

Génétique postnatale 2014

En 2014 près 480 000 personnes ont bénéficié d'un examen génétique.

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

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

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

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

Différentes techniques permettent d'analyser ces caractéristiques génétiques. Si l'anomalie génétique est visible au niveau du chromosome, les techniques utilisées seront le plus souvent des techniques de cytogénétique (caryotype) y compris de cytogénétique moléculaire (FISH). Si l'anomalie se situe au niveau de la molécule d'ADN, du gène, une technique de génétique moléculaire sera plutôt employée. Cette frontière autrefois franche entre cytogénétique et génétique moléculaire tend à disparaître avec l'avènement de techniques qui permettent d'appréhender des remaniements chromosomiques au niveau moléculaire (analyse chromosomique par puce à ADN ; techniques de séquençage à haut débit aussi appelées séquençage de nouvelle génération (NGS)).

Ce rapport d'activité de génétique postnatale constitue un outil important notamment dans le cadre de suivi des SROS et du second plan maladies rares. Ce rapport unique en Europe, créé relativement récemment, est en constante évolution pour s'adapter aux évolutions des pratiques.

Matériel et méthodes

Les données de génétique postnatale correspondent à l'activité 2014 des laboratoires. Elles ont été recueillies de manière spécifique en coopération avec Orphanet.

La base de données a été figée le 3 mars 2015. Les modifications apportées après cette date n'ont pas été prises en compte.

Un laboratoire de cytogénétique et un laboratoire de génétique moléculaire n'ont pas transmis leur rapport d'activité avant le gel de la base de données, cependant près de 99% (225/227) des laboratoires contactés ont rendu leur rapport annuel d'activité.

Laboratoires de génétique postnatale

Parmi les 225 laboratoires ayant déclaré une activité à l'Agence de la biomédecine, 71 ont au moins une activité de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et 180 au moins une activité de génétique moléculaire. Vingt-six laboratoires ont les deux activités. Un peu plus d'un tiers des laboratoires autorisés pour la génétique moléculaire le sont uniquement pour une activité limitée. Dans cette dernière situation, l'activité peut être limitée à un ou plusieurs examens de réalisation et d'interprétation généralement plus simples et qui nécessite une expertise complémentaire (exemple en hématologie) (tableaux POSTNATAL1 et POSTNATAL2).

Les deux cartes de la figure POSTNATAL1 montrent la répartition géographique des laboratoires sur le territoire français. Toutes les régions (hormis la Corse, la Guadeloupe et la Guyane) possèdent au moins un laboratoire de cytogénétique constitutionnelle. La répartition de cette activité sur le territoire donne une indication sur l'organisation et l'offre de soins. En revanche, la répartition géographique de l'activité de

génétiq ue moléculaire ne donne d'information que sur l'existence des laboratoires mais en aucun cas ne permet d'appréhender l'offre de soins de proximité. Souvent les laboratoires travaillent en réseau. En effet, les prélèvements voyageant, certains d'entre eux proposent un diagnostic d'expertise pour l'ensemble de la France. Les laboratoires ayant une activité non limitée ne peuvent pas et ne doivent pas développer un catalogue complet de diagnostics car ils doivent maintenir l'expertise nécessaire à l'analyse et l'interprétation des résultats. Seule une cartographie des consultations de génétique pourrait montrer l'accès aux soins au niveau régional.

Tableau POSTNATAL1. Laboratoires ayant une activité de génétique postnatale d'après les déclarations faites dans les rapports d'activité

	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de laboratoires avec une activité de cytogénétique	73	76	73	70	71
Nombre de laboratoires avec une activité de génétique moléculaire	177	180	180	184	180
. avec une activité à autorisation non limitée	106	104	110	121	110
. avec une activité à autorisation limitée	71	76	70	63	70
Nombre total de laboratoires*	233	235	232	231	225

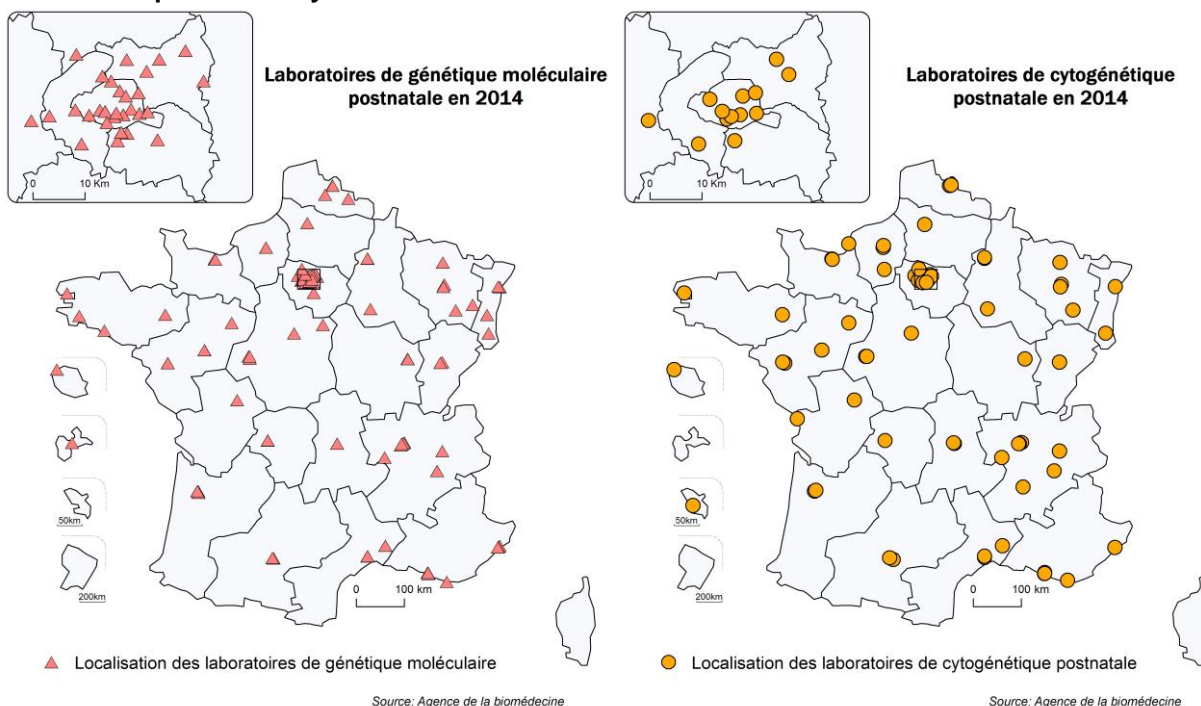
*Certains laboratoires proposent une activité de génétique moléculaire et de cytogénétique (soit 26 en 2014)

