

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.

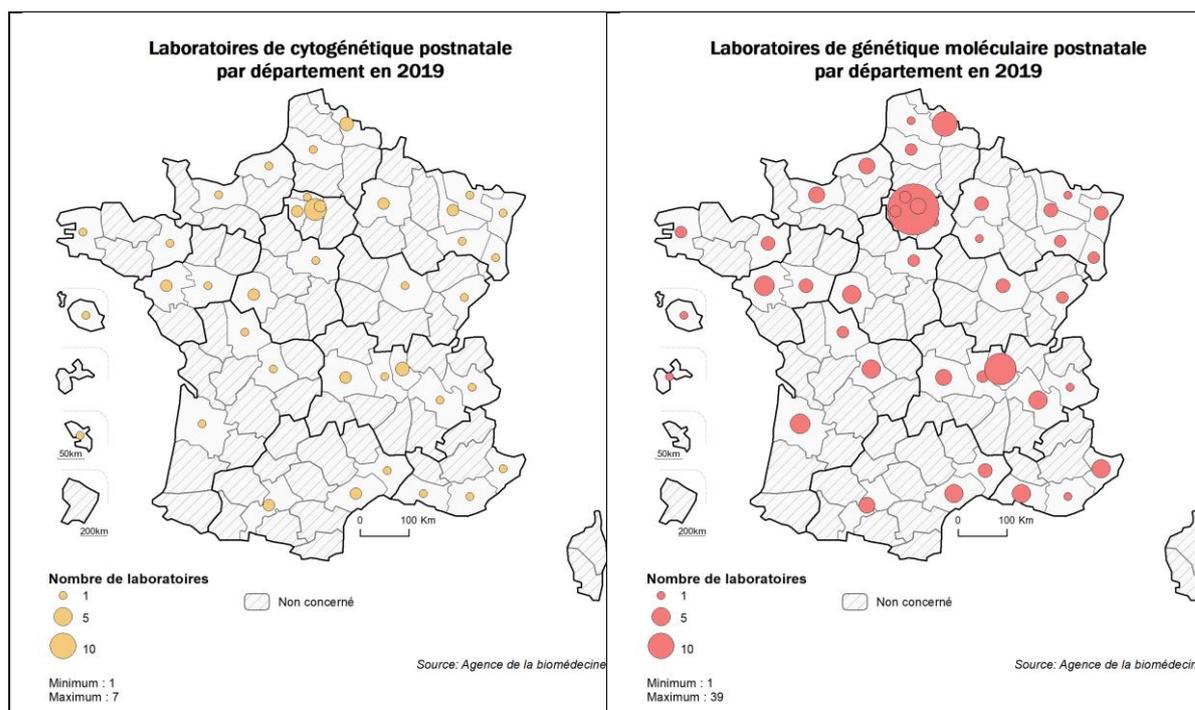
Tableau POSTNATAL1. Laboratoires ayant déclaré une activité de génétique postnatale entre 2016 et 2020

| | 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

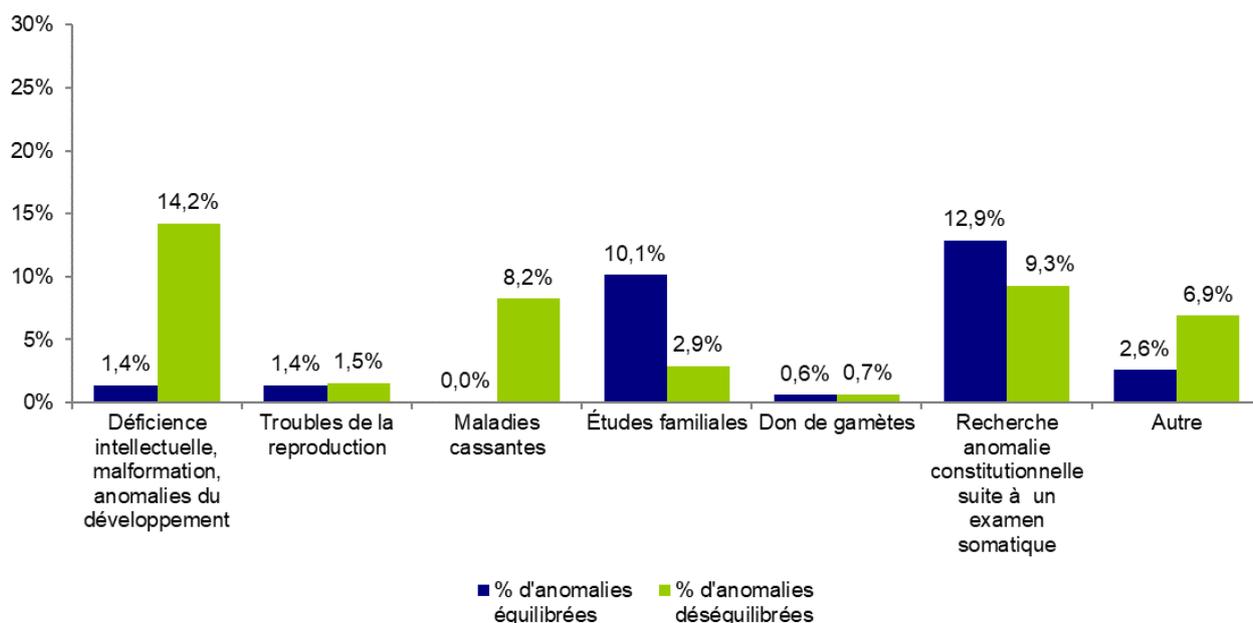


Tableau POSTNATAL5. Evolution de la fréquence des anomalies identifiées par caryotype entre 2016 et 2020

