
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

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

Descriptif de la publication

Titre	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
Méthode de travail	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, recueil de la position d’experts individuels (professionnels et usagers du système de santé) ainsi que du point de vue à titre collectif des organismes professionnels, des filières maladies rares et des associations de patient concernés par le sujet
Objectif(s)	Évaluer l’intérêt médical de l’acte de détection de mutations par expansion de nucléotides en vue d’apprécier l’opportunité de son inscription sur la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) permettant une prise en charge de ces actes par l’Assurance maladie dans les indications suivantes : – syndrome de l’X fragile ; – insuffisance ovarienne prématurée associée à l’X fragile (FXPOI) ; – syndrome de tremblement-ataxie associé à l’X fragile (FXTAS)
Cibles concernées	– Professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients suspects / atteints de maladies par expansion de nucléotides (notamment neurologues, neuropédiatres, biologistes, généticiens, conseillers en génétique, médecins généralistes, pédiatres, gériatres, gynécologues-obstétriciens, endocrinologues, psychiatres, psychologues). – Patients (adultes / enfants) suspects / atteints de syndrome de l’X fragile, insuffisance ovarienne prématurée associée à l’X fragile, syndrome de tremblement-ataxie associé à l’X fragile et leurs apparentés. – Décideurs d’aval en charge de la description et de la tarification des actes de la NABM (UNCAM) et ceux en charge de l’organisation des soins (DGOS).
Demandeur	Union nationale des caisses d’Assurance maladie (UNCAM)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Valérie LINDECKER-COURNIL, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l’aide de Juliette CHAZARENG, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe de service documentation-veille.
Auteurs	Valérie LINDECKER-COURNIL, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP.
Conflits d’intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d’intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d’analyse du guide des déclarations d’intérêts et de gestion des conflits d’intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 13 février 2025
Actualisation	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2025 – ISBN : 978-2-11-172717-5

Sommaire

Résumé	7
1. La demande	9
2. Le contexte	10
3. Les modalités d'évaluation	11
3.1. Délimitation du thème / questions à traiter	11
3.2. Procédure d'évaluation	11
3.2.1. Recherche documentaire, critères de sélection et résultats	12
3.2.2. Recueil de la position d'un groupe d'experts externes individuels (<i>intuitu personae</i>) (professionnels de santé et usagers du système de santé)	13
3.2.3. Recueil du point de vue à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières et centres de référence maladies rares et associations de patients et d'usagers	13
4. Données cliniques, génétiques et prise en charge médicale	14
4.1. Les pathologies associées à une expansion nucléotidique anormale dans le gène <i>FMR1</i> – présentation clinique	14
4.1.1. Le syndrome de l'X fragile (FXS)	14
4.1.2. L'insuffisance ovarienne prématurée (FXPOI) associée à l'X fragile	15
4.1.3. Le syndrome tremblement-ataxie (FXTAS) associé à l'X fragile	16
4.1.4. Autres troubles décrits chez les porteurs de prémutations dans le gène <i>FMR1</i>	18
4.2. Anomalies génétiques	18
4.3. Prise en charge médicale	20
5. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansions de nucléotides dans le gène <i>FMR1</i> ?	22
5.1. Publications retenues – qualité méthodologique	22
5.1.1. Publications retenues	22
5.1.2. Analyse de la qualité méthodologique des publications retenues	24
5.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?	25
5.2.1. Définition des allèles normaux, intermédiaires, prémutés, mutés	25
5.2.2. Relation entre le génotype et les phénotypes/pathologies associées	27
5.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie	34
5.2.4. Position des experts consultés à titre individuel	38
5.3. Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?	41
5.3.1. Chez les personnes avec une présentation clinique évocatrice de FXS	41
5.3.2. Chez les personnes présentant une insuffisance ovarienne prématurée	44
5.3.3. Chez les personnes avec une présentation clinique évocatrice de FXTAS	46
5.3.4. Chez les personnes apparentées asymptomatiques	47

5.3.5.	Dans le cadre du diagnostic prénatal	48
5.3.6.	Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire	50
5.3.7.	Position des experts consultés à titre individuel	52
5.4.	Quelle est l'utilité clinique de l'acte ?	59
5.4.1.	Chez les personnes avec une présentation clinique de FXS	59
5.4.2.	Chez les personnes présentant une insuffisance ovarienne prématurée ou avec une présentation clinique évocatrice de FXTAS	60
5.4.3.	Chez les personnes apparentées asymptomatiques	61
5.4.4.	Dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire	62
5.4.5.	Position des experts consultés à titre individuel	63
6.	Conditions de réalisation de l'acte	65
6.1.	Diagnostic postnatal	65
6.1.1.	Rappel des préconisations formulées dans les volets 1 et 2 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides	65
6.1.2.	Préconisations spécifiques au volet 3	67
6.1.2.1.	Préconisations générales	67
6.1.2.2.	Avantages et inconvénients/limites des différentes méthodes diagnostiques	68
6.1.2.3.	Préconisations concernant les méthodes à privilégier et leur séquence d'utilisation	70
6.1.2.4.	Préconisations concernant les caractéristiques requises des méthodes	71
6.2.	Diagnostic prénatal et préimplantatoire	72
6.2.1.	Rappel des préconisations formulées dans les volets 1 et 2 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides	72
6.2.1.1.	Diagnostic prénatal	72
6.2.1.2.	Diagnostic préimplantatoire	72
6.2.2.	Préconisations spécifiques au volet 3	73
6.2.2.1.	Diagnostic prénatal	73
6.2.2.2.	Diagnostic préimplantatoire	75
6.3.	Position des experts consultés à titre individuel	75
7.	Point de vue recueilli à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, centres de référence et filières maladies rares et associations de patients et d'usagers	79
8.	Synthèse et conclusion générale	83
8.1.	Indications et place dans la stratégie diagnostique	83
8.2.	Utilité clinique	85
8.3.	Conditions de réalisation	87
8.3.1.	Phase pré-analytique	87
8.3.2.	Phase analytique	89

8.3.3. Phase post-analytique	90
9. Perspectives	94
Références bibliographiques	95
Participants	98
Abréviations et acronymes	100

Table des figures

Figure 1. Syndrome de l'X fragile et autres maladies associées à une expansion nucléotidique anormale dans le gène <i>FMR1</i> - sélection des documents – diagramme de flux	24
--	----

Table des tableaux

Tableau 1. Définition allèle normal, intermédiaire, prémuté, muté selon les publications analysées	25
Tableau 2. Nombre de répétitions CGG normal ou pathologique au niveau du gène <i>FMR1</i>	40
Tableau 3. Détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>FMR1</i> - Interprétation des résultats de l'examen génétique chez une personne symptomatique	40
Tableau 4. Détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>FMR1</i> - interprétation des résultats de l'examen génétique chez une personne apparentée à un porteur d'un allèle de taille anormale (intermédiaire ≥ 50 CGG, avec prémutation ou avec mutation complète)	41
Tableau 5. Signes cliniques évoquant un FXS et indiquant une recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i> dans les recommandations analysées et l'arbre décisionnel de l'ANPGM - synthèse	43
Tableau 6. Indications retenues pour le diagnostic prénatal selon les publications analysées	49
Tableau 7. Indications de recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans <i>FMR1</i> relevées dans les recommandations analysées – synthèse	51
Tableau 8. Avantages et inconvénients des méthodes de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>FMR1</i> (hors séquençage)	76
Tableau 9. Avantages et inconvénients des méthodes de détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>FMR1</i> (hors séquençage)	89
Tableau 10. Nombre de répétitions CGG normal ou anormal au niveau du gène <i>FMR1</i>	91
Tableau 11. Détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>FMR1</i> - Interprétation des résultats de l'examen génétique chez une personne symptomatique	91
Tableau 12. Détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène <i>FMR1</i> - 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)	91

Résumé

Contexte – Objectif

Chez l'humain, de courtes séquences nucléotidiques, répétées « n » fois, existent de manière physiologique. Une augmentation anormale du nombre de ces séquences répétées (« expansion ») au-delà d'un certain seuil peut être à l'origine de maladies, le plus souvent neurologiques. Une cinquantaine de maladies a été identifiée à ce jour.

La HAS a été saisie par l'UNCAM pour évaluer l'intérêt médical de l'acte de détection de mutations par expansion de nucléotides, actuellement inscrit sur la Liste complémentaire, en vue de son transfert éventuel vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour une prise en charge de droit commun. Il s'agit notamment de définir la relation entre le génotype et le phénotype, l'utilité clinique de cet acte, ses indications et sa place dans la stratégie diagnostique, dans les différentes situations cliniques concernées, ainsi que ses conditions de sa réalisation.

L'évaluation est menée en trois volets : les deux premiers volets sont publiés¹ (1, 2). Le troisième volet, abordé dans le présent rapport, concerne la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le cadre du syndrome de l'X fragile (FXS) et des maladies associées (syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile [FXTAS], insuffisance ovarienne prématurée associée à l'X fragile [FXPOI]), en contexte postnatal, prénatal ou préimplantatoire. À noter que le séquençage n'est pas inclus dans cette évaluation.

Méthode

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur une analyse critique de la littérature synthétique (revues systématiques, recommandations professionnelles, arbres décisionnels et revues générales issues de la base *GeneReviews*[®]), identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, le recueil de la position d'experts individuels et du point de vue collectif des organismes professionnels, filières et centres de référence maladies rares et des associations de patients et d'usagers concernés par le sujet.

Résultats - Conclusions

La qualité méthodologique des recommandations et des revues systématiques retenues était faible globalement, le risque de biais était dans l'ensemble incertain ou élevé.

Au total, à l'issue de cette évaluation, la HAS estime qu'il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de mutation par expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* :

- en postnatal : chez des personnes symptomatiques ou asymptomatiques majeures apparentées. L'examen n'est pas indiqué chez les mineurs asymptomatiques apparentés sauf chez les adolescentes, en raison de la probabilité très rare de survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avant l'âge adulte et des possibilités de préservation ovocytaire ; dans ce cas, 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 ;

¹ Ils portent sur la détection de mutations par expansion de nucléotides dans le contexte de la maladie de Huntington, de l'ataxie de Friedreich, des ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7, 17 et le syndrome CANVAS pour le volet 1 (1), sur les dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2, la sclérose latérale amyotrophique et/ou la démence fronto-temporale avec mutation du gène *C9orf72*, et la maladie de Kennedy pour le volet 2 (2).

- en prénatal, si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation ou mutation complète (quel que soit le sexe du fœtus) ou si le père est porteur d'un allèle avec une mutation complète (en cas de fœtus féminin) ;
- en préimplantatoire, si la mère est porteuse d'un allèle avec mutation complète. Si la mère est porteuse d'un allèle avec prémutation, l'indication doit se discuter au cas par cas, sachant que les techniques actuelles de diagnostic préimplantatoire ne permettent 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 prénatal ou préimplantatoire par le Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), quelle que soit la maladie considérée.