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

	Nombre de laboratoires				
	2010	2011	2012	2013	2014
Facteurs II et V	43	36	35	35	37
Hématologie	22	20	18	16	18
Hémochromatose	16	14	16	13	11
Analyses de biologie moléculaire appliquée à la cytogénétique	10	3	3	2	4
Pharmacogénétique	9	12	8	11	12
Typages HLA	4	6	8	9	12
Autre	28	29	24	18	14

Répartition des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité de génétique postnatale sur le territoire français

Figure POSTNATAL1. Répartition géographique des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité en 2014



Résumé de l'activité de génétique postnatale

Tableau POSTNATAL3. Résumé de l'activité de génétique postnatale

	2010	2011	2012	2013	2014
Cytogénétique
Nombre d'individus testés	72516	74334	72850	68370	68568
Nombre total d'analyses	84933	85015	82798	77168	78229
. par caryotype	71000	71553	69405	66049	66014
. par FISH	13933	13462	13393	11119	12215
Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)
Nombre d'individus testés	274273	329638	323158	357841	397798
Nombre de diagnostics de maladies* différentes
. disponibles	1119	1238	1392	1466	1554
. réalisés	976	1041	1194	1275	1355
Nombre de gènes
. disponibles	1231	1405	1511	1592	1765
. testés	1112	1238	1340	1441	1591
Nombre d'examens réalisés	361168	388159	415627	430152	481532
Puces
Nombre de dossiers rendus	11285	10104	12133	14406	14711

*Maladies répertoriées dans la classification Orphanet

Activité de cytogénétique

L'activité de cytogénétique postnatale a diminué depuis 2010. Elle est néanmoins stable entre 2013 et 2014 avec environ 68 500 individus ayant bénéficié de FISH ou d'un caryotype (tableau POSTNATAL3).

Il est important de noter que parmi les 2 laboratoires qui n'ont pas rendu leur rapport d'activités dans les temps, l'un est un laboratoire de cytogénétique qui en 2013 avait déclaré près de 1 000 caryotypes et une cinquantaine de FISH.

Avec 66 014 examens en 2014, le caryotype reste très pratiqué en génétique postnatale (tableau POSTNATAL3).

Les analyses d'hybridations in situ (FISH) sont souvent réalisées en complément d'un caryotype. En revanche, les FISH réalisées dans le cadre de validation de résultats de puces ne sont pas comptabilisées ici.

Les grands groupes d'indications sont présentés dans le tableau POSTNATAL4. Les examens de cytogénétique postnatale sont plus souvent prescrits pour expliquer un trouble de la reproduction, mais le taux d'anomalies diagnostiquées pour cette indication est le plus faible (figure POSTNATAL2). Ce taux reste néanmoins nettement inférieur à celui observé dans la population générale.

En plus de ces grands groupes d'indications définis en collaboration avec les sociétés savantes de cytogénétique, l'Agence de la biomédecine recueille spécifiquement le nombre de cas de trisomies 21 diagnostiquées en génétique postnatale lorsque qu'il n'y a pas eu de diagnostic en prénatal (tableau POSTNATAL6). L'absence de DPN (diagnostic prénatal) correspond à plusieurs situations : soit des femmes ayant eu un dépistage positif et ne souhaitant pas avoir de diagnostic, soit des femmes ayant eu un dépistage négatif (faux négatif) soit des femmes n'ayant pas eu ni de dépistage ni de diagnostic au cours de la grossesse. Cette donnée fait partie du dispositif global de suivi du dépistage de la trisomie 21 et fait l'objet d'une analyse dans ce contexte (cf. rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal). En 2014, 563 diagnostics postnatals de trisomies 21 ont été posés par les laboratoires de cytogénétique. La fiabilité de cette donnée interroge. Une fluctuation de ce chiffre est observée sans que l'on puisse conclure à une hausse ou une baisse. Cette donnée devrait être consolidée avec celle du laboratoire de cytogénétique qui n'a pas adressé son rapport annuel d'activité dans les délais.

Tableau POSTNATAL4. Activité 2014 de cytogénétique postnatale

Indications	Techniques	Nombre d'examens	Nombre de résultats normaux	Nombre d'anomalies équilibrées	Nombre d'anomalies déséquilibrées
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	16096	14347	136	1613
	FISH	5809	4600	82	1127
Troubles de la reproduction	Caryotype	40422	39050	613	759
	FISH	2950	2005	413	532
Maladies cassantes	Caryotype	318	290	10	18
	FISH	3	2	0	1
Etudes familiales	Caryotype	6413	5622	672	119
	FISH	2903	2079	349	475
Autre	Caryotype	2765	2363	283	119
	FISH	550	293	135	122
Total	Caryotype	66014	61672	1714	2628
	FISH	12215	8979	979	2257

