
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

ANNEXES - Détection de mutations par expansion de nucléotides – Volet 3

Syndrome de l'X fragile, insuffisance ovarienne prématurée associée à l'X fragile, syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile

Validé par le Collège le 13 février 2025

Table des annexes

Annexe 1.	Grille PICOTS – Question et critères de sélection des études	3
Annexe 2.	Stratégie de recherche documentaire	5
Annexe 3.	Revue systématique retenue	8
Annexe 4.	Recommandations retenues	19
Annexe 5.	Points de vue recueillis à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, centres de référence et filières maladies rares et associations de patients et d’usagers	27
Annexe 6.	Rappels sur certaines modalités de mise en œuvre des examens de génétique constitutionnelle et sur l’obligation d’accréditation	54

Annexe 1. Grille PICOTS – Question et critères de sélection des études

Population cible	Adultes et enfants concernés par une des maladies à expansion de nucléotides suivantes : syndrome de l’X fragile et maladies apparentées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l’X fragile, insuffisance ovarienne prématurée associée à l’X fragile), maladie de Huntington, ataxies héréditaires (dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, CANVAS), SLA / démence fronto-temporale, dystrophies myotoniques de type 1 ou 2, atrophie musculaire spino-bulbaire (maladie de Kennedy).
Intervention (test index)	Détection de mutations par expansion de nucléotides par méthode PCR ou <i>Southern-blot</i> . Exclusion des méthodes de séquençage. Contexte du diagnostic : diagnostic de confirmation de la maladie, diagnostic pré-symptomatique, diagnostic prénatal ou préimplantatoire
Comparateur	Non applicable
Résultats d'intérêt	Question 1 : Quelle est la concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ? – Relation entre le nombre de répétitions et le diagnostic de la maladie / la sévérité des symptômes / le risque de transmettre la maladie. Question 2 : Quelles sont les indications de l’acte et place dans la stratégie diagnostique ? – Indications : diagnostic postnatal (symptomatique ou non), prénatal, préimplantatoire. – Place de l’acte dans la stratégie du diagnostic moléculaire de la maladie (par rapport aux autres mutations recherchées). Question 3 : Quelle est l’utilité clinique de l’acte pour le patient ? – Bénéfices de la réalisation de l’acte pour le patient : impact sur la réduction de l’errance diagnostique, sur la réduction des examens complémentaires inutiles / invasifs, sur la mise en place d’une prise en charge spécifique, sur l’accès à un conseil génétique pour le patient ou sa parentèle (y compris diagnostic prénatal/préimplantatoire). – Risques liés au prélèvement (diagnostic prénatal / préimplantatoire), à l’annonce de la maladie, aux limites propres du diagnostic moléculaire. Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l’acte ? – Prélèvement, conservation, transport des échantillons, informations nécessaires ; – Techniques à privilégier / à exclure ; – Eventuelle séquence de réalisation des différentes techniques ; – Eléments à prendre en compte pour l’interprétation des résultats (dont contexte clinique, nombre de répétitions, limites des différentes techniques, limites liées au type de prélèvement (foetal, sanguin) et à sa qualité, etc.) ; – Eléments spécifiques à préciser dans le compte-rendu (dont nombre de répétitions, etc.).
Délai de suivi / temps	Non applicable
Schémas d'étude	– Question 1 : Quelle est la concordance entre le génotype et le phénotype de la maladie ? – Recommandations de bonnes pratiques, consensus d’experts, PNDs, arbres décisionnels de l’ANPGM ; – Rapports d’évaluation technologique ; – Revues systématiques d’études observationnelles (ou à défaut études observationnelles) ayant évalué l’association entre génotype et phénotype, entre nombre de répétitions et âge de survenue / gravité).

	– A défaut, revues de la base de données <i>GeneReviews</i>®
	– Question 2 : Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ? – Recommandations de bonnes pratiques, consensus d'experts, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM ; – Rapports d'évaluation technologique. – A défaut, revues de la base de données <i>GeneReviews</i>®
	Question 3 : Quelle est l'utilité clinique de l'acte ? – Recommandations de bonnes pratiques, consensus d'experts, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM ; – Rapports d'évaluation technologique ; – Essais comparatifs randomisés ou non ayant comparé la prise en charge et le devenir du patient selon l'existence ou non d'un diagnostic moléculaire de la maladie ; – Revues systématiques ayant évalué la balance bénéfice / risque de l'annonce du diagnostic de la maladie, les effets indésirables liés à l'amniocentèse ou au prélèvement de villosités chorales (diagnostic prénatal), à la procédure d'aide médicale à la procréation (diagnostic préimplantatoire) ; – A défaut, revues de la base de données <i>GeneReviews</i>®.
	Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte ? – Recommandations de bonnes pratiques, consensus d'experts, standards techniques, PNDS, arbres décisionnels de l'ANPGM ; – Revues systématiques, rapports d'évaluation technologique ; – A défaut, autres publications décrivant les conditions de réalisation.

ANPGM : association nationale des praticiens de génétique moléculaire ; PNDS : protocole national de diagnostic et de soins.

Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- ➔ Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- ➔ The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- ➔ Science Direct (Elsevier) ;
- ➔ Embase
- ➔ Inahta Database
- ➔ GeneReviews® (University of Washington, Seattle, 1993-2024)

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet / termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations	01/2014-06/2024	36
Méta-analyses Revue systématique	01/2014-06/2024	33

Les sites Internet français et internationaux des sociétés pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

- Adelaide Health Technology Assessment
- Agence de la biomédecine
- Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña

- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*
- *Agency for Healthcare Research and Quality*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*
- *Alberta Health Services*
- *American College of Medical Genetics and Genomics*
- *American College of Obstetricians and Gynecologists*
- *American College of Physicians*
- *American Academy of Pediatrics*
- *American Medical Association*
- *Association nationale des praticiens de génétique moléculaire*
- *Association for Clinical Genetic Science*
- *Ataxia UK*
- *Australian Government - Department of Health and Ageing*
- *Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*
- *Bibliothèque médicale Lemanissier*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *California Technology Assessment Forum*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *CISMeF*
- *CMAInfobase*
- *Clinical Molecular Genetics Society*
- *Collège des Médecins du Québec*
- *Cochrane Library Database*
- *Collège national des gynécologues et obstétriciens français*
- *Center for Review and Dissemination databases*
- *Department of Health (UK)*
- *ECRI Institute*
- *Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision*
- *Euroscan*
- *European Academy of Neurology*
- *European Federation of Neurological Societies*
- *European Molecular Genetics Quality Network*
- *European Society of Human Reproduction and Embryology*
- *GIN (Guidelines International Network)*
- *Haute Autorité de santé*
- *Hayes*
- *Horizon Scanning*
- *Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux*
- *Institut national de veille sanitaire*
- *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*
- *National Horizon Scanning Centre*

- *National Health and Medical Research Council*
- *National Health committee*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *National Institutes of Health*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee*
- *Orphanet*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*
- *World federation of neurology*
- *World Health Organization*

Annexe 3. Revues systématiques retenues

Tableau 2. Description des revues systématiques retenues

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
Flavell, 2023 (1)	Déterminer la prévalence moyenne de prémutations <i>FMR1</i> chez les patients avec trouble du neurodéveloppement, ainsi que la prévalence moyenne de troubles psychiatriques chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> sans FXTAS	Revue systématique avec méta-analyse Recherche et sélection bibliographique Sources : Medline, Web of science, période : jusqu'au 31 juillet 2021 Critères de sélection : – études observationnelles en anglais, contrôlées ou non, publiées dans des revues à comité de lecture, ayant estimé la prévalence de troubles psychiatriques chez des patients avec prémutation <i>FMR1</i> ou la prévalence de prémutations <i>FMR1</i> chez des patients avec troubles du neurodéveloppement ; – diagnostic de troubles psychiatriques : • entretiens semi-structurés (SCID, ADIS, SADS, DIGS, FISC, <i>Autism diagnostic observation scale</i>, <i>Autistic Diagnostic Interview Revised</i>) et critères dg (DSM, ICD, RDC) ; • échelles de score avec seuils retenus (CES-D, <i>Depression Anxiety Stress Scales</i>, HADS, <i>Social Phobia and Anxiety Inventory</i>, <i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i>, <i>Brown Attention-Deficit Disorder Scale for Adults</i>, <i>Conners' Parent Rating Scales-Revised: Short Form</i> (CPRS-R:S), <i>Autism Spectrum Quotient</i>, <i>Mullen Scales of Early Learning</i>, <i>Vineland Adaptive Behavior Scale</i>, and <i>Griffiths Mental Developmental Scale</i>) ; • dossier médical ou antécédents rapportés par le patient	Quarante-six études retenues, 40/46 de faible qualité méthodologique Prévalence moyenne de prémutations <i>FMR1</i> chez les patients avec trouble du neurodéveloppement : cinq études non contrôlées : – retard de développement, TDI : 5,0 % (IC95 % NR) ; – trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : 6,3 % (IC95 % NR) – trouble du spectre autistique : 2,6 % (IC95 % NR). Prévalence moyenne de troubles psychiatriques chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> (dix-sept études) : – troubles du neurodéveloppement (cinq études dont trois contrôlées) : • retard de développement, TDI : - ; • trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : 29,0 % (IC95 % NR) (garçons : 38,0 %, filles : 25,7 %) ; • trouble du spectre autistique : 4,7 % (IC95 % NR) (garçons : 7,7 %, filles : 2,4 %) ; – troubles de l'humeur (treize études dont huit contrôlées) : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 48,3 et 5,4 %, prévalence plus élevée que dans le groupe contrôle (données NR) : • troubles dépressifs : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 40,7 et 24,5 % ; prévalence ponctuelle garçons : 26,9 %, filles : 24,4 % ; prévalence moyenne vie entière chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> vs groupe contrôle (définition NR) : 38,8 et 34,7 % ; prévalence moyenne ponctuelle chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> vs groupe contrôle (définition NR) : 24,3 et 13,7 % ; • troubles dépressifs majeurs : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 38,4 et 4,3 % ;

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
		– dg de trouble du développement intellectuel (TDI) : évaluation du fonctionnement intellectuel ET adaptatif ; – expansion dans <i>FMR1</i> : méthode de détection NR. Critère évaluation : prévalence moyenne pondérée ponctuelle et vie entière	• dysthymies : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 12,5 et 0 % ; prévalence vie entière garçons : 33,3 %, filles : 11,2 % ; • troubles bipolaires : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 8,7 et 1,1 % (hétérogénéité++) ; prévalence moyenne vie entière chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> vs groupe contrôle (définition NR) : 12,5 et 7,0 % ; – troubles anxieux (douze études dont neuf contrôlées) : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 40,0 et 33,4 % ; prévalence moyenne vie entière chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> vs groupe contrôle (définition NR) : 38,9 et 29,0 % ; prévalence moyenne ponctuelle chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> vs groupe contrôle (définition NR) : 57,8 % et 29,2 % ; • troubles anxieux généralisés : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 7,2 et 7,4 % ; • attaques de panique : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 13,5 et 5,9 % ; prévalence ponctuelle garçons : 11,5 et filles : 5,8 % ; – phobies sociales : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 21,1 et 18,7 % ; prévalence ponctuelle garçons : 19,2 % et filles : 18,9 % ; prévalence vie entière garçons : 8,3 % et filles : 20,4 % ; prévalence moyenne ponctuelle chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> vs groupe contrôle (définition NR) : 6,7 et 12,9 % – Troubles obsessionnels compulsifs : prévalence vie entière et ponctuelle respectivement 5,3 et 4,7 % ; prévalence vie entière garçons : 25,0 % et filles : 4,1 % – Troubles psychotiques (deux études, toutes deux contrôlées et réalisées chez la femme) : prévalence vie entière 0,9 % ; prévalence moyenne vie entière chez les patients avec prémutation <i>FMR1</i> vs groupe contrôle (définition NR) : 0,9 et 2,0 % • Prévalence vie entière schizophrénie et trouble schizo-affectif : 0 %

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
Marlborough, 2021 (2)	Déterminer la prévalence et la nature des troubles du spectre autistique chez les femmes avec FXS	Revue systématique avec méta-analyse Recherche et sélection bibliographique Sources : <i>Medline</i>, <i>PsychInfo</i>, <i>Scopus</i>, période : jusqu'au février 2020 Critères de sélection : – études observationnelles en anglais, publiées dans des revues à comité de lecture, ayant décrit les troubles du spectre autistique ou estimé leur prévalence chez des femmes présentant un FXS ; – dg de troubles du spectre autistique : jugement clinique, ADI-R, DISCO, ADOS, 3Di ; – dg de FXS : clinique ou génétique ; – expansion dans <i>FMR1</i> : méthode de détection NR. Critère évaluation : prévalence moyenne pondérée de troubles du spectre autistique (instantanée, vie entière ? ajustée ?)	Trente-quatre études retenues Prévalence des troubles du spectre autistique chez les femmes avec FXS (28 études) : – prévalence moyenne pondérée : 17 % (IC95 % 12 à 22 %), $I^2 = 72$ % ; – après exclusion d'une étude avec risque élevé de biais : prévalence moyenne pondérée : 14 % (IC95 % 13 à 18 %), $I^2 = 63$ %. Nature des troubles du spectre autistique chez les femmes avec FXS (vingt études) : – les femmes atteintes du FXS présentaient moins de troubles autistiques que les hommes atteints du FXS (dix études) ; – la présence de troubles du spectre autistique chez les femmes avec FXS était associée avec une plus grande dépendance, un moindre développement (trois études) et plus d'anxiété et de comportements auto-agressifs (une étude). Association QI / troubles cognitifs et troubles du spectre autistique : résultats discordants : QI faible associé avec plus de comportements autistiques dans quatre études ; pas d'association dans deux études. Association niveaux de FMRP et troubles du spectre autistique : – résultats discordants : association significative dans deux études ; pas d'association dans trois études ; – chez les femmes avec FXS et troubles du spectre autistique, 40,5 et 59,9 % des lymphocytes exprimaient la FMRP (six études).
Huang, 2019 (3)	Evaluer la relation entre la taille de l'expansion CGG de <i>FMR1</i> et le risque d'IOP idiopathique	Revue systématique avec méta-analyse Recherche et sélection bibliographique Sources : <i>Medline</i>, <i>Embase</i>, <i>China National Knowledge infrastructure</i>, période : jusqu'en janvier 2019 Critères de sélection : – études de cohorte ou cas-témoin ($n > 20$), en toute langue, avec des informations quantitatives sur la	Relation entre la taille de l'expansion CGG de <i>FMR1</i> et le risque d'IOP idiopathique (treize études réalisées en Amérique du Nord, Europe, Asie), 2047 cas, 6 912 témoins) – fréquence de prémutations chez les cas et les témoins 2,9 et 0,2 %, OR = 8,13 (IC95 % 4,35 à 15,19), $I^2 = 7$ % ; – fréquence d'allèle intermédiaire chez les cas et les témoins 3,0 et 3,4 %, OR = 0,86 (IC95 % 0,62 à 1,18), $I^2 = 0$ %.

