

Rapport annuel d'activité de génétique postnatale

Sommaire

INTRODUCTION	2
ACTIVITÉ DE CYTOGÉNÉTIQUE	5
ACTIVITÉ DE RECHERCHE D'UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE PAR ANALYSE MOLÉCULAIRE ...	9
ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE.....	12

INTRODUCTION

CONTEXTE

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

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

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

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

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

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

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les données de génétique postnatale correspondent à l'activité 2020 des laboratoires. Elles ont été recueillies de manière spécifique en coopération avec les équipes Inserm Orphanet.

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

Quatre laboratoires n'ont pas transmis leur rapport d'activité avant la fin de la campagne de recueil. Au final, 222 laboratoires ont rendu leur rapport annuel d'activité et parmi eux, quatre laboratoires n'ont pas eu d'activité au cours de l'année 2019, trois laboratoires ont fusionné avec un autre laboratoire, un laboratoire a cessé son activité. Au final, 214 laboratoires ont transmis des données d'activité exploitables dans le cadre de ce rapport.

LABORATOIRES DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE

Parmi les 214 laboratoires ayant rempli un rapport d'activité auprès de l'Agence de la biomédecine, 60 ont au moins une activité de cytogénétique, y compris de cytogénétique moléculaire, et 180 au moins une activité de génétique moléculaire. Vingt-six laboratoires réalisent des examens dans les deux activités. Un peu plus d'un tiers des laboratoires autorisés pour la génétique moléculaire le sont uniquement pour une activité limitée (34%). Dans cette dernière situation, l'activité peut être limitée à un ou plusieurs examens de réalisation et

d'interprétation généralement plus simples et qui nécessitent une expertise spécifique (exemple en hématologie, pharmacologie) (tableaux POSTNATAL1).

Les deux cartes de la figure POSTNATAL1 montrent la répartition géographique des laboratoires sur le territoire français. La répartition des laboratoires 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 étant susceptibles d'être expédiés, 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. Les évolutions du rapport d'activité permettront à l'avenir de connaître l'origine géographique des prescripteurs et ainsi de mieux appréhender l'accès aux consultations de génétique.

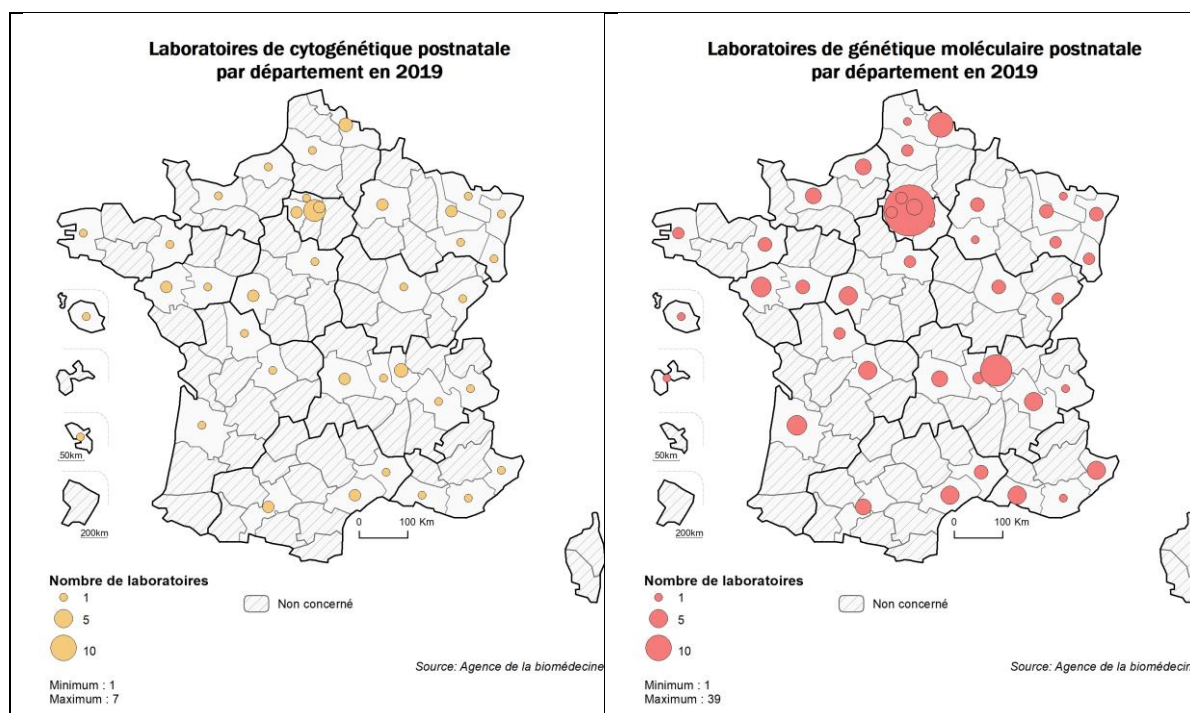
Tableau POSTNATAL1. Laboratoires ayant déclaré une activité de génétique postnatale entre 2016 et 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de laboratoires avec une activité de cytogénétique ⁽¹⁾	67	66	66	61	60
Nombre de laboratoires avec une activité de génétique moléculaire	186	191	191	189	188
• avec une activité à autorisation non limitée	121	125	122	123	124
• avec une activité à autorisation limitée	65	66	69	66	64
Nombre total de laboratoires⁽²⁾	224	226	223	215	214

(1) Y compris les laboratoires avec une activité exclusive de cytogénétique moléculaire.

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

Figure POSTNATAL1. Répartition géographique des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité en 2020



RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE

En 2020, 491 403 personnes ont bénéficié d'un examen génétique constitutionnelle (tableau POSTNATAL2). En 2019, ce chiffre était de 531 520 ce qui représente une diminution de 8,2 %.

La diminution d'activité est principalement liée à une chute de près de 14% pour les caryotypes et l'ACPA. Cette diminution d'activité doit tenir compte de l'impact de la crise sanitaire sur l'accès contraint aux

consultations de génétique, à l'origine d'une moindre prescription durant cette période. La génétique postnatale n'a pas fait l'objet de continuité des soins contrairement à l'activité de génétique prénatale dont le caractère urgent, reflétant la contrainte liée à l'évolution de la grossesse, a été pris en compte pour l'organisation des laboratoires.

L'impact de la crise sanitaire sur la génétique moléculaire n'est pas visible, car la période sans nouveaux prélèvements a permis aux laboratoires d'interpréter et de communiquer des résultats aux prescripteurs pour des dossiers qui accusaient des retards en raison d'interprétations complexes et longues.

Chaque activité est détaillée dans le chapitre qui lui est dédié.

Tableau POSTNATAL2. Résumé de l'activité de génétique postnatale entre 2016 et 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre total d'individus testés	-	-	457414	531520	491403
Cytogénétique					
Nombre d'individus testés	65343	67761	68229	69040	60608
Nombre total d'examens	74764	78308	80126	81713	74043
• par caryotype	62365	64255	64883	66422	58458
• par FISH	12399	14053	15243	15291	15585
Génétique moléculaire					
Maladies génétiques					
• Nombre d'individus testés	347577	388266	366233	419473	414972
• Nombre de maladies différentes recherchées ^(1,2,3)	3013	3124	3327	3225	3731
• Nombre de gènes différents recherchés ^(2,3)	3650	4126	4237	4182	4304
Pharmacogénétique					
• Nombre d'individus testés	20147	22535	33619	38091	21548
• Nombre d'indications recherchées	25	25	26	31	31
Analyse chromosomique par ACPA					
Nombre de dossiers rendus	17831	18022	19329	21390	18800

(1) Maladies répertoriées dans la classification Orphanet.

