gaucher mis sous Eliglustat				395	360
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	336	1	240	244	228
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	519	678	377	249	201
ORPHA413690	Toxicité et adaptation posologique du méthotrexate	94	44	95	151	167
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	115	37	216	173	96
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine			133	117	78
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	4 287	2 215	898	288	51
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	228	11	71	47	50
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	12	22	18	18	29
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	83	80	16	7	18
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémiantes oraux	190	1	37	9	18
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	40	19	24	23	15
ORPHA413696	Toxicité des statines	42	3	40	4	10
ORPHA357194	Choix d'une option thérapeutique pour le cancer colorectal				6	
ORPHA464458	Intoxication au paracétamol			4		

\* Indications répertoriées dans la classification Orphanet.

\*\* 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.