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

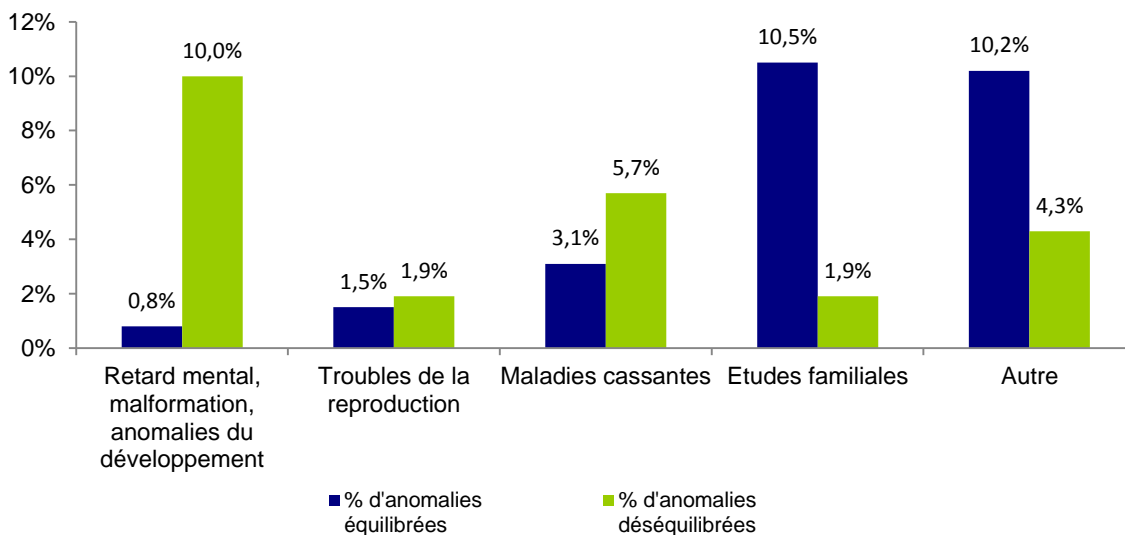
Indications	Techniques	Nombre d'examens				
		2010	2011	2012	2013	2014
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	19565	18730	18643	16415	16096
	FISH	7722	7735	7174	5652	5809
Troubles de la reproduction	Caryotype	40643	41712	40361	39652	40422
	FISH	2583	2125	2244	2549	2950
Maladies cassantes	Caryotype	269	281	283	280	318
	FISH	28	23	19	6	3
Etudes familiales	Caryotype	7783	8119	7716	7044	6413
	FISH	3188	3165	3473	2544	2903
Autre	Caryotype	2740	2711	2402	2658	2765
	FISH	412	414	483	368	550
Total	Caryotype	71000	71553	69405	66049	66014
	FISH	13933	13462	13393	11119	12215

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

	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de cas de trisomies 21 diagnostiquées par caryotype postnatal chez des enfants nés vivants en France	453	535	488	500	563

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

Figure POSTNATAL2. Fréquence des anomalies identifiées par caryotype en 2014 selon l'indication et le type d'anomalie



Activité de recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

Les recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire sont des techniques aussi bien utilisées par les laboratoires de cytogénétique que par les laboratoires de génétique moléculaire.

L'organisation des différents laboratoires ou plateformes est très variable, ce qui rend compliqué le recueil de l'activité dans ce domaine puisqu'un même examen peut être pris en compte par plusieurs laboratoires. L'information qui a semblé la plus pertinente étant le nombre de patients ayant accès à un diagnostic par cette technologie, le choix a été fait d'analyser le nombre de dossiers rendus et pas le nombre d'analyses réalisées. Cette donnée correspond à un résultat diagnostique rendu au prescripteur après analyse des puces et validation de l'anomalie génétique identifiée par une autre technique (en général FISH ou qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*)).

Analyse par puces

Au total, le rapport d'activité recense un peu plus de 14 700 dossiers d'analyses par puces rendus au prescripteur en 2014. On observe une très légère augmentation de l'activité (+2,1%) entre 2013 et 2014. Cette augmentation est bien moindre qu'entre 2012 et 2013 (+18,7%). (Figure POSTNATAL3).

Dans près de 97% des cas, les puces sont utilisées pour des analyses pangénomiques et non pour des analyses ciblées. On observe une diminution du nombre de puces ciblées. Cette diminution est très probablement liée à un transfert de cette activité vers le NGS (*Next Generation Sequencing*).

Parallèlement le nombre de puces pangénomiques rendues aux prescripteurs est proche de celui de l'année dernière. Une augmentation plus importante de l'activité était attendue. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène. Comme pour les puces ciblées il est probable qu'une partie de l'activité notamment pour l'indication majoritaire « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » soit transférée vers la technologie du NGS. Il faudra vérifier cette hypothèse. Un autre élément à prendre en compte est le financement des puces. Elles ne sont pas à la nomenclature et leur financement initial n'avait pas prévu un tel besoin.