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
		relation entre taille de l'expansion CGG et IOP idiopathique ; exclusion revues générales, rapports de cas, études non publiées ; – définition des cas : femmes avec caryotype normal, pas d'antécédents familiaux de FXS, pas d'antécédents de chimiothérapie et/ou radiothérapie, présentant une diminution de la réserve ovarienne (définie par la présence de cycles réguliers ou irréguliers et/ou des taux élevés de FSH > 10 UI/L et/ou un nombre de follicules antraux < 5-7 (2-10 mm de diamètre) et/ou une mauvaise réponse à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée avant l'âge de 40 ans) ou une IOP (définie par une aménorrhée secondaire de plus de trois mois et un taux de FSH >40 UI/L) ; – définition des témoins : NR ; – expansion dans <i>FMR1</i> : taille de l'allèle le plus grand pris en compte, mesuré par PCR ou <i>Southern-blot</i>, prémutation définie par 55 à 200 CGG, allèle intermédiaire définie par 45 à 54 CGG, allèle normal défini par < 45 CGG. Critère évaluation : force de l'association entre taille de l'expansion CGG de <i>FMR1</i> et IOP idiopathique ou réserve ovarienne diminuée (OddsRatio)	Relation entre la taille de l'expansion CGG de <i>FMR1</i> et le risque de diminution de la réserve ovarienne (six études réalisées en Amérique du Nord, Europe, Asie, 975 cas, 1 749 témoins) – fréquence de prémutations chez les cas et les témoins 4,4 et 0,2 %, OR = 14,87 (IC95 % 5,20 à 42,52), I² = 0 % ; – fréquence d'allèle intermédiaire chez les cas et les témoins 4,9 et 3,7 %, OR = 0,98 (IC95 % 0,65 à 1,47), I² = 34 %.
Pastore, 2019 (4)	Evaluer la relation entre la taille de l'expansion CGG de <i>FMR1</i> et le résultat de fécondation <i>in vitro</i> (FIV) après stimulation ovarienne	Revue systématique avec méta-analyse Recherche et sélection bibliographique Sources : <i>Medline</i>, période : de 2002 à sept 2017 Critères de sélection : – études en anglais ayant évalué les résultats de FIV en fonction de la taille de l'expansion CGG de <i>FMR1</i> ; – population : NR ;	Seize études retenues. Comparaison taux de grossesse chez des femmes avec allèle normal et nombre de CGG < 26 ou > 35 vs allèle normal entre 26 et 35 CGG (dix études dont huit de la même équipe) (méta-analyse) : OR = 1,0, IC95 % 0,87 à 1,15, I² = 53 %. Comparaison nombre d'ovocytes ponctionnés chez des femmes avec prémutation vs allèle normal ou avec mutation complète (quatre études, 112

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
		– témoins : NR ; – expansion dans <i>FMR1</i> : méthode de détection NR ; – période de temps considérée : depuis le prélèvement d'ovocytes chez la future mère jusqu'à la fin de la grossesse, si la conception a eu lieu. Critère évaluation : nombre d'ovocytes ponctionnés, taux de grossesse après FIV en fonction de la taille de l'expansion <i>FMR1</i>	patientes) : nombre d'ovocytes ponctionnés plus faible dans trois études sur quatre.
Wheeler, 2017 (5)	Déterminer les risques de retard de développement, de troubles psychiatriques et de troubles médicaux associés à une prémutation <i>FMR1</i> et l'impact sur la famille	Revue systématique sans méta-analyse Recherche et sélection bibliographique Sources : <i>Medline</i>, <i>Cinahl</i>, <i>EBSCOhost</i>, <i>PsychINFO</i>, <i>Web of science</i>, période : 2014 à 2021 Critères de sélection : – études en anglais concernant le phénotype, l'impact familial ; – population : hommes/femmes, enfants/adultes avec prémutation <i>FMR1</i> ; – expansion dans <i>FMR1</i> : méthode de détection pré-mutation NR. Critère évaluation : troubles du développement/troubles cognitifs, troubles psychiatriques, autres troubles « médicaux », impact familial.	Cent seize études retenues. – Troubles du développement/cognitifs : plus de troubles du développement chez les porteurs de prémutation <i>FMR1</i> (six études) et de troubles cognitifs chez l'adulte (onze études) (dont troubles des fonctions exécutives, troubles du langage, mémoire de travail) mais pas de démonstration d'une association significative ; – Troubles psychiatriques : • risque plus élevé d'anxiété (notamment anxiété sociale, attaques de panique) (cinq études), de troubles déficitaires de l'attention (trois études) et de troubles du spectre autistique (quatre études) ; • troubles du spectre autistique : prévalence (instantanée, vie entière ? ajustée ?) : chez les garçons/hommes avec prémutation <i>FMR1</i> : 14 à 19 % (vs 2 % dans la population générale) ; chez les filles/femmes avec prémutation <i>FMR1</i> : 1 à 5 % (vs 1 % en population générale) ; – Autres troubles médicaux décrits (mais pas de démonstration d'une association significative) : • enfants avec caractéristiques physiques de FXS (grandes oreilles, palais très arqué, pieds plats et macroorchidie) (une étude) ; • atteinte thyroïdienne (trois études) ; • fibromyalgie (deux études) ; • céphalées/migraines ou maux de tête similaires (deux études) ; • hypertension artérielle (deux études) ; • troubles du sommeil (deux études) ; • neuropathie (huit études) ;

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
			• atteintes vestibulaires (quatre études) ; – Impact du diagnostic sur les familles : • Besoin des parents d'informer leurs enfants de leur statut de prémutation avant qu'ils ne soient sexuellement actifs (une étude) ; • Étude avant/après découverte de la prémutation chez des femmes à risque (trois études) : émotions négatives initialement en lien avec le risque de transmission aux futurs enfants, souhait d'informer leurs enfants suffisamment tôt pour avoir le temps de s'adapter et « faire avec » ; • Mère des enfants atteints de FXS (mère le plus souvent porteuses de prémutations) : plus de stress, dépression, colère et anxiété (agoraphobie, attaques de panique) ; • Impact de la découverte d'une prémutation sur les descendants mais aussi les ascendants (risque de développement d'un FXTAS chez le grand-père).
Pu, 2014 (6)	Evaluer la relation entre la présence de variants génétiques (dont <i>FMR1</i>) et le risque d'IOP	Revue systématique avec méta-analyse Recherche et sélection bibliographique Sources : <i>Medline</i>, <i>China National Knowledge Infrastructure</i>, période : de 1950 à juin 2014 Critères de sélection : – études de cohorte ou cas-témoin, publiées dans des revues avec comité de lecture, en toute langue, ayant évalué la relation entre la présence de variants génétiques (dont prémutation <i>FMR1</i>) et l'IOP ; exclusion revues générales, rapports de cas, études non publiées ; – définition des cas : femmes avec IOP (définie par une aménorrhée de plus de 4 mois et un taux de FSH >40 UI/L au moins deux fois à un mois d'intervalle, chez une femme ≤ 40 ans) ; – définition des témoins : NR ;	Cinquante-neuf études retenues (5 333 patients, 9 399 témoins), réalisées en Amérique du Nord, Europe, Asie. Gènes explorés : <i>BMP15</i>, <i>ESR1</i>, <i>FMR1</i>, <i>FSHR</i>, <i>INHA</i> Relation entre prémutation <i>FMR1</i> (55 à 200 CGG) et IOP : fréquence de prémutations chez les cas et les témoins : – globalement (dix-huit études, 1 717 cas, 3 964 témoins) : 2,8 et 0,3 %, OR = 8,68 (IC95 % 4,40 à 17,12), I² = 0 % ; – caucasiens (dix études, 777 cas, 2 934 témoins) : 4,8 et 0,3 %, OR = 9,17 (IC95 % 4,30 à 19,52), I² = 0 % ; – asiatiques (sept études, 899 cas, 934 témoins) : 0,9 et 0 %, OR = 5,58 (IC95 % 1,01 à 30,79), I² = 0 %. Relation entre autres mutations et IOP – <i>BMP15</i> (dix études, 892 cas, 1 078 témoins) : • pas d'association entre mutations <i>BMP15-9C>G</i>, <i>788insTCT</i> or <i>852C>T</i> et IOP ;

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
		– expansion dans <i>FMR1</i> : méthode de détection pré-mutation NR. Critère évaluation : force de l'association entre la mutation et l'IOP (Odds ratio)	• association entre mutation 538G>A et IOP : allèle A vs allèle G : OR = 6,89 (IC95 % 1,84 à 25,80), $I^2 = 0$ % ; AA+AG vs GG : OR = 5,22 (IC95 % 1,65 à 16,54), $I^2 = 0$ % ; – <i>INHA</i> (douze études, 1 572 cas, 2 376 témoins) : association allèle 769G>A et IOP uniquement dans le sous-groupe asiatique (pas chez les caucasiens) : OR = 8,89 (2,10 à 37,68), $I^2 = 29$ % ; – <i>ESR1</i> (six études, 649 cas, 1 223 témoins) : pas d'association significative ; – <i>FSHR</i> (quinze études, 605 cas, 935 témoins) : pas d'association significative.
Tosh, 2014 (7)	Préciser la relation entre prémutation de <i>FMR1</i> et risque d'IOP	Revue systématique avec méta-analyse Recherche et sélection bibliographique Sources : <i>Medline</i>, <i>Embase</i>, période : jusqu'en aout 2013 Critères de sélection : – études cas-témoin ayant évalué la relation entre la présence de prémutation <i>FMR1</i> et l'IOP ; exclusion études non contrôlées, études sans information sur la fertilité/vie reproductive des témoins, abstracts, revues générales, éditoriaux ; – définition des cas : femmes avec IOP (définie par une aménorrhée de plus de 6 mois et un taux de FSH > 40 UI/L, chez une femme ≤ 40 ans) ; témoins : femmes en population générale avec des cycles réguliers et des antécédents de grossesses menées à terme ; – définition des témoins : NR ; – expansion dans <i>FMR1</i> : méthode de détection pré-mutation NR. Critère évaluation : force de l'association entre la mutation et l'IOP (Odds ratio)	Onze études retenues, 1 313 cas, 3 132 témoins, réalisées en Amérique du Nord, Europe, Asie. Relation entre prémutation <i>FMR1</i> (55 à 200 CGG) et IOP : fréquence de pré-mutations chez les cas et les témoins : – globalement (onze études, 1 562 cas, 3 357 témoins) : 2,6 et 0,2 %, OR = 5,41 (IC95 % 2,53 à 11,61), $I^2 = 0$ % ; – européens (quatre études, 496 cas, 2 175 témoins) : 5,4 et 0,3 %, OR = 6,85 (IC95 % 2,58 à 18,19), $I^2 = 0$ % ; – asiatiques (quatre études, 886 cas, 936 témoins) : 1,0 et 0 %, OR = 3,91 (IC95 % 0,74 à 20,74), $I^2 = 0$ %.

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
Hunter, 2014 (8)	Déterminer la prévalence de mutations complètes et de pré-mutations <i>FMR1</i> dans la population générale	Revue systématique avec méta-analyse. Recherche et sélection bibliographique . Sources : <i>Medline</i>, <i>Embase</i>, <i>Cochrane</i>, période : jusqu'en mai 2012 Critères de sélection : tout type d'étude primaire prospective ou rétrospective, en toute langue, ayant évalué la prévalence de mutations complètes ou pré-mutations de <i>FMR1</i> en population : population générale, population sans TDI, population avec TDI (enfants scolarisés dans des classes éducatives adaptées, ou QI < 70 ou après évaluation cognitive, comportementale et/ou physique). Critère évaluation : prévalence (brute ? ajustée ? ponctuelle ? vie entière ?) de mutations complètes et/ou de pré-mutations <i>FMR1</i> dans la population générale : – avec ou sans TDI (chez les hommes ou les femmes) ; – sans TDI (pré-mutations chez les femmes). Détection de mutation complète ou pré-mutation par PCR ou <i>Southern-blot</i> ; définition mutation complète ou pré-mutation NR Méta-analyse Bayésienne (modèles fixe et aléatoire) Analyse de l'hétérogénéité par régression Analyse de sensibilité en incluant – les études utilisant d'autres méthodes diagnostiques du FXS que la PCR et le <i>Southern-blot</i> (test cytogénétique, évaluation psychologique ou physique, etc.) ; – les abstracts de congrès.	Cinquante-quatre études retenues. Prévalence moyenne en population générale (modèle aléatoire) : – allèle avec mutation complète : • hommes (treize études, n = 78 000) : prévalence moyenne 1,4 (IC95 % 0,1 à 3,1)/10 000, soit 1/7 143 ; • femmes (sept études, n = 75 000) : prévalence moyenne 0,9 (IC95 % 0,0 à 2,9)/10 000, soit 1/11 111 ; • pas de différence significative entre hommes et femmes (OR = 1,8, IC95 % 0,2 à 21,7) ; – allèle avec pré-mutation : • hommes (treize études, n = 45 000) : prévalence moyenne 11,7 (IC95 % 6,0 à 18,7)/10 000, soit 1/855 ; • femmes (neuf études, n = 89 000) : prévalence moyenne 34,4 (IC95 % 6,3 à 83,3)/10 000, soit 1/291 ; • fréquence plus faible significativement chez les hommes que chez les femmes (OR = 0,3, IC95 % 0,12 à 0,75). Prévalence moyenne en population générale féminine sans TDI (modèle aléatoire) : – allèle avec mutation complète (quatre études, n = 2 606) : 0/2606 testées, prévalence moyenne 0 ; – allèle avec pré-mutation (dix études, n = 43 000) : 237/43 000 testées, prévalence moyenne 34,4 (IC95 % 8,9 à 60,3)/10 000, soit 1/291 ; – pas de différence significative par rapport à la prévalence de pré-mutation dans la population de femmes avec ou sans TDI. Population avec TDI, prévalence moyenne non mesurable : – allèle avec mutation complète : • total : 178/7 475 (2,4 %) ; • hommes (treize études) : 148/6 735 ; • femmes (quatre études) : 28/510 ; • hommes et femmes (deux études) : 9/313.

1 ^{er} auteur, année	Objectif	Méthode	Principaux résultats
			Hétérogénéité élevée++ Analyse de régression : fréquence plus faible d'allèle de prémutation : – dans les populations asiatiques ou des États-Unis/Canada/Australie par rapport aux populations européennes ; – dans les études publiées avant 2000 par rapport à après 2000. Analyses de sensibilité : pas de différence de prévalence mais plus d'hétérogénéité

Nb = nombre ; NR = non renseigné

Tableau 3. Grille AMSTAR-2 (9, 10)

Items	Cotation
1	Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue ont inclus les critères PICO ?
2	Est-ce que le rapport de la revue contenait une déclaration explicite indiquant que la méthode de la revue a été établie avant de conduire la revue ? Est-ce que le rapport justifiait toute déviation significative par rapport au protocole ?
3	Les auteurs ont-ils expliqué leur choix de schémas d'étude à inclure dans la revue ?
4	Les auteurs ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive ?
5	Les auteurs ont-ils effectué en double la sélection des études ?
6	Les auteurs ont-ils effectuée en double l'extraction des données ?
7	Les auteurs ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?
8	Les auteurs ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?
9	Les auteurs ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?
10	Les auteurs ont-ils indiqué les sources de financement des études incluses dans la revue ?
11	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?
12	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils évalué l'impact potentiel des risques de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse des preuves ?
13	Les auteurs ont-ils pris en compte le risque de biais des études individuelles lors de l'interprétation / de la discussion des résultats de la revue ?
14	Les auteurs ont-ils fourni une explication satisfaisante pour toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue, et une discussion sur celle-ci ?
15	S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs ont-ils mené une évaluation adéquate des biais de publication (biais de petite étude) et ont discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?
16	Les auteurs ont-ils rapporté toute source potentielle de conflit d'intérêts, y compris tout financement reçu pour réaliser la revue ?