(2) Hors plateforme PFMG.

(3) Pour les examens réalisés en WES/WGS, les laboratoires ne renseignent pas toujours l'exhaustivité ni des gènes lus, ni des maladies recherchées.

ACTIVITÉ DE CYTOGÉNÉTIQUE

CARYOTYPE ET FISH

Après quatre années consécutives d'augmentation, l'activité de cytogénétique postnatale diminue de manière importante en 2020. On observe une diminution d'un peu plus de 12 % du nombre d'individus qui ont bénéficié d'un caryotype ou d'une FISH (tableau POSTNATAL2).

Cette diminution des examens de cytogénétique est très probablement liée à la crise sanitaire, et plus particulièrement au confinement de mars-avril 2020. En effet, contrairement à l'activité de diagnostic prénatal qui a fait l'objet d'une continuité d'activité, les consultations de génétique postnatale à l'origine des prescriptions ont été fortement pénalisées.

Avec 58 484 examens en 2019, les caryotypes restent très pratiqués en génétique postnatale (tableau POSTNATAL3) mais leur nombre chute de 13,6% en comparaison de 2019. Les analyses d'hybridations in situ en fluorescence (FISH), souvent réalisées en complément d'un caryotype, ne sont pas autant touchées par cette diminution (-1,9%). Les FISH réalisées dans le cadre de la validation de résultats de puces ne sont pas comptabilisées ici.

Les grands groupes d'indications et leur évolution sont présentés dans les tableaux POSTNATAL3 et POSTNATAL4 et la figure POSTNATAL2.

Les examens de cytogénétique postnatale les plus souvent prescrits portent sur l'indication « troubles de la reproduction » (41 583 caryotypes et 8 089 FISH).

L'indication « don de gamètes » est liée à l'activité des centres d'assistance médicale à la procréation. C'est pourquoi elle a été particulièrement affectée avec -46% de caryotypes réalisés en 2020 comparativement à 2019. A noter que le faible taux d'anomalies diagnostiquées pour cette indication est cohérent car il ne s'agit pas ici de patients mais de donneurs potentiels dont le profil se rapproche de celui de la population générale. L'indication « Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement » montre une amélioration du pourcentage d'anomalies déséquilibrées diagnostiquées depuis 2016. Des discussions avec les professionnels seront engagées afin d'identifier les facteurs qui conduisent à cette amélioration.

Tableau POSTNATAL3. Activité de cytogénétique postnatale en 2020

Indications	Techniques	Nombre d'examens			
		Examens réalisés	Résultats normaux	Anomalies équilibrées	Anomalies déséquilibrées
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	9125	7708	125	1292
	FISH	4414	3314	82	1018
Troubles de la reproduction	Caryotype	41583	40385	564	634
	FISH	8089	7257	412	420
Maladies cassantes	Caryotype	255	234	0	21
	FISH	0	0	0	0
Études familiales	Caryotype	4818	4191	488	139
	FISH	2599	1885	270	444
Don de gamètes	Caryotype	1330	1313	8	9
	FISH	44	36	5	3
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype	140	109	18	13
	FISH	40	28	9	3
Autre	Caryotype	1207	1093	31	83
	FISH	399	312	20	67
Total	Caryotype	58458	55033	1234	2191
	FISH	15585	12832	798	1955

Tableau POSTNATAL4. Evolution de l'activité de cytogénétique postnatale selon l'indication du prélèvement entre 2016 et 2020

Indications	Techniques	Nombre d'examens				
		2016	2017	2018	2019	2020
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	11993	11175	10788	11218	9125
	FISH	4914	4617	5007	5270	4414
Troubles de la reproduction	Caryotype	40740	43854	44837	46439	41583
	FISH	4328	6158	6965	6537	8089
Maladies cassantes	Caryotype	316	304	284	322	255
	FISH	8	5	3	4	0
Études familiales	Caryotype	5760	5365	5608	5055	4818
	FISH	2488	2647	2777	2845	2599
Don de gamètes	Caryotype	1546	1602	1922	1944	1330
	FISH	33	68	80	100	44
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype	101	112	112	175	140
	FISH	28	44	54	57	40
Autre	Caryotype	1909	1843	1332	1269	1207
	FISH	600	514	357	478	399
Total	Caryotype	62365	64255	64883	66422	58458
	FISH	12399	14053	15243	15291	15585

Figure POSTNATAL2. Fréquence des anomalies identifiées par caryotype selon l'indication et le type d'anomalie en 2020

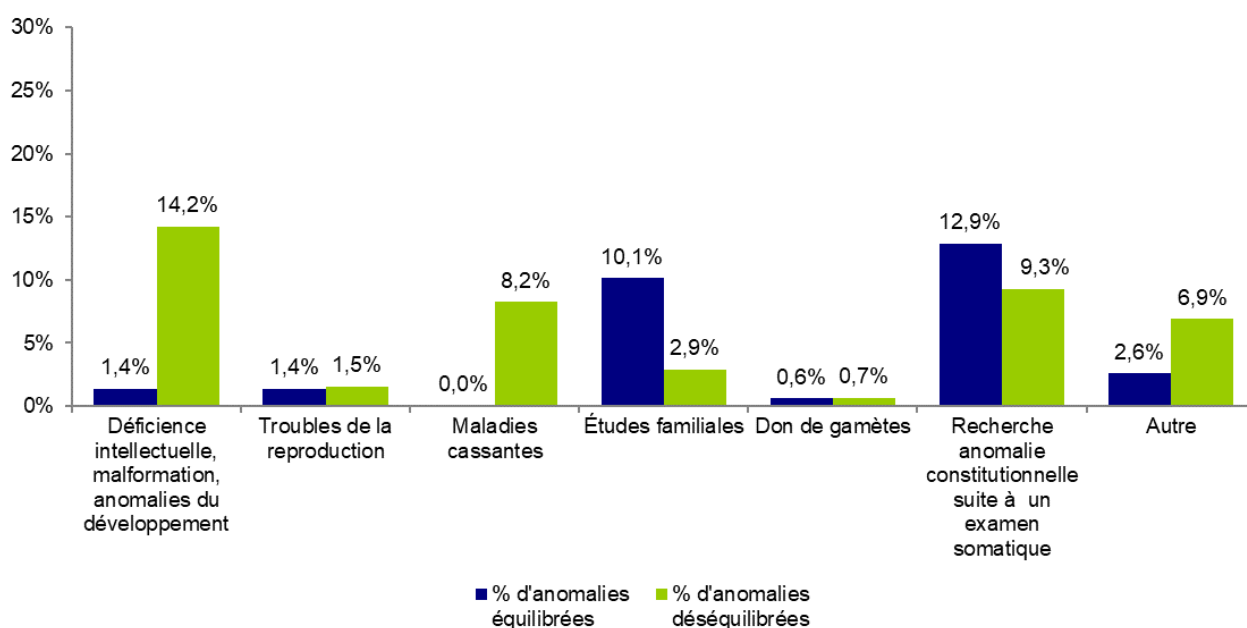


Tableau POSTNATAL5. Evolution de la fréquence des anomalies identifiées par caryotype entre 2016 et 2020