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

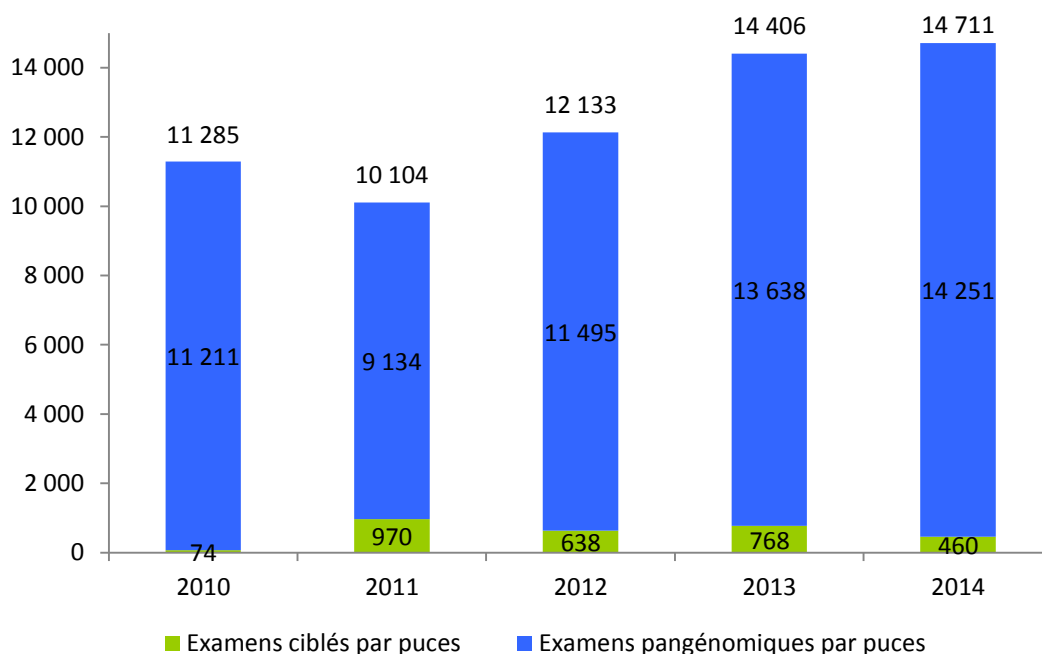


Tableau POSTNATAL7. Evolution des examens ciblés par puces

	Analyses ciblées par puces				
	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de laboratoires	5	12	12	11	11
Nombre de dossiers rendus	74	970	638	768	460
Nombre de dossiers positifs rendus	32	375	234	145	72
% de dossiers positifs* rendus	43,2%	38,7%	36,7%	18,9%	15,7%

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

Tableau POSTNATAL8. Examens pangénomiques par puces en 2014

Indications	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers rendus positifs	% de dossiers rendus positifs
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5431	1317	24,2%
Malformations sans retard psychomoteur	1736	302	17,4%
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	2301	442	19,2%
Troubles envahissants du développement (TED)/ Autisme	1869	294	15,7%
Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...)	346	219	63,3%
Fœtopathologie	684	113	16,5%
Autres	1884	376	20,0%
Total	14251	3063	21,5%

Tableau POSTNATAL9. Evolution du nombre d'examens pangénomiques par puces

Indications	Nombre de dossiers rendus				
	2010	2011	2012	2013	2014
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5499	4555	5339	5474	5431
Malformations sans retard psychomoteur	1788	559	1117	1453	1736
Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	661	1511	2208	2476	2301
Troubles envahissants du développement (TED)/ Autisme	211	595	1108	1446	1869
Caractérisation d'une anomalie découverte au caryotype ou par une autre technique (MLPA, FISH,...)	.	661	346	481	346
Fœtopathologie	.	548	632	742	684
Autres	3052	705	745	1566	1884
Total	11211	9134	11495	13638	14251

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

D'autres techniques de génétique moléculaire permettent la recherche d'anomalies chromosomiques, notamment : la MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), QF-PCR (Quantitative Fluorescence - polymerase chain reaction) et la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments). Une part de ces examens est réalisée dans le contexte de validation d'un autre examen notamment d'une puce. Pour les autres situations elles permettent le plus souvent de poser le diagnostic de maladies qui sont décrites dans la partie relative à la génétique moléculaire. Le nombre de ce type d'examen reste autour de 15 000 depuis plusieurs années (tableau POSTNATAL10).

Tableau POSTNATAL10. Evolution des autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPFSF ...)

	2010	2011	2012	2013	2014
Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPFSF...)	12968	15553	16954	14934	15079

Activité de génétique moléculaire

En 2014, plus de 481 500 examens de génétique moléculaire ont été réalisés en France (tableau POSTNATAL3). Ils incluaient près de 19 600 examens de pharmacogénétique (4%) (Tableau POSTANATAL18). Au final 397 800 personnes ont bénéficié d'un examen de génétique (plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même personne).

Nous avons décidé de baser l'identification des maladies sur la classification de l'encyclopédie Orphanet. Ainsi peuvent être comptabilisées comme deux pathologies distinctes deux formes d'une même maladie enregistrées sous deux numéros ORPHA différents.

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

Le numéro Orpha désigne des entités cliniques qui peuvent être associés à un ou plusieurs gènes.

Chaque numéro Orpha peut correspondre à un ou plusieurs numéros OMIM.

Génétique des maladies

En 2014, environ 371 135 personnes ont eu un examen de génétique moléculaire, qu'il s'agisse de cas index (personne symptomatique chez qui on fait le diagnostic) ou d'apparentés. Les examens de pharmacogénétique sont présentés dans le chapitre suivant. Les laboratoires français ont développé des examens diagnostiques pour 1 531 maladies différentes (selon la classification Orphanet). Ces maladies étant dans leur grande majorité rares, voir extrêmement rares, 1 333 maladies ont réellement fait l'objet de recherche diagnostique en 2014. Ces examens ont concerné 1577 gènes différents (tableau POSTNATAL11). Deux indications, « hémochromatose » et « thrombophilie non rare » (2 gènes : *FII et FV*) représentent à elles seules 38,5 % des examens réalisés en 2014 (tableau POSTNATAL11). Il s'agit des 2 seuls examens de génétique moléculaire répertoriés dans la nomenclature des actes de biologie médicale. Si en volume, ces deux tests sont importants, leur réalisation est peu coûteuse et peu chronophage par rapport à l'analyse de gènes complexes.