Tableau 4. Analyse de la qualité méthodologique des revues systématiques retenues selon la grille AMSTAR-2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Score
Flavell, 2023 (1)	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Très faible
Marlborough, 2021 (2)	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Très faible
Huang, 2019 (3)	Non	Non	Non	Oui partielle- ment	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Très faible
Pastore, 2019 (4)	Non	Non	Non	Oui partielle- ment	Oui	Oui	Non	Oui partiel- lement	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Très faible
Wheeler, 2017 (5)	Non	Non	Non	Oui partielle- ment	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Pas de MA	Pas de MA	Non	Non	Pas de MA	Oui	Très faible
Pu, 2014 (6)	Non	Non	Non	Oui partielle- ment	Non	Non	Non	Oui partiel- lement	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Très faible
Tosh, 2014 (7)	Non	Non	Non	Oui partielle- ment	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Très faible
Hunter, 2014 (8)	Non	Non	Oui	Oui partielle- ment	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Très faible

MA : méta-analyse

Annexe 4. Recommandations retenues

Tableau 5. Méthode d'élaboration des recommandations professionnelles retenues¹

1 ^{er} auteur, année, pays	Titre	Objectif	Méthodes d'élaboration
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), 2021, États-Unis (11)	<i>Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)</i>	Données actualisées sur les variants pathogènes au niveau de <i>FMR1</i> et les méthodes d'analyse - actualisation	Standard technique. Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée. Groupe de travail : composition NR. Relecture externe : NR. Recommandations non gradées. Conflits d'intérêts des auteurs renseignés dans l'article
Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, 2021, France (12)	Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Syndrome de l'X fragile	Préciser les caractéristiques du diagnostic, de la prise en charge clinique et thérapeutique des patients atteints de maladie de Kennedy	Revue de la littérature : oui, bases : <i>PubMed, Cochrane, Clinical trials</i> , période de recherche : 1981 à 2019 Groupe de rédaction multidisciplinaire (généticien, endocrinologues, neurologues, neuropédiatres, pédiatres, psychiatres) Groupe de lecture (médecin généraliste, généticien, neuropédiatres, neuropsychologue, représentants de patients) Recommandations non gradées L'ensemble des participants a rempli une déclaration d'intérêts
Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, 2021, France (13)	Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Insuffisance ovarienne prématurée / primitive (en dehors du syndrome de Turner)	Préciser les caractéristiques du diagnostic, de la prise en charge clinique et thérapeutique et le parcours de soin des patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée	Revue de la littérature : oui, bases : BDSP, Irdes, RefDoc, Medline, Embase Thèses.fr, National Library For Public Health, Google Scholar, Current contents, SciSearch, Euronheed, Cochrane library, Prospero, HAS, Orphanet, période de recherche : à partir de 2007 Groupe de rédaction multidisciplinaire (généticien, endocrinologues, gynécologues, psychiatre) Groupe de lecture NR Recommandations non gradées Pas de conflits d'intérêts des auteurs.
Ataxia UK, Royaume-Uni, 2019 (14)	<i>Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias</i>	Préciser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients (enfants, adultes) atteints d'ataxie progressive (ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses, ataxie cérébelleuse	Revue de la littérature : oui (bases : <i>Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE et Scopus</i> , période : NR). Rédaction des recommandations par un groupe de 32 experts anglais (neurologues, neurologue pédiatre, neurogénéticien, neurochirurgien, neuropsychologue, psychiatre, MPR, kinésithérapeutes, médecin de médecine palliative, cardiologue,

¹ La méthode d'élaboration des arbres décisionnels de l'ANPGM n'était pas renseignée.

1 ^{er} auteur, année, pays	Titre	Objectif	Méthodes d'élaboration
		sporadique d'étiologie indéterminée, autres atteintes neurologiques avec ataxie prédominante (exclut les ataxies d'origine vasculaire, inflammatoire ou néoplasique)	gastro-entérologue, spécialiste en audiologie, chirurgien ophtalmologiste). Relecture externe par un groupe de neurologues et des membres de l'association de patients <i>Ataxia UK</i> . Recommandations gradées (gradation des recommandations selon la méthode du <i>National Health and Medical Research Council</i> ²). Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.
Indian Academy of Pediatrics, 2019, Inde (15)	<i>Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics on Diagnosis and Management of Fragile X Syndrome in India</i>	Préciser les modalités du diagnostic et de la prise en charge chez les enfants / adolescents en Inde	Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée. Rédaction d'une 1 ^{ère} version de recommandations au cours d'une conférence de consensus à New Delhi en 2017 avec des experts invités (pédiatres, pédiatres du développement, neuropédiatres, psychiatres, généticiens, gynécologues-obstétriciens, psychologues, membres d'associations de patients) Relecture de la 1 ^{ère} version par les membres de l' <i>Indian Academy of Pediatrics</i> et finalisation Recommandations non gradées. Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.
The American College of Obstetricians and gynecologists (ACOG), 2017, États-Unis (16)	<i>Carrier screening for genetic conditions – Committee Opinion</i>	Préciser les indications et modalités de recherche de mutations chez des personnes asymptomatiques dans le contexte de plusieurs maladies dont le syndrome de l'X fragile	Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée. Groupe de travail : composition NR. Relecture externe : NR. Recommandations non gradées. Conflits d'intérêts non renseignés dans l'article.
European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2015, Europe (17)	<i>Management of women with premature ovarian insufficiency</i>	Préciser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée, primaire ou secondaire	Revue de la littérature : oui, bases : <i>MEDLINE, Cochrane library</i> , période de recherche : jusqu'en avril 2014 Groupe de travail multidisciplinaire (incluant entre autres un représentant associatif et un expert méthodologiste) Phase de consultation externe Recommandations gradées : – grade A : recommandation basée sur une méta-analyse, une revue systématique ou de multiples essais contrôlés randomisés de qualité élevée ;

² National Health and Medical Research Council, A. G. In: *NHMC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines*; 2009.

1 ^{er} auteur, année, pays	Titre	Objectif	Méthodes d'élaboration
			– grade B : recommandation basée sur une méta-analyse, une revue systématique ou de multiples essais contrôlés randomisés de qualité modérée ou sur un seul essai contrôlé randomisé ou un essai non randomisé de grande taille ou des études cas-témoins ou de cohorte de qualité élevée ; – grade C : recommandation basée sur un seul essai contrôlé randomisé ou un essai non randomisé de grande taille ou des études cas-témoins ou de cohorte de qualité modérée ; – grade D : recommandation basée sur des études non analytiques, des rapports de cas ou des séries de cas de qualité modérée ou élevée ; – avis d'experts. Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.
European Molecular Genetic Quality Network (EMQN), 2015, Europe (18)	<i>EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders</i>	Préciser les modalités de réalisation et d'interprétation du résultat du diagnostic moléculaire du FXS, FXTAS et FXPOI – Actualisation de recommandations de 2006	Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée. Rédaction d'une 1^{ère} version de recommandations distribuée aux experts participant aux FRAX EQA en décembre 2013. Relecture externe par des experts européens et finalisation des recommandations. Recommandations non gradées. Pas de conflits d'intérêts des auteurs.
Asociación Española de Genética Humana (AEGH) / Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades raras (Ciberer), 2014, Espagne (19)	<i>Guía clínica de las enfermedades asociadas al gen FMR1: síndrome X frágil, insuficiencia ovárica primaria y síndrome de temblor-ataxia</i>	Préciser les indications et les modalités du diagnostic moléculaire du FXS, FXTAS et FXPOI	Revue de la littérature : oui mais stratégie de recherche non renseignée. Groupe de travail : treize experts, spécialités NR. Relecture externe : NR. Recommandations non gradées. Pas de conflits d'intérêts des auteurs.
Association for Clinical Genetic Science (ACGS), 2014, Royaume-Uni (20)	<i>Practice Guidelines for Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome</i>	Préciser les indications et les modalités du diagnostic moléculaire du FXS, FXTAS et FXPOI	Revue de la littérature : NR. Rédaction d'une 1^{ère} version de recommandations distribuée aux experts participant à un workshop en juillet 2012. Relecture : membres de l'ACGS Validation par le sous-comité qualité de l'ACGS Recommandations non gradées. Conflits d'intérêts non renseignés dans l'article.

1 ^{er} auteur, année, pays	Titre	Objectif	Méthodes d'élaboration
European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological Society (ENS), 2014, Europe (21)	<i>EFNS / ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood</i>	Préciser la démarche diagnostique et le traitement face à une ataxie chronique chez l'adulte (dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses, FXTAS et autres causes d'ataxie héréditaire)	Elaboration des recommandations par méthode de consensus. Revue de la littérature : oui (bases : <i>MEDLINE</i>, <i>Embase</i>, <i>Cochrane</i>), période de recherche : jusqu'en septembre 2012). Rédaction des recommandations par un groupe d'experts européens (neurologues, neurogénétiiciens, biologistes moléculaires). Relecture externe : oui. Recommandations gradées (gradation des recommandations selon méthode EFNS (22)). Conflits d'intérêts renseignés dans l'article.

NR : non renseigné

Tableau 6. Grille Agree-II (23)

		ITEM
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
		score (%)
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
		score (%)
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
		score (%)
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables
		score (%)
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification
		score (%)
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés
		score (%)

Tableau 7. Analyse des recommandations retenues selon la grille AGREE-II

	Domaine 1. Champs et objectifs				Domaine 2. Participation des groupes concernés				Domaine 3. Rigueur d'élaboration								Domaine 4. Clarté et présentation				Domaine 5. Applicabilité					Domaine 6. Indépendance éditoriale			
	1	2	3	Score (%)	4	5	6	Score (%)	7	8	9	10	11	12	13	14	Score (%)	15	16	17	Score (%)	18	19	20	21	Score (%)	22	23	Score (%)
American College of Medical Genetics and Genomics, 2021, États-Unis (11)	4	7	4	67	2	1	7	39	1	1	1	1	3	7	1	1	17	5	5	7	78	1	5	1	1	17	1	7	50
Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, 2021, France (12)	7	7	7	100	7	7	7	100	7	4	1	7	5	7	7	1	65	5	5	4	61	1	4	1	1	13	7	7	100
Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, 2021, France (13)	7	7	7	100	5	1	7	56	7	4	1	7	5	5	1	1	48	5	5	4	61	1	4	1	1	13	7	7	100
Ataxia UK, Royaume-Uni, 2019 (14)	7	7	7	100	7	7	7	100	7	4	5	5	4	4	5	1	56	7	7	7	100	1	4	1	1	13	7	7	100

	Domaine 1. Champs et objectifs				Domaine 2. Participation des groupes concernés				Domaine 3. Rigueur d'élaboration								Domaine 4. Clarté et présentation				Domaine 5. Applicabilité					Domaine 6. Indépendance éditoriale			
Indian Academy of Pediatrics, 2019, Inde (15)	7	7	7	100	7	7	1	67	1	1	1	4	6	2	7	1	31	7	7	7	100	1	6	1	1	21	7	7	100
The American College of Obstetricians and gynecologists, 2017, États-Unis (16)	4	7	7	83	1	1	1	0	1	1	1	1	6	4	1	1	17	7	3	7	78	1	1	1	1	0	1	1	0
European Society of Human Reproduction and Embryology, 2015, Europe (17)	7	7	7	100	7	7	7	100	7	4	7	7	5	7	7	7	90	7	7	7	100	4	4	1	1	25	7	7	100
European Molecular Genetic Quality Network (EMQN), 2015, Europe (18)	7	7	7	100	5	1	4	39	1	1	1	5	5	5	7	1	38	5	5	2	50	1	6	1	1	21	1	7	50
Asociación Española de Genética Humana (AEGH) / Centro de Investigación	2	7	7	72	1	1	1	0	1	1	1	1	1	2	1	1	2	5	5	2	50	1	5	1	1	17	1	7	50

	Domaine 1. Champs et objectifs				Domaine 2. Participation des groupes concernés				Domaine 3. Rigueur d'élaboration								Domaine 4. Clarté et présentation				Domaine 5. Applicabilité					Domaine 6. Indépendance éditoriale			
<i>Biomédica en Red – Enfermedades raras (Ciberer), 2014, Espagne (19)</i>																													
<i>Association for Clinical Genetic Science (ACGS), 2014, Royaume-Uni (20)</i>	2	5	4	44	1	1	4	17	1	1	1	1	4	4	4	1	19	5	5	2	50	1	5	1	1	17	1	1	0
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological Society (ENS), 2014, Europe (21)</i>	7	7	5	89	5	1	7	56	7	3	4	4	3	3	5	1	46	7	7	7	100	1	4	1	1	13	1	7	50

Annexe 5. Points de vue recueillis à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, centres de référence et filières maladies rares et associations de patients et d'usagers

Formulaire de recueil



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Détection de mutations par expansion de nucléotides – Volet 3

Fiche à nous retourner par courriel avant le 18 novembre 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ? (voir pages 76 à 86 du rapport)

☐ Oui ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Nom de l'organisme :

Date et Signature :

A _____, le _____

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Évaluation des Actes Professionnels
has.seap.secretariat@has-sante.fr

8. Synthèse et conclusion générale provisoires

NB1 : À ce stade, les conclusions de la HAS sont fondées sur

- une analyse critique de la littérature synthétique (revues systématiques avec ou sans méta-analyses, recommandations professionnelles, arbres décisionnels de l'ANPGM et revues générales issues de la base GeneReviews®) abordant les sujets étudiés, identifiée par une recherche systématique et sélectionnée selon des critères explicites. La qualité méthodologique des revues systématiques et recommandations retenues était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé, ce qui doit conduire à considérer avec précaution les résultats de cette analyse bibliographique ;
- la position d'experts individuels (professionnels et usagers du système de santé).

En l'absence de prise en compte à ce stade du point de vue non encore recueilli des parties prenantes (organismes professionnels, filières et centres de référence maladies rares et associations de patients), dont la consultation est prévue par la méthode d'évaluation, ces conclusions sont à considérer comme provisoires.

NB2 : Ce rapport constitue le troisième volet de l'évaluation de l'acte de détection de mutations par expansion de nucléotides et ne concerne que le syndrome de l'X fragile et les autres maladies associées à une expansion anormale dans le gène *FMR1* (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile, insuffisance ovarienne prématurée associée à l'X fragile)³³.

Les conclusions provisoires concernant l'intérêt médical de la recherche d'une expansion anormale dans le gène *FMR1* sont les suivantes :

8.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique

Au total, à l'issue de cette évaluation :

Dans le cadre du diagnostic postnatal, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* :

- pour confirmer le diagnostic de FXS chez une personne (quels que soient son âge ou son sexe) présentant :
 - un trouble du développement intellectuel ;
 - et/ou un retard psychomoteur (en particulier retard de langage) ;
 - et/ou un trouble du spectre autistique ;
 - et/ou des troubles du neurodéveloppement complexes (sévères, associés entre eux ou ayant une répercussion importante sur la qualité de vie de l'enfant).

La présence d'éléments morphologiques évocateurs, d'antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement, d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou de maladie neurodégénérative survenant après 50 ans sont des arguments supplémentaires, sans que leur absence ne contre-indique le test génétique.

³³ Le premier volet (concernant la maladie de Huntington, l'ataxie de Friedreich, les ataxies spino-cérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 et le syndrome ataxie cérébelleuse-neuropathie-aréflexie vestibulaire [CANVAS]) et le deuxième volet (concernant les dystrophies myotoniques de type 1 et 2, la sclérose latérale amyotrophique / la démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72 et l'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X [Maladie de Kennedy]) ont été publiés [Haute Autorité de Santé - Détection de mutations par expansion de nucléotides – Rapports d'évaluation \(has-sante.fr\)](#).

Cette recherche est à réaliser en 1ère intention associée à une analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) ;

- **pour confirmer ou exclure le diagnostic de FXPOI** chez une femme adulte de moins de 40 ans présentant une IOP confirmée sur la clinique (troubles du cycle menstruel avant l'âge de 40 ans) et la biologie (FSH supérieure à 25 UI/L) et inexplicée (absence de causes iatrogènes [chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie pelvienne]).

La présence d'antécédents familiaux évocateurs d'IOP ou de ménopause avancée (entre 40 et 45 ans), de FXS ou de FXTAS est un argument supplémentaire pour proposer la recherche sans que leur absence ne contre-indique une recherche de prémutation dans *FMR1*.

Lorsque cette recherche est indiquée, elle est à réaliser en 1ère intention avec le caryotype.

