

# Rapport annuel d'activité de génétique postnatale

## Sommaire

INTRODUCTION .....	2
ACTIVITÉ DE CYTOGÉNÉTIQUE .....	6
ACTIVITÉ DE RECHERCHE D'UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE PAR ANALYSE MOLÉCULAIRE .	10
ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE .....	13

## 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 dans une seule technique (panels de gènes).

Ce rapport d'activité de génétique postnatale constitue un outil important pour connaître les pratiques et les besoins, notamment dans le cadre de suivi des 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.

La nouvelle loi de bioéthique du 2 Août 2021 n'a pas eu d'impact sur la pratique cette année-là car les textes d'applications permettant sa mise en œuvre ne sont pas encore publiés.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les données de génétique postnatale correspondent à l'activité 2021 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, 208 laboratoires ont rendu leur rapport annuel d'activité et parmi eux, 2 laboratoires n'ont pas eu d'activité au cours de l'année 2021.

### LABORATOIRES DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE

Parmi les 206 laboratoires ayant déclaré une activité auprès de l'Agence de la biomédecine, 59 ont au moins une activité de cytogénétique, y compris de cytogénétique moléculaire, et 183 au moins une activité de génétique moléculaire. Vingt-trois laboratoires réalisent des examens dans les deux activités. Un peu moins d'un tiers des laboratoires autorisés pour la génétique moléculaire le sont uniquement pour une activité limitée (32%). 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 figure POSTNATAL1 montre quant à elle la proportion d'examens génétiques réalisés pour 100 habitants de la région des prescripteurs en 2021.

L'objectif de la collecte de cet indicateur recueilli pour la première fois est de mieux d'appréhender l'offre de soins de proximité en complément de l'information fournie par l'origine géographique des laboratoires. 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. L'origine géographique des prescripteurs montre une répartition non homogène sur le territoire avec un accès important et inattendu en région Corse. Une consolidation de cette donnée l'année prochaine sera nécessaire.

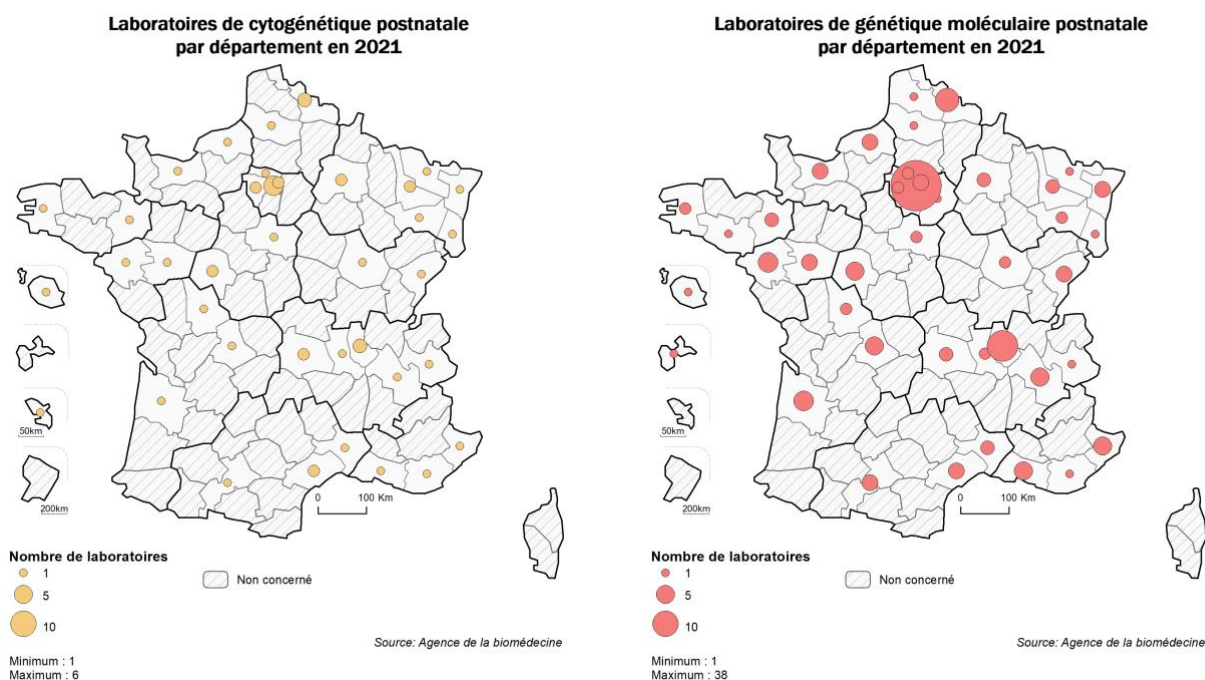
**Tableau POSTNATAL1. Laboratoires ayant déclaré une activité de génétique postnatale entre 2017 et 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de laboratoires avec une activité de cytogénétique <sup>(1)</sup>	66	66	61	60	59
Nombre de laboratoires avec une activité de génétique moléculaire	193	193	190	189	183
• avec une activité à autorisation non limitée	126	122	123	124	125
• avec une activité à autorisation limitée	67	71	67	65	58
<b>Nombre total de laboratoires<sup>(2)</sup></b>	<b>226</b>	<b>223</b>	<b>215</b>	<b>214</b>	<b>206</b>