La liste des 50 examens les plus réalisés en France (tableau POSTNATAL13) montre la présence de plusieurs maladies pour lesquelles les gènes impliqués sont des gènes de susceptibilité. Une réflexion globale sur l'intérêt de tels examens devra être menée. A titre d'exemple plus de 66 310 (14,5%) examens ont porté sur des gènes du HLA en 2014 (hors indication de greffe). Les laboratoires français ont développé entre 1 et plus de 100 diagnostics de maladies différentes, mais 26,3 % d'entre eux ne proposent qu'un ou deux tests (tableau POSTNATAL17).

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, 99 laboratoires sont seuls à proposer le diagnostic d'une (ou de plusieurs) maladie(s) en France. Au final, 908 maladies (59 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire (tableau POSTNATAL15).

Alors qu'en 2013 seuls 36 laboratoires avaient réalisé des examens en utilisant des appareils permettant des analyses NGS (*next generation sequencing*), ils ont été 55 à le faire en 2014. Cette augmentation montre la montée en puissance de cette technologie. Une particularité du NGS est la possibilité d'analyser des panels de plusieurs gènes au cours du même examen. Cette évolution des pratiques est suivie par l'Agence de la biomédecine et devrait conduire à une modification à moyen terme du recueil des données dans le cadre du

rapport annuel d'activité. En 2014, un peu moins de 17 000 examens de NGS ont été rendus aux prescripteurs soit 3,7% de l'ensemble des examens de génétique moléculaire (hors pharmacogénétique). Cette augmentation du nombre d'examen par NGS est probablement aussi à mettre en regard de la stabilité de l'activité des analyses par puces. En effet, cette approche est souvent comparable à celle des puces (ciblées le plus souvent, mais potentiellement pangénomiques).

Cette évolution des pratiques nécessite que l'on s'assure du maintien de l'exercice en réseau des laboratoires qui individuellement ne pourront développer l'expertise nécessaire à l'interprétation des résultats obtenus sur l'ensemble d'un génome.

Une analyse de niveau 1 consiste en la recherche des mutations les plus fréquentes dont le lien de causalité avec la maladie étudiée est clairement établi. La technique utilisée est généralement simple et souvent basée sur des dispositifs spécifiquement développés pour une recherche ciblée. En conséquence, le résultat d'une analyse de niveau 1 est le plus souvent binaire et toutes les mutations ne sont généralement pas étudiées.

Une analyse de niveau 2 consiste en l'analyse exhaustive du gène, la technique peut être simple ou complexe. Toute technique de balayage pour rechercher des mutations inconnues entre dans ce cadre. Pour ce faire, le laboratoire devra assurer notamment la prise en charge d'échantillons d'autres laboratoires lorsque les analyses de niveau 1 n'ont pas permis de mettre en évidence de mutation et si le contexte clinique le justifie. Il devra également assurer la veille technologique et scientifique, la participation à l'organisation du contrôle de qualité, le lien avec un centre de référence de la maladie s'il existe. Le laboratoire réalisant une analyse de niveau 1 est en relation avec un laboratoire de niveau 2 pour cette même analyse. Il est souhaitable que ce dernier laboratoire soit celui qui organise le contrôle de qualité (tableau POSTNATAL12). Enfin une analyse de niveau 3 est une analyse de niveau 2 pour laquelle la technique de NGS a été utilisée.

La figure POSTNATAL4 montre la répartition des indications par nombre d'examen pratiqués et illustre la rareté de la majorité des maladies génétiques. En effet, plus d'un tiers des maladies (35,9%) ne sont recherchées au maximum que 10 fois dans l'année et un autre tiers (31,9%) entre 10 et 50 fois.

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

Tableau POSTNATAL11. Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique)

	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de maladies différentes
Disponibles	1094	1215	1369	1443	1531
Réalisés	958	1021	1174	1252	1333
Nombre de gènes différents
Disponibles	1212	1383	1495	1577	1750
Réalisés	1093	1215	1323	1426	1577
Nombre d'examen réalisés	350368	372422	395202	404849	461936
dont hémochromatose type 1 et facteur II facteur V	135234	145164	140237	163936	177846

Tableau POSTNATAL12. Nombre d'examen et de laboratoires pour une maladie étudiée par au moins dix laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2014

ORPHA	Maladie	Nombre de laboratoires	Nombre d'examen	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 1	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 2 ou 3*
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	70	143277	69	1
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	52	41612	45	9
ORPHA586	Mucoviscidose	34	10482	22	13
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	30	10793	18	12

ORPHA	Maladie	Nombre de laboratoires	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 1	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 2 ou 3*
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	28	4463	23	5
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	23	545	12	11
ORPHA273	Dystrophie myotonique de type 1	19	1978	9	10
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	18	24531	15	3
ORPHA144	Cancer du côlon héréditaire non polyposique	16	4719	1	16
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	16	28290	.	16
ORPHA555	Maladie coeliaque	14	7417	10	4
ORPHA739	Syndrome de Prader-Willi	14	722	10	4
ORPHA117	Maladie de Behçet	13	11110	10	3
ORPHA399	Maladie de Huntington	13	1141	7	6
ORPHA619	Insuffisance ovarienne précoce	13	4897	8	5
ORPHA676	Pancréatite chronique héréditaire	13	3013	6	7
ORPHA2073	Narcolepsie-cataplexie	12	7705	9	3
ORPHA243377	Diabète de type 1	12	8894	8	4
ORPHA550	MELAS	12	956	4	8
ORPHA653	Néoplasie endocrinienne multiple type 2	11	592	1	10
ORPHA70	Amyotrophie spinale proximale	11	1836	7	4
ORPHA72	Syndrome d'Angelman	11	480	9	3
ORPHA848	Bêta-thalassémie	11	710	3	8
ORPHA179	Choriorétinopathie type birdshot	10	632	7	3
ORPHA324	Maladie de Fabry	10	364	.	10
ORPHA357	Syndrome de Gilbert	10	851	8	2
ORPHA551	MERRF	10	430	3	7
ORPHA778	Syndrome de Rett	10	617	1	9
ORPHA90636	Surdité neurosensorielle non syndromique autosomique récessive type DFNB	10	2113	2	10

*Analyse de niveau 1 : Recherche des mutations les plus fréquentes dont la causalité pour la maladie étudiée est clairement démontrée. La technique utilisée est généralement simple et souvent basée sur des dispositifs spécifiquement établis pour une recherche ciblée.