Indications	% d'anomalies équilibrées					% d'anomalies déséquilibrées				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Déficiência intellectuelle, malformation, anomalies du développement	1,0	1,1	1,1	1,1	1,4	10,7	12,5	13,6	13,2	14,2
Troubles de la reproduction	1,6	1,6	1,4	1,5	1,4	1,6	1,8	2,1	1,6	1,5
Maladies cassantes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,9	8,6	6,0	13,4	8,2
Études familiales	11,6	10,9	10,7	11,5	10,1	2,1	2,1	2,3	2,2	2,9
Don de gamètes	1,2	0,6	0,5	0,7	0,6	0,4	0,5	0,4	0,5	0,7
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	25,7	15,2	26,8	11,4	12,9	11,9	17,0	14,3	10,9	9,3
Autre	4,7	3,6	3,1	2,9	2,6	9,9	9,3	6,5	5,8	6,9

SUIVI DU 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 trisomie 21 diagnostiqués en génétique postnatale lorsqu'il n'y a pas eu de diagnostic durant la période prénatale (tableaux POSTNATAL 6 à 8). Cette donnée s'inscrit dans le dispositif global de suivi du dépistage de la trisomie 21 et fait l'objet d'une analyse dans ce contexte (cf. <https://rams.agence-biomedecine.fr/diagnostic-prenatal>).

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

Le parcours prénatal des femmes reste difficile à suivre pour les laboratoires et le taux de parcours inconnu est très important.

En 2020, dans de telles situations, 389 enfants ont été diagnostiqués porteurs d'une trisomie 21 en postnatal. Une diminution de ce chiffre semble se dégager lorsqu'on suit l'évolution depuis 2017.

Parmi ces naissances, le parcours prénatal des femmes est inconnu pour près de 29% d'entre elles. Parmi celles dont le parcours est connu, 24,5 % des femmes n'avaient pas réalisé de dépistage par marqueurs sériques maternels. Le parcours prénatal révèle que 46% des femmes (179 sur les 389) avaient une classe de risque de marqueurs sériques maternels connue, dont 56 avaient un risque inférieur à 1/1000 (faux négatif) soit 31,6%.

En 2019, le dispositif de dépistage prénatal de la trisomie 21 a évolué en introduisant l'ADNcT21 selon les modalités précisées par l'arrêté fixant les règles de bonnes pratiques. Les informations relatives aux résultats du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (ADNcT21) recueillies montrent qu'aucun enfant n'est né avec une trisomie 21 alors que le dépistage génétique non invasif avait donné un résultat négatif.

Tableau POSTNATAL6. Suivi du nombre de T21 diagnostiquées par caryotype postnatal⁽¹⁾ entre 2016 et 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal	488	500	454	413	389

(1) Enfants nés vivants sans diagnostic prénatal.

Tableau POSTNATAL7. Parcours prénatal pour les marqueurs sériques maternels⁽¹⁾ des T21 diagnostiqués par caryotype postnatal⁽²⁾ en 2020

	Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal
Dépistage prénatal réalisé	179
Dépistage prénatal non réalisé	96
Dépistage prénatal inconnu	114
Total	389

(1) Enfants nés vivants sans diagnostic prénatal.

Tableau POSTNATAL8. Résultat du dépistage prénatal de la T21 des enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal⁽¹⁾ en 2020

	MSM seul	MSM et ADNicT21	ADNicT21 seul	Examen de dépistage inconnu	Total	
					N	%
A risque de T21	39	60	13	6	118	65,9
Non à risque de T21	56	0	0	0	56	31,3
Risque inconnu	1	0	4	0	5	2,8

(1) Enfants nés vivants sans diagnostic prénatal.

ACTIVITÉ DE RECHERCHE D'UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE PAR ANALYSE MOLÉCULAIRE

CONTEXTE

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

L'organisation des différents laboratoires ou plateformes étant très variable, l'indicateur choisi est le nombre de dossiers rendus et non pas le nombre d'analyses réalisées. Cette donnée correspond à un résultat diagnostique rendu au prescripteur après analyse des puces à ADN et validation de l'anomalie génétique identifiée par une autre technique, en général FISH ou qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*).

ANALYSE CHROMOSOMIQUE PAR ACPA

Le rapport d'activité recense 18 800 dossiers d'analyses par puces à ADN rendus au prescripteur en 2020. Si une augmentation régulière était observée jusqu'en 2019, on observe une diminution de 13,8% entre 2019 et 2020.

Cette activité est principalement réalisée par des laboratoires de cytogénétique et la diminution est la même que celle observée pour les caryotypes. La cause de cette diminution étant la crise sanitaire, il est cohérent qu'elle soit du même ordre pour les caryotypes que pour les ACPA.

Près de 98% de ces examens portent sur des analyses pangénomiques et non des analyses ciblées (figure POSTNATAL3, tableau POSTNATAL9, tableau POSTNATAL10). Le taux de dossiers positifs rendus au prescripteur pour les examens pangénomiques est de 18,5% avec 3 580 dossiers en 2020, soit une augmentation du taux de dossiers positifs de 1,1 points par rapport à 2019 (tableau POSTNATAL10).

L'évolution de l'activité par indication (tableau POSTNATAL12) montre que l'indication « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » reste l'indication majoritaire avec 26,8 % des prescriptions.

Figure POSTNATAL3. Evolution du nombre de dossiers d'analyses par ACPA rendus entre 2016 et 2020