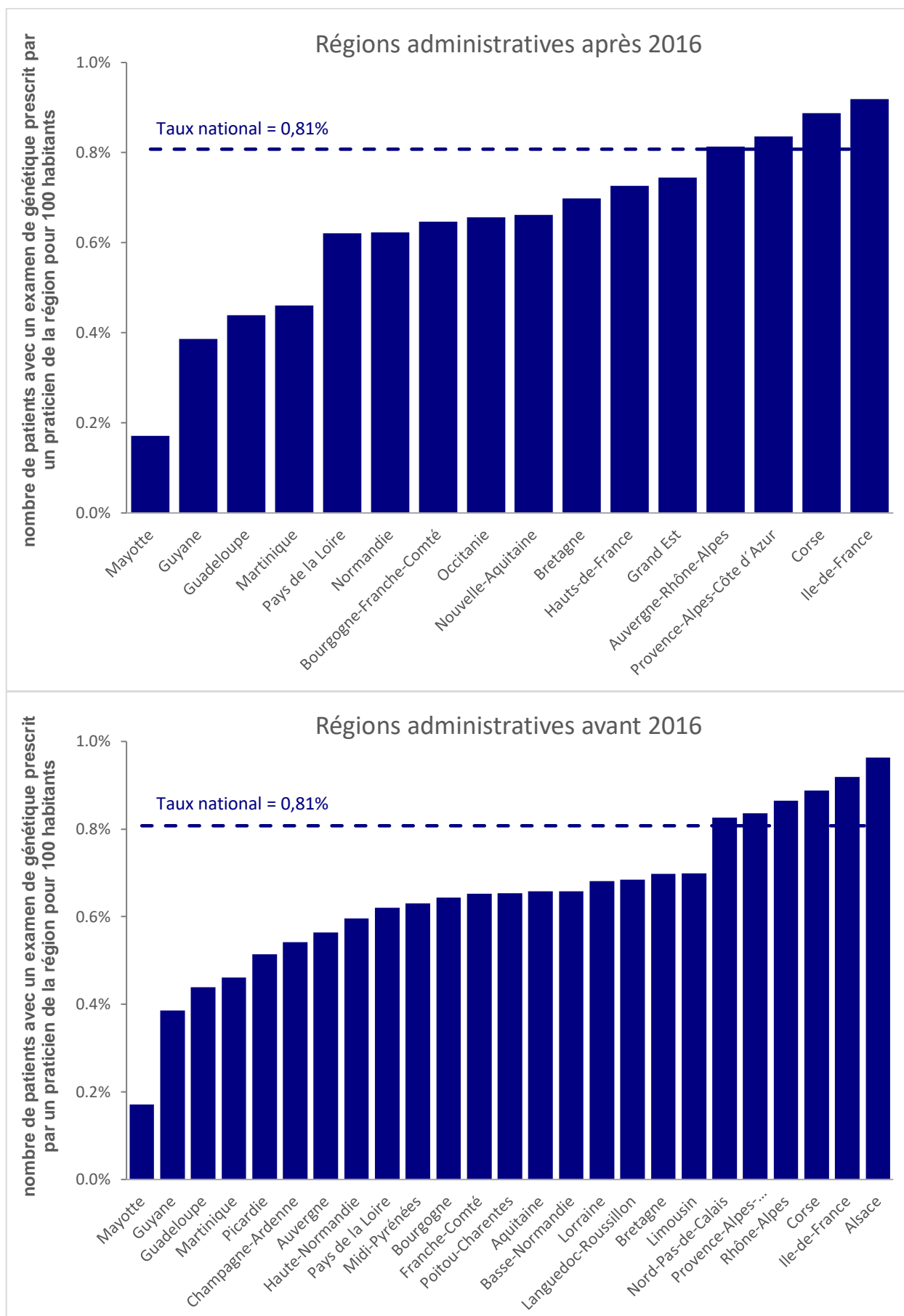
(1) Y compris les laboratoires avec une activité exclusive de cytogénétique moléculaire.

(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 2021**



**Figure POSTNATAL2. Répartition par origine géographique des prescripteurs : proportion d'examen génétiques réalisés pour 100 habitants en 2021<sup>(1)</sup>**



## RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE

En 2021, 572 981 personnes ont bénéficié d'un examen génétique constitutionnelle (tableau POSTNATAL2).

L'année 2020 avait été affectée par la crise sanitaire liée au Covid-19 avec une diminution de 8,2 % du nombre d'individus testés.

On observe en 2021 un rattrapage important de l'activité avec 16% de personnes bénéficiant d'un examen génétique de plus qu'en 2020. La dynamique de croissance observée ces 5 dernières années à l'exception de 2020 est confirmée.

**Tableau POSTNATAL2. Résumé de l'activité de génétique postnatale entre 2017 et 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre total d'individus testés	-	457414	531520	491403	572981
<b>Cytogénétique</b>					
Nombre d'individus testés	67761	68229	69040	60608	74004
Nombre total d'examens	78308	80126	81713	74043	91864
• par caryotype	64255	64883	66422	58458	73400
• par FISH	14053	15243	15291	15585	18464
<b>Génétique moléculaire</b>					
Maladies génétiques					
• Nombre d'individus testés	388266	366233	419473	414972	465589
• Nombre de maladies différentes recherchées <sup>(1,2,3)</sup>	3124	3327	3225	3730	3731
• Nombre de gènes différents recherchés <sup>(2,3)</sup>	4126	4237	4182	4304	4490
Pharmacogénétique					
• Nombre d'individus testés	22535	33619	38091	21548	18966
• Nombre d'indications recherchées	25	26	31	36	37
<b>Analyse chromosomique par ACPA</b>					
Nombre de dossiers rendus	18022	19329	21390	18800	21874

(1) Maladies répertoriées dans la classification Orphanet.

(2) Hors LBM des plateformes 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

Si l'on fait exception de l'année 2020 particulière en raison de la crise sanitaire, l'activité de cytogénétique postnatale est en croissance constante ces 5 dernières années (+9,2% entre 2017 et 2021 ; tableau POSTNATAL2).

En 2021, environ 74 000 individus ont bénéficié d'un examen de caryotype ou de FISH.

Avec 73 400 examens en 2021, les caryotypes restent très pratiqués en génétique postnatale (tableau POSTNATAL3). Les analyses d'hybridation in situ en fluorescence (FISH), souvent réalisées en complément d'un caryotype, ont été réalisées à hauteur de 18 464 examens. Les FISH réalisées dans le cadre de la validation de résultats de puces à ADN (ACPA) ne sont pas comptabilisées ici.

Les grands groupes d'indications et leur évolution et résultats 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 » (53 740 caryotypes et 9 465 FISH).

L'indication « don de gamètes » est liée à l'activité des centres d'assistance médicale à la procréation. C'est pourquoi elle avait été particulièrement affectée en 2020 avec -46% de caryotypes réalisés comparativement à 2019. Elle retrouve en 2021 un taux comparable aux années précédentes. 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.

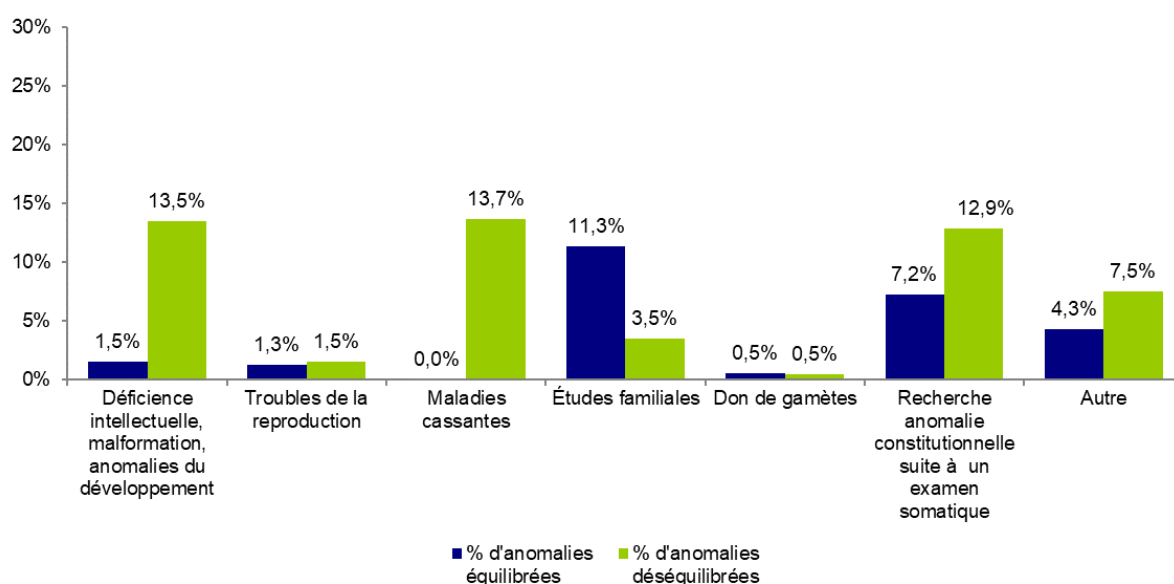
**Tableau POSTNATAL3. Activité de cytogénétique postnatale en 2021**