Analyse de niveau 2: L'analyse du gène est exhaustive, la technique peut être simple ou complexe. Toute technique de balayage pour rechercher des mutations inconnues rentre dans ce cadre à l'exception des examens réalisés par NGS.

Analyse de niveau 3: Analyse de niveau 2 pour laquelle au moins un résultat positif en NGS a été rendu pour un examen.

Tableau POSTNATAL13. Evolution sur 3 ans de l'activité pour les 50 indications faisant l'objet du plus grand nombre d'examens en 2014

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

ORPHA	MALADIE	2012	2013	2014
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	108520	131837	143277
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	38337	39633	41612
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	20764	21921	28290
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	33983	26667	24531
ORPHA117	Maladie de Behçet*	26967	10885	11110
ORPHA908	Syndrome de l' X fragile	10003	10432	10793
ORPHA586	Mucoviscidose	11427	10253	10482
ORPHA243377	Diabète sucré de type 1	7247	8583	8894
ORPHA2073	Narcolepsie-Cataplexie	6582	6997	7705
ORPHA555	Maladie coeliaque	3277	3754	7417
ORPHA155	Cardiomyopathie hypertrophique familiale isolée	1862	2372	5624
ORPHA284130	Polyarthrite rhumatoïde	3131	1865	5071
ORPHA619	Insuffisance ovarienne primaire	628	974	4897
ORPHA552	Syndrome MODY	1420	2167	4825
ORPHA144	Cancer du côlon héréditaire non polyposique	3977	4077	4719
ORPHA1646	Délétion partielle de l'Y	4154	4126	4463
ORPHA29072	Pheochromocytome-paragangliome héréditaire	2239	3192	3765
ORPHA853	Thrombopénie materno-foetale et néonatale allo-immune	263	1155	3586
ORPHA676	Pancréatite chronique héréditaire	2804	2553	3013
ORPHA478	Syndrome de Kallmann	749	1181	2185
ORPHA90636	Surdité neurosensorielle non syndromique autosomique récessive type DFNB	1419	1514	2113
ORPHA273	Dystrophie myotonique de type 1	2000	2034	1978
ORPHA70	Amyotrophie spinale proximale	1781	1859	1836
ORPHA618	Mélanome malin familial	2070	2303	1822
ORPHA406	Hypercholestérolémie familiale	1761	1513	1796
ORPHA846	Alpha-thalassémie	1293	1612	1794
ORPHA154	Cardiomyopathie dilatée familiale isolée	697	510	1689
ORPHA2512	Microcéphalie primaire autosomique récessive	348	649	1457
ORPHA342	Fièvre méditerranéenne familiale	1261	1326	1414
ORPHA2162	Holoprosencéphalie	479	346	1404
ORPHA98733	Syndrome de Noonan et syndrome associé	.	.	1277
ORPHA399	Maladie de Huntington	1047	1059	1141
ORPHA803	Sclérose latérale amyotrophique	762	951	1134
ORPHA110	Syndrome de Bardet-Biedl	718	712	1111
ORPHA774	Maladie de Rendu-Osler-Weber	842	921	1108
ORPHA100973	Déficit intellectuel FRAXE	747	1236	1079

ORPHA	MALADIE	2012	2013	2014
ORPHA636	Neurofibromatose type 1	504	606	989
ORPHA178469	Déficit intellectuel autosomique dominant non-syndromique	10	11	971
ORPHA101016	Syndrome de Romano-Ward	1168	1062	965
ORPHA652	Néoplasie endocrinienne multiple type 1	951	1056	965
ORPHA550	Syndrome MELAS	893	848	956
ORPHA432	Hypogonadisme hypogonadotrope congénital sans anosmie	676	972	944
ORPHA733	Polypose adénomateuse familiale	761	803	943
ORPHA55	Albinisme oculo-cutané	252	188	935
ORPHA232	Drépanocytose	759	894	900
ORPHA357	Syndrome de Gilbert	421	343	851
ORPHA104	Neuropathie optique héréditaire de Leber	726	906	849
ORPHA262	Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker	1141	992	849
ORPHA95698	Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase non-classique	794	874	838
ORPHA558	Syndrome de Marfan	665	755	833

*La variation du nombre d'examen de cette maladie semble être liée à des erreurs de saisie des laboratoires

Tableau POSTNATAL14. Evolution sur 3 ans du nombre de cas index rendus positifs pour les 50 indications faisant l'objet du plus grand nombre de cas rendus positifs en 2014

Le tableau complet décrivant l'évolution du nombre de cas rendus positifs par indication est disponible au format Excel sur le site de l'Agence de la biomédecine

ORPHA	MALADIE	2012	2013	2014
ORPHA64738	Thrombophilie non rare	7100	11457	9109
ORPHA139498	Hémochromatose type 1	2525	2824	2129
ORPHA825	Spondylarthrite ankylosante	764	2104	1210
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	971	894	1185
ORPHA284130	Polyarthrite rhumatoïde	413	568	720
ORPHA846	Alpha-thalassémie	632	550	638
ORPHA232	Drépanocytose	465	516	614
ORPHA555	Maladie coeliaque	152	330	586
ORPHA636	Neurofibromatose type 1	254	337	536
ORPHA618	Mélanome malin familial	430	591	426
ORPHA586	Mucoviscidose	427	358	414
ORPHA155	Cardiomyopathie hypertrophique familiale isolée	166	187	406
ORPHA117	Maladie de Behçet	152	344	367
ORPHA243377	Diabète sucré de type 1	60	296	342
ORPHA399	Maladie de Huntington	293	326	334
ORPHA908	Syndrome de l' X fragile	303	328	333
ORPHA98878	Hémophilie A	302	288	332
ORPHA144	Cancer du côlon héréditaire non polyposique	271	250	320
ORPHA2073	Narcolepsie-Cataplexie	225	414	306
ORPHA406	Hypercholestérolémie familiale	273	235	299
ORPHA342	Fièvre méditerranéenne familiale	207	254	292