En présence d'une diminution de réserve ovarienne et un contexte familial évocateur de FXS, FXTAS, FXPOI, une recherche de prémutation peut être au cas par cas proposée à la patiente ;

- **pour confirmer ou exclure le diagnostic de FXTAS** chez un homme ou une femme adulte présentant :

- une ataxie cérébelleuse ayant débuté après 45-50 ans et d'origine indéterminée après élimination des causes acquises ;
- ou un tremblement d'action ayant débuté après 45-50 ans et d'origine indéterminée (après élimination des causes acquises), avec parkinsonisme et/ou détérioration cognitive ;
- ou chez un patient de plus de 45-50 ans, la présence sur l'IRM cérébrale (séquences T2/FLAIR) d'hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens ou du splenium du corps calleux associés à des symptômes compatibles avec un FXTAS.

La présence d'antécédents familiaux évocateurs d'IOP ou de ménopause avancée (entre 40 et 45 ans), de FXS ou de FXTAS est un argument supplémentaire pour proposer la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans le gène *FMR1*, sans que leur absence ne contre-indique cette recherche ;

- **à des personnes asymptomatiques majeures à risque** : l'appréciation du risque doit prendre en compte le sexe, le phénotype et le génotype du cas index, le sexe de l'apparenté et sa place au sein de la famille. En fonction de ce risque, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* peut être proposée à des personnes (hommes ou femmes) majeures asymptomatiques apparentées à une personne porteuse d'un allèle de taille anormale (intermédiaire ≥ 50 CGG, avec prémutation ou avec mutation complète).

Si le diagnostic moléculaire n'a pu être obtenu chez le cas index malgré tous les moyens mis en œuvre (par exemple cas index décédé mais compte-rendu d'analyse non transmis dans la famille, cas index avec clinique très évocatrice mais décédé avant d'avoir pu faire le test, etc.), la recherche d'une expansion anormale dans *FMR1* peut se discuter chez une femme majeure asymptomatique avec antécédent familial pouvant évoquer une maladie liée à *FMR1*. Dans ce cas, l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter au cas par cas avec la femme au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic présymptomatique en lien avec une équipe spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies, en prenant en compte le lien de parenté et l'urgence du diagnostic (grossesse/assistance médicale à la procréation).

Dans le cas particulier d'un mineur asymptomatique apparenté, il est rappelé que seuls les tests ayant un intérêt préventif ou curatif immédiat pour lui-même ou sa famille peuvent être prescrits (art. R1131-5 du CSP). Dans ces cas, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale

et le consentement du mineur est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (art. R1131-4 du CSP).

- Chez les adolescentes mineures asymptomatiques à risque, en raison des possibilités de préservation ovocytaire, l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter, au cas par cas avec les parents et l'adolescente au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic présymptomatique en lien avec une équipe spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies ; il est souligné l'importance d'une consultation avec un psychologue au fait de ces problématiques.
- Dans les autres cas, le test n'apparaît pas indiqué chez le mineur asymptomatique, du fait de l'absence de traitement préventif ou curatif immédiat. Néanmoins, il est rappelé l'importance que les mineurs asymptomatiques à risque soient suivis par des professionnels spécialisés dans la prise en charge des troubles du neurodéveloppement (en centre de référence ou de compétence) afin de détecter d'éventuels signes cliniques évocateurs ; alors se posera la question de réaliser cet examen génétique et seront proposées une orientation (y compris scolaire ou professionnelle) et une prise en charge adaptée.

Dans le cadre du diagnostic prénatal, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* (quel que soit le sexe du fœtus) :

- si un des parents est porteur d'un allèle avec une mutation complète ;
- si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation.

Il est rappelé que le diagnostic prénatal ne permet pas de prédire la sévérité du FXS, en particulier chez la fille.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), quelle que soit la maladie considérée.

Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* : si la mère est porteuse d'un allèle muté. Si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation, l'indication doit se discuter au cas par cas, sachant que le diagnostic préimplantatoire ne permet pas de déterminer si une prémutation s'est étendue jusqu'à l'intervalle des mutations complètes.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic préimplantatoire par le CPDPN, quelle que soit la maladie considérée.

8.2. Utilité clinique

La définition des indications ci-dessus a été possible car les données recueillies et analysées dans ce rapport ont permis d'objectiver une utilité clinique à cette recherche, qui est :

Pour le diagnostic postnatal

Les maladies associées à une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* sont invalidantes, sans traitement efficace permettant d'en guérir. Néanmoins :

- chez des patients présentant des symptômes/signes évocateurs de FXS, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* permet de :
 - poser le diagnostic d'une maladie dont la présentation clinique est variable et peu spécifique, réduire l'errance diagnostique et limiter les tests/investigations diagnostics inutiles ;
 - proposer un conseil génétique adapté, étendu à l'ensemble de la famille ;
 - pour les parents et les patients, mieux comprendre le trouble et la façon dont il affecte le développement et le comportement du patient ;

- proposer une prise en charge spécifique et appropriée aux plans médical, pédagogique et éducatif, médico-social et psychologique ;
 - proposer le soutien des associations de patients ;
- chez des patientes présentant une IOP, la détection d'une prémutation dans *FMR1* permet à celles-ci de mieux connaître leur pronostic et leur potentiel de fertilité, et de bénéficier d'un conseil génétique adapté, étendu à l'ensemble de la famille. Pour celles non encore atteintes d'IOP, une autoconservation d'ovocytes peut être proposée ainsi qu'un diagnostic prénatal, voire préimplantatoire ;
 - chez des patients présentant des symptômes/signes évocateurs de FXTAS, la détection de la prémutation *FMR1* permet de confirmer le diagnostic, de proposer une surveillance et une prise en charge appropriées pour préserver au maximum les capacités fonctionnelles du patient et son autonomie. Elle permet également de proposer un conseil génétique adapté, étendu à l'ensemble de la famille.

Chez des personnes asymptomatiques apparentées, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* permet de :

- informer la personne sur le risque de FXPOI ou FXTAS et les risques pour sa descendance dans le cadre d'un conseil génétique ;
- lui proposer un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques de la maladie, notamment la réalisation d'un bilan de la fonction ovarienne et si besoin une cryoconservation des ovocytes avant l'apparition de l'insuffisance ovarienne ;
- proposer le soutien des associations de patients.

Chez les personnes symptomatiques ou asymptomatiques, les inconvénients possibles du diagnostic sont liés à l'annonce d'une maladie invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques ne permettant pas de conclure ou pouvant conduire à un diagnostic erroné. Cela souligne l'importance de bien préciser les conditions de prescription et de réalisation de cet examen.

Pour le diagnostic prénatal / pré-implantatoire

La détection d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire informe les couples du risque d'avoir un enfant atteint de FXS, maladie grave, invalidante et sans traitement efficace permettant d'en guérir.

Les principaux inconvénients de ces diagnostics sont liés à :

- pour le diagnostic prénatal : nécessité d'une amniocentèse ou d'un prélèvement de villosités chorales pouvant entraîner un risque de fausse-couche (classiquement estimé à moins de 0,5 %), limites des méthodes diagnostiques, notamment sur prélèvement de villosités chorales (difficulté de détermination du statut de méthylation, mosaïcisme tissulaire) ;
- pour le diagnostic pré-implantatoire : nécessité d'une fécondation in vitro compromise généralement chez les femmes atteintes de FXPOI ; limites des méthodes diagnostiques (pas de possibilité de déterminer si une prémutation s'est étendue jusqu'à l'intervalle des mutations complètes).

8.3. Conditions de réalisation

Compte tenu des enjeux liés au résultat de cet examen, il apparaît essentiel de bien préciser les conditions dans lesquelles il doit être prescrit et réalisé.

Il est notamment recommandé que cet examen soit réalisé au sein de laboratoires de biologie médicale ayant une expertise dans le diagnostic de ces maladies et travaillant en lien avec les filières maladies rares, centres de référence maladies rares et laboratoires de biologie médicale de référence.

8.3.1. Phase pré-analytique

Diagnostic postnatal

Pour rappel : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue par le code de santé publique (CSP) (articles L1131-1 [dernière révision issue de la loi de bioéthique du 2 août 2021] et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10)³⁴ (voir annexe 6).

Il est notamment rappelé que pour une personne asymptomatique ou un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription du test génétique doit être réalisée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, par un médecin³⁵ exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques, dotée d'un protocole de prise en charge et déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine (art. R1131-5 du CSP).

Dans le cas particulier d'un mineur, il est rappelé que seuls les tests ayant un intérêt préventif ou curatif immédiat pour lui-même ou sa famille peuvent être prescrits (art. R1131-5 du CSP). Dans ces cas, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale et le consentement du mineur est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (art. R1131-4 du CSP).

À l'issue de cette évaluation, il est de plus préconisé que :

- la prescription de l'examen soit réalisée en respectant le principe d'autonomie du patient, par un médecin formé, tel que défini dans l'arrêté du 27 mai 2013, soit un médecin « connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat. Ce médecin doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique. Dans tous les cas, le prescripteur doit être capable de délivrer au demandeur une information préalable complète et compréhensible. Il vérifie notamment que la personne a compris les conséquences potentielles des résultats à la fois pour lui-même et pour sa famille » {, 2013 #356}³⁶ ;
- le prescripteur informe systématiquement le patient sur l'existence des filières maladies rares, des centres de référence et de compétence et des associations de patients et propose à la personne, une prise en charge, un accompagnement (y compris psychologique) et un suivi au sein de ceux-ci. Cela impose d'avoir un référencement des centres de référence et de leurs responsables, et des associations de patients, mis à jour régulièrement, que le prescripteur transmettra au patient ;
- la recherche se fasse à partir d'un prélèvement unique de sang sur EDTA pour la réalisation de l'examen chez les personnes symptomatiques ; en revanche, chez les personnes asymptomatiques,

³⁴ Ces textes réglementaires rappellent notamment :

- l'importance, préalablement à la réalisation de l'examen, de recueillir par écrit le **consentement exprès de la personne concernée** ou du titulaire de l'autorité parentale (mineurs) ou du représentant légal (majeurs protégés), après que celle-ci ait été **informée** des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des examens, des possibilités de prévention, y compris de conseil génétique, et de soins ainsi que des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée lorsqu'elles sont connues et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille ;

- le droit pour la personne de savoir ou de ne pas savoir : elle **peut toujours refuser de connaître le résultat de son examen génétique** ;

- l'obligation pour la personne d'**informer les membres de sa famille**, soit elle-même, soit par l'intermédiaire du médecin qui a prescrit l'examen lorsque des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.

³⁵ Ou par le conseiller en génétique sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci ([article R1132-5 du CSP](#))

³⁶ L'arrêté du 27 mai 2013 rappelle également que si l'utilité de la prescription est jugée pertinente par le professionnel de santé, un délai raisonnable de réflexion est alors proposé à la personne {, 2013 #356}.

il est recommandé de réaliser l'examen sur deux extraits d'ADN provenant de deux prélèvements de sang indépendants, prélevés à des moments différents.

Diagnostic prénatal

Pour mémoire : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue aux articles L2131-1, L2131-1-1 et R2131-1 à 2131-2-3 du CSP et les recommandations de bonnes pratiques annexées aux arrêtés du 6 mars 2018 (52) et du 18 juin 2024 (53) (voir annexe 6). Il est notamment rappelé les principes généraux de prise en charge de la femme enceinte : le respect de l'autonomie de la femme enceinte et de la confidentialité, la nécessité de recueil d'un consentement éclairé après une information préalable sur le déroulement, les bénéfices et les risques de ces procédures diagnostiques ainsi que les limites de l'examen et sur les options possibles en fonction du résultat de l'examen.

À l'issue de cette évaluation, il est de plus précisé que le diagnostic prénatal peut être réalisé à partir de cellules du liquide amniotique ou de villosités chorales. Néanmoins, en cas de diagnostic sur un prélèvement de villosités chorales, il peut être nécessaire de réaliser l'examen sur un prélèvement ultérieur de liquide amniotique :

- si le nombre de répétitions est ambigu entre une grande prémutation et une petite mutation complète, afin de déterminer le statut de méthylation en raison d'un processus de méthylation encore incomplet à ce stade du développement ;
- en cas de prémutation, afin d'exclure la possibilité d'un mosaïcisme tissulaire avec une prémutation associée à une mutation complète dans les cellules amniotiques.

Il est également important de disposer d'autres prélèvements : de la mère afin de vérifier l'absence de contamination du prélèvement fœtal par des cellules maternelles et du père et en cas de diagnostic indirect, des prélèvements des apparentés.

Diagnostic pré-implantatoire

Pour mémoire : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue aux articles L2131-4 à L2131-5 du CSP (la dernière révision des lois relatives à la bioéthique date de 2021), R2131-22-1 à R2131-26-2 du CSP et les recommandations de bonne pratique annexées à l'arrêté du 18 juin 2024 (54)(voir annexe 6).

À l'issue de cette évaluation, il est de plus préconisé de :

- réaliser l'examen sur un prélèvement effectué au stade de clivage blastomère (jour 3 ou 4) ou au stade blastocyste sur cellules du trophoctoderm (jour 5 à 7) ;
- disposer d'échantillons sanguins des deux parents et, si possible, d'un apparenté porteur de la mutation (pour déterminer l'haplotype à risque).

8.3.2. Phase analytique

À l'issue de cette évaluation, les préconisations concernant la phase analytique sont les suivantes :

Diagnostic postnatal

Concernant les méthodes à privilégier et leur séquence d'utilisation : deux options sont possibles :

- en deux temps : une PCR fluorescente standard avec analyse de fragments par électrophorèse capillaire est réalisée en 1ère intention dans l'objectif d'exclure un diagnostic de FXS dû à une mutation par expansion de nucléotides dans le gène *FMR1*. Une autre technique (TP-PCR ou Southern-blot), capable de détecter toute la gamme d'expansion, est utile en 2ème intention, en

l'absence d'amplification ou en présence d'un seul produit PCR de taille normale (ex : femmes homozygotes normales) ;

- en un temps : réalisation d'emblée d'une TP-PCR.

Le recours à une analyse de méthylation est nécessaire devant une amplification de triplets proche de 200 CGG pour différencier une prémutation non méthylée d'une mutation complète méthylée. Néanmoins, chez un patient symptomatique présentant une mutation complète, l'analyse de méthylation n'est pas nécessaire pour affirmer le diagnostic de FXS.

Les avantages et les limites des différentes méthodes figurent dans le tableau 10.

Tableau 10. Avantages et inconvénients des méthodes de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène *FMR1* (hors séquençage)

	Avantages	Inconvénients
PCR fluorescente standard	- rapide et facile à utiliser - peut détecter des allèles jusqu'à environ 100-120 CGG	- risque de faux négatif, absence de détection des grandes prémutations ou des mutations complètes - nécessité d'une 2^{ème} technique en cas d'homozygotie chez une femme
Triplet repeat-primed PCR (TP-PCR)	- détecte les allèles intermédiaires, prémutations et les mutations complètes - détermine avec précision la taille des allèles jusqu'à environ 200 CGG - fournit des informations sur les interruptions AGG (parfois difficile à interpréter chez une femme)	- ne permet pas de déterminer l'état de méthylation
Long Range PCR ³⁷	- détecte les allèles normaux, de prémutation et de mutation complète - donne une estimation de leur taille	- faux négatifs si femmes hétérozygotes - ne permet pas de déterminer l'état de méthylation - pas précis sur la taille
PCR méthyl sensible ³⁸	- détermine l'état de la méthylation (en 2^{ème} intention si allèle muté ou grand prémuté) -	
Southern-blot	- identifie toutes les tailles d'allèles et les mosaïques - détermine l'état de méthylation - aide à distinguer les prémutations des mutations complètes pour les rares allèles qui se situent près de la limite (autour de 200 répétitions) en s'appuyant sur l'état de la méthylation	- méthode longue, laborieuse, nécessitant beaucoup d'ADN - ne permet pas de déterminer précisément la taille des allèles

Il est rappelé qu'il est nécessaire que

- les conditions de réalisation soient optimisées afin de garantir la détermination suffisamment précise du nombre de répétitions :
 - les limites de détection des méthodes (notamment l'absence de détection des mutations ponctuelles et des délétions), l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence ainsi que les limites possibles des méthodes doivent être déterminées ;
 - la validation des méthodes en amont doit inclure des échantillons de contrôle avec un nombre de répétitions se situant aux limites des différents classes d'allèles ;
 - l'utilisation de contrôles internes avec les différentes classes d'allèles dans chaque série d'analyse est recommandée ainsi que la participation aux évaluations externes de la qualité ;

³⁷ Technique peu ou pas réalisée

³⁸ Technique peu ou pas réalisée

- les LBM réalisant ces diagnostics échangent échantillons, techniques ou procédures opératoires pour les cas les plus complexes.