Indications	Techniques	Nombre d'examens			
		Examens réalisés	Résultats normaux	Anomalies équilibrées	Anomalies déséquilibrées
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	10426	8843	162	1421
	FISH	5274	4202	107	965
Troubles de la reproduction	Caryotype	53740	52203	706	831
	FISH	9465	8331	571	563
Maladies cassantes	Caryotype	300	259	0	41
	FISH	4	1	0	3
Études familiales	Caryotype	5325	4534	603	188
	FISH	3017	2190	304	523
Don de gamètes	Caryotype	2003	1982	11	10
	FISH	75	58	9	8
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype	194	155	14	25
	FISH	90	66	7	17
Autre	Caryotype	1412	1246	60	106
	FISH	539	402	27	110
<b>Total</b>	<b>Caryotype</b>	<b>73400</b>	<b>69222</b>	<b>1556</b>	<b>2622</b>
	<b>FISH</b>	<b>18464</b>	<b>15250</b>	<b>1025</b>	<b>2189</b>

**Tableau POSTNATAL4. Evolution de l'activité de cytogénétique postnatale selon l'indication du prélèvement entre 2017 et 2021**

Indications	Techniques	Nombre d'examens				
		2017	2018	2019	2020	2021
Déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement	Caryotype	11175	10788	11218	9125	10426
	FISH	4617	5007	5270	4414	5274
Troubles de la reproduction	Caryotype	43854	44837	46439	41583	53740
	FISH	6158	6965	6537	8089	9465
Maladies cassantes	Caryotype	304	284	322	255	300
	FISH	5	3	4	0	4
Études familiales	Caryotype	5365	5608	5055	4818	5325
	FISH	2647	2777	2845	2599	3017
Don de gamètes	Caryotype	1602	1922	1944	1330	2003
	FISH	68	80	100	44	75
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	Caryotype	112	112	175	140	194
	FISH	44	54	57	40	90
Autre	Caryotype	1843	1332	1269	1207	1412
	FISH	514	357	478	399	539
<b>Total</b>	<b>Caryotype</b>	<b>64255</b>	<b>64883</b>	<b>66422</b>	<b>58458</b>	<b>73400</b>
	<b>FISH</b>	<b>14053</b>	<b>15243</b>	<b>15291</b>	<b>15585</b>	<b>18464</b>

**Figure POSTNATAL3. Fréquence des anomalies identifiées par caryotype selon l'indication et le type d'anomalie en 2021**



**Tableau POSTNATAL5. Evolution de la fréquence des anomalies identifiées par caryotype entre 2017 et 2021**

Indications	% d'anomalies équilibrées					% d'anomalies déséquilibrées				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
Déficiência intellectuelle, malformation, anomalies du développement	1,1	1,1	1,1	1,4	1,6	12,5	13,6	13,2	14,2	13,6
Troubles de la reproduction	1,6	1,4	1,5	1,4	1,3	1,8	2,1	1,6	1,5	1,5
Maladies cassantes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,6	6,0	13,4	8,2	13,7
Études familiales	10,9	10,7	11,5	10,1	11,3	2,1	2,3	2,2	2,9	3,5
Don de gamètes	0,6	0,5	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,7	0,5
Recherche d'une anomalie constitutionnelle suite à la réalisation d'un examen somatique	15,2	26,8	11,4	12,9	7,2	17,0	14,3	10,9	9,3	12,9
Autre	3,6	3,1	2,9	2,6	4,2	9,3	6,5	5,8	6,9	7,5

## 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. rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal à consulter [ici](#)).

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 2021, dans de telles situations, 390 enfants ont été diagnostiqués porteurs d'une trisomie 21 après la naissance. Si ce chiffre est comparable à 2020, une diminution est observée depuis 2017. Cette donnée sera analysée avec attention l'année prochaine pour savoir si un plateau est atteint.

Parmi ces naissances, le parcours prénatal des femmes est inconnu pour plus d'un tiers d'entre elles. Parmi celles dont le parcours est connu, 25,4 % n'avaient pas réalisé de dépistage par marqueurs sériques maternels. Le parcours prénatal révèle que 56,7% des femmes avaient une grossesse à risque quel que soit l'examen biologique qui les classe dans ce groupe.

Parmi les grossesses non à risque de trisomie 21 (56 grossesses) 91% avaient des marqueurs sériques (seuls) avec un risque inférieur à 1/1000.

En 2019, le dispositif de dépistage prénatal de la trisomie 21 a évolué en introduisant l'ADNlcT21 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 (ADNlcT21) recueillies montrent que 5 enfants sont nés avec une trisomie 21 alors que le dépistage génétique non invasif avait donné un résultat négatif soit 1,3%.

**Tableau POSTNATAL6. Suivi du nombre de T21 diagnostiquées par caryotype postnatal<sup>(1)</sup> entre 2017 et 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal	500	454	413	389	390

(1) Enfants nés vivants sans diagnostic prénatal.



**Tableau POSTNATAL7. Parcours prénatal pour les marqueurs sériques maternels des T21 diagnostiqués par caryotype postnatal<sup>(1)</sup> en 2021**

	Nombre d'enfants nés vivants diagnostiqués T21 par caryotype postnatal
Dépistage prénatal réalisé	164
Dépistage prénatal non réalisé	99
Dépistage prénatal inconnu	130
<b>Total</b>	<b>390</b>

(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<sup>(1)</sup> en 2021**

	MSM seul	MSM et ADNict21	ADNict21 seul	Examen de dépistage inconnu	Total	
					N	%
A risque de T21	22	59	12	0	93	56,7
Non à risque de T21	51	4	1	0	56	34,1
Risque inconnu	1	1	5	8	15	9,1

(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 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*).