ORPHA	MALADIE	2012	2013	2014
ORPHA853	Thrombopénie materno-foetale et néonatale allo-immune	134	36	265
ORPHA848	Bêta-thalassémie	343	318	263
ORPHA95698	Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase non-classique	269	231	257
ORPHA273	Dystrophie myotonique de type 1	308	254	251
ORPHA357	Syndrome de Gilbert	178	199	231
ORPHA90636	Surdité neurosensorielle non syndromique autosomique récessive type DFNB	140	138	223
ORPHA238616	Maladie d'Alzheimer	445	337	222
ORPHA730	Polykystose rénale autosomique dominante	200	150	218
ORPHA676	Pancréatite chronique héréditaire	190	167	217
ORPHA395	Homocystinurie par déficit en méthylènetétrahydrofolate réductase	150	246	209
ORPHA552	Syndrome MODY	166	149	209
ORPHA319681	Non-persistence de la lactase à l'âge adulte	.	345	202
ORPHA262	Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker	186	206	200
ORPHA558	Syndrome de Marfan	182	110	194
ORPHA745	Thrombophilie héréditaire due au déficit congénital en protéine C	169	144	190
ORPHA774	Maladie de Rendu-Osler-Weber	157	139	176
ORPHA903	Maladie de Von Willebrand	160	90	163
ORPHA827	Maladie de Stargardt	54	56	158
ORPHA619	Insuffisance ovarienne primaire	26	26	157
ORPHA362	Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	114	102	156
ORPHA29072	Pheochromocytome-paragangliome héréditaire	127	121	151
ORPHA48	Absence congénitale bilatérale des canaux déférents	121	87	146
ORPHA269	Dystrophie facio-scapulo-humérale	107	161	144
ORPHA805	Sclérose tubéreuse de Bourneville	141	167	141
ORPHA55	Albinisme oculo-cutané	59	56	136
ORPHA70	Amyotrophie spinale proximale	140	120	136
ORPHA358	Syndrome de Gitelman	92	94	132
ORPHA640	Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression	148	115	130
ORPHA60	Déficit en alpha-1 antitrypsine	104	141	126

Figure POSTNATAL4. Répartition des maladies par nombre d'examens réalisés en 2014

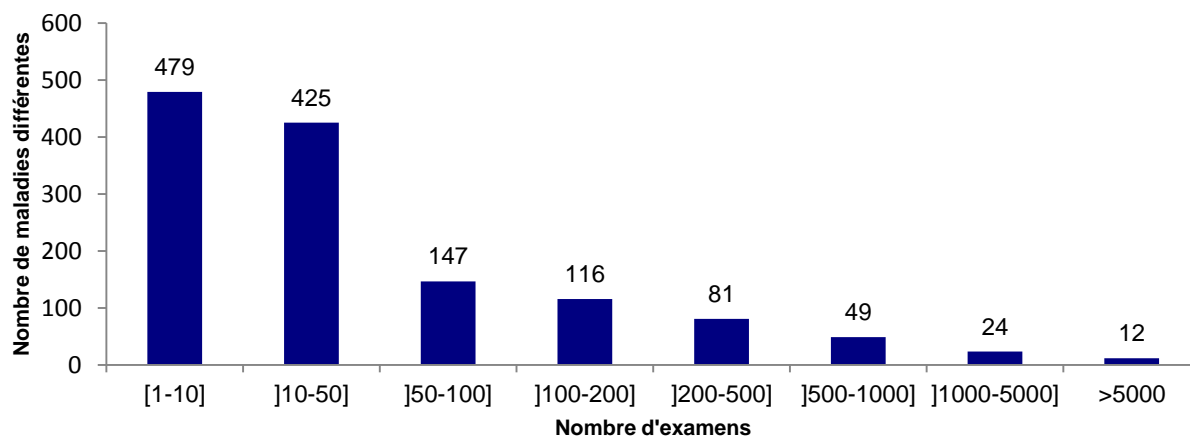


Tableau POSTNATAL15. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale

	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de laboratoires					
<i>qui n'étudient que l'hémochromatose type 1 et facteur II facteur V</i>	25	21	20	19	18
<i>qui n'étudient que la thrombophilie</i>	22	17	18	16	16
Nombre de laboratoires					
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France</i>	97	100	100	98	99
<i>qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France</i>	94	97	102	95	99
Nombre de maladies					
<i>qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France</i>	673	739	832	885	908
<i>qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France</i>	222	239	280	305	343

Tableau POSTNATAL16. Evolution de l'activité de diagnostic à la suite d'un dépistage néonatal de la mucoviscidose

	2011	2012	2013	2014
Nombre de laboratoires ayant eu une activité de diagnostic à la suite d'un dépistage néonatal de la mucoviscidose	9	8	8	10
Nombre de nouveaux nés analysés	3231	3430	3145	2890
Nombre de cas positifs rendus (2 mutations)	154	92	73	137

Tableau POSTNATAL17. Evolution du pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés

Nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés	Laboratoires									
	2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1 à 2	57	32,9	57	32,2	51	29,3	53	29,6	46	26,3
3 à 10	57	32,9	55	31,1	53	30,5	58	32,4	59	33,7
11 à 20	22	12,7	28	15,8	30	17,2	26	14,5	27	15,4
21 à 35	24	13,9	22	12,4	21	12,1	22	12,3	22	12,6
36 à 100	12	6,9	14	7,9	18	10,3	19	10,6	19	10,9
> 100	1	0,6	1	0,6	1	0,6	1	0,6	2	1,1
Total	173	100,0	177	100,0	174	100,0	179	100,0	175	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 des médicaments. En 2014, 16 663 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique et 53 laboratoires ont eu une activité de pharmacogénétique.