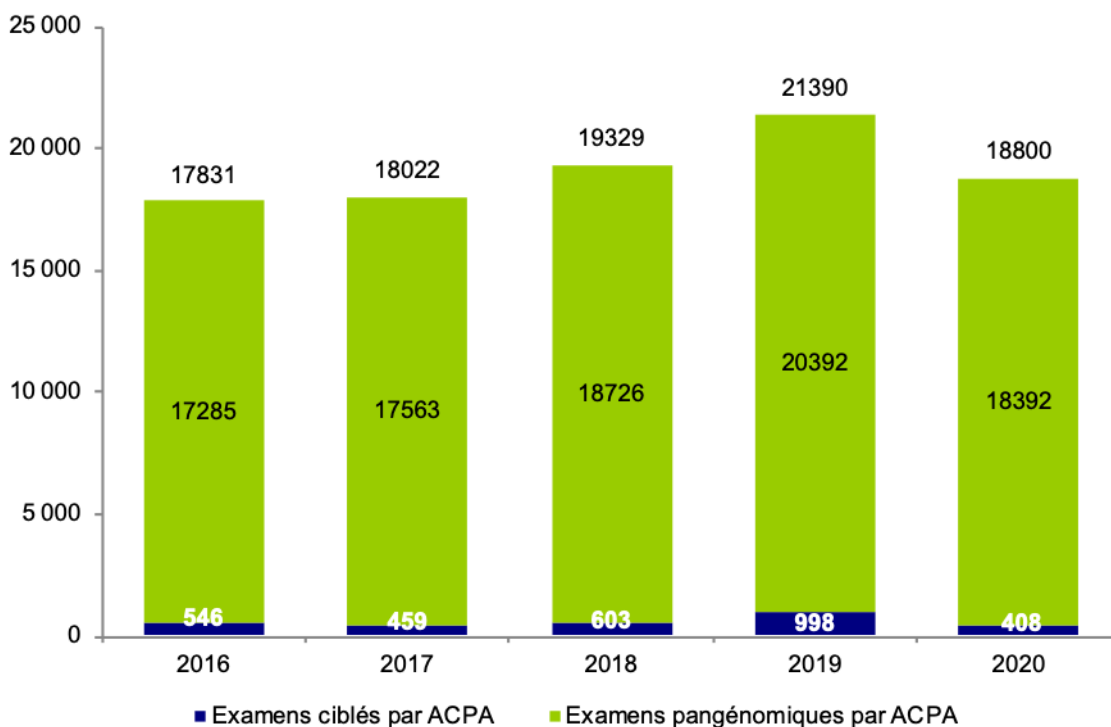


Tableau POSTNATAL9. Evolution des examens ciblés par ACPA entre 2016 et 2020

	Examens ciblés par ACPA				
	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de laboratoires avec une activité	10	12	9	11	11
Nombre de dossiers rendus	546	459	603	998	408
Nombre de dossiers positifs rendus ⁽¹⁾	206	128	218	280	104
% de dossiers positifs rendus	37,7	27,9	36,2	28,1	25,5

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

Tableau POSTNATAL10. Evolution de l'activité des examens pangénomiques par ACPA entre 2016 et 2020

	Examens pangénomiques par ACPA				
	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de laboratoires avec une activité	44	44	45	47	46
Nombre de dossiers rendus	17285	17563	18726	20392	18392
Nombre de dossiers positifs rendus ⁽¹⁾	3416	3244	3159	3580	3395
% de dossiers positifs rendus	19,8	18,5	16,9	17,6	18,5

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

Tableau POSTNATAL11. Examens pangénomiques par ACPA selon l'indication réalisés en 2020

	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers positifs rendus	% de dossiers positifs rendus
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	4924	1104	22,4
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	2914	549	18,8
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	3115	380	12,2
Malformations sans retard psychomoteur	2902	457	15,7
Études familiales	1539	319	20,7
Fœtopathologie	1344	237	17,6
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	275	167	60,7
Autres	1379	182	13,2
Total	18392	3395	18,5

Tableau POSTNATAL12. Evolution du nombre d'examens pangénomiques par ACPA selon l'indication entre 2016 et 2020

Indications ⁽¹⁾	Nombre de dossiers rendus				
	2016	2017	2018	2019	2020
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5744	5801	6288	5911	4924
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	3280	3282	3268	3666	2914
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	2586	3031	3280	3596	3115
Malformations sans retard psychomoteur	2104	2159	2589	2857	2902
Études familiales	970	646	810	1501	1539
Fœtopathologie	757	697	669	1245	1344
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	300	306	264	280	275
Autres	1544	1641	1558	1336	1379
Total	17285	17563	18726	20392	18392

AUTRES RECHERCHES D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES PAR ANALYSE MOLÉCULAIRE

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 la 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. L'utilisation de ce type d'examens diminue notablement (tableau POSTNATAL13).

On observe une diminution importante de l'utilisation de ces techniques probablement lié au fait que le NGS permet d'identifier les pertes et gains d'exons.

Tableau POSTNATAL13. Evolution des autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire entre 2016 à 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF, autre)	11749	11894	8675	6013	3081

ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

CONTEXTE

L'identification des maladies est réalisée d'après la classification de l'encyclopédie Orphanet. Le code 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 guidée par une succession d'évolutions technologiques avec l'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS). En pratique, pour de très nombreuses maladies pouvant impliquer plusieurs gènes ou pour les pathologies qui partagent 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. 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.

En plus des panels, certains laboratoires proposent le séquençage d'exome, voire, dans le cadre du plan France Médecine Génomique, le séquençage du génome. L'examen de l'exome est l'analyse de l'ensemble (ou presque) des exons de tous (ou presque) les gènes d'un individu. Le séquençage du génome est le séquençage de l'ensemble (ou presque) du patrimoine génétique de la personne.

L'Agence de la biomédecine fait donc régulièrement évoluer le rapport d'activité afin de rendre le plus compte de la réalité de la pratique.

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.

DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES

En 2020, 414 972 personnes ont eu un examen de génétique moléculaire, qu'il s'agisse de cas index (personne symptomatique chez qui est réalisé le diagnostic) ou d'apparentés. Plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même personne. Le nombre total d'examens réalisés en génétique moléculaire a été de 440 537 en 2020.

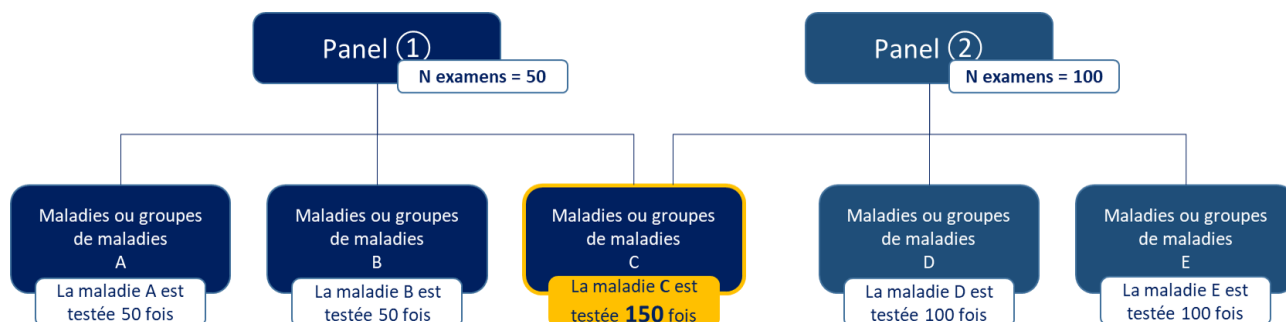
L'évolution du nombre d'individus testés montre que l'activité de 2020 est comparable à celle de 2019 alors qu'elle était en constante augmentation depuis au moins 2016.

L'activité de génétique moléculaire a été moins affectée par la crise sanitaire que l'activité de cytogénétique. En effet, certains examens nécessitent un temps d'interprétation long et les biologistes ont pu, dans certains cas, mettre à profit la diminution des nouvelles prescriptions pour finaliser les comptes rendus des examens en attente.

Les laboratoires français ont réalisé des examens à des fins diagnostiques pour 3 731 maladies différentes (selon la classification Orphanet) et 4 304 gènes. Le nombre de gènes différents augmente régulièrement dénotant des panels de plus en plus étendus.

Parmi les laboratoires, 112 déclarent travailler en lien avec au moins une filière de santé maladies rares du plan national maladies rares (Tableau POSTNATAL16). Un même laboratoire peut travailler avec plusieurs filières.

Figure POSTNATAL4. Explication des calculs du nombre d'examens et du nombre de fois où une maladie¹ est testée



(1) Maladies répertoriées dans la classification Orphanet, hors PFMG et hors WES/WGS.