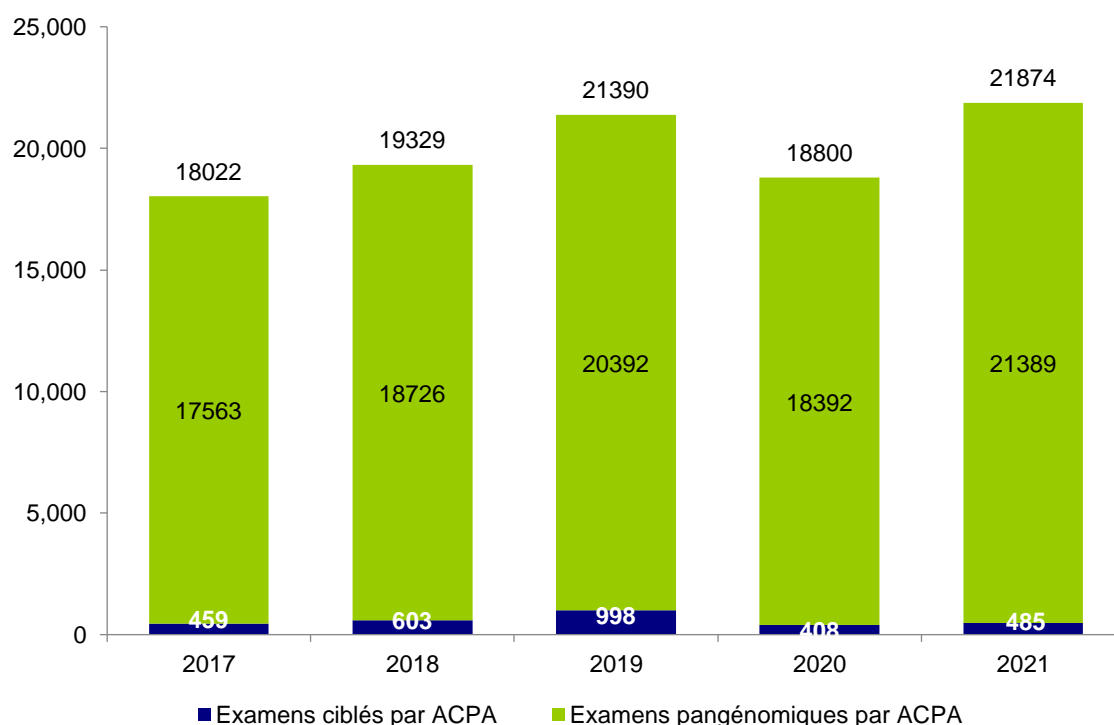
### ANALYSE CHROMOSOMIQUE PAR ACPA

Le rapport d'activité recense 21 874 dossiers d'examen par puces à ADN rendus au prescripteur en 2021 soit une augmentation de 2,3% par rapport à 2019 et de 16,4% comparativement à 2020.

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 fluctue entre 17% et 18% ces cinq dernières années (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 25% des prescriptions. Il s'agit de l'indication avec le meilleur rendement diagnostique avec 22,2% de diagnostics rendus (si l'on exclut la caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique qui a un taux attendu bien supérieur de 61,1%)

**Figure POSTNATAL4. Evolution du nombre de dossiers d'analyses par ACPA rendus entre 2017 et 2021**



**Tableau POSTNATAL9. Evolution des examens ciblés par ACPA entre 2017 et 2021**

	Examens ciblés par ACPA				
	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de laboratoires avec une activité	12	9	11	11	11
Nombre de dossiers rendus	459	603	998	408	485
Nombre de dossiers positifs rendus <sup>(1)</sup>	128	218	280	104	144
% de dossiers positifs rendus	27,9	36,2	28,1	25,5	29,7

(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 2017 et 2021**

	Examens pangénomiques par ACPA				
	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de laboratoires avec une activité	44	45	47	46	48
Nombre de dossiers rendus	17563	18726	20392	18392	21389
Nombre de dossiers positifs rendus <sup>(1)</sup>	3244	3159	3580	3395	3691
% de dossiers positifs rendus	18,5	16,9	17,6	18,5	17,3

(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 2021**

	Nombre de dossiers rendus	Nombre de dossiers positifs rendus	% de dossiers positifs rendus
Déficiência intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5348	1188	22,2
Déficiência intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	3719	596	16,0
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	4060	448	11,0
Malformations sans retard psychomoteur	3066	445	14,5
Études familiales	1871	359	19,2
Fœtopathologie	1437	274	19,1
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	234	143	61,1
Autres	1654	238	14,4
<b>Total</b>	<b>21389</b>	<b>3691</b>	<b>17,3</b>

**Tableau POSTNATAL12. Evolution du nombre d'examens pangénomiques par ACPA selon l'indication entre 2017 et 2021**

Indications	Nombre de dossiers rendus				
	2017	2018	2019	2020	2021
Déficiência intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique	5801	6288	5911	4924	5348
Déficiência intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés	3282	3268	3666	2914	3719
Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie	3031	3280	3596	3115	4060
Malformations sans retard psychomoteur	2159	2589	2857	2902	3066
Études familiales	646	810	1501	1539	1871
Fœtopathologie	697	669	1245	1344	1437
Caractérisation d'une anomalie découverte par caryotype ou par une autre technique	306	264	280	275	234
Autres	1641	1558	1336	1379	1654
<b>Total</b>	<b>17563</b>	<b>18726</b>	<b>20392</b>	<b>18392</b>	<b>21389</b>

## 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 à ADN (ACPA). 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 par rapport à 2019 (l'année 2020 étant spécifique n'est pas utilisée comme référence) de l'utilisation de ces techniques probablement liée 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 2017 à 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
Autres recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire (MLPA, QF-PCR, QMPSF, autre)	11894	8675	6013	3081	3924

## 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.

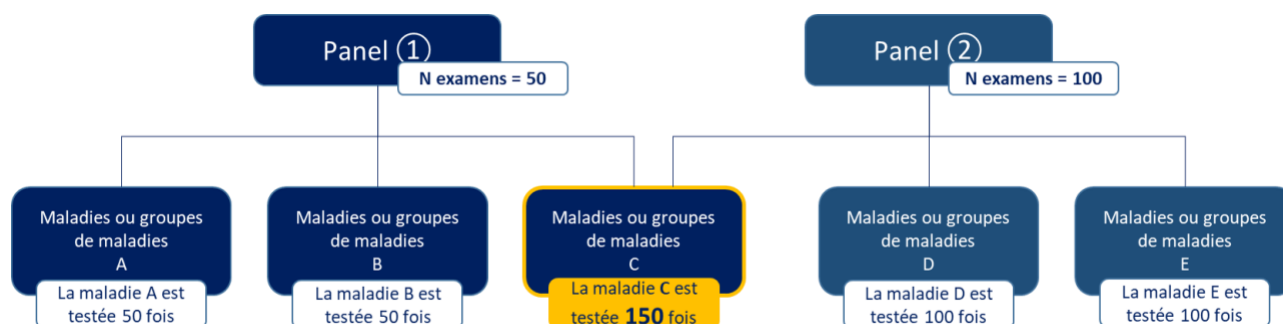
Dans la suite du rapport seront distinguées d'une part, les activités en lien avec le diagnostic de maladies, et d'autre part, les activités en lien avec la pharmacogénétique.

### DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES

En 2021, 465 589 personnes ont bénéficié d'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 491 072 en 2021 soit +15% d'augmentation en 5 ans. Le volume d'examen déclaré, si l'on fait exception de l'année 2020 ces chiffres sont en augmentation ces cinq dernières années. De même le nombre de gènes différents analysés par les laboratoires est passé de 4 126 à 4 490 soit plus 9% en cinq ans (tableau POSTNATAL15)

Parmi les laboratoires, 115 déclarent travailler en lien avec au moins une filière de santé maladies rares du plan national maladies rares (Tableau POSTNATAL14). Un même laboratoire peut travailler avec plusieurs filières.

**Figure POSTNATAL5. Explication des calculs du nombre d'examens et du nombre de fois où une maladie<sup>(1)</sup> est testée**



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

L'illustration POSTNATAL5 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 (491 072) n'est pas égal à la somme du nombre de fois où des maladies ont été testées (4 434 909). 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 couteuse 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. En 2021, 89 054 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 ».