| 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

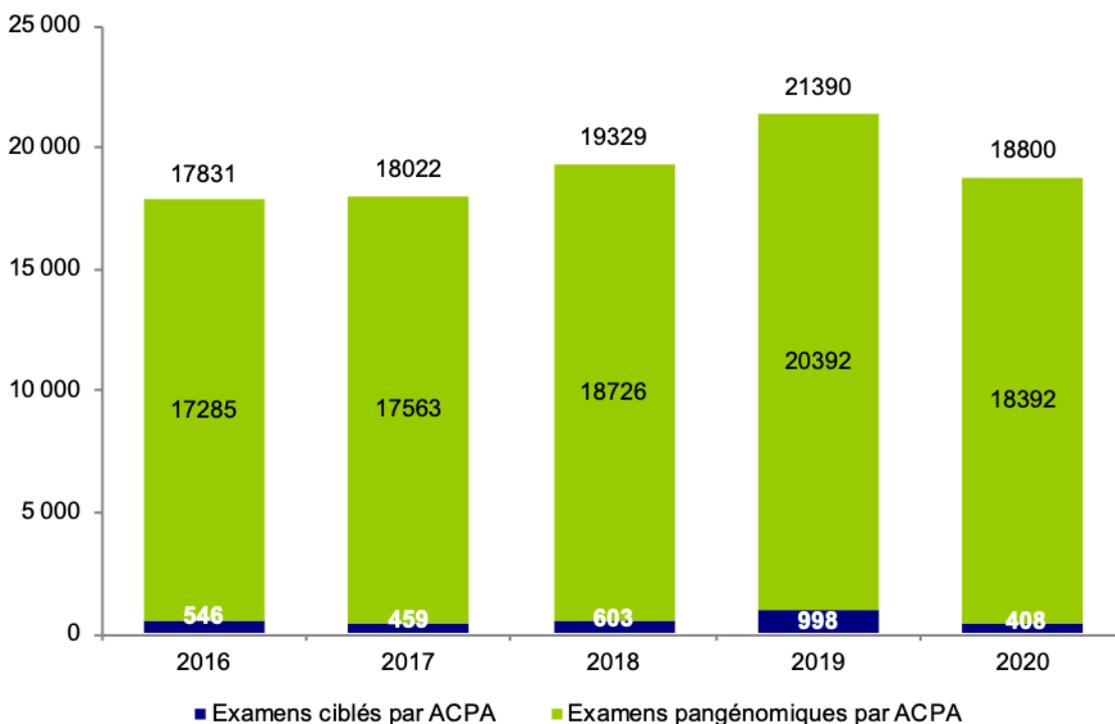


Tableau POSTNATAL9. Evolution des examens ciblés par ACPA entre 2016 et 2020

| | 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

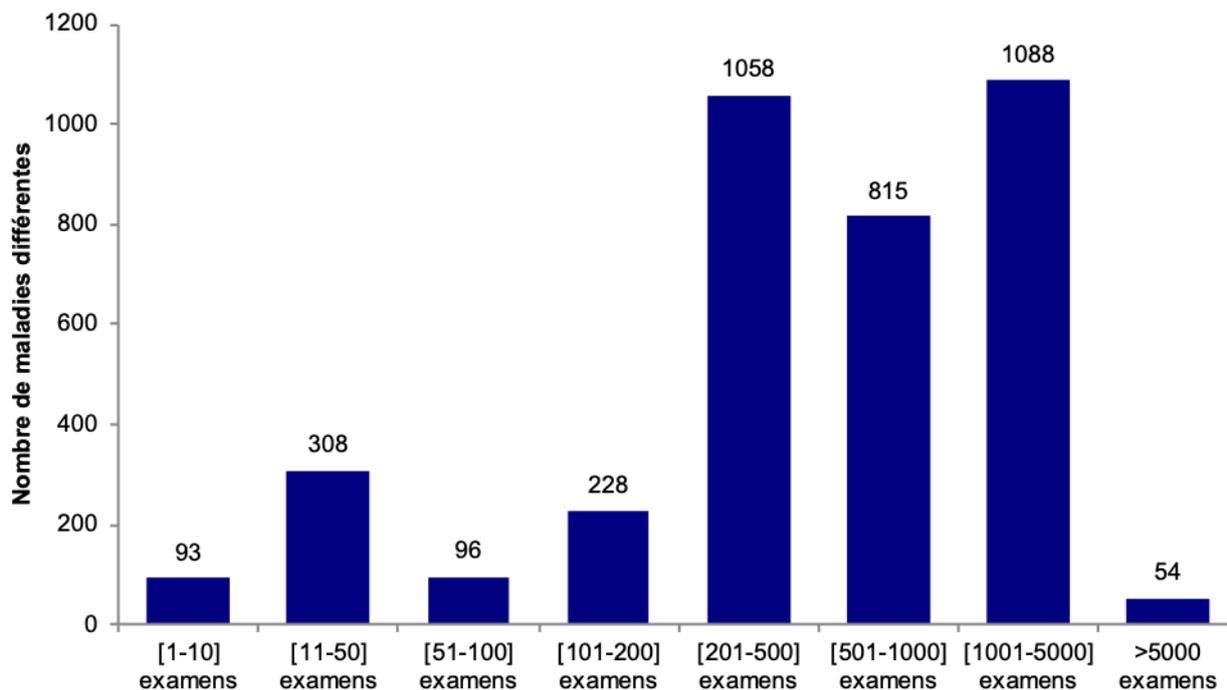


Tableau POSTNATAL19. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale entre 2016 et 2020

| | 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 | | |
| 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 rétinienne 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 |
| Déficience 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 sidéroblastique 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 |