L'illustration POSTNATAL4 schématise la manière dont sont comptés et présentés les examens. Le nombre total d'examens réalisés est égal à la somme du nombre d'examens réalisés pour chaque panel. Dans l'exemple ci-dessus, le nombre total d'examens égale Panel 1 + Panel 2 = 50 + 100. Au total 150 examens ont été réalisés. L'analyse par maladie (ou groupe de maladies) est basée sur le n° ORPHA. Le nombre de fois où une maladie (ou groupe de maladies) a été testée est égal à la somme du nombre d'examens pour des panels dans lesquels elle est représentée. Dans l'exemple ci-dessus : la maladie C est testée dans les panels 1 et 2, elle aura été testée 150 fois. La maladie A est testée uniquement dans le panel 1, elle aura été testée 50 fois.

Ainsi le nombre total d'examens réalisés (440 537) n'est pas égal à la somme du nombre de fois où des maladies ont été testées (3 669 560). C'est la force des panels que de pouvoir tester plusieurs gènes et donc de rechercher plusieurs pathologies en un seul examen. L'utilité de cette démarche réside en l'augmentation des chances de poser un diagnostic à partir de signes cliniques parfois non spécifiques.

A noter que les examens pour l'hémochromatose de type 1 et la thrombophilie non rare restent très prescrits et réalisés (tableau POSTNATAL16). 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 d'examen augmente régulièrement.

La liste des 50 examens les plus réalisés en France (tableau POSTNATAL16) montre la présence de plusieurs maladies pour lesquelles les gènes impliqués sont des gènes de susceptibilité. L'ensemble des examens par code ORPHA est disponible dans le tableau POSTNATAL17 et par gènes dans le tableau POSTNATAL18.

On peut noter qu'en 2020, 80193 individus ont eu un examen génétique portant sur le *HLA* dans le cadre de susceptibilité à des maladies. 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 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 : 82 laboratoires sont seuls à proposer le diagnostic d'une maladie pour toute la France et 1078 maladies (29 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire (tableau POSTNATAL19). Une attention particulière doit être portée à la nécessité de garantir une qualité d'expertise pour l'interprétation des examens. Celle-ci passe encore par le maintien de l'exercice en réseau des laboratoires qui individuellement ne pourront pas développer l'expertise nécessaire à l'interprétation des résultats obtenus notamment sur l'ensemble d'un génome.

Les laboratoires français réalisent entre 1 et plus de 1000 diagnostics de maladies différentes. Néanmoins, 21,5% des laboratoires ne proposent qu'un ou deux diagnostics de maladies différentes (tableau POSTNATAL21).

Par ailleurs, 629 prélèvements ont été envoyés à l'étranger par des laboratoires autorisés pour les examens des caractéristiques génétiques, ce qui est comparable aux années précédentes. 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 total d'examens réalisés en France, la part envoyée à l'étranger reste exceptionnelle (0,14%).

La figure POSTNATAL5 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 la moitié (48%) des maladies sont testées moins de 500 fois.

Le tableau POSTNATAL22 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).

Outre les panels, dans le même objectif de limitation de l'impasse diagnostique, le séquençage d'exome et le séquençage de génome se sont développés. En 2020, 40 laboratoires (9 de plus qu'en 2019) ont fourni 5 872 comptes rendus d'examen de l'exome au prescripteur. Par ailleurs, quatre laboratoires (hors déclaration des laboratoires Sequoia et Auragen du Plan France médecine génomique 2025) ont rendu 49 résultats d'examen de génome entier aux prescripteurs (tableau POSTNATAL26).

Le délai moyen de rendu d'un examen au prescripteur est décrit dans le tableau POSTNATAL24. Les différences de délais peuvent s'expliquer en partie par la nature variable des examens allant de l'utilisation de trousse commerciale testant 2 variants (exemple des facteurs II et V de la coagulation) à des panels de plus de 100 gènes, voire des exomes. Néanmoins une analyse plus fine sera nécessaire et réalisée avec les professionnels de la génétique afin de mieux interpréter les délais de rendu.

Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025, deux laboratoires, plateformes de séquençage très haut débit, ont été autorisés. Des pré-indications ont été définies par la Haute Autorité de Santé. Des premiers prélèvements ont été reçus par les plateformes en fin d'année 2019, ainsi les premiers résultats ont été obtenus en 2020. Ils sont présentés dans le tableau POSTNATAL25.

Avec l'utilisation de plus en plus importante d'examens pangénomiques, l'Agence de la biomédecine a mis en place le recueil d'information relatif aux données incidentes (tableaux POSTNATAL26 et 27). On entend par donnée incidente une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale ayant conduit à la prescription de l'examen et de découverte fortuite. En 2020, 35 variations incidentes ont été déclarées dans le cadre du rapport annuel à l'Agence de la biomédecine. Les techniques qui ont conduit à la mise en évidence de ces variations ont été les panels de gènes, l'ACPA. Aucun examen du génome entier n'a fait l'objet de déclaration de données incidentes en 2020. La nouvelle de la loi relative à la bioéthique, en introduisant la notion de donnée incidente, va permettre de clarifier ces situations. Cette donnée (probablement sous-évaluée) va très probablement évoluer dans les prochaines années en raison de l'évolution des technologies employées afin de limiter l'errance diagnostique et de l'évolution de la loi de bioéthique et de ses textes d'application qui préciseront le cadre pour la communication de résultats incidents. Une attention particulière sera portée par l'Agence de la biomédecine sur le suivi de cette donnée.

Tableau POSTNATAL14. Répartitions du nombre de laboratoires et du nombre d'examens rendus avec une indication selon leur appartenance aux filières de maladies rares en 2020

		Nombre de laboratoires déclarant appartenir à la filière	Nombre d'examens rendus pour une indication associée à la filière
Filières maladies rares			
AnDDI-Rares	anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares	60	13172
FILNEMUS	maladies neuromusculaires	36	17451
DéfiScience	maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle	33	9742
G2M	maladies héréditaires du métabolisme	32	9905
FIRENDO	maladies rares endocriniennes	32	9990
Muco CFTR	mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR	29	9170
ORKiD	maladies rénales rares	22	4370
OSCAR	maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage	21	5966
MHémo	maladies hémorragiques constitutionnelles	19	2856
FILFOIE	maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte	17	2868
FIMARAD	maladies rares en dermatologie	17	2947
BRAIN-TEAM	maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central	17	7645
CARDIOGEN	maladies cardiaques héréditaires	15	10273
SENSGENE	maladies rares sensorielles	14	5529
MCGRE	maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse	13	4549
MARIH	maladies rares immuno-hématologiques	11	2297
FAI²R	maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares	9	2454
RESPIFIL	maladies respiratoires rares	9	975
FAVA-Multi	maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique	7	1049
TETECOUCO	maladies rares de la tête, du cou et des dents	6	633
FIMATHO	malformations abdomino-thoraciques	4	550
FILSLAN	sclérose latérale amyotrophique et maladie du neurone moteur	3	2216
NeuroSphinx	complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares	2	0
Autres réseaux			
GGC	Groupe génétique et cancer	30	30344

**Tableau POSTNATAL15. Activité de génétique moléculaire postnatale
(hors pharmacogénétique et PFMG) entre 2016 et 2020**

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de maladies différentes recherchées ^(1,2)	3013	3124	3327	3225	3731
Nombre de gènes différents recherchés ⁽²⁾	3650	4126	4237	4182	4304
Nombre d'examens rendus au prescripteur	413621	416980	413687	438329	440537
• dont cas index	200951	229887	336092	352068	358765
• dont cas apparentés	48154	52158	55513	49591	53291
Nombre d'examens de cas index positifs rendus au prescripteur	41511	44031	64608	68759	73902

(1) Maladies répertoriées dans la classification Orphanet.