Le système de recueil actuel ne permet pas de discriminer clairement les examens réalisés pour des indications précises. A titre d'exemple le syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (ORPHA145), le cancer du sein héréditaire (ORPHA227535) ou le syndrome héréditaire de prédisposition au cancer de l'ovaire (ORPHA213524) sont peut-être comptabilisés trois fois pour un même examen pour certains laboratoires ou comptabilisés une seule fois pour d'autres.

Une refonte complète du dispositif de recueil est en train d'être mis en place avec l'appui des sociétés savantes de génétique afin d'améliorer la qualité de l'information recueillie.

L'ensemble des examens par code ORPHA est disponible dans le tableau POSTNATAL17 et par gènes dans le tableau POSTNATAL18.

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 : 80 laboratoires sont seuls à proposer le diagnostic d'une maladie pour toute la France et 813

maladies (28 %) 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, 19,3% des laboratoires ne proposent qu'un ou deux diagnostics de maladies différentes (tableau POSTNATAL21).

Par ailleurs, 413 prélèvements ont été envoyés à l'étranger par des laboratoires autorisés pour les examens des caractéristiques génétiques. Les maladies génétiques pouvant être extrêmement rares, certains examens ne sont pas proposés en France afin de garantir l'expertise d'interprétation. Au regard du nombre total d'examens réalisés en France, la part envoyée à l'étranger reste exceptionnelle.

La figure POSTNATAL5 montre la répartition des indications par nombre d'examens pratiqués et illustre notamment la rareté de la majorité des maladies génétiques.

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, le séquençage d'exome et le séquençage de génome se sont développés dans le même objectif de limitation de l'errance diagnostique. En 2021, 39 laboratoires ont fourni 7 457 comptes rendus d'examen de l'exome au prescripteur soit 44,3% de dossiers en plus qu'en 2019. Par ailleurs, quatre laboratoires (hors déclaration des laboratoires des plateformes Sequoia et Auragen du Plan France médecine génomique 2025) ont rendu 288 résultats d'examen de génome entier aux prescripteurs soit trois fois plus qu'en 2019 (tableau POSTNATAL23).

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 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. Les premiers résultats ont été obtenus en 2020 et l'activité a pris un réel essor en 2021. 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 2021, 35 variations incidentes ont été déclarées dans le cadre du rapport annuel à l'Agence de la biomédecine (un résultat n'a pas été précisé). 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 2021. La nouvelle loi relative à la bioéthique, en introduisant la notion de données incidentes, va permettre de clarifier ces situations lorsque les textes d'application seront publiés. Cette donnée (probablement sous-évaluée) va très probablement évoluer dans les prochaines années en raison des modifications des technologies employées dans le but de limiter l'errance diagnostique. 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 2021**

		Nombre de laboratoires déclarant appartenir à la filière	Nombre d'examens rendus pour une indication associée à la filière
<b>Filières maladies rares</b>			
AnDDI-Rares	anomalies du développement et déficience intellectuelle de causes rares	57	13804
FILNEMUS	maladies neuromusculaires	36	16170
DéfiScience	maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle	35	11546
FIRENDO	maladies rares endocriniennes	29	12305
G2M	maladies héréditaires du métabolisme	29	7769
Muco CFTR	mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR	28	9207
MHémo	maladies hémorragiques constitutionnelles	21	3009
OSCAR	maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage	19	5927
BRAIN-TEAM	maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central	19	7753
ORKiD	maladies rénales rares	18	4492
FILFOIE	maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte	15	2982
SENSGENE	maladies rares sensorielles	15	4967
CARDIOGEN	maladies cardiaques héréditaires	14	9680
FIMARAD	maladies rares en dermatologie	14	2564
MCGRE	maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse	13	5727
MARIH	maladies rares immuno-hématologiques	11	2358
FAI²R	maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares	9	2795
RESPIFIL	maladies respiratoires rares	9	1504
TETECOUC	maladies rares de la tête, du cou et des dents	8	676
FAVA-Multi	maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique	7	2149
FIMATHO	malformations abdomino-thoraciques	5	1619
FILSLAN	sclérose latérale amyotrophique et maladie du neurone moteur	3	2548
NeuroSphinx	complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares	1	72
<b>Autres réseaux</b>			
GGC	Groupe génétique et cancer	29	33067



**Tableau POSTNATAL15. Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique et PFMG) entre 2017 et 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de maladies différentes recherchées <sup>(1,2)</sup>	3124	3327	3225	3731	3731
Nombre de gènes différents recherchés <sup>(2)</sup>	4126	4237	4182	4304	4490
Nombre d'examens rendus au prescripteur	416980	413687	438329	440537	491072
• dont cas index	229887	336092	352068	358765	394746
• dont cas apparentés	52158	55513	49591	53291	64316
Nombre d'examens de cas index positifs rendus au prescripteur	44031	64608	68759	73902	84766

(1) Maladies répertoriées dans la classification Orphanet, hors PFMG.

(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<sup>(1)</sup> faisant l'objet du plus grand nombre d'examens en 2021 et leur suivi depuis 2017**

n° ORPHA	Indication	2017	2018	2019	2020	2021
ORPHA64738	NON RARE EN EUROPE : Thrombophilie non rare	125304	115859	113768	124059	135226
ORPHA825	NON RARE EN EUROPE : Spondylarthrite ankylosante	51304	47694	60078	58102	65810
ORPHA139498	NON RARE EN EUROPE : Hémochromatose type 1	45298	48006	36650	39374	43604
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	24410	25499	31992	27599	32298
ORPHA227535	Cancer du sein héréditaire	11465	14853	23639	19621	23533
ORPHA213524	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer de l'ovaire	9245	14850	22476	18865	22679
ORPHA908	Syndrome de l'X fragile	14924	17328	17099	16122	20651
ORPHA117	Maladie de Behçet	11682	11483	13010	13225	15333
ORPHA586	Mucoviscidose	11707	11922	12744	10908	12653
ORPHA144	Syndrome de Lynch	9567	7028	8014	10718	11151
ORPHA93256	Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation de l'X fragile	6781	9277	8689	7919	10693
ORPHA395	Homocystinurie par déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase	3341	5395	6135	8888	10641
ORPHA201	Syndrome de Cowden	6682	4971	8280	9036	10483
ORPHA247798	Polypose adénomateuse familiale atténuée liée à MUTYH	6422	5214	5959	7792	8932
ORPHA247806	Polypose adénomateuse familiale atténuée liée à APC	5235	4997	5869	7699	8848
ORPHA619	NON RARE EN EUROPE : Insuffisance ovarienne précoce	5926	6211	7073	6088	8490
ORPHA587	Syndrome de Muir-Torre	6641	5502	5695	7482	8423
ORPHA99818	Syndrome de Turcot avec polypose	5217	4871	5530	6980	7935
ORPHA85451	Amylose ATTRV122I	2128	3036	4449	5433	7926
ORPHA109	Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	7088	7324	5496	7078	7742
ORPHA3451	Syndrome des spasmes infantiles	4692	8026	5968	7719	7719
ORPHA26106	Cancer gastrique diffus héréditaire	4782	4184	4778	6523	7448
ORPHA289266	Encéphalopathie épileptique à début précoce et déficience intellectuelle liées à une mutation de GRIN2A	3471	7430	6195	7208	7335
ORPHA524	Syndrome de Li-Fraumeni	3376	2870	4800	5880	7274