Ces différentes maladies sont des maladies invalidantes pour lesquelles il n'y a pas de traitement permettant de les guérir ou de les prévenir.

Néanmoins, la détection d'une expansion anormale dans *FMR1* en postnatal permet de :

- chez des personnes symptomatiques : confirmer le diagnostic de FXS dont la présentation clinique est variable et peu spécifique, réduire l'errance diagnostique et limiter les tests/investigations diagnostics inutiles ; confirmer / exclure le diagnostic de FXPOI/FXTAS ; proposer un conseil génétique pour la personne et sa famille, une surveillance et une prise en charge appropriées et le soutien des associations de patients ;
- chez des personnes asymptomatiques apparentées : 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 détection et une prise en charge précoce des manifestations de la maladie, notamment la réalisation d'un bilan de la fonction ovarienne chez la femme et si besoin une cryoconservation des ovocytes avant l'apparition de l'insuffisance ovarienne ; proposer le soutien des associations de patients.

Dans le cadre du diagnostic prénatal, cet examen informe les couples du risque d'avoir un enfant atteint de FXS, maladie grave, invalidante et sans traitement efficace permettant d'en guérir. Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, il offre au couple la possibilité de ne pas transférer les embryons à risque de développer un FXS.

Ce rapport préconise un certain nombre de conditions de réalisation portant sur :

- les conditions de prescription, et notamment :
 - le rappel des principes d'autonomie de la personne, de l'importance de recueillir par écrit son consentement exprès après l'avoir informée et préalablement à la réalisation de l'examen, du droit pour la personne de savoir ou de ne pas savoir le résultat de son examen, de son obligation d'information des membres de sa famille ;
 - l'importance d'une prescription par un médecin formé (ou par un conseiller en génétique), travaillant en relation avec une équipe de génétique ;
 - la nécessité d'informer la personne sur l'existence des filières, centres de référence et de compétence maladies rares, et des associations de patients et de lui proposer, une prise en charge, un accompagnement (y compris psychologique) et un suivi au sein de ceux-ci ;
- le choix des techniques (PCR standard fluorescente, TP-PCR, *Southern-blot* essentiellement) et leur séquence de réalisation ;
- l'interprétation des résultats de l'examen, le contenu souhaitable du compte-rendu et les modalités d'annonce du diagnostic.

1. La demande

La demande d'évaluation émane de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Celle-ci a souhaité que soit évalué l'intérêt médical de l'acte de « Détection de mutations par expansion de microsatellites », acte actuellement inscrit sur la Liste complémentaire, en vue de son transfert éventuel vers la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour une prise en charge de droit commun². Lors de la réunion de cadrage avec les représentants des conseils nationaux professionnels, des filières maladies rares et des associations de patients, les participants ont signalé que le terme actuel était expansion de « nucléotides » et non pas expansion de « microsatellites ».

Il est à noter que deux des indications concernées par cet acte sont déjà inscrites sur la NABM (chapitre 17-02 – Actes de biologie moléculaire en vue du diagnostic des maladies génétiques), sans que la détection de mutations par expansion de microsatellites/nucléotides ne soit mentionnée explicitement :

- retard mental lié à l'X fragile (diagnostic prénatal [4051] et postnatal [4050]) ;
- autres affections, notamment [...] dystrophie myotonique de Steinert (diagnostic prénatal [4083] et postnatal [4082]).

Ces libellés ne précisent pas non plus la technique de biologie moléculaire mise en œuvre. Après discussion préalable avec le Département des produits de santé, en charge de la NABM au sein de la Caisse nationale de l'Assurance maladie (Cnam), il est apparu nécessaire de reformuler le chapitre de la NABM sur ce sujet et pour ces deux actes, de préciser notamment les indications, techniques et conditions de réalisation.

Ce projet fait partie des travaux réalisés à la HAS sur les analyses génétiques qui incluent également l'évaluation des puces à ADN (3), celle du séquençage haut débit et le suivi du Plan France médecine génomique.

Compte tenu du champ relativement large de l'évaluation de l'acte de détection de mutations par expansion de nucléotides impliquant plusieurs maladies, dans différents contextes (postnatal, prénatal, préimplantatoire), la conduite de ce projet est réalisée en trois volets :

- le premier volet est terminé (1) : il concerne la détection de mutations par expansion de nucléotides pour le diagnostic de la maladie de Huntington et des ataxies héréditaires dont ataxie de Friedreich, ataxies spino-cérébelleuses (SCA) de type 1, 2, 3, 6, 7, 17, syndrome ataxie cérébelleuse-neuropathie-aréflexie vestibulaire (CANVAS) ;
- le deuxième volet est également terminé (2) : il concerne la détection de mutations par expansion de nucléotides pour le diagnostic des dystrophies myotoniques de type 1 ou de type 2, de l'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X (Maladie de Kennedy) et de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) / démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72.

Le présent rapport constitue le troisième volet de ce projet. Il concerne la détection de mutations par expansion de nucléotides pour le diagnostic du syndrome de l'X fragile, de l'insuffisance ovarienne prématurée associée à l'X fragile (*Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency*) (FXPOI) et du syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile (*Fragile X-associated tremor ataxia syndrome*) (FXTAS).

² De nombreuses demandes, en provenance de l'Uncam ou du ministère en charge de la Santé, ont été faites à la HAS, avec ce même but de transfert de la LC, ou du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) vers la NABM.

2. Le contexte

Il a été précisé dans le volet 1 (1) et le volet 2 (3) de l'évaluation.

En résumé, chez l'humain, de courtes séquences nucléotidiques de quelques paires de bases, répétées « n » fois, existent physiologiquement. Une augmentation anormale du nombre (« expansion ») de ces séquences répétées au-delà d'un certain seuil « pathologique » peut être à l'origine de certaines maladies rares, affectant principalement le système nerveux. Une cinquantaine de ces maladies a été décrite ; elles concerneraient une personne sur 3 000. Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif pour la plupart des maladies/mutations concernées. Le parcours de soins des patients inclut une prise en charge pluridisciplinaire symptomatique, un accompagnement et un suivi médical et médico-social adaptés.

La détection de mutations par expansion de nucléotides est le plus souvent réalisée par PCR fluorescente standard de la région englobant la répétition (PCR au locus). Elle peut être associée ou complétée par une *repeat-primed* PCR (RP-PCR)³, suivie d'une séparation et d'une analyse des fragments par électrophorèse capillaire. D'autres variantes de PCR peuvent être utilisées, comme une PCR *long range*. Le *Southern-blot* est utilisé lorsqu'on suspecte une expansion de grande taille qui n'aurait pas été amplifiée par la PCR. Ces méthodes ont pour principal inconvénient de ne détecter qu'une mutation à la fois.

Le séquençage a pour intérêt de détecter, face à un tableau clinique donné, plusieurs mutations en parallèle. On distingue deux types de techniques de séquençage, celle(s) à lecture courte (jusqu'à 150 pb) et celle(s) à lecture longue. Le séquençage pour la détection de mutations par expansion de nucléotides n'est pas inclus dans cette évaluation.

³ PCR avec trois amorces ou plus [*repeat-primed* PCR ou RP-PCR], dont une amorce, marquée par un fluorochrome, s'hybride à l'intérieur de la région répétée.

3. Les modalités d'évaluation

3.1. Délimitation du thème / questions à traiter

Périmètre de l'évaluation

La définition des maladies par expansion de nucléotides et des techniques de biologie moléculaire devant entrer préférentiellement dans le périmètre de l'évaluation a été réalisée en s'appuyant sur les données disponibles (données de la littérature synthétique, site Orphanet, données de l'Agence de la biomédecine (ABM)), sur les réponses à un questionnaire adressé aux CNP / sociétés savantes, filières maladies rares et associations de patients concernées ainsi que sur les échanges lors d'une réunion avec les représentants de ces mêmes structures (voir note de cadrage (4)).

Le présent rapport, qui constitue le volet 3 de l'évaluation sur la détection de mutations par expansion de nucléotides, concerne :

- 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) ;
- le diagnostic postnatal (chez un patient symptomatique ou asymptomatique apparenté), le diagnostic prénatal ou préimplantatoire. À noter que le dépistage en population générale, chez la femme enceinte, à la naissance ou chez le(s) donneur(se)s de gamètes n'est pas inclus dans le périmètre de l'évaluation ;
- les techniques de détection de mutation par expansion de nucléotides suivantes : PCR et ses variantes (dont la *repeat-primed* PCR ou la PCR *long range*) et *Southern-blot*. Ni les tests cytogénétiques, ni le séquençage, ni les tests immunohistochimiques ne sont inclus dans le périmètre de cette évaluation.

Questions à traiter

L'évaluation des performances diagnostiques n'est pas incluse dans l'évaluation, faute de comparateur (la détection de mutations par expansion de nucléotides étant l'examen de référence pour le diagnostic de ces maladies).

L'évaluation est structurée autour des questions suivantes :

- Question 1 : Quelle est la relation entre le génotype et le phénotype de la maladie ?
- Question 2 : Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?
- Question 3 : Quelle est l'utilité clinique de l'acte pour le patient (en prenant en compte la balance bénéfice / risque) ?
- Question 4 : Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte ?

La grille PICOTS (en annexe 1) précise le détail des questions et les critères de sélection des études.

3.2. Procédure d'évaluation

Cette évaluation, comme les volets 1 et 2, a été réalisée selon la méthode générale d'évaluation d'un acte professionnel (5) qui consiste en :

- **une analyse critique de la littérature**, identifiée après une recherche systématique, puis sélectionnée sur les critères explicites (voir grille PICOTS en annexe 1) ;

- le recueil de l’opinion des professionnels et des patients / usagers selon deux modalités complémentaires, en respect de la réglementation de l’expertise sanitaire en vigueur (6) :
 - **la position d’experts externes individuels (*intuitu personae*)** (professionnels de santé et usagers du système de santé) réunis au sein d’un groupe de travail en vue de recueillir leurs positions individuelles, argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature ;
 - **le point de vue des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières et centres de référence maladies rares et associations de patients et d’usagers** concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leurs points de vue **à titre collectif** sur une version provisoire du rapport d’évaluation contenant les éléments précédemment recueillis (analyse de la littérature et position des experts externes) ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d’évaluation technologique qui a été examiné par la Commission d’évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

3.2.1. Recherche documentaire, critères de sélection et résultats

Recherche documentaire

Une recherche systématique de la littérature a été menée, limitée aux publications en langues anglaise, espagnole et française.