Diagnostic prénatal

L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques directes identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic post-natal, complétées éventuellement de techniques indirectes. Il est recommandé de réaliser au moins deux analyses indépendantes, dont au moins une technique qui permet de détecter les mutations complètes.

La détermination du sexe du fœtus doit être systématiquement réalisée, parallèlement à la détection de l'expansion anormale dans *FMR1*, afin de guider l'interprétation.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic pré-implantatoire est réalisé à l'aide d'une analyse indirecte qui ne permet pas de déterminer la taille de l'expansion nucléotidique. L'analyse indirecte peut être couplée à une analyse semi-directe (amplification des allèles normaux des parents).

Il est rappelé que le diagnostic préimplantatoire ne permet pas de différencier les embryons porteurs de prémutations de ceux porteurs de mutations.

Lors de la consultation de conseil génétique, selon le risque d'erreur de diagnostic de l'embryon qui a été transféré, il peut être utile de proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse après transfert de l'embryon.

8.3.3. Phase post-analytique

À l'issue de cette évaluation, les préconisations concernant la phase post-analytique sont les suivantes :

Le nombre de répétitions CGG normal ou anormal au niveau du gène *FMR1* est décrit dans le tableau 11 ; l'interprétation des résultats de l'examen chez une personne symptomatique figure dans le tableau 12 et chez une personne apparentée à un porteur d'un allèle de taille anormale (allèle intermédiaire ≥ 50 CGG, allèle avec prémutation ou allèle avec mutation complète) dans le tableau 13.

Dans l'interprétation des résultats, il est nécessaire de :

- confronter le génotype avec le contexte clinique du patient et ses antécédents familiaux ;
- prendre en compte l'incertitude de mesure ;
- prendre en compte la variabilité des manifestations cliniques.

Tableau 11. Nombre de répétitions CGG normal ou anormal au niveau du gène *FMR1*

Classe d'allèle	Allèle normal	Allèle intermédiaire	Allèle avec prémutation	Allèle avec mutation complète
Nb de CGG	5-44	45-54	55-200	> 200

Tableau 12. Détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène FMR1 - Interprétation des résultats de l'examen génétique chez une personne symptomatique

Présentation clinique		
Résultat	Trouble du neurodéveloppement	IOP inexpliquée, suspicion de FXTAS
Présence d'allèles normaux		
Chez l'homme : un allèle normal	Diagnostic de FXS peu vraisemblable ³⁹	Diagnostic de FXTAS exclu
Chez la femme : deux allèles normaux		Diagnostic de FXTAS ou FXPOI exclu
Présence d'allèles intermédiaires		
Chez l'homme : un allèle intermédiaire	Diagnostic de FXS peu vraisemblable ⁴⁰	Diagnostic de FXTAS exclu
Chez la femme : un allèle intermédiaire et un allèle normal		Diagnostic de FXTAS ou FXPOI exclu
Présence d'allèles avec prémutation		
Chez l'homme : un allèle prémuté	Diagnostic de FXS peu vraisemblable ⁴¹	Diagnostic de FXTAS probable. A confronter avec la présentation clinique
Chez la femme : un allèle prémuté		Diagnostic de FXTAS ou FXPOI probable. A confronter avec la présentation clinique
Présence d'allèles avec mutation complète		
Un allèle avec mutation complète chez l'homme ou chez la femme	Diagnostic de FXS confirmé	Cas exceptionnels. Diagnostic de FXTAS ou FXPOI improbable ⁴²

³⁹ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS

⁴⁰ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS

⁴¹ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS ou mosaïques de prémutation/mutations complètes

⁴² Sauf si mosaïcisme

Tableau 13. Détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène *FMR1* - Interprétation des résultats de l'examen génétique chez une personne apparentée à un porteur d'un allèle de taille anormale (allèle intermédiaire ≥ 50 CGG, allèle avec prémutation ou allèle avec mutation complète)

Présence d'allèles normaux	
Chez l'homme : un allèle normal	Pas de FXS Pas de risque de FXTAS
Chez la femme : deux allèles normaux	Pas de FXS Pas de risque de FXTAS ou FXPOI
Présence d'allèles intermédiaires	
Chez l'homme : un allèle intermédiaire	Pas de FXS Pas de risque de FXTAS
Chez la femme : un allèle intermédiaire et un allèle normal	Pas de FXS Pas de risque de FXTAS ou FXPOI
Présence d'allèles avec prémutation	
Chez l'homme : un allèle avec prémutation	Pas de FXS Risque de FXTAS Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour
Chez la femme : un allèle avec prémutation	Pas de FXS Risque de FXTAS ou FXPOI Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour
Présence d'allèles avec mutation complète	
Chez l'homme : un allèle avec mutation complète	FXS confirmé si symptômes Pas de risque de FXTAS (sauf si mosaïque)
Chez la femme : un allèle avec mutation complète	FXS confirmé si symptômes Pas de risque de FXTAS ou FXPOI (sauf si mosaïque)

Pour le post- et le prénatal, le compte-rendu doit comporter :

- la question posée (diagnostic chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique, diagnostic prénatal) ;
- la méthode utilisée pour déterminer le génotype et ses limites ;
- le résultat du test et la réponse à la question clinique en précisant :
 - le nombre exact de répétitions nucléotidiques (jusqu'à 200 CGG) pour chacun des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure,
 - les intervalles de référence du nombre de répétitions nucléotidiques correspondant aux différentes classes d'allèles,
 - l'interprétation du nombre de répétitions nucléotidiques pour chaque allèle, avec mention de l'instabilité / du risque d'expansion,

- en cas de résultat négatif chez un patient symptomatique, la nécessité d'une réévaluation du diagnostic clinique, la possibilité d'un diagnostic différentiel, la possibilité d'une mutation ponctuelle ou d'une délétion dans le gène *FMR1* non détectée par l'examen réalisé et la réalisation d'autres examens génétiques, le cas échéant,
- en cas de résultat positif, l'indication d'un conseil génétique pour le cas index et les membres de sa famille.

Il est rappelé que la mention dans le compte-rendu, d'une prémutation, voire d'une mutation complète de *FMR1* découvertes de manière incidente, doit se faire uniquement avec l'accord du patient préalablement informé.

En cas de diagnostic pré-implantatoire, le compte-rendu inclut notamment :

- les données d'assistance médicale à la procréation ;
- la date et les modalités de biopsies embryonnaires ;
- les analyses génétiques réalisées (avec marqueurs polymorphes utilisés dans le cas du diagnostic indirect) ;
- le statut de l'embryon (sain / atteint / sans résultat / résultats discordants).

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée avec la personne concernée, par le prescripteur de l'analyse génétique, avec l'intervention d'un psychologue clinicien, si nécessaire. Il est rappelé que la personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués. La consultation d'annonce du diagnostic comprend :

- la délivrance de toute nouvelle information sollicitée par le patient à l'annonce de son résultat ;
- la discussion concernant le mode de diffusion de l'information dans la famille (par le proposant, par diffusion d'une lettre invitant à contacter le service de génétique...) ;
- la proposition d'une prise en charge, d'un accompagnement et d'un suivi au sein des filières maladies rares / centres de référence / compétence concernés, d'un conseil génétique et d'un soutien psychologique ;
- l'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

Réponses

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
CNP / sociétés savantes		
Association des cytogénéticiens de langue française	Oui	Pas de commentaire sur les conclusions provisoires. Une précision semble importante pour la prise en charge des patientes avec prémutation et IOP, la possibilité d'avoir recours à un don d'ovocytes qui permet de contourner l'IOP et éliminer le risque de transmission à la descendance.
Association française des conseillers en génétique	Non	A la page 80 dans le paragraphe 8.3.1, il est fait mention des modalités de prescription et seuls les médecins sont mentionnés or depuis la révision de la loi de bioéthique en 2021, les conseillers en génétique ont le droit de prescription. Ainsi, je pense important que les conseillers en génétique soient clairement mentionnés comme prescripteurs. Ref : Décret N° 2022-1488 du 29 novembre 2022
Association francophone de génétique clinique	Pas de réponse	
Association nationale des praticiens de génétique moléculaire	Oui	Page 78, il est indiqué : « Dans le cadre du diagnostic prénatal, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i> (quel que soit le sexe du fœtus) : – si un des parents est porteur d'un allèle avec une mutation complète ; – si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation. » Si le père est porteur d'une mutation complète et que le fœtus est de sexe masculin, il n'est pas pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i> chez le fœtus car le père a transmis son chromosome Y. Nous proposons donc la reformulation suivante : Dans le cadre du diagnostic prénatal, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i> : – si le père est porteur d'un allèle avec une mutation complète (en cas de fœtus féminin) ; – si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation ou mutation complète (quel que soit le sexe du fœtus).
CNP de biologie médicale	Pas de réponse	
CNP d'endocrinologie diabétologie nutrition	Oui	L'analyse critique de la littérature a été exhaustive, pertinente et bien menée. Aucune étude ne semble manquer. L'avis des experts est bien fondé sur des données probantes. Il est pertinent, avec des conclusions solides étayées par des preuves cliniques.
CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire	Oui	Page 78 : Pour le diagnostic pré-implantatoire, il existe des techniques « semi-directes », c'est-à-dire qui permettent d'amplifier les triplets en se basant sur la présence des allèles normaux. Certains laboratoires de DPI font de la TP PCR et sont capables de voir s'il y a une expansion sans pour autant la mesurer précisément. Pages 81 et 82 : Une autre technique (TP-PCR ou <i>Southern-blot</i>), capable de détecter toute la gamme d'expansion, est utile en 2^{ème} intention, en l'absence d'amplification ou en présence d'un seul produit PCR de taille normale (ex : femmes homozygotes normales) ou en cas de détection d'une prémutation. Page 82, tableau 10 : PCR fluorescente standard, inconvénients : ne permet pas de déterminer l'état de méthylation
CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale	Pas de réponse	

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
CNP de neurologie - Fédération française de neurologie	Oui	En introduction, je préciserais ce que veulent dire les acronymes : – FXTAS <i>Fragile X Tremor Ataxia Syndrome</i> – FXPOI <i>Fragile X – Associated Primary Ovarian Insufficiency</i> – FXAND <i>Fragile X Associated neuro psychiatric disorders</i> Dans le cadre du diagnostic post natal, en ce qui concerne le FXTAS, je rajouterais : la présence sur l'IRM cérébrale d'hypersignaux de la substance blanche périventriculaires. En ce qui concerne le compte-rendu (page 85), s'il s'agit bien du compte-rendu du résultat délivré par le laboratoire, si le résultat est négatif, c'est au médecin prescripteur de reprendre l'enquête génétique. Enfin, la remarque sur les données incidentes ne semble pas adaptée puisqu'il s'agit d'analyses génétiques ciblées et pas d'analyses de séquençage à haut débit. Les tableaux récapitulatifs sont très clairs.
CNP de pédiatrie	Oui	Nous ne sommes pas en mesure de donner un avis sur les techniques biologiques proposées. Nous soulignons l'importance de respecter les conditions de prescription en particulier pour les mineurs asymptomatiques et insister sur la nécessité de la réserver aux médecins qui travaillent dans des équipes pluridisciplinaires spécialisées dans cette situation.
CNP de psychiatrie	Oui	Après consultation de ce document, le CNPP n'a pas de remarques particulières à transmettre, qu'il s'agisse de la psychiatrie adulte ou de la pédopsychiatrie.
Collège de la médecine générale	Oui	1) En cas de demande de diagnostic prénatal, le couple est informé du risque d'avoir un enfant atteint de FXS. Si le risque est élevé, quelles sont les possibilités du couple : demande IMG possible ? Acceptation et préparation à avoir un enfant atteint de FXS ? Sachant que la gravité ne peut être prédite à partir de la taille de la mutation, cela complexifie l'information à donner et la décision à prendre. A préciser. 2) Phase préanalytique. Il est bien noté qu'il faut tenir compte de « l'autonomie » du patient, lui donner une information complète et préalable : cela demande du temps et de la disponibilité de la part du prescripteur. D'autre part, l'information doit être adaptée en fonction du niveau de littératie du patient. À préciser. 3) Phase postanalytique. La consultation d'annonce sera faite lors d'une consultation dédiée : il s'agit de l'annonce d'une mauvaise nouvelle, certains principes sont à respecter et notamment « le temps, l'écoute et les mots choisis » (cf. HAS – Annonce d'une mauvaise nouvelle - 2008). À préciser.
Fédération française des psychologues et de psychologie	Oui	
Société française de diagnostic pré-implantatoire	Oui	– page 6 : l'utilisation du terme « microsattellites » porte à confusion car il a été écrit plus haut (page 5) qu'il ne fallait pas parler de microsattellites mais de nucléotides (répétés ?). – 5.4.4. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire Le premier alinéa est adapté pour le diagnostic prénatal mais pas vraiment pour le diagnostic préimplantatoire (page 58). « la détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable du FXS dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut permettre d'informer un couple sur le risque d'avoir un enfant atteint de cette maladie grave et sans traitement efficace permettant d'en guérir (voir chapitre 4.3) » Cette phrase ne s'applique pas vraiment au DPI puisque la détermination du risque est faite avant la demande de DPI conformément à la loi qui précise que l'anomalie doit

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		être préalablement identifiée... De plus, concernant l'information du couple sur le risque pour cet enfant, elle n'est pas possible en DPI car on ne distingue pas les prémutations des mutations complètes. – En bas de la page 58, remplacer « qui peut être difficile » par « qui peut ne pas être réalisable ». En cas de diminution trop importante de la réserve ovarienne, la demande de DPI peut être refusée. – <i>In vitro</i> (en italique) – Proposition ajouter « recrutables » dans la phrase : « la nécessité d'une fécondation in vitro qui peut être difficile chez les femmes atteintes de FXPOI du fait du nombre limité d'ovocytes recrutables lors de la stimulation » page 71 – Page 59 : limites des méthodes diagnostiques : analyse indirecte qui peut être couplée à une analyse semi-directe si l'informativité du couple est suffisante au niveau des répétitions « normales » – Page 69 et page 86 : La liste des marqueurs utilisés ne figure pas nécessairement sur les comptes rendus dont le but est d'indiquer si les embryons sont génétiquement transférables ou non. Le type de méthode utilisée pour l'analyse génétique des embryons est en revanche précisé. L'information détaillées doit être disponible au niveau des documents internes du laboratoire de génétique. – Page 69 : les statuts proposés ne couvrent pas toutes les possibilités. Certains embryons présentent des résultats incomplets ou insuffisants, parfois pas de conclusion. Nous proposons la liste suivante : sain, atteint (sans distinguer les prémutations de mutations complètes), sans résultat et ininterprétable. – Page 74 : Nous ne savons pas si cette remarque a lieu d'être dans ce document mais, dans le cas du DPI, la détermination conjointe du sexe de l'embryon par l'utilisation de marqueurs du chromosome Y peut être ajoutée au diagnostic comme pour tout DPI des maladies liées au chromosome X. – Page 74 (et pages 55 + 83) : Bien que la question soit plus complexe en cas de prémutation de petite taille chez la femme, l'indication de DPI est toujours discutée au cas par cas par le CPDPN associé au centre de DPI. Nous proposons de modifier la phrase : « Il est rappelé que le diagnostic préimplantaire ne permet pas de différencier les embryons porteurs d'une prémutation de ceux porteurs d'une mutation complète. Ainsi, l'indication est généralement discutée au cas par cas notamment en fonction de la taille de l'allèle avec prémutation. » – Page 74 (et 83) : Les informations sur le risque d'erreur résiduel de l'embryon qui a été transféré ne sont pas données lors d'une consultation de conseil génétique en amont de la prise en charge. Nous proposons de modifier la phrase : « Selon le risque d'erreur de diagnostic de l'embryon qui a été transféré, il peut être utile de proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse après transfert de l'embryon. » – Page 86 : « L'annonce du diagnostic... » Mieux séparer du chapitre précédent pour éviter toute confusion car cela ne concerne pas le DPI.
Société française de neurologie pédiatrique	Pas de réponse	
Société francophone de neuro-génétique	Oui	Réponse conjointe avec la filière Brain-Team