(2) Pour les examens réalisés en WES/WGS, les laboratoires ne renseignent pas l'exhaustivité ni des gènes lus, ni des maladies recherchées.

**Tableau POSTNATAL16. Classement des 50 maladies^(1,2) faisant l'objet du plus grand nombre
d'examens en 2020 et leur suivi depuis 2016**

		2016	2017	2018	2019	2020
n° ORPHA	Indication					
ORPHA64738	NON RARE EN EUROPE : Thrombophilie non rare	122361	125304	115859	113768	124059
ORPHA825	NON RARE EN EUROPE : Spondylarthrite ankylosante	54638	51304	47694	60078	58102
ORPHA139498	NON RARE EN EUROPE : Hémochromatose type 1	43596	45298	48006	36650	39374
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	25047	24410	25499	31992	27599
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	14342	14924	17328	17099	16122
ORPHA586	Mucoviscidose	10940	11707	11922	12744	10908
ORPHA619	NON RARE EN EUROPE : Insuffisance ovarienne précoce	6527	5926	6211	7073	6088
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	6327	6781	9277	8689	7919
ORPHA144	Syndrome de Lynch	5560	9567	7028	8014	10718
ORPHA154	Cardiomyopathie dilatée familiale isolée	4364	3023	5569	4628	5213
ORPHA34587	Glycogénose par déficit en LAMP-2	4315	2873	5845	4331	5952
ORPHA3451	Syndrome de West	3507	4692	8026	5968	7719
ORPHA117	Maladie de Behçet	3465	11682	11483	13010	13225
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	3331	4454	6816	6502	6269
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	3316	4351	8076	5868	6328
ORPHA778	Syndrome de Rett	3263	4536	7737	5773	6158
ORPHA109	Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	3046	7088	7324	5496	7078
ORPHA178469	Déficiência intellectuelle non syndromique autosomique dominante	2884	3683	6856	5671	6473
ORPHA306	Epilepsie infantile familiale bénigne	2773	3869	6386	6228	5223
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	2770	3783	7361	5865	5773
ORPHA155	NON RARE EN EUROPE : Cardiomyopathie hypertrophique familiale isolée	2639	4329	4547	3123	5449
ORPHA247798	Polypose adénomateuse familiale atténuée liée à MUTYH	2633	6422	5214	5959	7792
ORPHA31709	Syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose	2607	3800	6571	6357	5592
ORPHA213524	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer de l'ovaire	2600	9245	14850	22476	18865

		2016	2017	2018	2019	2020
n° ORPHA	Indication					
ORPHA777	Déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X	2598	3344	6434	5377	6371
ORPHA85278	Syndrome de Christianson	2555	3352	6421	4466	5212
ORPHA395	Homocystinurie par déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase	2477	3341	5395	6135	8888
ORPHA227535	Cancer du sein héréditaire	2376	11465	14853	23639	19621
ORPHA163721	Syndrome d'épilepsie rolandique-dyspraxie de la parole	2346	3471	6919	5201	6130
ORPHA289266	Encéphalopathie épileptique à début précoce et déficience intellectuelle liées à une mutation de GRIN2A	2346	3471	7430	6195	7208
ORPHA99014	Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 5	2315	2142	4677	4547	5323

Tableau POSTNATAL17. Liste des examens réalisés par numéro Orpha entre 2016 et 2020 (tel que déclaré par les laboratoires)

Le tableau est téléchargeable au format Excel.

Tableau POSTNATAL18. Liste des gènes qui ont fait l'objet d'un examen en 2020 et nombre de cas index positifs

Le tableau est téléchargeable au format Excel.

Figure POSTNATAL5. Répartition des maladies par nombre d'examens réalisés en 2020

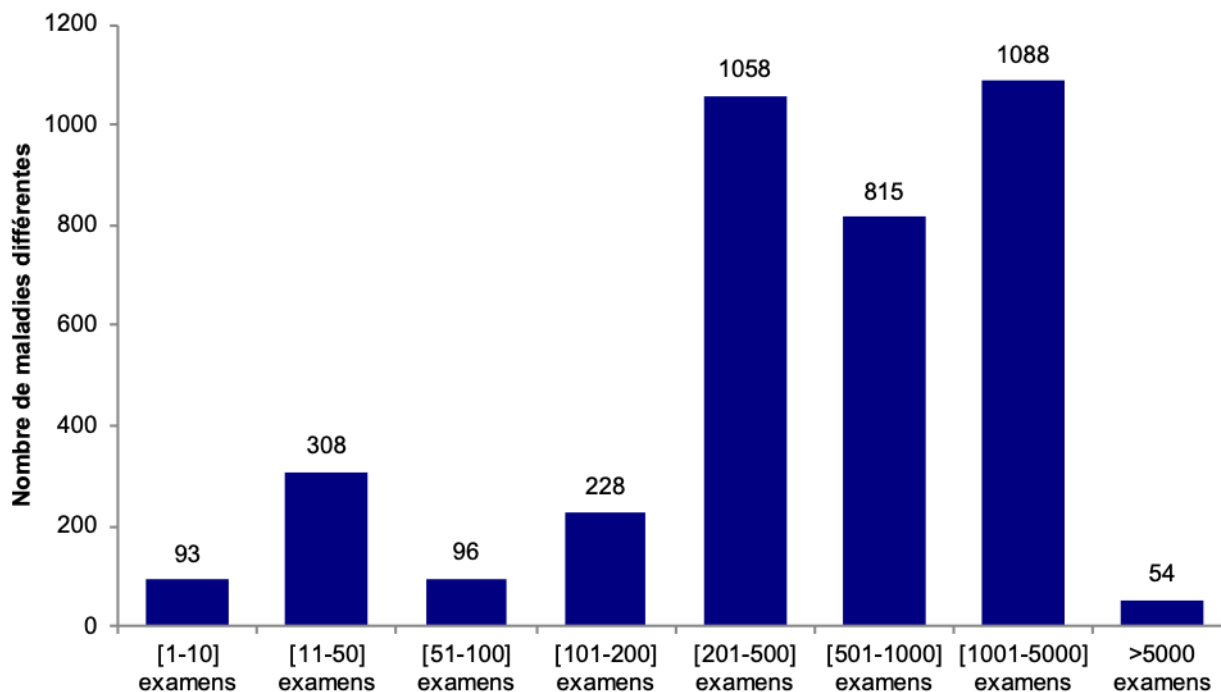


Tableau POSTNATAL19. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale entre 2016 et 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de laboratoires					
• qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France	86	89	90	87	82
• qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France	93	98	101	100	96
Nombre de maladies					
• qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France	969	985	922	929	1078
• qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France	609	618	695	615	725

(1) Maladies répertoriées dans la classification Orphanet, hors PFMG et hors WES/WGS.