Les bases de données automatisées ont été interrogées sur la période de janvier 2014 à juin 2024. La stratégie de recherche dans ces bases de données est détaillée dans l’annexe 2 (tableau 1).

Cette recherche a été complétée par :

- la consultation de sites Internet spécialisés (agences d’évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ...) (voir liste en annexe 2) ;
- une recherche manuelle dans les références des publications analysées.

Les principes de la recherche documentaire sont communs avec les volets 1 et 2 ; seuls les mots-clefs et les sites Internet spécialisés, spécifiques des maladies étudiées dans chacun des volets, diffèrent.

Sélection des documents identifiés par la recherche documentaire

Les critères de sélection des documents sont résumés dans la grille PICOTS (annexe 1).

Résultats

Le processus de sélection des études (*flow chart*) (figure 1), les études retenues (et celles non retenues) au final et l’analyse de leur qualité méthodologique figure au niveau des chapitres 5.1.1 et 5.1.2.

Analyse de la qualité méthodologique des documents sélectionnés

La qualité méthodologique des revues systématiques a été évaluée à l’aide de la grille d’analyse AMSTAR-2 (tableaux 3 et 4 en annexe 3) et celle des recommandations professionnelles à l’aide de la grille AGREE-2 (tableaux 6 et 7 en annexe 4).

3.2.2. Recueil de la position d'un groupe d'experts externes individuels (*intuitu personae*) (professionnels de santé et usagers du système de santé)

Comme pour les volets 1 et 2, les experts ont été retenus parmi les listes d'experts proposés par les organismes sollicités listés dans le chapitre « Participants ». Concernant les usagers du système de santé, ils ont répondu à un appel à candidatures publié sur le site Internet de la HAS et relayé par les associations de patients sollicitées. Les experts ont été retenus de manière à constituer un groupe incluant des professionnels des différentes spécialités prenant en charge les patients et des usagers concernés par les différentes maladies incluses dans le périmètre d'évaluation. Deux réunions des experts se sont tenues le 2 juillet 2024 (une journée) et le 24 septembre 2024 (1 h 30) ; les comptes-rendus de ces réunions, validés par les experts présents aux réunions, figurent au niveau des chapitres 5.1.5, 5.2.5, 5.3.5, 5.4.5 et 6.3.

Le groupe d'experts comprenait plusieurs membres du groupe d'experts des volets 1 et 2 (pour faire le lien entre les différents volets), auxquels ont été adjoints des experts (professionnels et usagers) spécialistes des maladies traitées dans ce volet 3.

Les experts (professionnels, usagers) devaient être dénués de conflits d'intérêt. La liste des experts ayant participé aux réunions multidisciplinaires est présentée dans le chapitre « Participants ».

3.2.3. Recueil du point de vue à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières et centres de référence maladies rares et associations de patients et d'usagers

Comme pour les volets 1 et 2, les **conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, filières maladies rares / centres de référence maladies rares et associations de patients et d'usagers** ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5). Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁴. En pratique, il a été adressé à leurs responsables un formulaire de réponse ainsi qu'un exemplaire d'une version provisoire du présent rapport d'évaluation de la HAS contenant l'analyse critique de la littérature réalisée par la HAS, la position du groupe d'experts externes consultés à titre individuel et les conclusions qui, à ce stade, en étaient issues. Cette sollicitation a été envoyée le 25 octobre 2024. La liste des parties prenantes sollicitées pour donner leur point de vue à titre collectif figure dans le chapitre « Participants ». Cette sollicitation a été également adressée à l'Agence de la biomédecine. Le point de vue des différentes structures ayant répondu figure au niveau de l'annexe 5 et est résumé au chapitre 7 du présent rapport.

⁴ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

4. Données cliniques, génétiques et prise en charge médicale

Ce chapitre s'appuie sur une revue non systématique de la littérature.

4.1. Les pathologies associées à une expansion nucléotidique anormale dans le gène *FMR1* – présentation clinique

Les expansions anormales CGG dans le gène *FMR1* sont à l'origine de divers troubles, allant des problèmes neurodéveloppementaux dans l'enfance aux problèmes neurodégénératifs au cours du vieillissement (7). Les principales pathologies associées sont le syndrome de l'X fragile (FXS) lié à une mutation du gène *FMR1*, l'insuffisance ovarienne prématurée associée à l'X fragile (FXPOI) et le syndrome tremblement-ataxie associé à l'X fragile (FXTAS), tous deux liés à une prémutation du gène *FMR1*. D'autres troubles neuropsychiatriques chez les patients avec prémutation *FMR1* sont également décrits.

4.1.1. Le syndrome de l'X fragile (FXS)

Le FXS est la deuxième cause de trouble du développement intellectuel (TDI) après la trisomie 21 en France et la cause la plus fréquente de TDI héréditaire (8). Sa prévalence est estimée en France à 1/4 000 garçons et 1/8 000 filles (8, 9). D'après la revue générale issue de *GeneReviews®*, le FXS serait aussi la cause génétique la plus fréquente de troubles du spectre autistique et à l'origine de 2 à 3 % de tous les cas de troubles du spectre autistique (10).

Le FXS associe :

- un TDI, le plus souvent de gravité modéré à sévère (8, 9), avec un retentissement sur les apprentissages scolaires et, à l'âge adulte, sur les capacités d'adaptation pour faire face aux situations de la vie courante (8). La majorité des patients présente des troubles du langage (8) ;
- des troubles du spectre de l'autisme (7-9), présents chez 50 à 70 % des patients (10) ;
- des troubles du comportement : troubles de l'attention (7, 8), anxiété et troubles de régulation émotionnelle, comportements inadaptés (stéréotypies, automatismes verbaux, excitation excessive, etc.) (7-9) ;
- des signes physiques inconstants : hyperlaxité ligamentaire (8), dysmorphie faciale discrète, n'apparaissant souvent que chez le grand enfant (front large et haut, parfois macrocéphalie, visage allongé, longue mandibule, oreilles de grande taille et décollées) (8), macro-orchidie (après la puberté) (8, 9, 11), reflux gastro-œsophagien et otites répétées chez les nourrissons et petits enfants (8, 11). D'autres troubles peuvent être associés, comme des troubles de la vision (troubles de la réfraction, nystagmus, strabisme), des troubles musculosquelettiques, une valvulopathie mitrale, une épilepsie, des troubles du sommeil (8).

Les signes cliniques ne sont ni spécifiques, ni constants et, notamment chez le jeune enfant, le TDI est parfois isolé (9). Il n'existe généralement pas de signe en période prénatale ou néonatale (8, 9, 11).

Chez les hommes avec une mutation complète dans le gène *FMR1*, le TDI est quasi constant (7-9, 11, 12). Chez la femme avec une mutation complète, la présentation clinique est variable (7-9, 11-13), le plus souvent atténuée, se révélant par des troubles d'apprentissage ou, plus souvent, par des troubles

émotionnels (anxiété, retrait social) ; néanmoins, certaines femmes peuvent présenter une atteinte aussi sévère que celle des hommes (8).

Les principaux diagnostics différentiels du FXS incluent les autres syndromes génétiques responsables de TDI ou de troubles du spectre autistique dont le syndrome de Sotos ou le syndrome de Prader-Willi (PW) (8).

Le FXS est la deuxième cause de TDI après la trisomie 21 en France et la cause la plus fréquente de TDI héréditaire. Sa prévalence est estimée en France à 1/4 000 garçons et 1/8 000 filles.

Les signes cliniques ne sont ni spécifiques, ni constants. Le FXS associe :

- un trouble du développement intellectuel, le plus souvent de gravité modérée à sévère, avec fréquemment des troubles du langage ;
- des troubles du spectre de l'autisme ;
- des troubles du comportement (troubles de l'attention, anxiété et troubles de régulation émotionnelle, stéréotypies, automatismes verbaux, excitation excessive, etc.) ;
- des signes physiques inconstants : hyperlaxité ligamentaire, dysmorphie faciale discrète, macro-orchidie (après la puberté), reflux gastro-œsophagien et otites répétées chez les nourrissons et petits enfants.

Chez tous les hommes avec une mutation complète dans le gène *FMR1*, le TDI est quasi constant ; chez la femme, la présentation clinique est variable, le plus souvent atténuée (troubles d'apprentissage, anxiété, retrait social).

4.1.2. L'insuffisance ovarienne prématurée (FXPOI) associée à l'X fragile

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit par la présence chez une femme avant l'âge de 40 ans (8, 14-16) :

- de troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée ou aménorrhée) présents depuis au moins 4 mois ;
- associés à une élévation des gonadotrophines : FSH > 25UI/l à deux reprises à au moins 4 semaines d'intervalle. L'œstradiol est diminué.

L'IOP associe également :

- des troubles du climatère (bouffées de chaleur, sècheresse vaginale, etc.), liés à la carence en oestrogènes (8, 9, 14) ;
- une infertilité liée à la réduction de la réserve ovarienne en follicules (8, 9, 14, 15). Les chances de grossesses spontanées sont faibles (8, 9) mais non nulles (estimées entre 4 et 10 %). Néanmoins, il n'existe pas de marqueur prédictif pour évaluer la possibilité d'une grossesse spontanée (14, 15).

L'IOP peut avoir des conséquences :

- cardiovasculaires et métaboliques (8, 14, 15) : les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de réduction de l'espérance de vie chez les patientes atteintes d'IOP, en l'absence de traitement hormonal substitutif ; le risque de mortalité par cardiopathie ischémique est augmenté de 80 % chez les femmes ménopausées avant 40 ans par rapport à celles ménopausées entre 49 et 55 ans ; le risque d'AVC est controversé (14, 15) ;
- osseuses : perte osseuse accélérée avec risque d'ostéoporose précoce et de fractures (8, 14, 15, 17) ;

- psychologiques (14, 15).

Le mécanisme de l'IOP est encore mal connu (8, 9). Sa prévalence est d'environ 2 à 4 % dans la population générale vs 20 % chez les femmes porteuses d'une prémutation *FMR1* (8, 9, 11, 12). Par ailleurs, environ 5 % des femmes avec IOP ont une prémutation du gène *FMR1* (14, 15). Les femmes porteuses d'une prémutation entrent en ménopause en moyenne 5 ans plus tôt que des femmes témoins (8, 9, 11, 12) (voir chapitre 5.2.2).

Outre l'IOP, une altération de la réserve ovarienne en follicules a également été décrite chez les femmes porteuses d'une prémutation : élévation de la concentration de FSH sur l'ensemble des cycles étudiés au-delà des taux des femmes contrôles sans que ceux-ci n'atteignent les taux définissant l'IOP, diminution des marqueurs de la réserve ovarienne (dont diminution de la concentration d'hormone anti-müllérienne [AMH]) (8, 9)(voir chapitre 5.2.2).