Une augmentation continue du nombre d'examens de pharmacogénétique réalisés par les laboratoires est observée entre 2010 et 2013 (tableau POSTNATAL18). En 2014 le nombre d'examens réalisés diminue par rapport à l'année précédente avec 19 596 analyses. Cette diminution est très probablement liée à une modification majeure du recueil de l'activité. En effet, la classification utilisée les années précédentes a évolué pour avoir des données plus précises. Ainsi les situations où une même analyse pouvait être comptabilisée plusieurs fois par un laboratoire ont été quasiment supprimées.

Un travail continu est réalisé sur ce recueil afin de poursuivre l'amélioration de l'information. Il est primordial que les laboratoires soient en mesure de connaître l'indication pour laquelle ils réalisent un examen lorsqu'il peut y en avoir plusieurs (cas où un même gène pourrait être impliqué dans plusieurs indications).

On peut observer que la réalisation d'examens « toxicité de l'abacavir » qui était en continuelle augmentation semble atteindre un plateau en 2014 (Tableau POSTNATAL20). La modification du recueil n'impacte pas cette indication, ni celle de la réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C (gène IL28B) qui voit son nombre d'examens chuter de près de moitié (48,3%) entre 2013 et 2014 alors qu'il était en croissance depuis 2010. Pour ce dernier examen, la diminution de nombre de réalisations est directement liée à la diminution de la prescription du médicament pour lequel était fait ce test. Il devrait disparaître avec l'apparition de nouveaux traitements de l'hépatite C.

Tableau POSTNATAL18. Evolution de l'activité de pharmacogénétique

	2010	2011	2012	2013	2014*
Nombre d'examens réalisés	10800	15737	20425	25303	19596
Nombre de laboratoires avec activité de pharmacogénétique	31	35	44	47	53
Nombre de laboratoires ayant uniquement pratiqué une activité de pharmacogénétique	4	3	5	5	5

* Une modification de la classification des indications de pharmacogénétique a été réalisée en 2014. Cette modification impacte le recueil de l'activité. Toute comparaison avec les années précédentes doit prendre en compte ce paramètre.

Tableau POSTNATAL19. Examens de pharmacogénétique effectués en 2014

ORPHA	Indications* de l'examen	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 1	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 2	Nombre de laboratoires
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	6707	8	6	14
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	3387	6	2	8
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	2215	22	2	24
ORPHA413687	Surdosage ou adaptation de dose de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	2091	16	2	18
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	1784	12	1	13
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	1720	10	1	11
ORPHA413674	Surdosage ou adaptation de dose des AVK	678	8	3	10
ORPHA413667	Surdosage ou adaptation posologique des anti dépresseurs ou antipsychotiques	614	3	3	6
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	84	2	1	3
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	80	2	3	5
ORPHA413690	Surdosage ou adaptation de dose du méthotrexate	44	4	1	5
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	43	2	.	2
ORPHA413684	Résistance aux AVK	37	2	4	6
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	29	2	2	4
ORPHA284121	Toxicité / non réponse clozapine	22	1	1	2
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	19	1	1	2
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	11	.	2	2
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	4	1	1	2
ORPHA413696	Toxicité des statines (inhibiteurs HMG CoA)	3	.	1	1
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	1	1	.	1

ORPHA	Indications* de l'examen	Nombre d'examens	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 1	Nombre de laboratoires ayant effectué un examen de niveau 2	Nombre de laboratoires
ORPHA240905	Toxicité du raltégavir	1	.	1	1
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation de dose des hypoglycémiants oraux (sulf et glinides)	1	.	1	1

*Indications répertoriées dans la classification Orphanet

Tableau POSTNATAL20. Evolution selon l'indication du prélèvement du nombre d'examens de pharmacogénétique

ORPHA	Indication* de l'examen	2010	2011	2012	2013	2014
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	2190	2442	3871	3643	3387
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	1918	3395	3900	6417	6707
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	.	.	.	586	43
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	.	.	.	48	1
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	4	505	60	83	80
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	1919	1757	1996	2283	1784
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	2	27	55	40	19
ORPHA240905	Toxicité du raltégavir	1	3	.	37	1
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	.	6	9	24	29
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	19	90	106	124	84
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	27	64	12	48	4
ORPHA241017	Susceptibilité à l'ictère dans le traitement par le raltegravir	2	4	4	299	.
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	672	1103	1829	1351	1720
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	475	3339	4292	4287	2215
ORPHA284121	Toxicité / non réponse clozapine	.	1	2	12	22
ORPHA413667	Surdosage ou adaptation posologique des anti dépresseurs ou antipsychotiques	48	366	436	1373	614
ORPHA413674	Surdosage ou adaptation de dose des AVK	230	209	622	519	678
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation de dose des hypoglycémiants oraux (sulf et glinides)	.	.	29	190	1
ORPHA413684	Résistance aux AVK	165	81	138	115	37
ORPHA413687	Surdosage ou adaptation de dose de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	1034	1515	2257	3084	2091
ORPHA413690	Surdosage ou adaptation de dose du méthotrexate	104	137	61	94	44
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	30	26	144	228	11
ORPHA413696	Toxicité des statines (inhibiteurs HMG CoA)	15	86	181	42	3

*Indications répertoriées dans la classification Orphanet