Tableau POSTNATAL20. Evolution de l'activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose entre 2016 et 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de laboratoires ayant eu une activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose	8	7	9	8	8
Nombre de nouveaux nés analysés	3260	3964	3483	3361	3223
Nombre de cas positifs rendus (2 mutations)	80	80	99	105	70

Tableau POSTNATAL21. Evolution du pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés entre 2016 et 2020

Nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés ⁽¹⁾	Laboratoires									
	2016		2017		2018		2019		2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1 à 2	48	26,7	46	25,0	43	23,2	42	23,1	39	21,5
3 à 10	48	26,7	50	27,2	49	26,5	53	29,1	53	29,3
11 à 20	18	10,0	18	9,8	18	9,7	11	6,0	11	6,1
21 à 35	17	9,4	14	7,6	14	7,6	13	7,1	14	7,7
36 à 100	21	11,7	25	13,6	22	11,9	29	15,9	28	15,5
> 100	28	15,6	31	16,8	39	21,1	34	18,7	36	19,9
Total	180	100,0	184	100,0	185	100,0	182	100,0	181	100,0

(1) Diagnostics répertoriés dans la classification Orphanet, hors PFMG et hors WES/WGS.

Tableau POSTNATAL22. Evolution de la répartition des examens avec utilisation des panels en fonction de la quantité d'acide nucléique analysée en kilobases entre 2016 et 2020

Quantité d'acide nucléique analysée (kilobase)	Examens rendus au prescripteur									
	2016		2017		2018		2019		2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hors séquençage	-	-	-	-	-	-	-	-	831	0,8
< 20	22758	37,8	12769	17,2	13646	16,4	12242	11,7	10533	10,2
20 à 100	21586	35,8	38733	52,1	43328	52,1	55457	53,1	51163	49,7
100 à 500	13288	22,1	18526	24,9	21493	25,8	27845	26,6	27725	26,9
> 500	2609	4,3	4379	5,9	4680	5,6	8946	8,6	12722	12,4
Total	60241	100,0	74407	100,0	83147	100,0	104490	100,0	102974	100,0

(1) Hors PFMG et hors WES/WGS.

Tableau POSTNATAL23. Examens de séquençage de l'exome (WES) et du génome (WGS) depuis 2019

	2019	2020
Laboratoires qui réalisent le WES	31	40
Nombre total de WES rendus aux prescripteurs	5169	5872
Laboratoires qui réalisent le WGS	3	4
Nombre total de WGS rendus aux prescripteurs	91	49

(1) Hors PFMG.

Tableau POSTNATAL24. Répartition des examens selon le délai moyen de rendu d'un examen au prescripteur en 2020

Délai moyen de rendu de résultats ⁽¹⁾	Nombre de tests (unitaire, panel, exome)
< 1 semaine	81
1-2 semaines	298
2 semaines à 1 mois	249
1 à 2 mois	364
2 à 6 mois	922
6 à 12 mois	205
12 à 18 mois	64
> 18 mois	24

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

(2) Hors PFMG.

Tableau POSTNATAL25. Examens réalisés dans le cadre du plan France médecine génomique en 2020

	Dossiers séquencés	Dossiers rendus							
		Positifs					Négatifs		Indéterminés
		SNV	Indel	CNV	SV équilibré	Total	Négatifs		
Filière maladies rares									
Syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle	479	12	6	5	0	21	16	0	
Maladies osseuses constitutionnelles	179	18	6	0	0	24	3	3	
Surdités syndromiques et malformatives	89	1	0	0	0	1	0	0	
Malformations cérébrales	69	3	1	0	0	4	0	0	
Leucodystrophies	65	7	3	0	0	7	0	3	
Néphropathies chroniques	54	0	0	0	0	0	0	0	
Maladies auto-inflammatoires et auto-immunes monogéniques	43	0	0	0	0	0	0	0	
Dystrophies réiniennes héréditaires	38	0	0	0	0	0	0	0	
Phénotypes tumoraux « extrêmes » sans antécédents familiaux	36	0	0	0	0	0	0	3	
Maladies mitochondriales d'une particulière gravité	34	1	0	0	0	1	0	0	
Maladies héréditaires du métabolisme	20	0	0	0	0	0	0	0	
Dystonies ou mouvements anormaux rares du sujet jeunes	18	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiomyopathies familiales	16	0	0	2	0	1	0	0	
Ataxies héréditaires du sujet jeune	14	0	0	0	0	0	0	0	
Malformations et maladies congénitales et très précoces du cervelet et du tronc cérébral	14	0	1	0	0	1	0	0	
Paraparésies spastiques héréditaires du sujet jeune	13	0	0	0	0	0	0	0	
Epilepsies pharmacorésistantes à début précoce	10	0	0	0	0	0	0	0	
Maladies constitutionnelles du globule rouge	10	2	0	0	0	2	0	0	
Pathologies rares du métabolisme phospho-calcique ou de la minéralisation dentaire	9	0	0	0	0	0	0	2	
Anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire	7	0	0	0	0	0	0	0	
Neutropénies chroniques sévères	7	0	0	0	0	0	0	0	
Maladies neurodégénératives du sujet jeune	6	0	0	0	0	0	0	0	
Syndrome de Marfan et pathologies apparentées, formes familiales d'anévrismes de l'aorte thoracique	6	0	0	0	0	0	0	0	

	Dossiers séquencés	Dossiers rendus						
		Positifs					Négatifs	Indéterminés
		SNV	Indel	CNV	SV équilibré	Total		
Insuffisance ovarienne primitive	5	0	0	0	0	0	0	0
Leucémies aiguës en rechute éligibles à un traitement curatif	5	5	4	4	0	5	0	0
Aplasies et hypoplasies médullaires	4	1	0	0	0	1	0	0
Déficits immunitaires héréditaires	4	0	0	0	0	0	0	0
Myopathies	4	0	0	0	0	0	0	0
Diabètes rares du sujet jeune et diabètes lipoatrophiques	3	0	0	0	0	0	0	0
Malformations oculaires	3	0	0	0	0	0	0	0
Dysraphismes	2	0	0	0	0	0	0	0
Hypotonies néonatales périphériques suspectes de maladies neuromusculaires	2	1	0	0	0	1	0	0
Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires	2	2	2	2	0	2	2	0
Neurodégénérescence par accumulation intracérébrale de fer	2	0	0	0	0	0	0	0
Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique	2	1	0	0	0	1	0	0
Dysfonction de l'axe thyroïdienne	1	0	0	0	0	0	0	0
Formes inexplicables d'hypertension pulmonaire	1	0	0	0	0	0	0	0
Génodermatoses	1	0	0	0	0	0	0	0
Troubles du rythme héréditaires	1	0	0	0	0	0	0	0
Diabète néonatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Déficiência intellectuelle	0	0	0	0	0	0	0	0
Déficits hypophysaires combinés (au moins 2 déficits antéhypophysaires) d'apparition néonatale ou plus tardive	0	0	0	0	0	0	0	0
Entéropathies congénitales du jeune enfant	0	0	0	0	0	0	0	0
Formes syndromiques de maladies rares à expression bucco-dentaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypersécrétions hormonales hypophysaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytoses sans mutation BRAFV600E	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphomes de diagnostic incertain	0	0	0	0	0	0	0	0
Maladie de Rendu-Osler	0	0	0	0	0	0	0	0
Maladies des artères de moyen calibre	0	0	0	0	0	0	0	0