Les causes de l'IOP sont multiples :

- génétiques (syndrome de Turner, prémutation dans *FMR1*, variants d'autres gènes). Dans 10 à 30 % des cas, on retrouve des antécédents familiaux d'IOP (14, 15) ;
- auto-immunes (maladie d'Addison, diabète de type 1, vitiligo, myasthénie, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, maladie cœliaque, syndromes poly-endocriniens auto-immuns, etc.) (14, 15) ;
- ou secondaires à une chirurgie (ovariectomie, kystectomie bilatérale), à une chimiothérapie (agents alkylants) ou à une radiothérapie pelvienne (14, 15).

Environ 70 % des IOP restent idiopathiques (14, 15).

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit par la présence chez une femme avant l'âge de 40 ans de troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée ou aménorrhée), présents depuis au moins 4 mois, associés à une augmentation de la FSH > 25 UI/l à deux reprises à au moins 4 semaines d'intervalle. L'IOP associe également des troubles du climatère (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, etc.) et une infertilité liée à la réduction de la réserve ovarienne en follicules. Les chances de grossesses spontanées sont très faibles.

L'IOP peut avoir des conséquences cardiovasculaires (principale cause de réduction de l'espérance de vie chez les femmes atteintes), métaboliques, osseuses, psychologiques.

Ses causes sont multiples, y compris génétiques, dont une prémutation dans le gène *FMR1* (environ 5 % des femmes avec IOP ont une prémutation du gène *FMR1*).

4.1.3. Le syndrome tremblement-ataxie (FXTAS) associé à l'X fragile

Le FXTAS (*Fragile X-associated tremor ataxia syndrome*) est une pathologie neurodégénérative liée à la présence d'une prémutation dans le gène *FMR1* (55 à 200 CGG) qui atteint principalement les hommes mais peut également concerner les femmes (8, 9).

Cette maladie est caractérisée par une ataxie cérébelleuse et un tremblement intentionnel, qui peuvent s'associer à une atteinte cognitive, une neuropathie périphérique et des signes parkinsoniens (8, 9). Le degré d'atteinte et la sévérité clinique peuvent être très variables d'un patient à l'autre (9).

Le FXTAS débute tardivement, vers l'âge de 60 ans (7-9). Il associe :

- un tremblement d'action, souvent inaugural, touchant les membres supérieurs (pouvant être absent dans 10 % des cas (9)), et plus largement différents mouvements anormaux

(tremblement d'action mimant un tremblement essentiel mais qui n'est jamais isolé, tremblement cérébelleux, tremblement de repos, syndrome parkinsonien, myoclonies) (8) ;

- une ataxie cérébelleuse progressive (7, 9) qui apparaît chez quasiment tous les patients et entraîne des troubles de l'équilibre et de la marche (9) ;
- une neuropathie, fréquente (8, 9), le plus souvent de type sensitive axonale (8) ;
- une atteinte cognitive affectant la mémoire de travail et des troubles psychiatriques (anxiété, dépression, phobie, stress post-traumatique, apathie, irritabilité ou désinhibition, agitation ou agressivité) (7, 9) ;
- un hypersignal des pédoncules cérébelleux bilatéraux classique mais inconstant à l'IRM cérébrale (8).

La maladie évolue vers une perte de la marche vers l'âge de 75 ans et le décès vers 80 ans, alors que le patient est alité, dysarthrique et incontinent (9).

Les femmes atteintes de FXTAS peuvent avoir les mêmes symptômes mais aussi parfois des douleurs musculaires et une hypothyroïdie (9).

Chez l'homme, moins de 4 % des cas isolés d'ataxie cérébelleuse à l'âge adulte présentent une prémutation dans le gène *FMR1* (10). Une étude prospective française a cherché à déterminer le diagnostic étiologique chez 205 patients consécutifs (sex-ratio H/F 1,3), présentant une ataxie sporadique cérébelleuse de début tardif (après l'âge de 40 ans), suivis pendant au moins un an. La cause de l'ataxie a été identifiée chez 66 % d'entre eux (135/205) à l'issue d'un suivi moyen de 32 mois. Le diagnostic de FXTAS a été retenu pour seulement deux patients (18).

Le diagnostic de FXTAS repose sur des critères cliniques et neuroradiologiques en plus de la présence de la prémutation dans *FMR1* (8, 11) ; en effet, de nombreuses personnes présentant une prémutation sont asymptomatiques, pauci-symptomatiques ou ont des symptômes ne correspondant pas à un tremblement avec ataxie (8).

Le PNDS sur l'X fragile mentionne l'existence de critères cliniques et IRM utiles pour établir un diagnostic de FXTAS chez des personnes avec prémutation dans *FMR1* (8) :

- critères majeurs : cliniques (marche ataxique et tremblement intentionnel), à l'IRM (hypersignal des pédoncules cérébelleux et hypersignal du splenium du corps calleux) ;
- critères mineurs : cliniques (syndrome parkinsonien, déficit de la mémoire à court terme ou des fonctions exécutives, neuropathie), à l'IRM (hypersignaux de la substance blanche cérébrale (en T2 ou en FLAIR) et atrophie généralisée modérée à sévère).

Les principaux diagnostics différentiels du FXTAS sont une atrophie multi-systématisée de type cérébelleuse, un tremblement essentiel, une maladie de Parkinson idiopathique, une démence de type Alzheimer ou vasculaire, une dépression, une sclérose en plaque ou une neuropathie périphérique (8).

Le FXTAS (*Fragile X-associated tremor ataxia syndrome*) est une pathologie neurodégénérative liée à la présence d'une prémutation dans le gène *FMR1* (55 à 200 CGG). Ce syndrome atteint principalement les hommes mais peut également concerner les femmes et débute tardivement, vers l'âge de 60 ans.

Il est caractérisé par une ataxie cérébelleuse et un tremblement intentionnel, pouvant s'associer à une atteinte cognitive, une neuropathie périphérique et des signes parkinsoniens.

Chez l'homme, environ 2 à 4 % des cas isolés d'ataxie cérébelleuse à l'âge adulte présentent une prémutation dans le gène *FMR1*.

4.1.4. Autres troubles décrits chez les porteurs de prémutations dans le gène *FMR1*

D'après une conférence internationale sur le sujet, l'ensemble des problèmes de santé associés à une prémutation dans *FMR1* sont dénommés FXPAC (*Fragile X-Premutation-Associated Conditions*) (19). En dehors du FXPOI et du FXTAS, d'autres troubles ont été décrits chez les adultes (hommes et femmes) porteurs de prémutations dans le gène *FMR1*, principalement des troubles neuropsychiatriques : anxiété (notamment anxiété sociale), dépression, comportements de dépendance (7, 10, 13), troubles déficitaires de l'attention (7, 10, 12, 20), troubles du spectre autistique (10, 12, 20). Ces troubles ont été dénommés troubles neuropsychiatriques associés à l'X fragile (*Fragile X Associated Neuropsychiatric Disorders*) (FXAND)⁵ (7). La relation causale entre ces troubles et la prémutation dans *FMR1* reste à démontrer (10, 20) (voir chapitre 5.2.2).

Des troubles neuropsychiatriques ont été décrits chez les adultes (hommes et femmes) porteurs de prémutations dans le gène *FMR1* (anxiété, notamment sociale, dépression, comportements de dépendance, troubles déficitaires de l'attention, troubles du spectre autistique). La relation causale entre ces troubles et la prémutation dans *FMR1* reste à démontrer.

4.2. Anomalies génétiques

Le FXS est une maladie à transmission liée à l'X, causée par l'expansion de trinuécléotides CGG dans la région 5' non traduite (5'UTR) du gène *FMR1* (7-10), situé en Xq27.3 (8-10, 12).

Le gène *FMR1* code pour la protéine FMRP, qui est impliquée dans la plasticité des synapses neuronales. Les mutations complètes (> 200 CGG) sont associées à une hyperméthylation aberrante de l'expansion CGG (10), qui inhibe la transcription de *FMR1* et la production de FMRP (7, 8, 10, 12).

Les mutations complètes par expansion de répétitions CGG sont à l'origine de 99 % des cas de FXS (7-10, 12). Des délétions partielles ou totales du gène *FMR1* ainsi que des mutations ponctuelles ont également été rapportées (1 % des cas) (7-10, 12, 20). Le nombre total de personnes porteuses d'une mutation complète, avec ou sans manifestations, est estimé à environ 10 000 en France (8). Dans la revue systématique avec méta-analyse de Hunter *et al.*, dans le monde, en population générale, la prévalence moyenne de mutations complètes de *FMR1* était estimée à 1,4 (IC95 % 0,1 à 3,1)/10 000, soit 1/7 143 chez les hommes, 0,9 (IC95 % 0,0 à 2,9)/10 000, soit 1/ 11 111 chez les femmes. Parmi les personnes présentant un TDI (quinze études, 7 558 patients inclus⁶), le pourcentage de patients avec une mutation complète était de 2,4 % (IC NR). L'hétérogénéité était marquée et liée notamment à des différences de prévalence des mutations complètes et prémutations selon les continents (prévalence plus élevée en Europe qu'en Asie, en Amérique du Nord ou en Australie) ou de date de publication des études (prévalence plus élevée dans les études publiées après 2000) (21).

Les prémutations (55 à 200 CGG) ne sont pas hyperméthylées (20) ; elles ne provoquent pas de FXS mais sont associées à la survenue de FXPOI (femme) et FXTAS (homme et femme). Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le FXTAS et le FXPOI sont encore mal élucidés (8, 10) (possible toxicité de niveaux élevés d'ARNm) (10).

⁵ D'après l'association Fragile X France, consultée pour donner son point de vue sur la version provisoire du rapport (voir annexe 5), il conviendrait de remplacer les troubles neuropsychiatriques associés à l'X fragile (FXAND) par état de santé neuropsychiatrique associé à l'X fragile (FXANC).

⁶ Inclusion de patients scolarisés dans des programmes spécialisés ou d'enfants avec un QI < 70 ou TDI identifié après une évaluation cognitive, comportementale et/ou physique (21).

La prévalence de porteurs de prémutations en population générale varie considérablement d'une population à l'autre (7) ; en France, en population générale, d'après le PNDS sur l'X fragile, elle est estimée à 1/260 (8). Dans la revue systématique avec méta-analyse de Hunter *et al.*, dans le monde, en population générale, la prévalence moyenne de prémutations était estimée à 11,7 (IC95 % 6,0 à 18,7)/10 000, soit 1/855 chez les hommes, 34,4 (IC95 % 6,3 à 83,3)/10 000, soit 1/291 chez les femmes (21).

Les allèles normaux comportent le plus souvent de l'ordre de 30 répétitions (7, 8, 12, 20) ; ils présentent en général des interruptions AGG toutes les neuf ou dix répétitions CGG (7, 11).