Filières maladies rares

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
AnDDI-Rares	Oui (si prise en compte des remarques)	– Page 77 il est écrit « Cette recherche est à réaliser en 1^{ère} intention associée à une analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) » Quel est le lien ? Le rapport est sur la DéfiScience Intellectuelle (DI) ou sur les expansions de triplets (titre : détection de mutations par expansion de nucléotide) ? De plus cette phrase est dans le chapitre pour confirmer le diagnostic de FXS chez une personne. L'ACPA ne permet pas de faire le diagnostic d'un FXS. A ce moment-là préciser pour identifier une cause chromosomique de TDI. – Idem pour FXOPI : Lorsque cette recherche est indiquée, elle est à réaliser en 1^{ère} intention avec le caryotype. Préciser pour identifier une cause chromosomique d'IOP. – Page 76 - mettre <i>FMR1</i> en italique : « En fonction de ce risque, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i>... » – Page 77 : Concernant le DPI, nous ne connaissons pas la faculté des équipes à bien distinguer une prémutation d'une mutation complète. Réponse de la SFDI : • Nous faisons de l'indirect mais aussi du semi-direct, c'est-à-dire que nous amplifions les triplets et nous basons sur la présence des allèles normaux. Certains laboratoires de DPI font de la TP PCR et sont capables de voir s'il y a une expansion sans pour autant la mesurer précisément mais d'autres laboratoires dans le monde travaillent sur leur caractérisation plus précise. Il est donc tout à fait pertinent d'analyser les CGG en DPI, même si on ne s'intéresse qu'aux répétitions « normales » – Page 80 : (24)36 ? Problème d'implémentation de référence ? – Page 81 : « pour les personnes asymptomatiques il est recommandé de réaliser l'examen sur deux extraits d'ADN provenant de deux prélèvements de sang indépendants, prélevés à des moments différents ». Quelle est la référence ? Bonne pratique ANPGM ? – Page 81 : Proposition d'ajouter «demander, si l'a femme y consens, l'avis du conjoint » tel que précisé dans la loi de bioéthique de 2021 ? Référence - Article 25 « La femme enceinte et, si elle le souhaite, l'autre membre du couple ». – Page 86 : Il est rappelé que la mention dans le compte-rendu, d'une prémutation, voire d'une mutation complète de <i>FMR1</i> découvertes de manière incidente, doit se faire uniquement avec l'accord du patient préalablement informé. Incompréhension : L'indication de la prescription est suspicion FX FXTAS ou FXPOI ? On ne voit pas le côté incident. De plus, actuellement les techniques, comme précisé pour le diagnostic sont assez spécifiques des expansions.
Brain-Team	Oui	8.1. Indications et place dans la stratégie diagnostique Au total, à l'issue de cette évaluation : Dans le cadre du diagnostic postnatal, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i> : – pour confirmer le diagnostic de FXS chez une personne (quels que soient son âge ou son sexe) présentant : • un trouble du développement intellectuel ; • et/ou un retard psychomoteur (en particulier retard de langage) ; • et/ou un trouble du spectre autistique ;

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		- et/ou des troubles du neurodéveloppement complexes (sévères, associés entre eux ou ayant une répercussion importante sur la qualité de vie de l'enfant). La présence d'éléments morphologiques évocateurs, d'antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement, d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou de maladie neurodégénérative survenant après 50 ans sont des arguments supplémentaires, sans que leur absence ne contre-indique le test génétique. Cette recherche est à réaliser en 1^{ère} intention associée à une analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) : Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres s'interrogent sur la pertinence de la recommandation de coprescription d'ACPA en première intention avec le FXS, puisque cela va au-delà du périmètre de la demande et les recommandations évoluant vite, ils suggèrent de la retirer ou de la pondérer par ajout de la mention "habituellement". - pour confirmer ou exclure le diagnostic de FXPOI chez une femme adulte de moins de 40 ans présentant une IOP confirmée sur la clinique (troubles du cycle menstruel avant l'âge de 40 ans) et la biologie (FSH supérieure à 25 UI/L) et inexpliquée (absence de causes iatrogènes [chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie pelvienne]). La présence d'antécédents familiaux évocateurs d'IOP ou de ménopause avancée (entre 40 et 45 ans), de FXS ou de FXTAS est un argument supplémentaire pour proposer la recherche sans que leur absence ne contre-indique une recherche de prémutation dans <i>FMR1</i>. Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres proposent de retirer la mention « troubles du cycle menstruel avant 40 ans », qui, au lieu de préciser la définition de l'IOP, la rendent beaucoup plus lâche au contraire, un simple trouble du cycle menstruel n'étant pas une indication à une analyse génétique Lorsque cette recherche est indiquée, elle est à réaliser en 1^{ère} intention avec le caryotype. Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres s'interrogent sur la pertinence de la recommandation de coprescription en première intention avec le caryotype, puisque cela va au-delà du périmètre de la demande et les recommandations évoluant vite, ils suggèrent de la retirer ou de la pondérer en notant par exemple qu'un caryotype standard est habituellement coprescrit (de manière parallèle à la remarque concernant la coprescription d'une ACPA avec le FXS ci-dessus). En présence d'une diminution de réserve ovarienne et un contexte familial évocateur de FXS, FXTAS, FXPOI, une recherche de prémutation peut être au cas par cas proposée à la patiente ; - pour confirmer ou exclure le diagnostic de FXTAS chez un homme ou une femme adulte présentant : - une ataxie cérébelleuse ayant débuté après 45-50 ans et d'origine indéterminée après élimination des causes acquises ; - ou un tremblement d'action ayant débuté après 45-50 ans et d'origine indéterminée (après élimination des causes acquises), avec parkinsonisme et/ou détérioration cognitive ; - ou chez un patient de plus de 45-50 ans, la présence sur l'IRM cérébrale (séquences T2/FLAIR) d'hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens ou du splenium du corps calleux associés à des symptômes compatibles avec un FXTAS.

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		La présence d'antécédents familiaux évocateurs d'IOP ou de ménopause avancée (entre 40 et 45 ans), de FXS ou de FXTAS est un argument supplémentaire pour proposer la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i>, sans que leur absence ne contre-indique cette recherche ; Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres notent que les experts ne proposent pas ici la coprescription d'examen complémentaires dans les cas cliniques mentionnés (ataxie ou tremblement), contrairement aux indications ci-dessus, or dans ces cas-là la recherche ne pourra se limiter à la recherche de X-Fragile et sera souvent complétée par d'autres examens complémentaires (comme par exemple le dosage vitamine E, recherche d'expansion FGF14 (SCA27B, certainement plus fréquente que le FXTAS) ou d'autres examens en fonction du contexte clinique etc.) – à des personnes asymptomatiques majeures à risque : l'appréciation du risque doit prendre en compte le sexe, le phénotype et le génotype du cas index, le sexe de l'apparenté et sa place au sein de la famille. En fonction de ce risque, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i> peut être proposée à des personnes (hommes ou femmes) majeures asymptomatiques apparentées à une personne porteuse d'un allèle de taille anormale (intermédiaire ≥ 50 CGG, avec prémutation ou avec mutation complète). Si le diagnostic moléculaire n'a pu être obtenu chez le cas index malgré tous les moyens mis en oeuvre (par exemple cas index décédé mais compte-rendu d'analyse non transmis dans la famille, cas index avec clinique très évocatrice mais décédé avant d'avoir pu faire le test, etc.), la recherche d'une expansion anormale dans <i>FMR1</i> peut se discuter chez une femme majeure asymptomatique avec antécédent familial pouvant évoquer une maladie liée à <i>FMR1</i>. Dans ce cas, l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter au cas par cas avec la femme au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic présymptomatique en lien avec une équipe spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies, en prenant en compte le lien de parenté et l'urgence du diagnostic (grossesse/assistance médicale à la procréation). Dans le cas particulier d'un mineur asymptomatique apparenté, il est rappelé que seuls les tests ayant un intérêt préventif ou curatif immédiat pour lui-même ou sa famille peuvent être prescrits (art. R1131-5 du CSP). Dans ces cas, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale et le consentement du mineur est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (art. R1131-4 du CSP). – Chez les adolescentes mineures asymptomatiques à risque, en raison des possibilités de préservation ovocytaire, l'intérêt du test génétique et ses limites sont à discuter, au cas par cas avec les parents et l'adolescente au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic présymptomatique en lien avec une équipe spécialisée dans la prise en charge de ces pathologies ; il est souligné l'importance d'une consultation avec un psychologue au fait de ces problématiques. Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres de la filière s'interrogent sur cette indication de préservation ovocytaire (demande jamais reçue jusqu'alors par les biologistes de la filière) au vu de la très faible pénétrance du FXPOI à 20 ans, l'indication de tester avant 18 ans est très questionable et ne devrait pas être recommandée d'après les généticiens cliniciens membres de la filière. – Dans les autres cas, le test n'apparaît pas indiqué chez le mineur asymptomatique, du fait de l'absence de traitement préventif ou curatif immédiat.

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		Néanmoins, il est rappelé l'importance que les mineurs asymptomatiques à risque soient suivis par des professionnels spécialisés dans la prise en charge des troubles du neurodéveloppement (en centre de référence ou de compétence) afin de détecter d'éventuels signes cliniques évocateurs ; alors se posera la question de réaliser cet examen génétique et seront proposées une orientation (y compris scolaire ou professionnelle) et une prise en charge adaptée. Dans le cadre du diagnostic prénatal, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i> (quel que soit le sexe du fœtus) : – si un des parents est porteur d'un allèle avec une mutation complète ; – si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation. Il est rappelé que le diagnostic prénatal ne permet pas de prédire la sévérité du FXS, en particulier chez la fille. Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), quelle que soit la maladie considérée. Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres de la filière insistent sur le caractère obligatoire (pas simplement « important ») à notifier pour la discussion et validation des indications du diagnostic prénatal par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche d'expansion de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i> : si la mère est porteuse d'un allèle muté. Si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation, l'indication doit se discuter au cas par cas, sachant que le diagnostic préimplantatoire ne permet pas de déterminer si une prémutation s'est étendue jusqu'à l'intervalle des mutations complètes. Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic pré-implantatoire par le CPDPN, quelle que soit la maladie considérée. 8.2. Utilité clinique La définition des indications ci-dessus a été possible car les données recueillies et analysées dans ce rapport ont permis d'objectiver une utilité clinique à cette recherche, qui est : Pour le diagnostic postnatal Les maladies associées à une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i> sont invalidantes, sans traitement efficace permettant d'en guérir. Néanmoins : – chez des patients présentant des symptômes/signes évocateurs de FXS, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i> permet de : • poser le diagnostic d'une maladie dont la présentation clinique est variable et peu spécifique, réduire l'errance diagnostique et limiter les tests/investigations diagnostics inutiles ; • proposer un conseil génétique adapté, étendu à l'ensemble de la famille ; • pour les parents et les patients, mieux comprendre le trouble et la façon dont il affecte le développement et le comportement du patient ; • proposer une prise en charge spécifique et appropriée aux plans médical, pédagogique et éducatif, médico-social et psychologique ; • proposer le soutien des associations de patients ;

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		• chez des patientes présentant une IOP, la détection d'une prémutation dans <i>FMR1</i> permet à celles-ci de mieux connaître leur pronostic et leur potentiel de fertilité, et de bénéficier d'un conseil génétique adapté, étendu à l'ensemble de la famille. Pour celles non encore atteintes d'IOP, une auto-conservation d'ovocytes peut être proposée ainsi qu'un diagnostic prénatal, voire préimplantatoire ; – chez des patients présentant des symptômes/signes évocateurs de FXTAS, la détection de la prémutation <i>FMR1</i> permet de confirmer le diagnostic, de proposer une surveillance et une prise en charge appropriées pour préserver au maximum les capacités fonctionnelles du patient et son autonomie. Elle permet également de proposer un conseil génétique adapté, étendu à l'ensemble de la famille. Chez des personnes asymptomatiques apparentées, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i> permet de : – informer la personne sur le risque de FXPOI ou FXTAS et les risques pour sa descendance dans le cadre d'un conseil génétique ; – lui proposer un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques de la maladie, notamment la réalisation d'un bilan de la fonction ovarienne et si besoin une cryoconservation des ovocytes avant l'apparition de l'insuffisance ovarienne ; – proposer le soutien des associations de patients. Chez les personnes symptomatiques ou asymptomatiques, les inconvénients possibles du diagnostic sont liés à l'annonce d'une maladie invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques ne permettant pas de conclure ou pouvant conduire à un diagnostic erroné. Cela souligne l'importance de bien préciser les conditions de prescription et de réalisation de cet examen. Pour le diagnostic prénatal / préimplantatoire La détection d'une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i> dans le cadre du diagnostic prénatal ou pré-implantatoire informe les couples du risque d'avoir un enfant atteint de FXS, maladie grave, invalidante et sans traitement efficace permettant d'en guérir. Les principaux inconvénients de ces diagnostics sont liés à : – pour le diagnostic prénatal : nécessité d'une amniocentèse ou d'un prélèvement de villosités chorales pouvant entraîner un risque de fausse-couche (classiquement estimé à moins de 0,5 %), limites des méthodes diagnostiques, notamment sur prélèvement de villosités chorales (difficulté de détermination du statut de méthylation, mosaïcisme tissulaire) ; – pour le diagnostic pré-implantatoire : nécessité d'une fécondation in vitro compromise généralement chez les femmes atteintes de FXPOI ; limites des méthodes diagnostiques (pas de possibilité de déterminer si une prémutation s'est étendue jusqu'à l'intervalle des mutations complètes). 8.3. Conditions de réalisation Compte tenu des enjeux liés au résultat de cet examen, il apparaît essentiel de bien préciser les conditions dans lesquelles il doit être prescrit et réalisé. Il est notamment recommandé que cet examen soit réalisé au sein de laboratoires de biologie médicale ayant une expertise dans le diagnostic de ces maladies et travaillant en lien avec les filières maladies rares, centres de référence maladies rares et laboratoires de biologie médicale de référence.