	Dossiers séquencés	Dossiers rendus							
		Positifs					Négatifs		Indéterminés
		SNV	Indel	CNV	SV équilibré	Total	Négatifs		
Malformations artérioveineuses superficielles et du SNC à potentiel agressif	0	0	0	0	0	0	0	0	
Malformations cardiaques congénitales complexes, formes syndromiques sporadiques	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pathologies plaquettaires constitutionnelles	0	0	0	0	0	0	0	0	
Schizophrénie syndromique	0	0	0	0	0	0	0	0	
Syndrome de Cushing par hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales	0	0	0	0	0	0	0	0	
Trouble du spectre autistique ou trouble précoce et sévère du neuro-développement- sans déficience intellectuelle, de formes monogéniques	0	0	0	0	0	0	0	0	
Filière oncogénétique									
Cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères	14	0	0	0	0	0	0	0	
Cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement	2	2	2	2	2	2	2	0	
Cancers avancés en échec thérapeutique	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cancers de primitif inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cancers rares	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tableau POSTNATAL26. Liste des pathologies non reliées avec la prescription initiale rendues aux prescripteurs en 2020

N° ORPHA	Nom de la pathologie	Gène	Nombre de cas rendus
ORPHA319462	Syndrome familial avec prédisposition aux cancers par mutations bialléliques de BRCA2	BRCA2	6
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	BRCA2	5
		RAD51D	1
ORPHA586	Mucoviscidose	CFTR	5
ORPHA406	NON RARE EN EUROPE : Hypercholestérolémie familiale hétérozygote	LDLR	4
ORPHA293822	Syndrome de prédisposition au carcinome rénal et mélanome associé à MITF	MITF	2
ORPHA846	Alpha-thalassémie	HBA2	2
ORPHA293899	Dysplasie ventriculaire arythmogène familiale isolée, forme biventriculaire	DSC2	1
		PKP2	1
ORPHA154	Cardiomyopathie dilatée familiale isolée	MYBPC3	1
		RBM20	1
ORPHA93921	Schwannomatose	LZTR1	1
ORPHA93372	Hypercalcémie hypocalciurique familiale type 1	CASR	1
ORPHA215	Cécité nocturne stationnaire congénitale	CACNA1F	1
ORPHA90348	Cutis laxa autosomique dominante	ELN	1
ORPHA75563	Anémie sidérolastique liée à l'X	ALAS2	1
ORPHA183435	Ichtyose héréditaire	FLG	1
ORPHA648	Syndrome de Noonan	PTPN11	1
ORPHA201	Syndrome de Cowden	SDHC	1
ORPHA1310	Maladie de Caffey	COL1A1	1
ORPHA275742	Délétion du chromosome Y	DAZ1	1
ORPHA122	Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	FLCN	1
ORPHA130	Syndrome de Brugada	PKP2	1
ORPHA144	Syndrome de Lynch	MSH6	1
ORPHA166078	Maladie de von Willebrand type 1	VWF	1
ORPHA324	Maladie de Fabry	GLA	1

Tableau POSTNATAL27. Répartition des techniques qui ont conduit à un résultat non en lien avec la prescription initiale entre 2018 et 2020

Technique	Nombre de cas rendus					
	2018		2019		2020	
	N	%	N	%	N	%
Panel (NGS)	22	62,9	18	41,9	4	9,1
Techniques sur puce (ACPA)	9	25,7	15	34,9	3	6,8
Whole Exome Sequencing (WES)	4	11,4	10	23,3	37	84,1
Total	35	100,0	43	100,0	44	100,0

ACTIVITÉ DE PHARMACOGÉNÉTIQUE

La pharmacogénétique est l'étude du lien entre certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu et la réponse de l'organisme à un ou plusieurs médicaments. La prescription des examens de pharmacogénétique dépend donc étroitement de la prescription de certains médicaments et de l'évolution des traitements. En 2020, 21 548 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique. Ce nombre est en diminution de plus de 43% par rapport à 2019 alors que cette activité était en croissance ininterrompue depuis plus de 5 ans (tableau POSTNATAL28). Cette chute importante de prescription est très probablement liée à la crise sanitaire qui a engendré une diminution de l'accès aux soins. La liste des gènes testés en lien avec les effets médicamenteux est présentée tableau POSTNATAL29.

A noter que 177 examens n'ont pas été pris en compte dans ce tableau, les indications devant être rediscutées en lien avec la société savante de pharmacogénétique. Un travail en ce sens sera effectué dans l'année.

Tableau POSTNATAL28. Evolution de l'activité de pharmacogénétique entre 2016 et 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre d'individus testés	20147	22535	33619	38091	21548
Nombre d'examens réalisés ⁽¹⁾	23629	26472	32298	29193	26262
Nombre de laboratoires avec une activité de pharmacogénétique	51	54	55	56	56
Nombre de laboratoires ayant uniquement une activité de pharmacogénétique	5	7	5	5	5

(1) Recueil exploitable sans réserve à partir de 2020

Tableau POSTNATAL29. Examens de pharmacogénétique effectués en 2020

			Nombre de laboratoires	Nombre d'examens rendus
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	DPYD	21	7283
		TYMS	1	3
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	UGT1A1	21	4283
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	HLA-B	24	3953
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	TPMT	24	3637
		NUDT15	4	122
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	CYP3A5	15	1919
		CYP3A4	9	1491
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	CYP2D6	7	799
		CYP2C19	7	491
		CYP3A5	4	305
		CYP3A4	4	305
		CYP2C9	2	192
		ABCB1	2	157
		CYP1A2	2	142
		CYP2B6	2	56
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	CYP1A2	4	226
ORPHA565785	Adaptation posologique du méthotrexate	MTHFR	4	189
		TPMT	1	10
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	CYP2C19	4	138
		P2RY12	1	54
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	CYP2C9	6	64
		VKORC1	5	56
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	CYP2C19	9	71

			Nombre de laboratoires	Nombre d'examens rendus
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	ITPA	2	69
ORPHA565782	Toxicité au méthotrexate	MTHFR	5	45
ORPHA132	Déficit en butyrylcholinestérase	BCHE	1	41
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	VKORC1	7	35
		CYP2C9	1	2
ORPHA596747	Toxicité et adaptation posologique de l'eliglustat	CYP2D6	1	24
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	TPMT	1	22
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	NAT2	3	16
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	IFNL3	3	10
		IFNL4	1	6
ORPHA596744	Toxicité du dolutégravir	UGT1A1	1	2
		CYP3A5	1	2
		CYP3A4	1	2
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	CYP2B6	1	5
ORPHA413696	Toxicité des statines	SLCO1B1	2	4
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	CYP2D6	1	4
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	CYP2D6	2	4
ORPHA414750	Toxicité de la phénytoïne ou carbamazépine	HLA-B	1	2
		HLA-A	1	2
ORPHA357194	Choix d'une option thérapeutique pour le cancer colorectal	DPYD	1	3
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	BCHE	2	3
ORPHA574637	Toxicité de l'ivermectine	ABCB1	1	3
ORPHA240905	Toxicité du raltegravir	HLA-B	1	2
Sans numéro Orpha	Neurotoxicité de la vincristine	CEP72	1	4
	Anomalies de réponse à la méthadone	CYP2B6	1	3
	Indication non communiquée	VKORC1	1	1