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, 20, 22). Entre 45 et 54 répétitions, il peut exister un risque d'instabilité modérée (7-9, 11-13, 20, 22) qui concerne surtout les allèles avec 50 à 54 répétitions (7, 9, 12, 20, 22) (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).

Mosaïcisme

Des mosaïques cellulaires de taille et/ou de méthylation ont été observées dans le sang au niveau de l'expansion CGG de *FMR1* (7-9, 11) :

- mosaïques de taille : mosaïque de nombre de répétitions CGG qui est fréquente (9), mosaïque de mutation complète/prémuation qui est assez fréquente (7, 9, 12, 20) (environ 20 % des cas (9)), mosaïque de mutation complète et d'allèle normal (ou mutation complète, prémuation et allèle normal) qui représente environ 1 % des patients atteints de syndrome de l'X fragile (9, 12, 20) ;
- mosaïques de méthylation : chez des patients avec une mutation complète dans *FMR1*, des sous-populations de cellules contenant une mutation complète méthylée en mosaïque avec d'autres populations de cellules contenant une mutation complète non méthylée peuvent être observées. Ces patients présentent souvent des symptômes atténués (7-9, 11).

De rarissimes cas de mosaïques tissulaires ont également été rapportés : dans ce cas, une prémuation est détectée dans un tissu et une mutation complète est retrouvée dans un autre tissu (7, 9).

Données de l'Agence de la biomédecine (23)

En 2021, en France, 14 988 analyses postnatales du gène *FMR1* ont été réalisées (525 étaient positives).

Le FXS est une maladie à transmission liée à l'X, causée par l'expansion de trinuécléotides CGG dans la région 5' non traduite (5'UTR) du gène *FMR1* qui code pour la protéine FMRP. Les mutations complètes (> 200 CGG) sont associées à une hyperméthylation aberrante de l'expansion CGG qui inhibe la transcription de *FMR1* et la production de FMRP. Les prémuations (55 à 200 CGG) ne sont pas hyperméthylées. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le FXTAS et le FXPOI sont encore mal élucidés.

Les mutations complètes par expansion de répétitions CGG sont à l'origine de 99 % des cas de FXS. Des délétions partielles ou totales du gène *FMR1* ainsi que des mutations ponctuelles ont également été rapportées (1 % des cas).

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. Entre 45 et 54 répétitions, le risque d'instabilité est plus faible (et concerne surtout les allèles entre 50 et 54 CGG).

Des mosaïques de taille et/ou de méthylation ont été observées dans le sang au niveau de l'expansion CGG de *FMR1*.

4.3. Prise en charge médicale

À ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de guérir ou de prévenir du FXS et des autres maladies associées à une expansion anormale de nucléotides dans le gène *FMR1* (8).

Chez les patient(e)s atteints de FXS, FXPOI ou FXTAS, l'enjeu est de mettre en place une prise en charge et un suivi pluridisciplinaires adaptés qui incluent (8) :

- une surveillance et une mise en place des traitements (médicamenteux, rééducatifs et réadaptatifs, autres) visant à contrôler les symptômes et prévenir les complications (8, 13) ;
- un accompagnement psychologique (8, 13-15, 24) ;
- l'éducation thérapeutique des patients (14, 15), des familles et de l'entourage (8) ;
- un conseil génétique (8, 13, 24) ;
- un accompagnement médico-social (8, 24) ;
- un accompagnement par les associations de patients (8).

Plus spécifiquement :

- chez les patients atteints de FXS, la prise en charge inclut en outre (8) :
 - une évaluation de la trajectoire développementale et comportementale de l'enfant, de l'adolescent, de l'adulte ;
 - le suivi et la prise en charge médicale des pathologies somatiques associées, en particulier digestives (reflux gastro-œsophagien, constipation), ORL, orthopédiques, psychiatriques, épilepsie, troubles du sommeil ;
 - la vérification de la bonne croissance staturopondérale et la prévention de la survenue d'une obésité par trouble de régulation du comportement alimentaire ;
 - l'établissement et le suivi d'un projet pédagogique et éducatif personnalisé, adapté ;
- chez les patientes porteuses de prémuation du gène *FMR1*, l'enjeu d'une prise en charge précoce est de préserver la fertilité des femmes ainsi que de prévenir les conséquences négatives cardiovasculaires, osseuses et psychologiques possibles de l'IOP (8, 14, 15). La prise en charge repose sur :
 - l'évaluation et le suivi cliniques (cycles menstruels), biologiques (dosage d'estradiol, FSH et AMH) et échographiques (échographie ovarienne avec compte des follicules antraux) de la fonction ovarienne (8) ;
 - la discussion avec la patiente des moyens de préserver sa fertilité (notamment autoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne) si elle n'a pas encore d'IOP (8, 14, 15) ;
 - en cas d'IOP, le traitement hormonal substitutif associant œstrogène et progestérone afin de compenser les symptômes liés à la carence œstrogénique et en prévention du risque de déminéralisation osseuse et d'éventuelles maladies cardio-vasculaires (8, 14, 15) ; il est également nécessaire d'informer sur les conséquences de l'IOP sur la fertilité spontanée et le recours possible à un don d'ovocytes (14) ;

- chez les patient(e)s atteints de FXTAS, l'enjeu est de préserver au maximum l'autonomie et les capacités fonctionnelles du patient (24, 25). Il s'agit notamment de mettre en place :
 - une surveillance et une prise en charge aux plans neurologique et fonctionnel qui reposent sur :
 - la rééducation, notamment kinésithérapie, orthophonie, aides à la déambulation, ergothérapie (8, 24) ;
 - les traitements médicamenteux des symptômes de l'ataxie et des autres symptômes (syndrome parkinsonien, akinésie, dépression, autres troubles psychiatriques, etc.) (8, 24, 25) ;
 - le repérage et le traitement des complications extraneurologiques (24).

À ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de guérir ou de prévenir du FXS et des autres maladies associées à une expansion anormale de nucléotides dans le gène *FMR1*. Chez le(s) patient(e)s porteurs de ces mutations/prémuations, la prise en charge pluridisciplinaire personnalisée du patient doit permettre une surveillance et une mise en place des traitements (médicamenteux, rééducatifs et réadaptatifs, etc.) visant à contrôler les symptômes et prévenir les complications, un accompagnement médico-social et psychologique, une éducation thérapeutique des patients et de l'entourage, un conseil génétique et un accompagnement par les associations de patients.

Plus spécifiquement, la prise en charge inclut également :

- chez les patients atteints de FXS : une évaluation de la trajectoire développementale et comportementale de la personne, le suivi et la prise en charge médicale des pathologies somatiques associées et l'établissement et le suivi d'un projet pédagogique et éducatif personnalisé, adapté ;
- chez les patientes porteuses de prémutation du gène *FMR1* : l'évaluation et le suivi de la fonction ovarienne, la discussion avec la patiente des moyens de préserver sa fertilité si elle n'a pas encore d'IOP, le traitement hormonal substitutif ;
- chez les personnes atteintes de FXTAS, une surveillance et une prise en charge aux plans neurologique et fonctionnel sont mises en place (kinésithérapie, orthophonie, aides à la déambulation, ergothérapie, traitements médicamenteux des symptômes de l'ataxie, du syndrome parkinsonien, etc.) ainsi que le repérage et le traitement des complications extraneurologiques.

5. Quel est l'intérêt médical de la détection de mutations par expansions de nucléotides dans le gène *FMR1* ?

Ce chapitre présente les résultats de la revue systématique de la littérature réalisée pour répondre aux questions d'évaluation ainsi que la position des experts consultés à titre individuel.

5.1. Publications retenues – qualité méthodologique

5.1.1. Publications retenues

Ont été retenues pour l'évaluation de l'intérêt médical 21 publications (sept revues systématiques, onze recommandations professionnelles, deux arbres décisionnels de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) et une revue générale issue de la base de données *Gene-Reviews*®) (voir figure 1).

Revues systématiques et rapports d'évaluation technologique

Ont été retenues pour l'évaluation de l'intérêt médical sept revues systématiques (voir tableau 2 en annexe 3) qui ont évalué :

- pour quatre d'entre elles, la relation entre présence d'un allèle prémuté et IOP/diminution de la réserve ovarienne (26-29). Par ailleurs, la revue de Huang *et al.* (26) a évalué la relation entre allèle intermédiaire et IOP/diminution de la réserve ovarienne (27) ;
- pour deux d'entre elles, la relation entre présence d'un allèle prémuté d'une part, et les retards de développement et troubles psychiatriques, d'autre part (30, 31) ;
- pour une, la fréquence de troubles autistiques chez les femmes atteintes de FXS (32).

Aucun rapport d'évaluation technologique n'a été retenu.

Parmi les publications identifiées dans la base de données, sélectionnées sur titre et résumé et analysées *in extenso*, n'ont pas été retenues dans l'analyse :

- huit revues systématiques : population hors champ (33), technique hors champ (34), critères d'évaluation hors champ (35-38), pas de stratégie de recherche documentaire explicite (39), critères de sélection et d'évaluation imprécis (40) ;
- deux rapports d'évaluation technologique concernant le dépistage systématique de l'X fragile chez la femme enceinte (41, 42).

Recommandations professionnelles

Ont été retenues pour l'évaluation de l'intérêt médical onze recommandations professionnelles (voir méthode d'élaboration tableau 5 en annexe 4) :

- sept concernant le FXS et les autres maladies associées à une expansion CGG anormale dans le gène *FMR1* (FXPOI, FXTAS) :
 - un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) (2021) (8) ;
 - six consensus d'experts :
 - américains de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (2021) (7) et de l'*American College of Obstetricians and gynecologists* (ACOG) (2017) (22) ;

- européens de l'*European Molecular Genetic Quality Network* (2015) (12), de l'*Asociación Española de Genética Humana (AEGH)/Centro de Investigación Biomédica en Red - Enfermedades raras (Ciberer)* (2014) (11) et de l'*Association for Clinical Genetic Science (ACGS)* du Royaume-Uni (2014) (20) ;
- indien de l'*Indian Academy of Pediatrics* (2019) (13) ;
- deux concernant l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) :
 - un PNDS (2021) (14, 15) ;
 - une recommandation de bonne pratique (RBP) de l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (2015) (16) ;
- deux concernant le FXTAS (recommandations sur les ataxies identifiées dans le cadre du volet 1 de l'évaluation (1)) : une RBP de *Ataxia UK* (2019) (24) et une RBP de l'*European Federation of Neurological Societies (EFNS)* (2014) (25).

Seules les recommandations de l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* sur l'IOP (16) et les deux recommandations sur le FXTAS (24, 25) étaient gradées (partiellement).

Parmi les publications identifiées dans la base de données, sélectionnées sur titre et résumé et analysées *in extenso*, seule une recommandation professionnelle en chinois n'a pas été retenue dans l'analyse (43).