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres soulignent l'importance de cette recommandation. 8.3.1. Phase pré-analytique RAS 8.3.2. Phase analytique À l'issue de cette évaluation, les préconisations concernant la phase analytique sont les suivantes : Diagnostic postnatal Concernant les méthodes à privilégier et leur séquence d'utilisation : deux options sont possibles : – en deux temps : une PCR fluorescente standard avec analyse de fragments par électrophorèse capillaire est réalisée en 1ère intention dans l'objectif d'exclure un diagnostic de FXS dû à une mutation par expansion de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i>. Une autre technique (TP-PCR ou Southern-blot), capable de détecter toute la gamme d'expansion, est utile en 2ème intention, en l'absence d'amplification ou en présence d'un seul produit PCR de taille normale : femmes homozygotes normales) ; – en un temps : réalisation d'emblée d'une TP-PCR. Le recours à une analyse de méthylation est nécessaire devant une amplification de triplets proche de 200 CGG pour différencier une prémutation non méthylée d'une mutation complète méthylée. Néanmoins, chez un patient symptomatique présentant une mutation complète, l'analyse de méthylation n'est pas nécessaire pour affirmer le diagnostic de FXS. Les avantages et les limites des différentes méthodes figurent dans le tableau 10. Il est rappelé qu'il est nécessaire que – les conditions de réalisation soient optimisées afin de garantir la détermination suffisamment précise du nombre de répétitions : • les limites de détection des méthodes (notamment l'absence de détection des mutations ponctuelles et des délétions), l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence ainsi que les limites possibles des méthodes doivent être déterminées ; • la validation des méthodes en amont doit inclure des échantillons de contrôle avec un nombre de répétitions se situant aux limites des différentes classes d'allèles ; • l'utilisation de contrôles internes avec les différentes classes d'allèles dans chaque série d'analyse est recommandée ainsi que la participation aux évaluations externes de la qualité ; Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ce point : les membres relèvent le caractère exagéré et inutile de cette recommandation. (inutilité d'autant de contrôles qualité internes (3 voire 4) d'autant qu'il est précisé que le laboratoire doit participer à des EEQ). – les LBM réalisant ces diagnostics échangent échantillons, techniques ou procédures opératoires pour les cas les plus complexes. Diagnostic prénatal L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques directes identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic post-natal, complétées éventuellement de techniques indirectes. Il est recommandé de réaliser au moins deux analyses

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires						
		indépendantes, dont au moins une technique qui permet de détecter les mutations complètes. La détermination du sexe du fœtus doit être systématiquement réalisée, parallèlement à la détection de l'expansion anormale dans <i>FMR1</i>, afin de guider l'interprétation. Diagnostic préimplantatoire Le diagnostic préimplantatoire est réalisé à l'aide d'une analyse indirecte qui ne permet pas de déterminer la taille de l'expansion nucléotidique. L'analyse indirecte peut être couplée à une analyse semi-directe (amplification des allèles normaux des parents). Il est rappelé que le diagnostic préimplantatoire ne permet pas de différencier les embryons porteurs de prémutations de ceux porteurs de mutations. Lors de la consultation de conseil génétique, selon le risque d'erreur de diagnostic de l'embryon qui a été transféré, il peut être utile de proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse après transfert de l'embryon. 8.3.3. Phase post-analytique TABLEAU 11 : RAS TABLEAU 12 : RAS TABLEAU 13 : <table><tr><th colspan="2">Présence d'allèles avec prémutation</th></tr><tr><td>Chez l'homme : un allèle avec prémutation</td><td> Pas de FXS Risque de FXTAS Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour </td></tr><tr><td>Chez la femme : un allèle avec prémutation</td><td> Pas de FXS Risque de FXTAS ou FXPOI Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour </td></tr></table> Remarque collégiale BRAIN-TEAM sur ces points : les membres s'accordent sur le fait que le FXAND n'est pas confirmé à ce jour Pour le post- et le prénatal, le compte-rendu doit comporter : – la question posée (diagnostic chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique, diagnostic prénatal) ; – la méthode utilisée pour déterminer le génotype et ses limites ; – le résultat du test et la réponse à la question clinique en précisant : • le nombre exact de répétitions nucléotidiques (jusqu'à 200 CGG) pour chacun des deux allèles ainsi que l'incertitude de la mesure,	Présence d'allèles avec prémutation		Chez l'homme : un allèle avec prémutation	Pas de FXS Risque de FXTAS Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour	Chez la femme : un allèle avec prémutation	Pas de FXS Risque de FXTAS ou FXPOI Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour
Présence d'allèles avec prémutation								
Chez l'homme : un allèle avec prémutation	Pas de FXS Risque de FXTAS Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour							
Chez la femme : un allèle avec prémutation	Pas de FXS Risque de FXTAS ou FXPOI Des troubles neuropsychiatriques (FXAND) ont été rapportées de manière inconstante mais la relation causale entre ces troubles et la prémutation n'est pas établie à ce jour							

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		- les intervalles de référence du nombre de répétitions nucléotidiques correspondant aux différentes classes d'allèles, - l'interprétation du nombre de répétitions nucléotidiques pour chaque allèle, avec mention de l'instabilité / du risque d'expansion, - en cas de résultat négatif chez un patient symptomatique, la nécessité d'une réévaluation du diagnostic clinique, la possibilité d'un diagnostic différentiel, la possibilité d'une mutation ponctuelle ou d'une délétion dans le gène <i>FMR1</i> non détectée par l'examen réalisé et la réalisation d'autres examens génétiques, le cas échéant, - en cas de résultat positif, l'indication d'un conseil génétique pour le cas index et les membres de sa famille. 9. Perspectives RAS
Defiscience	Pas de réponse	
Firendo	Oui	Proposition de deux ajouts : Pages 81 et 82 : Une autre technique (TP-PCR ou <i>Southern-Blot</i>), capable de détecter toute la gamme d'expansion, est utile en 2^{ème} intention, en l'absence d'amplification ou en présence d'un seul produit PCR de taille normale (ex : femmes homozygotes normales) : ajout « ou en cas de détection d'une prémutation » Page 82, tableau 10 : PCR fluorescente standard, inconvénients : ajout de « ne permet pas de déterminer l'état de méthylation »

Centres de référence maladies rares

Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares	Oui	Nous sommes d'accord avec les indications et les méthodes de détection
Centre de référence maladies rares du développement génital du fœtus à l'adulte	-	Concernant les variations du développement génital, ..., je vous confirme que nous ne sommes pas concernés.
Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique	Pas de réponse	
Centre de référence des maladies endocriniennes de la croissance et du développement	Pas de réponse	
Centre de référence Neurogénétique	Oui	Réponse conjointe avec la filière Brain-Team

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
Centre de référence des pathologies gynécologiques rares	Oui	Nous validons les indications de la détection de mutations par expansion de nucléotides dans <i>FMR1</i> , notamment dans l'exploration des insuffisances ovariennes prématurées.

Associations de patients

Association Fragile X France et maladies associées	Oui	Accord avec le texte sous réserve que celui-ci soit uniquement dédié à un usage interne et professionnel et non pas à destination des familles. La restriction que nous donnons dans notre validation vient du fait que le rapport est très technique et pourrait apporter plus de confusion que de réponses aux familles. Par ailleurs, concernant le dépistage préimplantatoire certaines informations peuvent porter à confusion pour les familles. Enfin, page 35, il faut faire corriger la mention faite à FXAND que FRAXI a fait remplacer par FXPAC parce que dans FXAND le D est pour DISORDER (Trouble) peut conduire à une stigmatisation des porteurs de la prémutation entraînant leur exclusion à la fois sociale et professionnelle. Pour rappel, le terme FXPAC regroupe les problèmes de santé spécifiques liés à la prémutation, c'est-à-dire : – FXTAS (tremblement – ataxie) : EN SAVOIR + – IOP (insuffisance ovarienne précoce) : EN SAVOIR + – FXANC (Fragile X Associated Neuropsychiatric Conditions) en remplaçant le mot « troubles » par « états de santé » neuropsychiatriques – FXVAC (Fragile X Various Associated Conditions) pour tous les autres soucis de santé qui ne relèvent pas de la neuropsychiatrie (comme les maladies auto-immunes, la fatigue chronique, la fibromyalgie, etc...) qui ne devraient pas faire partie des problèmes neuropsychiatriques.
Mosaïques - Association des X Fragile	Oui	Qu'en est-il du déclin des performances avec l'âge chez les garçons ? (L'X fragile – Maladie moléculaire de l'adaptation. J. Boué, Y. Contejean. Cf : page 14) Ex : Famille de 3 adultes sur 4 enfants, dont 2 garçons (l'un 25 ans d'ESAT ne peut plus assumer ses transports et l'autre en burnout après 16 ans en milieu ordinaire sans accompagnement) en grandes difficultés, ce qui limite travail et qualité de vie.
Association BAMP	Pas de réponse	
Association MAIA	Pas de réponse	

Fédération des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

	Oui	La Fédération des CPDPN (FCPDPN) se déclare compétente pour évaluer les points concernant 1- Le Diagnostic Prénatal 2- Le Diagnostic Pré Implantatoire, 3- La recherche de FXS chez les apparentés majeurs non symptomatiques, pour apporter des conseils pour les 2 premiers items Les autres points abordés dans ce rapport ne concernent pas la FCPDPN. Remarques Générales : – Il pourrait être intéressant de savoir si des recherches de SRY ont été réalisées sur sang maternel pour guider un éventuel diagnostic prénatal de FXS – Concernant le DPI, et compte tenu de la législation Française, les indications de DPI doivent être les mêmes que celles de Diagnostic Anténatal.
--	-----	--

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		– Le type de prélèvement fœtal doit être discuté en amont avec la patiente, et idéalement avant 11SA, pour lui permettre un choix éventuel sur les modalités d'IMG en cas de fœtus atteint. Une amniocentèse à 15SA peut permettre d'envisager une IMG chirurgicale avant 16SA. Ces options doivent être idéalement discutées par le CPDPN le plus tôt possible dans la grossesse ou idéalement avant celle-ci avec une grossesse « programmée ». La discussion en amont d'une grossesse, si la réserve ovarienne de la patiente le permet, peut faire discuter une prise en charge d'emblée en Diagnostic Préimplantatoire. Remarques focalisées : – Page 15 Instabilité au cours de la méiose Les allèles de 55 CGG ou plus (prémuation ou mutation complète) ont tendance à s'étendre de génération en génération lorsqu'ils sont transmis par la lignée maternelle, en raison de l'instabilité de la mutation au cours de la méiose (7-9, 11-13, 19, 21). Entre 45 et 54 répétitions, il peut exister un risque d'instabilité modérée (7-9, 11-13, 19, 21) qui concerne surtout les allèles avec 50 à 54 répétitions (7, 9, 12, 19, 21) (voir chapitre 5.2.3). L'instabilité est fortement influencée par la présence et l'emplacement des interruptions AGG dans l'allèle parental (7, 10, 12). A ce stade, les données suggèrent que le risque d'expansion existe que l'allèle intermédiaire soit transmis par le père ou la mère (9). A ce stade du document l'allèle intermédiaire n'a pas encore été défini donc ce paragraphe n'est pas clair. La dernière phrase contredit le début du paragraphe. – Page 32 Les filles de cet homme auront plus de 99% de risque d'hériter de la prémuation (risque de contraction très rare) (9, 11, 12)9. Risque de contraction non explicité : diminution du nombre de répétition ? « probabilité » de contraction plutôt que « risque » puisque c'est une situation plus favorable ? – Page 44 : les données de l'ABM concernent le DAN alors que le paragraphe aborde la recherche du FXS chez les apparentés. Il serait utile d'avoir des chiffres sur le nombre de recherches faites dans le cadre d'enquêtes familiales. – Page 46 : La différence de chiffres entre le nombre de diagnostics prénataux effectués et le nombre d'actes de biologies moléculaires remboursés est difficile à comprendre. Une explication serait bienvenue si elle existe ! – Page 53 : droit de savoir ou de pas savoir de « ne » pas savoir – Page 68 : prévoir une culture des cellules fœtales de sauvegarde, pour pallier le risque d'échec d'analyse sur le tissu fœtal avant mise en culture ; ou de cellules trophoblastiques dans le cas d'une Biopsie de Trophoblaste ? – Page 70 avant 12,5 (7), 13 semaines (11) ou 14 semaines (12) de grossesse), Les WE weeks of gestation dans la littérature anglo-saxonne correspondent à nos semaines d'aménorrhée il s'agit de SA et non semaines de grossesse. – Page 74 et page 83 Lors de la consultation de conseil génétique, selon le risque d'erreur de diagnostic de l'embryon qui a été transféré, il peut être

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		utile de proposer au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse après transfert de l'embryon. Comment l'obstétricien peut-il évaluer ce risque d'erreur ? cette mention est un peu complexe à mettre en pratique et peut placer les équipes en difficulté. – Page 79 pour le diagnostic pré-implantatoire : nécessité d'une fécondation in vitro compromise généralement chez les femmes atteintes de FXPOI : compromise est un mot fort ! dont les chances de succès sont incertaines ou moindres – Le tableau 13 page 85 pourrait être formulé différent pour correspondre également au DPN fœtus de sexe masculin/féminin

Agence de la Biomédecine

	Oui	– La majorité de nos remarques portent sur les « coquilles » (exemple Agence de la Biomédecine = Agence de la biomédecine dans tout le doc) – P. 12 cf. commentaire : « A l'inverse, environ 5 % des femmes avec IOP ont une prémutation du gène <i>FMR1</i> (14, 15) ». Pourquoi, à l'inverse ? – P. 15, 39, 44 cf commentaire : Remplacer « Agence de la Biomédecine » par « Agence de la biomédecine » – P. 44 dans le résumé le fait que le diagnostic génétique ne puisse être réalisé que chez les personnes asymptomatiques apparentées majeures est attribué à l'ANPGM, nous vous proposons en plus de rattacher cette notion au décret relatif aux examens des caractéristiques génétiques article : R1131-5 (Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates. » – P. 51 et 52 la loi bioéthique prévoit la situation de la personne qui décède avant transmission du résultat : L1131-1 « IV.-Si la personne décède avant l'annonce du résultat ou avant d'avoir pu informer les membres de sa famille potentiellement concernés, le médecin procède à l'information de ceux dont il possède les coordonnées, dans les conditions prévues au II du présent article, sauf si la personne s'était opposée antérieurement à être informée du résultat ou si elle s'était opposée antérieurement à ce que les membres de sa famille potentiellement concernés bénéficient de cette information ». Pour les personnes décédées sans examen : la loi prévoit la possibilité de réaliser l'examen dans certaines situations chez une personne décédée (pas sure que les critères soient bien remplis mais à discuter). Les critères sont précisés dans un arrêté : « Arrêté du 11 septembre 2023 fixant les critères déterminant les situations médicales justifiant, chez une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée, la réalisation d'un examen de ses caractéristiques génétiques à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés, en application de l'article L. 1130-6 du code de la santé publique ». Article L1130-4 : I.-Par dérogation à l'article 16-10 du code civil, lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté ou lorsqu'elle est décédée, l'examen peut être entrepris à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés dès lors qu'un médecin suspecte une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. Lorsque la personne est décédée, l'examen est réalisé à partir d'échantillons de cette personne déjà conservés ou prélevés dans le cadre d'une autopsie à des fins médicales.
--	-----	--

	Accord avec la conclusion provisoire	Commentaires
		– P. 77-78 : Il nous semble important de préciser l'âge préconisé pour les « adolescentes mineures asymptomatiques » compte tenu de l'indication et de ses répercussions – P. 52 et p87 : Il est important de préciser qu'à ce stade, ces nouveaux aspects ne pourront être évalués qu'en cas d'une évolution de la réglementation concernant le dépistage en pré conceptionnel. En effet : la loi et le décret ne prévoient pas la possibilité de réaliser un examen génétique chez le donneur de gamète à l'exception d'un caryotype prévu par le décret relatif à l'assistance médicale à la procréation ou Article R1131-5 « 3° Qui fait don de ses gamètes à un bénéficiaire d'une assistance médicale à la procréation porteur d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave dans les conditions fixées à l'article R. 1211-28-1 ».

Annexe 6. Rappels sur certaines modalités de mise en œuvre des examens de génétique constitutionnelle et sur l'obligation d'accréditation

Rappel sur certaines modalités de mise en œuvre des analyses de génétique constitutionnelle prévus par le Code de santé publique

En France, la réalisation des examens de génétique constitutionnelle est encadrée par le code de santé publique (CSP) (articles L1131-1 [dernière révision issue de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique] et R1131-1 et suivants) modifié récemment par le décret n°2023-1426 du 30 décembre 2023 et le Code civil (art. 16-10).