n° ORPHA	Indication	2017	2018	2019	2020	2021
ORPHA99014	Maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 5	2142	4677	4547	5323	7041
ORPHA777	Déficiência intellectuelle non syndromique liée à l'X	3344	6434	5377	6371	6880
ORPHA34587	Glycogénose par déficit en LAMP-2	2873	5845	4331	5952	6829
ORPHA178469	Déficiência intellectuelle non syndromique autosomique dominante	3683	6856	5671	6473	6720
ORPHA163721	Syndrome d'épilepsie rolandique-dyspraxie de la parole	3471	6919	5201	6130	6658
ORPHA98892	Hétérotopie nodulaire périventriculaire	3105	5330	4291	5843	6577
ORPHA2332	Syndrome KBG	2492	5410	4316	5438	6438
ORPHA778	Syndrome de Rett	4536	7737	5773	6158	6379
ORPHA2462	Syndrome de Shprintzen-Goldberg	3363	5425	3646	4501	6170
ORPHA85278	Syndrome de Christianson	3352	6421	4466	5212	6112
ORPHA1934	Encéphalopathie épileptique infantile précoce	4454	6816	6502	6269	6097
ORPHA1762	Syndrome de duplication Xq28 proximale	3008	6505	4849	4927	5935
ORPHA3095	Syndrome de Rett atypique	4351	8076	5868	6328	5925
ORPHA98795	Syndrome d'Angelman dû à une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15	2900	5693	4607	4855	5903
ORPHA98794	Syndrome d'Angelman dû à une délétion 15q11q13 d'origine maternelle	2970	5705	4593	4849	5889
ORPHA3051	Syndrome de Nicolaides-Baraitser	2720	6696	4748	5313	5873
ORPHA1646	Délétion partielle du chromosome Y	4236	4440	4793	4283	5769
ORPHA3077	Syndrome de déficiencia intellectuelle liée à l'X-psychose-macroorchidie	3210	5900	4416	4927	5731
ORPHA154	Cardiomyopathie dilatée familiale isolée	3023	5569	4628	5213	5706
ORPHA411511	Syndrome d'Angelman dû à une mutation ponctuelle	3430	6737	4880	5266	5693
ORPHA353284	Syndrome de Rubinstein-Taybi par haploinsuffisance de EP300	2597	5772	3955	4594	5684
ORPHA324	Maladie de Fabry	1981	2643	3643	3817	5679
ORPHA59	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley	3783	7361	5865	5773	5678
ORPHA2896	Syndrome de Pitt-Hopkins	2956	6034	3969	4743	5655
ORPHA52503	Déficit en transporteur de la créatine lié à l'X	2199	5452	3863	4297	5628
ORPHA101039	Epilepsie de la femme avec déficiencia intellectuelle	2927	5828	4489	4860	5532

(1) Maladies répertoriées dans la classification Orphanet, hors PFMG.

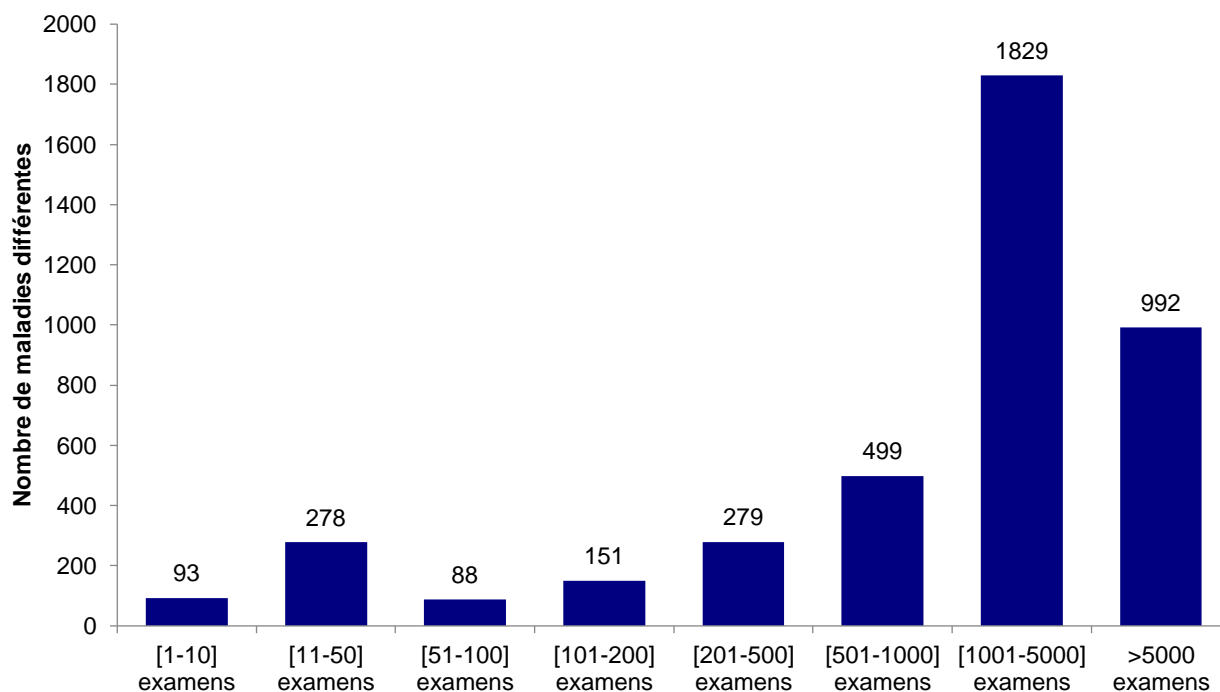
**Tableau POSTNATAL17. Liste des examens réalisés par numéro Orpha entre 2017 et 2021 (tel que déclaré par les laboratoires)**

***Le tableau est téléchargeable au format Excel.***

**Tableau POSTNATAL18. Liste des gènes qui ont fait l'objet d'un examen en 2021 et nombre de cas index positifs**

***Le tableau est téléchargeable au format Excel.***

**Figure POSTNATAL6. Répartition des maladies par nombre d'examens réalisés en 2021**



**Tableau POSTNATAL19. Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale entre 2017 et 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Nombre de laboratoires</b>					
• qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 1 laboratoire en France	89	90	87	82	80
• qui diagnostiquent une maladie qui n'est étudiée que dans 2 laboratoires en France	98	101	100	96	82
<b>Nombre de maladies</b>					
• qui ne sont étudiées que dans 1 laboratoire en France	985	922	929	1078	813
• qui ne sont étudiées que dans 2 laboratoires en France	618	695	615	725	667