Arbres décisionnels de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM)

Deux arbres décisionnels de l'ANPGM ont été retenus, concernant :

- le FXS et les autres maladies associées à une expansion CGG anormale dans le gène *FMR1* (FXPOI, FXTAS) (2018) (9) ;
- l'IOP (2016) (44).

Revue générale issue de la base de données GeneReviews®⁷

Une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*® a été retenue (10).

⁷ La consultation de cette base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>), comportant des revues générales régulièrement actualisées, a été conseillée par les participants au cadrage.

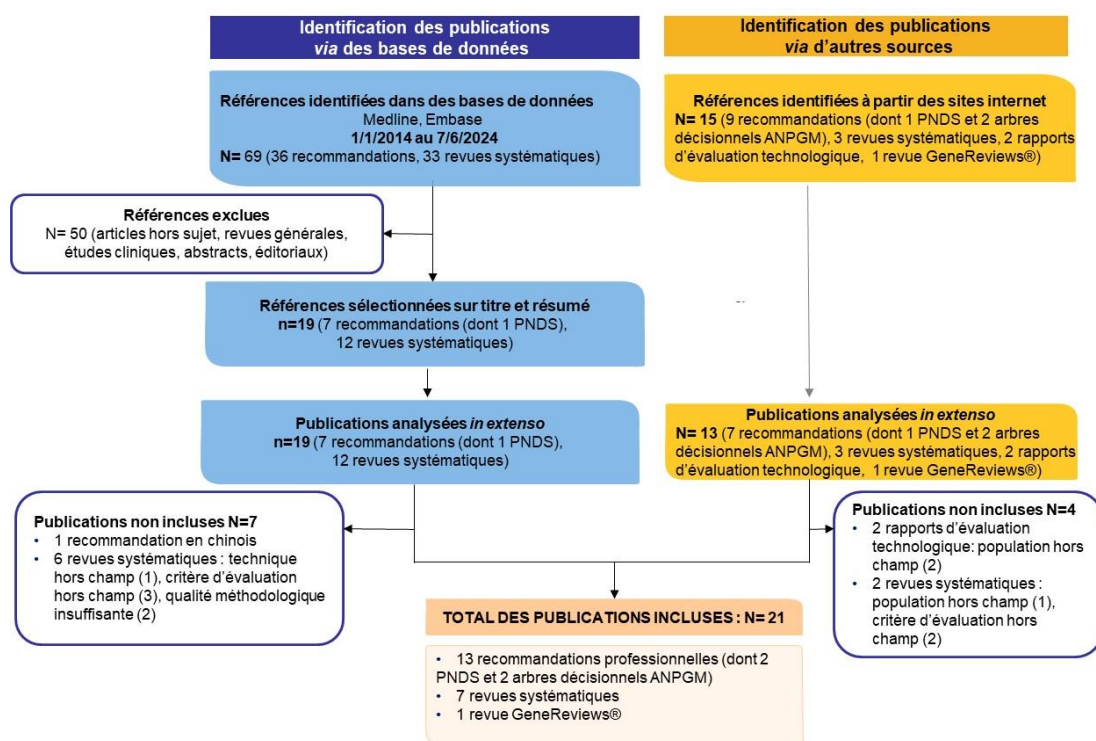


Figure 1. Syndrome de l’X fragile et autres maladies associées à une expansion nucléotidique anormale dans le gène *FMR1* - sélection des documents – diagramme de flux

5.1.2. Analyse de la qualité méthodologique des publications retenues

La qualité méthodologique des revues systématiques, appréciée à l’aide de la grille d’analyse AMSTAR-2, est jugée très faible selon ces critères (voir tableaux 3 et 4 en annexe 3) :

- la plupart des revues ne décrit pas clairement leur protocole, la stratégie de recherche documentaire n’est que partiellement décrite pour cinq des sept revues, la liste des études exclues n’est pas présentée ;
- le risque de biais des études individuelles n’est pas évalué, ni discuté pour cinq des sept revues. À noter que les populations incluses sont hétérogènes, les critères diagnostics d’IOP sont variables, les méthodes pour le diagnostic génétique ne sont pas renseignées ;
- les sources d’hétérogénéité ne sont pas investiguées dans les sept revues ;
- un biais de publication n’a été recherché que dans deux revues.

La qualité des recommandations professionnelles, appréciée à l’aide de la grille AGREE-2 (voir tableaux 6 et 7 en annexe 4), est globalement faible :

- les RBP de l’*European Society of Human Reproduction and Embryology* (16) et d’*Ataxia UK* (24) remplissent la majorité des critères de la grille Agree II. Néanmoins, les risques de biais des études individuelles sont partiellement décrits ; de plus, ces recommandations n’abordent que peu ou pas la question de la diffusion et l’applicabilité des recommandations ;
- les deux PNDS (8, 14), la RBP de l’*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) (25) ne remplissent que partiellement les critères de la grille Agree II : en particulier, la stratégie de recherche documentaire est partiellement décrite (critères de sélection des preuves incomplets), les risques de biais des études individuelles étaient peu ou pas décrits, il n’est pas toujours fait mention de la participation des associations de patients à l’élaboration de la recommandation (14, 25), ni d’une relecture externe avant publication (14), la question de la diffusion et de l’applicabilité des recommandations n’est que peu ou pas abordée ;

- les autres recommandations s'apparentaient à des consensus obtenus au sein de groupes d'experts dont la composition qualitative n'était disponible que pour une seule recommandation (12). Aucune ne mentionne une revue systématique de la littérature ; la participation des patients au processus d'élaboration n'est effective que pour la recommandation indienne (13) ; quatre mentionnent une relecture externe avant publication (12, 13, 20, 25) ; deux recommandations ne mentionnent pas les liens d'intérêts des experts (20, 22). Ces recommandations ont été néanmoins retenues dans l'évaluation, compte tenu du manque de recommandations sur le diagnostic moléculaire du FXS.

La méthode d'élaboration des arbres décisionnels de l'ANPGM n'étant pas renseignée, leur qualité méthodologique n'est pas évaluable (9, 44).

La qualité méthodologique des recommandations professionnelles et des revues systématiques retenues est faible globalement, le risque de biais est dans l'ensemble incertain ou élevé, ce qui doit conduire à considérer avec précaution les résultats de l'analyse bibliographique.

5.2. Quelle relation entre le génotype et le phénotype et conséquences pour l'interprétation ?

5.2.1. Définition des allèles normaux, intermédiaires, prémutés, mutés

Les sept recommandations professionnelles sur le FXS (et FXTAS/FXPOI) (7, 8, 11-13, 20, 22), les deux arbres décisionnels de l'ANPGM (9, 44) et la revue générale de *GeneReviews*® (10) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbres décisionnels de l'ANPGM

Huit des neuf publications s'accordent sur la définition d'un allèle prémuté (55 à 200 CGG) et muté (> 200 CGG) (voir tableau 1) (7-9, 11-13, 22, 44).

Six des neuf publications s'accordent sur la définition d'un allèle normal (≤ 44 CGG) et intermédiaire (45 à 54 CGG) (voir Tableau 1) (7, 9, 11-13, 22) ; le PNDS sur le FXS ne donne pas de définition précise pour un allèle normal ou intermédiaire (8) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur l'IOP définit un allèle normal entre 5 et 54 CGG (44).

Seule l'ACGS, publication la plus ancienne parmi celles retenues, diffère des autres publications sur la définition des différents types d'allèles (20) (voir Tableau 1).

Tableau 1. Définition allèle normal, intermédiaire, prémuté, muté selon les publications analysées

1 ^{er} auteur, année, pays	Nombre de répétitions CGG			
	Allèle normal	Allèle intermédiaire	Allèle prémuté	Allèle muté
Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, 2021, France (8)	-	-	55-200	> 200
American College of Medical Genetics and Genomics, 2021, États-Unis (7)	5-44	45-54	55-200	> 200
Indian Academy of Pediatrics, 2019, Inde (13)	≤ 44	45-54	55-200	> 200

1 ^{er} auteur, année, pays	Nombre de répétitions CGG			
	Allèle normal	Allèle intermédiaire	Allèle prémuté	Allèle muté
Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), 2018, France (9)	6-44	45-54	55-200	> 200
<i>The American College of Obstetricians and gynecologists</i> , 2017, États-Unis (22)	5-44	45-54	55-200	> 200
Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), 2016, France (44)	≤ 54		55-200	> 200
<i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN)</i> , 2015, Europe (12)	≤ 44	45-54	55-200	> 200
<i>Asociación Española de Genética Humana (AEGH) / Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades raras (Ciberer)</i> , 2014, Espagne (11)	6-44	45-54	55-200	> 200
<i>Association for Clinical Genetic Science (ACGS)</i> , 2014, Royaume-Uni (20)	≤ 45	46-58	59-200	> 200

Revue générale issue de *GeneReviews*®

Hunter *et al.* définit donne la définition suivante des différents types d'allèles (10) :

- allèle normal : 5 à 44 CGG ;
- allèle intermédiaire : 45 à 54 CGG ;
- allèle prémuté : 55 à 200 CGG ;
- allèle muté : > 200 CGG.

Il est néanmoins précisé que la distinction entre les différents intervalles n'est pas absolue (notamment entre allèle intermédiaire et prémuté) et qu'il faut prendre en compte dans l'interprétation les antécédents familiaux, l'instabilité en lien notamment avec les interruptions AGG (10).

Les sept recommandations professionnelles sur le FXS (et FXTAS/FXPOI), deux arbres décisionnels de l'ANPGM sur le FXS et l'IOP et la revue générale de *GeneReviews*® ont défini les allèles normaux, intermédiaires, prémutés et mutés dans le gène *FMR1*.

Sept des dix publications s'accordent sur la définition suivante des différents types d'allèles :

- allèle normal : ≤ 44 CGG ;
- allèle intermédiaire : 45 à 54 CGG ;
- allèle prémuté : 55 à 200 CGG ;
- allèle muté : > 200 CGG.

5.2.2. Relation entre le génotype et les phénotypes/pathologies associées

Relation entre les allèles normaux et le phénotype

Quatre recommandations professionnelles (7, 12, 13, 20) et un arbre décisionnel de l'ANPGM (9) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les cinq publications s'accordent sur l'absence d'association entre la présence d'allèles avec un nombre normal de répétitions CGG au niveau de *FMR1* d'une part (un allèle chez l'homme, les deux allèles chez la femme (7, 20)), et le FXS, FXTAS ou FXPOI, d'autre part ; en présence de tels allèles chez une personne symptomatique, le diagnostic de FXS-FXPOI-FXTAS est peu vraisemblable (7, 9, 12, 13, 20).