Ainsi, il est notamment rappelé que lorsque l'examen génétique est réalisé à des fins médicales au bénéfice d'une personne :

- pour une personne asymptomatique ou pour un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, **l'examen génétique est prescrit dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire**, déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine, rassemblant des compétences cliniques et génétiques ; cette équipe est dotée d'un protocole de prise en charge (art. R1131-5 du CSP). Chez une personne asymptomatique, un examen génétique peut être prescrit notamment si celle-ci présente des antécédents familiaux ou partage un projet parental avec une personne porteuse d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave (art. R1131-5 du CSP)³.
- Par ailleurs, les articles R1132-5 à R1132-6 du CSP permettent aux conseillers en génétique de prescrire et procéder à la communication des résultats des examens, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci (article R1132-5 du CSP), les analyses aux fins de détermination des caractéristiques génétiques d'une personne ou de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales visées à l'article R1131-2 du CSP. Pour cela, il est nécessaire qu'un protocole d'organisation, strictement encadré par l'article R1132-5-2 du CSP, soit établi entre le conseiller en génétique et le médecin qui l'encadre ;
- le **consentement exprès de la personne concernée** ou du titulaire de l'autorité parentale (mineurs) ou le représentant légal (majeurs protégés), doit toujours être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen après que celle-ci ait été **informée** des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des examens, des possibilités de prévention, y compris de conseil génétique, et de soins ainsi que des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée lorsqu'elles sont connues et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille. La personne est également informée que, le cas échéant, si elle y consent, l'examen peut révéler incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins (art. R1131-4 du CSP) ;
- la personne a le droit de savoir ou de ne pas savoir : elle **peut toujours refuser de connaître le résultat de son examen** génétique (art. L1131-1 du CSP) ;

³ L'article R1131-5 du CSP prévoit également la possibilité de prescrire un examen génétique chez une personne asymptomatique qui fait don de ses gamètes à un bénéficiaire d'une assistance médicale à la procréation porteur d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave dans les conditions fixées à l'article [R1211-28-1](#) ; aux fins de confirmer un résultat obtenu dans le cadre d'un examen de ses caractéristiques génétiques somatiques ou d'un examen réalisé à des fins de recherche scientifique ; une personne asymptomatique qui fait don de ses organes, tissus ou cellules en application des articles [L1231-1](#) et [L1241-1](#), conformément aux règles de bonnes pratiques mentionnées à l'article R1131-3, dans son intérêt lorsqu'elle présente un facteur de risque contre-indiquant le don ou dans l'intérêt du receveur.

- la personne est **tenue d’informer les membres de sa famille**, soit elle-même, soit par l’intermédiaire du médecin qui a prescrit l’examen lorsque des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées (art. L1131-1 du CSP) ;
- **chez le mineur ou chez** une personne majeure faisant l’objet d’une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, seuls les tests ayant un intérêt préventif ou curatif immédiat pour lui-même ou sa famille peuvent être prescrits (art. R1131-5 du CSP). Dans ces cas, le consentement est donné par les titulaires de l’autorité parentale ou le représentant légal. En outre, le consentement du mineur ou du majeur protégé est systématiquement recherché s’il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (art. R1131-4 du CSP).

Le médecin prescripteur communique le résultat à la personne concernée ou, le cas échéant, aux membres de sa famille potentiellement concernés, lors d’une consultation médicale individuelle et conformément aux règles de bonnes pratiques mentionnées à l’article R1131-3. La personne concernée peut, à tout moment, refuser que les résultats de l’examen lui soient communiqués (art. R1131-5-1 du CSP). Dans ce cas, et sous réserve des dispositions du quatrième alinéa de l’article L1111-2 du CSP, le refus est consigné par écrit dans le dossier de la personne.

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 précise le contenu d’un compte-rendu d’un examen de génétique constitutionnelle (24).

L’article R1131-20 du CSP précise les conditions de conservation des documents :

- « Le consentement écrit et les doubles de la prescription de l’examen des caractéristiques génétiques et des comptes rendus d’analyses de biologie médicale commentés et signés sont conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée, dans le respect du secret professionnel ;
- Les comptes rendus d’analyses de biologie médicale et leur commentaire explicatif sont conservés par les laboratoires d’analyses de biologie médicale mentionnés à l’article R1131-13 pendant une durée de trente ans ».

En ce qui concerne le diagnostic prénatal, sa pratique en France est encadrée par les articles L2131-1, L2131-1-1 et R2131-1 à 2131-9-1 du CSP modifiés par le décret n°2023-1038 du 13 novembre 2023 et les recommandations de bonne pratique annexées aux arrêtés du 6 mars 2018 (25) et du 18 juin 2024 (26). Il est rappelé que :

- le diagnostic prénatal ne peut être pratiqué que dans les conditions suivantes :
 - dans le cas d’une affection d’une particulière gravité ou susceptible d’avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l’enfant à naître et que dans les situations où l’embryon ou le fœtus présente un risque avéré d’être atteint d’une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de la grossesse ;
 - en lien étroit avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) ;
 - après consentement **écrit de la femme enceinte** préalablement informée ;
- le diagnostic prénatal doit respecter les principes d’autonomie de la femme enceinte et de confidentialité ;
- la femme enceinte garde la possibilité de ne pas connaître le résultat du test diagnostic ;
- la femme enceinte décide si les résultats peuvent être ou non communiqués à l’autre membre du couple.

L’arrêté du 18 juin 2024 (26), modifiant celui du 1^{er} juin 2015, détermine les nouvelles recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d’accès, de prise en charge des femmes enceintes

et des couples, d'organisation et de fonctionnement des CPDPN en matière de DPN et de DPI, en prenant en compte l'évolution de la loi de bioéthique de 2021 et le décret du 13 novembre 2023.

Il rappelle notamment le rôle des CPDPN qui ont vocation à :

- accompagner la femme enceinte et, si elle le souhaite, l'autre membre du couple dans la démarche diagnostique, la prise de décision et le suivi de la grossesse en cas de risque avéré que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de cette grossesse ;
- prendre en charge les femmes et les couples en vue de leur projet parental lorsqu'il existe un risque de transmission d'une maladie génétique afin d'envisager les modalités d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic préimplantatoire.

En ce qui concerne le diagnostic préimplantatoire, sa pratique en France est encadrée par les lois de la bioéthique (dont la dernière révision date de 2021), le décret n°2023-1038 du 13 novembre 2023 et le Code de la santé publique (CSP) (art. L2131-4, L2131-4-1, L2131-4-2, R2131-22-1 à R2131-40), ainsi que les recommandations de bonnes pratiques annexées aux arrêtés du 18 juin 2024 relatifs respectivement aux CPDPN (26) et au diagnostic préimplantatoire (27). Ces dernières précisent notamment l'organisation de la pratique des différentes étapes du diagnostic préimplantatoire et le parcours patient lors d'un diagnostic préimplantatoire.

La réalisation d'un diagnostic préimplantatoire comprend des étapes d'assistance médicale à la procréation avec notamment le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu par fécondation in vitro et le diagnostic génétique sur l'embryon avant le possible transfert d'un embryon indemne de la maladie recherchée.

Le diagnostic préimplantatoire ne peut être effectué, qu'« à titre exceptionnel », dans les conditions suivantes :

- chez un couple ou une femme non mariée ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Cette situation doit avoir été attestée par un médecin d'un CPDPN ;
- à condition que l'anomalie ou les anomalies responsables de la maladie ai(en)t été préalablement identifiée(s), chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats ;
- le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter ;
- après information et recueil d'un consentement écrit du couple ou de la femme non mariée. L'information porte notamment sur :
 - l'assistance médicale à la procréation (AMP) et notamment : technique d'AMP, biopsie embryonnaire, taux de réussite en termes de naissance, pénibilité et contraintes d'ordre organisationnel, financier, physique et/ou psychologique, risques de grossesses multiples et de complications obstétricales, risques à court, moyen et long terme pour la santé des personnes qui ont recours à l'AMP, état des connaissances concernant la santé des enfants nés après AMP ;
 - le diagnostic génétique et notamment : le fait que seule la pathologie liée à l'anomalie génétique parentale susceptible d'être transmise peut-être recherchée chez l'embryon, le mode de transmission et le risque de récurrence de l'affection génique, les modalités techniques du diagnostic préimplantatoire, la mise au point technique préalable, les différentes phases du diagnostic génétique, les délais de réalisation et la nécessité éventuelle d'obtenir des prélèvements du couple ou de la femme non mariée et de leurs apparentés préalablement pour mise au point diagnostique, le degré de fiabilité/les limites des examens réalisés, des

possibilités de réaliser en cas de grossesse un diagnostic prénatal ou d'autres examens qui pourront être proposés, la possibilité de consentir à ce que l'embryon fasse l'objet d'une recherche dans les conditions prévues par la loi en cas de diagnostic sur celui-ci de l'anomalie ou des anomalies recherchées si les deux membres du couple ou la femme non mariée confirment leur intention de ne pas poursuivre leur projet parental en ce qui concerne cet embryon ;

- au sein d'établissements de santé spécifiquement autorisés pour cette activité⁴ et par des praticiens agréés par l'Agence de la biomédecine.

L'indication de recourir à un diagnostic préimplantatoire est examinée au cas par cas et fait l'objet d'une concertation au sein d'un CPDPN.

Rappel sur l'obligation d'accréditation

Il est rappelé que les laboratoires de biologie médicale ont, en France, l'obligation d'être accrédités. L'arrêté du 12 juillet 2021 modifiant l'arrêté du 8 mars 2021 fixant les examens représentatifs et les compétences associées pour l'accréditation des lignes de portée des examens de biologie médicale. Il est rappelé que la détection de mutations par expansion de nucléotides fait partie de la ligne de portée d'accréditation BMGC04 (caractérisation d'anomalies moléculaires). Dans le cas où cet examen est présenté à l'accréditation, il fera l'objet d'une vérification ou d'une validation⁵ par le Cofrac des performances analytiques de la méthode. Le « guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en biologie médicale – SH GTA 04 » du Cofrac précise les modalités de vérification/validation des performances analytiques des méthodes, qu'elles soient qualitatives ou quantitatives⁶ (28) ; le « guide technique d'accréditation en génétique – SH GTA 07 » précise les spécificités liées aux examens de génétique somatique et constitutionnelle (29).

⁴ Six centres étaient autorisés en France en octobre 2023 par l'Agence de la biomédecine.

⁵ La vérification concerne les méthodes « reconnues » adoptées, comme par exemple l'utilisation de réactifs marqués CE ; la validation concerne des méthodes adaptées ou développées en interne.

⁶ Par exemple, le guide explicite les modalités de vérification de la répétabilité sur chacune des matrices, à au moins deux niveaux de concentration et sur une trentaine de déterminations.

Références bibliographiques

1. Flavell J, Franklin C, Nestor PJ. A systematic review of fragile X-associated neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2023;35(2):110-20.
<https://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21110282>
2. Marlborough M, Welham A, Jones C, Reckless S, Moss J. Autism spectrum disorder in females with fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *J Neurodev Disord* 2021;13(1):28.
<https://dx.doi.org/10.1186/s11689-021-09362-5>
3. Huang J, Zhang W, Liu Y, Liu Y, Wang J, Jiang H. Association between the *FMR1* CGG repeat lengths and the severity of idiopathic primary ovarian insufficiency: a meta analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1):3116-22.
<https://dx.doi.org/10.1080/21691401.2019.1645153>
4. Pastore LM, Christianson MS, McGuinness B, Vaught KC, Maher JY, Kearns WG. Does the *FMR1* gene affect IVF success? *Reprod Biomed Online* 2019;38(4):560-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.009>
5. Wheeler A, Raspa M, Hagerman R, Mailick M, Riley C. Implications of the *FMR1* premutation for children, adolescents, adults, and their families. *Pediatrics* 2017;139(Suppl 3):S172-s82.
<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-1159D>
6. Pu D, Xing Y, Gao Y, Gu L, Wu J. Gene variation and premature ovarian failure: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:226-37.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.036>
7. Tosh D, Rao KL, Rani HS, Deenadayal DA, Murty US, Grover P. Association between fragile X premutation and premature ovarian failure: a case-control study and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(6):1255-62.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3145-4>
8. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2014;164a(7):1648-58.
<https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36511>
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
10. Pallot A, Rostagno S. AMSTAR-2 : traduction française de l'échelle de qualité méthodologique pour les revues de littérature systématiques. *Kinésithérapie, la Revue* 2021;21(235):13-4.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2019.12.050>
11. Spector E, Behlmann A, Kronquist K, Rose NC, Lyon E, Reddi HV, Committee ALQA. Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(5):799-812.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01115-y>
12. Centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares. Syndrome de l'X fragile. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Bron: DéfiScience; 2021.
<https://defiscience.fr/>
13. Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement. Insuffisance ovarienne prématurée/primitive (en dehors du syndrome de Turner). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Paris: CRMERCD; 2021.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/pnds_iop_avril_2021_vf.pdf
14. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):51.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9>
15. Sachdeva A, Jain P, Gunasekaran V, Mahay SB, Mukherjee S, Hagerman R, et al. Consensus statement of the Indian Academy of Pediatrics on diagnosis and management of Fragile X syndrome in India. *Indian Pediatr* 2019;56(3):221-8.
<https://dx.doi.org/10.1007/s13312-019-1504-8>
16. American College of Obstetricians and Gynecologist. Committee opinion no. 691: carrier screening for genetic conditions. *Obstet Gynecol* 2017;129(3):e41-e55.
<https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001952>
17. European Society of Human Reproduction and Embryology. Management of women with premature ovarian insufficiency. Brussels: ESHRE; 2015.
<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency>
18. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet* 2015;23(4):417-25.
<https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.185>
19. Milá M, Ramos F, Tejada MI. [Clinical guideline of gene *FMR1*-associated diseases: fragile X syndrome, primary ovarian insufficiency and tremor-ataxia syndrome]. *Med Clin* 2014;142(5):219-25.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.025>
20. Association for clinical genetic science. Practice guidelines for molecular diagnosis of fragile x syndrome. London: ACGS; 2014.
https://www.acgs.uk.com/media/10768/frx_bpg_final_nov_2014.pdf
21. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Durr A, Giunti P, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol* 2014;21(4):552-62.
<https://dx.doi.org/10.1111/ene.12341>
22. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11(9):577-81.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x>
23. AGREE Research Trust. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (grille AGREE II). The AGREE next steps research consortium ; 2009.

https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_French.pdf

24. 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 [En ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027513617>

25. Arrêté du 6 mars 2018 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal [En ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036684115>

26. Arrêté du 18 juin 2024 modifiant l'arrêté du 1er juin 2015 éternant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de

onctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire [En ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049765083>

27. Arrêté du 18 juin 2024 relatif aux recommandations de bonnes pratiques en matière de diagnostic préimplantatoire [En ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049832175>

28. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) /validation (portée B) des méthodes de biologie médicale. Paris: COFRAC; 2023. <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04>

29. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation en génétique SH GTA 07 - Révision 00. Paris: COFRAC; 2022. <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-07>

Abréviations et acronymes

ABM	Agence de la biomédecine
AC	Amniocentèse
ACGS	<i>Association for Clinical Genetic Science</i>
ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
ACOG	<i>The American College of Obstetricians and gynecologists</i>
AEGH	<i>Asociación Española de Genética Humana</i>
AMH	Hormone antimüllérienne
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANPGM	Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMQN	<i>European Molecular Genetic Quality Network</i>
FIV	Fécondation in vitro
FXS	Syndrome de l'X fragile
FXPOI	Insuffisance ovarienne prématurée associée à l'X fragile (<i>Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency</i>)
FXTAS	Syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile (<i>Fragile X Tremor Ataxia Syndrome</i>)
HAS	Haute Autorité de santé
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NR	Non renseigné
NS	Non significatif
pb	Paire de bases
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PNDs	Protocole national de diagnostic et de soins
RBP	Recommandation de bonne pratique
TDI	Trouble du développement intellectuel
TP-PCR	<i>Triplet repeat-primed PCR</i>
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