(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 2017 et 2021**

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de laboratoires ayant eu une activité de diagnostic suite à un dépistage néonatal de la mucoviscidose	7	9	8	8	8
Nombre de nouveaux nés analysés	3964	3483	3361	3223	3540
Nombre de cas positifs rendus (2 mutations)	80	99	105	70	63

**Tableau POSTNATAL21. Evolution du pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés entre 2017 et 2021**

Nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés <sup>(1)</sup>	Laboratoires									
	2017		2018		2019		2020		2021	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1 à 2	46	25,0	43	23,2	42	23,1	39	21,5	34	19,3
3 à 10	50	27,2	49	26,5	53	29,1	53	29,3	54	30,7
11 à 20	18	9,8	18	9,7	11	6,0	11	6,1	13	7,4
21 à 35	14	7,6	14	7,6	13	7,1	14	7,7	12	6,8
36 à 100	25	13,6	22	11,9	29	15,9	28	15,5	27	15,3
> 100	31	16,8	39	21,1	34	18,7	36	19,9	36	20,5
<b>Total</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>	<b>185</b>	<b>100,0</b>	<b>182</b>	<b>100,0</b>	<b>181</b>	<b>100,0</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

(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 2017 et 2021**

Quantité d'acide nucléique analysée (kilobases) <sup>(1)</sup>	Examens rendus au prescripteur									
	2017		2018		2019		2020		2021	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hors séquençage	-	-	-	-	-	-	831	0,8	299	0,3
< 20	12769	17,2	13646	16,4	12242	11,7	10533	10,2	10749	10,0
20 à 100	38733	52,1	43328	52,1	55457	53,1	51163	49,7	53671	49,7
100 à 500	18526	24,9	21493	25,8	27845	26,6	27725	26,9	29184	27,0
> 500	4379	5,9	4680	5,6	8946	8,6	12722	12,4	14014	13,0
<b>Total</b>	<b>74407</b>	<b>100,0</b>	<b>83147</b>	<b>100,0</b>	<b>104490</b>	<b>100,0</b>	<b>102974</b>	<b>100,0</b>	<b>107917</b>	<b>100,0</b>

(1) Hors PFMG et hors WES/WGS.

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

	2019	2020	2021
Laboratoires qui réalisent le WES	31	40	39
Nombre total de WES rendus aux prescripteurs	5169	5872	7457
Laboratoires qui réalisent le WGS	3	4	4
Nombre total de WGS rendus aux prescripteurs	91	49	288

(1) Hors PFMG.

**Tableau POSTNATAL24. Répartition des examens selon le délai moyen de rendu d'un examen au prescripteur en 2021**

Délai moyen de rendu de résultats <sup>(1)</sup>	Nombre de tests (unitaire, panel, exome)
< 1 semaine	77
1-2 semaines	304
2 semaines à 1 mois	269
1 à 2 mois	327
2 à 6 mois	873
6 à 12 mois	228
12 à 18 mois	68
> 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 2021**

Pré-indications	Nombre de dossiers			
	Prescrits	avec CR rendu au prescripteur		
		nombre total	concluants	non conclusifs
Anomalies du développement, syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle	1470	676	225	451
Anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire	31	10	3	7
Aplasies et hypoplasies médullaires	18	7	0	7
Ataxies héréditaires du sujet jeune	95	23	12	11
Cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères	30	17	0	17
Cancers avec phénotypes tumoraux extrêmes et sans antécédents familiaux	64	30	3	27
Cardiomyopathies familiales	35	19	4	15
Diabète néonatal	1	1	0	1
Diabètes rares du sujet jeune et diabètes lipoatrophiques	5	1	0	1
Dysfonction de l'axe thyroïdienne	3	0	0	0
Dysraphismes	31	10	0	10
Dystonies ou mouvements anormaux rares du sujet jeune	64	9	6	3
Dystrophies rétinienues héréditaires	236	41	26	15
Déficience intellectuelle	767	149	71	78
Déficits hypophysaires combinés (au moins 2 déficits antéhypophysaires) d'apparition néonatale ou plus tardive	21	0	0	0
Déficits immunitaires héréditaires	20	4	3	1
Entéropathies congénitales du jeune enfant	12	1	0	1
Epilepsies pharmacorésistantes à début précoce	87	24	10	14
Formes syndromiques de maladies rares à expression bucco-dentaire	5	0	0	0
Génodermatoses	49	9	8	1
Hypersécrétions hormonales hypophysaires	15	0	0	0
Hypotonies néonatales périphériques suspectes de maladie neuromusculaire	27	7	4	3
Insuffisance ovarienne primitive	28	3	0	3
Leucodystrophies	74	39	22	17
Maladies auto-inflammatoires et auto-immunes monogéniques	37	37	20	17
Maladies constitutionnelles du globule rouge	12	8	5	3

Pré-indications	Nombre de dossiers			
	Prescrits	avec CR rendu au prescripteur		
		nombre total	concluants	non conclusifs
Maladies des artères de moyen calibre	9	4	0	4
Maladies héréditaires du métabolisme	40	10	4	6
Maladies mitochondriales	39	17	11	6
Maladies neurodégénératives du sujet jeune	19	1	0	1
Maladies osseuses constitutionnelles	226	131	41	90
Maladies respiratoires rares	5	4	1	3
Malformations artérioveineuses superficielles et du SNC à potentiel agressif	2	1	0	1
Malformations cardiaques congénitales complexes, formes syndromiques sporadiques	23	1	0	1
Malformations cérébrales	245	164	54	110
Malformations et maladies congénitales et très précoces du cervelet et du tronc cérébral	35	8	6	2
Malformations oculaires	87	8	3	5
Myopathies	65	10	2	8
Néphropathies chroniques	109	59	16	43
Neurodégénérescence par accumulation intracérébrale de fer	4	1	0	1
Neutropénies chroniques sévères	12	8	2	6
Paraparésies spastiques héréditaires du sujet jeune	60	21	7	14
Pathologies de l'hémostase	7	3	0	3
Pathologies rares du métabolisme phospho-calcique	20	6	1	5
Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique	12	2	0	2
Schizophrénie syndromique	17	3	2	1
Surdités précoces	219	66	33	33
Syndrome de Cushing par hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales	18	5	2	3
Syndrome de Marfan et pathologies apparentées, formes familiales d'anévrisme de l'aorte thoracique	22	8	2	6
Troubles du rythme héréditaires	30	2	0	2
Troubles du spectre autistique ou troubles précoces et sévères du neuro-développement - sans déficience intellectuelle, de formes monogéniques	48	4	1	3
Maladie de Rendu-Osler	2	-	-	-

**Tableau POSTNATAL26. Liste des pathologies non reliées avec la prescription initiale rendues aux prescripteurs en 2021**