Néanmoins, il faut prendre en compte la possibilité rare (< 1 %) :

- que d'autres types de mutations de *FMR1* (délétions intragéniques, mutations ponctuelles) puissent être à l'origine du FXS (cinq publications (7, 9, 12, 13, 20)) ;
- de mosaïques d'allèles normaux/mutations complètes selon trois publications (9, 12, 20).

Quatre recommandations professionnelles et un arbre décisionnel de l'ANPGM ont abordé la relation entre les allèles normaux et le phénotype.

Ces cinq publications s'accordent sur l'absence d'association entre la présence d'allèles avec un nombre normal de répétitions CGG au niveau de *FMR1* d'une part, et le FXS, FXTAS ou FXPOI, d'autre part ; en présence de tels allèles chez une personne symptomatique, le diagnostic de FXS-FXPOI-FXTAS est peu vraisemblable. Néanmoins, il faut prendre en compte la possibilité rare (< 1 %) d'autres types de mutations de *FMR1* (délétions intragéniques, mutations ponctuelles) à l'origine du FXS (quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM) ou de mosaïques d'allèles normaux/mutations complètes (deux recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM).

Relation entre les allèles intermédiaires et le phénotype

Cinq recommandations professionnelles (quatre sur le FXS (7, 11, 12, 20), une sur l'IOP (16)), un arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (9), une revue systématique (27) et une revue générale de *Gene-Reviews*® (10) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les cinq publications sur le FXS s'accordent sur l'absence d'association entre la présence d'allèles avec un nombre intermédiaire de répétitions CGG dans *FMR1* d'une part (un allèle chez l'homme, plus grand allèle chez la femme (7, 12)), et le FXS, FXTAS ou FXPOI, d'autre part ; en présence de tels allèles chez une personne symptomatique, le diagnostic de FXS-FXPOI-FXTAS est peu vraisemblable (7, 9, 11, 12, 20) ; la recommandation européenne sur l'IOP mentionne également l'absence de relation entre allèle intermédiaire et IOP (16). Néanmoins, il faut prendre en compte la possibilité rare que d'autres types de mutations de *FMR1* (délétions intragéniques, mutations ponctuelles) puissent être à l'origine du FXS selon quatre publications (7, 9, 12, 20).

Revue systématique

La revue systématique avec méta-analyse de Huang *et al.* a exploré la relation entre allèle intermédiaire d'une part, insuffisance ovarienne prématurée et diminution de la réserve ovarienne, d'autre part. Celle-ci n'a pas retrouvé d'association entre d'une part la présence d'un allèle intermédiaire (45

à 54 CGG) et l'IOP⁸ (treize études, 2 047 cas, 6 912 témoins, OR = 0,86 [IC95 % 0,62 à 1,18]) ou la diminution de la réserve ovarienne⁹ (six études, 975 cas, 1 749 témoins, OR = 0,98 [IC95 % 0,65 à 1,47]). À noter que la définition de l'IOP ne correspondait pas à celle retenue en France (voir chapitre 4.1.2) (27).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

Ces allèles ne sont pas associés à des signes/symptômes de FXS (10).

Cinq recommandations professionnelles, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue systématique et une revue générale de *GeneReviews*® ont abordé la relation entre les allèles intermédiaires et le phénotype.

Les recommandations, l'arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*® s'accordent sur l'absence d'association entre la présence d'allèles intermédiaires dans *FMR1* d'une part, et le FXS, FXTAS (quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM) ou FXPOI (cinq recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM), d'autre part ; en présence de tels allèles chez une personne symptomatique, le diagnostic de FXS-FXPOI-FXTAS est peu vraisemblable. Néanmoins, il faut prendre en compte la possibilité rare d'autres types de mutations de *FMR1* (délétions intragéniques, mutations ponctuelles) à l'origine du FXS (trois recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM).

La revue systématique, de faible qualité méthodologique, n'a pas retrouvé de relation entre allèle intermédiaire d'une part, insuffisance ovarienne prématurée ou diminution de la réserve ovarienne, d'autre part.

Relation entre les allèles prémutés et le phénotype

Neuf recommandations professionnelles (six sur le FXS (7, 8, 11, 12, 20, 22), les deux sur l'IOP (14-16) et une sur l'ataxie (25)), les deux arbres décisionnels de l'ANPGM sur le FXS (9) et sur l'IOP (44), six revues systématiques (26-31) et une revue générale de *GeneReviews*® (10) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbres décisionnels de l'ANPGM

Les publications s'accordent sur l'existence d'une association entre la présence d'un allèle prémuté dans *FMR1* et :

- un FXPOI chez la femme (huit recommandations (7, 8, 11, 12, 14-16, 20, 22) et deux arbres décisionnels de l'ANPGM (9, 44)) ;
- un FXTAS chez l'homme ou la femme (sept recommandations (7, 8, 11, 12, 20, 22, 25) et un arbre décisionnel de l'ANPGM (9)).

Ainsi, en présence d'un allèle prémuté chez une personne symptomatique :

- les signes de FXPOI ou FXTAS observés peuvent être attribués à une prémutation de *FMR1* selon les onze publications (7-9, 11, 12, 14-16, 20, 22, 25, 44) (mais d'autres causes sont possibles (12)) ;
- en revanche, le diagnostic de FXS est peu vraisemblable selon sept publications (7-9, 11, 12, 20, 22). Cependant, il n'est pas exclu, du fait de la possibilité de :

⁸ IOP définie par une aménorrhée secondaire de plus de trois mois et un taux de FSH > 40 UI/L (27).

⁹ 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 (27).

- mutations ponctuelles ou de délétions (quatre publications (7, 9, 12, 20)) ;
- mosaïques de prémutation/mutation complète qui ne sont pas rares (20 % selon l'ANPGM (9)) et doivent être recherchées (quatre publications (7, 9, 12, 20)).

Les personnes asymptomatiques porteuses d'une prémutation sont à risque de développer un FXPOI (femmes) et/ou FXTAS (femmes et hommes) selon l'EMQN (12).

Le risque de développer un FXPOI :

- augmente avec la taille de la prémutation jusqu'à 100 CGG mais au-delà le risque se stabilise ou diminue selon quatre publications (7, 8, 12, 20) ;
- est estimé à 20 % chez la femme avec prémutation *FMR1* (vs 1 à 4 % dans la population générale) (six publications (7-9, 11, 12, 20)).

Le risque de développer un FXTAS chez une personne porteuse de la prémutation dépend de son âge, de son sexe et de la taille de la prémutation selon quatre publications (7-9, 12). La pénétrance serait de 17 % pour les hommes âgés de 50 à 59 ans, de 38 % de 60 à 69 ans, de 45 % de 70 à 79 ans, et de 75 % au-delà de 80 ans (8, 9, 20). Pour les femmes, la pénétrance est nettement plus faible, d'environ 8 à 16 % selon trois publications (7-9). Les cas de FXTAS sont principalement rapportés chez des porteurs de prémutation supérieure à 70 CGG (8, 9, 20).

Trois recommandations évoquent également une association possible entre prémutation *FMR1* et survenue de troubles neuropsychiatriques (anxiété sociale, dépression, troubles déficitaires de l'attention, troubles du spectre autistique) chez l'homme ou la femme (7, 12, 20). L'ACGS précise que la relation causale entre ces troubles et la prémutation dans *FMR1* reste à démontrer (20) (voir chapitre 4.1.4).

Revue systématique

Six revues systématiques, de qualité méthodologique très faible selon la grille Amstar-2 (voir tableaux 2, 3 et 4 en annexe 3), ont évalué la relation entre allèle prémuté dans *FMR1* et le phénotype (26-31).

Parmi celles-ci, trois revues systématiques avec méta-analyse ont évalué le risque d'IOP (27-29) :

- les trois ont retrouvé une association entre d'une part la présence d'un allèle prémuté et d'autre part l'IOP (tableau 2). Dans les analyses en sous-groupe, cette association est retrouvée chez les caucasiens comme chez les asiatiques dans la méta-analyse de Pu (29) alors qu'elle n'est retrouvée que chez les européens dans la méta-analyse de Tosh (28) ;
- une association entre prémutation *FMR1* et diminution de la réserve ovarienne¹⁰ a été mise en évidence dans la méta-analyse de Huang *et al.* (six études, 975 cas, 1 749 témoins, OR = 14,87 [IC95 % 5,20 à 42,52]) (27) ;
- d'autres mutations semblaient associées à un risque d'IOP dont la mutation NM_005448.2(BMP15):c.538G>A (p.Ala180Thr) et la mutation NM_002191.4(INHA):c.769G>A (p.Ala257Thr) dans la méta-analyse de Pu *et al.* (29).

Ces trois revues systématiques présentaient de nombreuses limites : les études incluses étaient réalisées parmi des populations d'origine géographique variée (Europe, Amérique du Nord, Asie) ; la définition de l'IOP était variable et ne correspondait pas à celle retenue en France (voir chapitre 4.1.2) ; la méta-analyse de Huang n'a sélectionné que les études ayant inclus des cas d'IOP primaire inexplicée et sporadique alors que les caractères primaire / secondaire, sporadique / familial de l'IOP n'étaient pas renseignés dans les autres méta-analyses ; les témoins étaient hétérogènes dans la

¹⁰ 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 (27).

méta-analyse de Pu *et al.* (femmes ménopausées de plus de 50 ans, femmes avec des cycles normaux de plus de 40 ans, etc.) (29) et non renseignés dans les deux autres méta-analyses.

Une autre revue systématique a retrouvé un plus faible nombre d'ovocytes ponctionnés après stimulation chez des femmes avec prémutation vs allèle normal ou avec mutation complète dans trois des quatre études retenues sur cette question (26).

Tableau 2. Méta-analyses ayant évalué la relation entre allèle prémuté dans *FMR1* et IOP

	Nb études, nb cas, nb témoins	Définition IOP	Fréquence pré-mutation chez les cas (IC95 %)	Fréquence pré-mutation chez les témoins (IC95 %)	Odds ratio (IC95 %)
Huang, 2019 (27)	13 études, 2 047 cas, 6 912 témoins	Aménorrhée secondaire > 3 mois et taux de FSH > 40 UI/L	2,9 % (-)	0,2 % (-)	8,13 (4,35 à 15,19)
Pu, 2014 (29)	18 études, 1 717 cas, 3 964 témoins	Aménorrhée > 4 mois et taux de FSH > 40 UI/L au moins 2 fois à un mois d'intervalle, chez une femme ≤ 40 ans	2,8 % (-)	0,3 % (-)	8,68 (4,40 à 17,12)
Tosh, 2014 (28)	11 études, 1 562 cas, 3 357 témoins	Aménorrhée > 6 mois et taux de FSH > 40 UI/L, chez une femme ≤ 40 ans	2,6 % (-)	0,2 % (-)	5,41 (IC95 % 2,53 à 11,61)

Deux revues systématiques ont évalué la relation entre la présence de prémutation dans *FMR1* et la présence de retards de développement ou de troubles psychiatriques (30, 31) (voir tableaux 2, 3 et 4 en annexe 3). Ces deux revues systématiques ne permettent pas de conclure avec certitude compte-tenu de leurs nombreuses limites mais elles suggèrent un risque peut-être plus élevé de troubles déficitaires de l'attention, de troubles du spectre autistique et d'anxiété (notamment anxiété sociale) chez les personnes avec prémutation *FMR1*.