N° ORPHA	Nom de la pathologie	Gène	Nombre de cas rendus
ORPHA227535	Cancer du sein héréditaire	RAD51C	2
		RAD51D	1
		BRCA2	1
		BRCA1	1
ORPHA586	Mucoviscidose	CFTR	3
		MSH6	1
ORPHA466962	Sarcome du thorax SMARCA4-déficient	SMARCA4	2
ORPHA262	Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker	DMD	2
ORPHA91387	Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique	MYH11	2
ORPHA144	Syndrome de Lynch	MSH6	2
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	CHEK2	2
ORPHA655	Néphronophtise	NPHP1	1
ORPHA648	Syndrome de Noonan	PTPN11	1
ORPHA640	Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression	PMP22	1
ORPHA100	Ataxie-télangiectasie	ATM	1
ORPHA524	Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	1
ORPHA51083	Syndrome du QT court familial	KCNQ1	1
ORPHA443909	Cancer du côlon héréditaire non polyposique	PMS2	1
ORPHA357027	Rétinoblastome héréditaire	RB1	1
ORPHA201	Syndrome de Cowden	PTEN	1
ORPHA293822	Syndrome de prédisposition au carcinome rénal et mélanome associé à MITF	CDKN2A	1
ORPHA180	Choroïdérémie	CHM	1
ORPHA252202	Syndrome de déficit constitutionnel de la réparation des mésappariements	MSH2	1
ORPHA231108	Tumeur rhabdoïde familiale	SMARCA4	1
ORPHA71290	Thrombopénie familiale avec prédisposition à la leucémie aigüe myéloïde	RUNX1	1
ORPHA98896	Dystrophie musculaire de Duchenne	DMD	1
ORPHA238475	Hypercholanémie familiale	LDLR	1
ORPHA231226	Bêta-thalassémie dominante	HBB	1
ORPHA768	Syndrome du QT long familial	KCNQ1	1
ORPHA84	Maladie de Fanconi	FANCA	1
ORPHA98896	Dystrophie musculaire de Duchenne (Femme porteuse)	DMD	1
	Dysmorphie	PIK3CA	1



**Tableau POSTNATAL27. Répartition des techniques qui ont conduit à un résultat non en lien avec la prescription initiale entre 2018 et 2021**

Technique	Nombre de cas rendus							
	2018		2019		2020		2021	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Panel (NGS)	22	62,9	18	41,9	4	9,1	17	43,6
Techniques sur puce (ACPA)	9	25,7	15	34,9	3	6,8	10	25,6
Whole Exome Sequencing (WES)	4	11,4	10	23,3	37	84,1	12	30,8
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>	<b>44</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

## 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 2021 18 966 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique. Le nombre d'examens en 2021 révèle une diminution par rapport à celui de 2020, diminution portant essentiellement sur la prescription relative aux dérivés du fluorouracile (tableau POSTNATAL28). La liste des gènes testés en lien avec les effets médicamenteux est présentée tableau POSTNATAL29.

**Tableau POSTNATAL28. Evolution de l'activité de pharmacogénétique entre 2017 et 2021<sup>(1)</sup>**

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre d'individus testés	22535	33619	38091	21548	18966
Nombre d'examens réalisés <sup>(1)</sup>	26472	32298	29193	26262	24115
Nombre de laboratoires avec une activité de pharmacogénétique	54	55	56	56	53
Nombre de laboratoires ayant uniquement une activité de pharmacogénétique	7	5	5	5	4

(1) Recueil exploitable sans réserve à partir de 2020

**Tableau POSTNATAL29. Examens de pharmacogénétique effectués en 2021**

			Nombre de laboratoires	Nombre d'examens rendus
ORPHA240839	Toxicité des dérivés du fluorouracile	DPYD	20	5248
		TYMS	1	3
ORPHA240841	Toxicité de l'abacavir	HLA-B	23	4031
ORPHA413687	Toxicité et adaptation posologique de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	TPMT	23	3681
		NUDT15	5	178
ORPHA241043	Adaptation posologique du tacrolimus	CYP3A5	13	1880
		CYP3A4	8	1378
ORPHA240885	Toxicité de l'irinotécan	UGT1A1	19	3133
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	CYP2C19	8	607
		CYP2D6	9	565
		CYP3A5	5	437
		CYP3A4	5	437
		CYP2C9	4	273
		CYP1A2	2	173
		UGT1A1	1	155
		ABCB1	1	155
		CYP2B6	1	2
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse au clozapine	CYP1A2	6	331
		ABCB1	1	63

			Nombre de laboratoires	Nombre d'examens rendus
ORPHA565785	Adaptation posologique du méthotrexate	MTHFR	6	344
		TPMT	1	5
ORPHA240863	Toxicité du cisplatine	TPMT	2	226
ORPHA284113	Susceptibilité aux effets indésirables graves de la mercaptopurine	ITPA	2	104
		NUDT15	1	95
ORPHA240935	Résistance au clopidogrel	CYP2C19	5	136
		P2RY12	1	48
ORPHA413674	Toxicité et adaptation posologique des anti-vitamines K	CYP2C9	6	55
		VKORC1	6	33
		CYP4F2	1	4
ORPHA240921	Toxicité du voriconazole	CYP2C19	8	68
		CYP3A5	1	1
		CYP3A4	1	1
Autre 6	Choix d'une immunothérapie pour mélanome, cancer pancréas ou pulmonaire	HLA-A	1	59
	Choix d'une option thérapeutique pour le cancer colorectal	DPYD	1	3
	Toxicité des médicaments anticancéreux	SLCO1B1	1	10
		CYP2D6	1	5
Autre 9	Maladie de Crohn : risque associé de développer une immunisation anti-anti-TNF	HLA-DQA1	1	44
ORPHA565782	Toxicité au méthotrexate	MTHFR	3	36
ORPHA596747	Toxicité et adaptation posologique de l'eliglustat	CYP2D6	2	36
Autre 4	Traitement par citrate de clomophène	CYP2D6	1	35
ORPHA240887	Toxicité de l'isoniazide	NAT2	4	24
ORPHA240869	Toxicité de l'efavirenz	CYP2B6	2	15
ORPHA240867	Toxicité de la codéine	CYP2D6	2	14
ORPHA413684	Résistance aux anti-vitamine K	VKORC1	3	11
		CYP2C9	1	1
ORPHA240947	Résistance au tamoxifène	CYP2D6	2	11
ORPHA413696	Toxicité des statines	SLCO1B1	2	9
ORPHA414750	Toxicité de la phénytoïne ou carbamazépine	HLA-B	1	4
		HLA-A	1	4
ORPHA413693	Toxicité des curarisants	BCHE	2	5
Autre 7	Prédiction de la sensibilité au traitement immunosuppresseur en contexte de myélodysplasie	HLA-DRB1	1	4
ORPHA413681	Surdosage ou adaptation posologique des hypoglycémifiants oraux	CYP2C9	1	4
ORPHA355	Maladie de Gaucher (Déficit en glucocérébrosidase)	CYP2D6	1	3
Autre 1	Réponse anormale à la méthadone	CYP2B6	1	2
Autre 3	Réponse anormale aux neuroleptiques	CYP2C9	1	2
ORPHA284102	Réponse au traitement anti-viral dans l'hépatite C	IFNL4	1	1
		IFNL3	1	1
ORPHA466026	Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase classe I (Déficit en G6PD classe I)	G6PD	1	1
ORPHA574637	Toxicité de l'ivermectine	ABCB1	1	1
Autre 5	Toxicité du tramadol	CYP2D6	1	1