D'après la revue systématique avec méta-analyse de Flavell *et al.* (30) (46 études retenues) :

- les taux de prémutations dans *FMR1* chez les personnes atteintes de troubles neurodéveloppementaux semblaient plus élevés qu'en population générale (2,6 à 6,3 % vs 0,1 à 0,8 %) (cinq études) ; la prévalence de prémutations était de 5,0 % (IC95 % NR) chez les patients atteints de retards de développement et/ou déficience intellectuelle, de 6,3 % (IC95 % NR) chez les patients atteints de déficit d'attention avec hyperactivité et de 2,6 % (IC95 % NR) chez les patients atteints de trouble du spectre autistique ;
- la prévalence des troubles psychiatriques chez les porteurs de prémutation dans *FMR1* (évaluée dans dix-sept études) semblait particulièrement élevée par rapport aux groupes témoins ou aux estimations en population générale, notamment le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (prévalence ponctuelle 25,7 % [IC95 % NR] vs 8,6 % [IC95 % NR]), les troubles du spectre autistique (prévalence vie entière 10,3 % [IC95 % NR] vs 0,0 % [IC95 % NR]), la phobie sociale (prévalence vie entière 24,5 % [IC95 % NR] vs 8,8 % [IC95 % NR]), l'anxiété généralisée (prévalence vie entière 8,4 % [IC95 % NR] vs 3,3 % [IC95 % NR]), le trouble bipolaire de type 2 (prévalence vie entière 11,6 % [IC95 % NR] vs 3,4 % [IC95 % NR]). Dans les études ayant analysé la prévalence selon le sexe, les troubles psychiatriques étaient

particulièrement fréquents chez les hommes à l'exception de la phobie sociale (qui semblait plus fréquente chez les femmes) ;

- néanmoins, les résultats de cette revue systématique doivent être considérés avec précaution, compte tenu de ses nombreuses limites : 40/46 études considérées de faible qualité méthodologique, études souvent rétrospectives, non contrôlées, nombre faible d'études et de patients inclus, populations incluses variables et souvent peu documentées (notamment âge, sexe, FXTAS associé), critères diagnostics des troubles psychiatriques décrits non renseignés, méthode de diagnostic de la prémutation variable ou non documentée, possibilité de mosaïques.

Une autre revue systématique sans méta-analyse a relevé (31) :

- plus de troubles du développement chez les porteurs de prémutation *FMR1* (décrits dans six études) et de troubles cognitifs chez l'adulte (onze études) (dont troubles des fonctions exécutives, troubles du langage, mémoire de travail), mais les auteurs de la revue soulignaient les nombreux biais méthodologiques des études incluses (études rétrospectives, parfois non contrôlées, évaluation uniquement des patients qui consultent, pas de prise en compte d'un possible FXTAS) ;
- un 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) chez les personnes avec prémutation *FMR1*. En ce qui concerne les troubles du spectre autistique, la prévalence variait chez les garçons/hommes avec prémutation *FMR1* de 14 à 19 % (vs 2 % dans la population générale) et chez les filles/femmes avec prémutation *FMR1* de 1 à 5 % (vs 1 % en population générale) ;
- cette revue mentionnait également chez les mères d'enfants atteints de FXS (mères le plus souvent porteuses de prémutations) plus de stress, de dépression, de colère et d'anxiété (agoraphobie, attaques de panique) en lien avec la naissance d'un enfant atteint de FXS.

Revue générale issue de *GeneReviews*®

Il existe une association entre allèle prémuté et un FXPOI chez la femme ou un FXTAS chez l'homme et chez la femme (10) :

- FXTAS : la taille de l'expansion est associée avec la sévérité du FXTAS : plus l'expansion dans *FMR1* est importante, plus l'atteinte motrice (tremblements, ataxie et parkinsonisme) et la neuropathie périphérique sont sévères, plus l'âge de début des signes cliniques est précoce ;
- FXPOI : environ 21 % des femmes avec une prémutation développeront un FXPOI. L'association entre taille de répétition et FXPOI n'est pas linéaire ; le risque de FXPOI est maximum entre 80 et 100 CGG et est plus faible ensuite.

La revue décrit également de rares cas d'hommes et de femmes avec prémutation pouvant présenter des difficultés d'apprentissage ou une anxiété sociale (10).

Neuf recommandations professionnelles, deux arbres décisionnels de l'ANPGM, six revues systématiques et une revue générale de *GeneReviews*® ont abordé la relation entre les allèles prémutés et le phénotype.

Les recommandations, les arbres décisionnels de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*® s'accordent sur l'existence d'une association entre la présence d'un allèle prémuté dans *FMR1* d'une part et :

- un FXPOI chez la femme (huit recommandations, deux arbres décisionnels de l'ANPGM, trois revues systématiques et la revue générale de *GeneReviews*®) ;

- et/ou un FXTAS chez l'homme ou la femme (sept recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*®).

D'après la littérature analysée, les signes de FXPOI ou FXTAS observés peuvent être attribués à une prémutation de *FMR1* chez une personne symptomatique (neuf recommandations, deux arbres décisionnels de l'ANPGM) ; le diagnostic de FXS est peu vraisemblable (six recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM) mais non exclu, du fait de la possibilité de mutations ponctuelles ou délétions (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM) ou de mosaïques de prémutation/mutation complète (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM).

Le risque de développer un FXPOI est estimé à environ 20 % chez la femme avec prémutation *FMR1* (vs 1 à 4 % dans la population générale) (cinq recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*®) ; il augmente avec la taille de la prémutation jusqu'à 100 CGG mais au-delà le risque se stabilise ou diminue (quatre recommandations).

Le risque de développer un FXTAS chez une personne porteuse de la prémutation dépend de son âge, de son sexe et de la taille de la prémutation (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM). La pénétrance est de 75 % au-delà de 80 ans chez l'homme ; chez les femmes, elle est nettement plus faible, environ 8 à 16 % (deux recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM).

Trois recommandations, deux revues systématiques présentant de nombreux biais méthodologiques et la revue générale de *GeneReviews*® suggèrent un risque peut-être plus élevé de troubles déficitaires de l'attention, de troubles du spectre autistique et d'anxiété (notamment anxiété sociale) chez les personnes avec prémutation *FMR1*.

Relation entre les allèles mutés et le phénotype

Les sept recommandations professionnelles sur le FXS (7, 8, 11-13, 20, 22), un arbre décisionnel de l'ANPGM (9), une revue systématique (32) et une revue générale de *GeneReviews*® (10) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les huit publications s'accordent sur l'existence d'une association entre la présence d'un allèle avec mutation complète (qui est associée à une hyperméthylation anormale) dans *FMR1* et un FXS. Ainsi, chez l'homme ou la femme présentant une mutation complète, le diagnostic de FXS est confirmé (7-9, 11-13, 20, 22).

Mutation complète dans *FMR1* chez l'homme :

- selon six publications, tous les hommes avec une mutation complète sont atteints (7-9, 11-13) mais à un degré variable (trois recommandations (7, 8, 11)) ;
- selon quatre publications, la gravité ne peut pas être prédite à partir de la seule taille de la mutation complète (7, 8, 11, 20). La sévérité du FXS est également influencée par le degré de méthylation et le niveau de mosaïcisme ; certains patients porteurs d'une mosaïque de taille (prémutation/ mutation complète) ou de méthylation (existence de sous-populations de cellules avec la mutation complète mais sans hyperméthylation), expriment partiellement la protéine FMRP et peuvent présenter un phénotype atténué (quatre publications) (7-9, 11).

Mutation complète dans *FMR1* chez la femme :

- six publications s'accordent sur la présentation clinique variable chez la femme avec une mutation complète, depuis l'absence de déficit clinique détectable jusqu'aux symptômes cliniques aussi sévères que chez les hommes (7-9, 11-13) (voir chapitre 4.1.1). Moins de 50 % des femmes avec des mutations complètes présentent une déficience intellectuelle, en général plus modérée que celle observée chez les garçons (quatre publications (7, 9, 11, 12)) ;
- les femmes présentant une mutation complète de *FMR1* ne sont pas à plus haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée que la population générale si la mutation complète est isolée (deux publications (8, 9)) ;
- selon quatre publications, chez la femme également, la gravité ne peut pas être prédite à partir de la seule taille de la mutation complète (7-9, 11). L'expression clinique de la mutation varie notamment selon le profil d'inactivation des chromosomes X au niveau cérébral (quatre publications (8, 9, 11, 13)). En effet, dans chaque cellule, un seul des deux chromosomes X est actif. Si l'X porteur de la mutation est majoritairement actif, les troubles peuvent être aussi sévères que chez le garçon (8).

Revues systématiques

La revue systématique avec méta-analyse de Marlborough *et al.* (34 études, 1 671 femmes) a mis en évidence une prévalence moyenne de troubles du spectre autistique de 14 % (IC95 % 13 à 18 %) chez les femmes atteintes de FXS, bien au-delà de la prévalence retrouvée en population générale (estimée à 0,53 %). Les principales limites à prendre en compte sont la variabilité des critères diagnostiques de FXS et de troubles du spectre autistique dans les études (32).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

D'après Hunter *et al.* (10) :

- les hommes porteurs d'une mutation complète dans *FMR1* sont tous atteints et présentent généralement une déficience intellectuelle modérée à sévère ;
- chez les femmes porteuses d'une mutation complète, la présentation clinique est variable : environ 50 % présentent une déficience intellectuelle mais elles sont généralement moins gravement atteintes que les hommes ; elles peuvent rencontrer également des difficultés d'apprentissage, des troubles déficitaires de l'attention, une anxiété et/ou un dysfonctionnement socio-émotionnel.

Certains patients porteurs d'une mosaïque de taille (prémuation/mutation complète) ou de méthylation peuvent présenter un phénotype atténué mais ils présentent généralement un handicap intellectuel (10).

Sept recommandations professionnelles, un arbre décisionnel de l'ANPGM, une revue systématique et une revue générale de *GeneReviews*® ont abordé la relation entre les allèles mutés et le phénotype.

Les sept recommandations, l'arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*® s'accordent sur l'existence d'une association entre la présence d'un allèle avec mutation complète (associé à une hyperméthylation) dans *FMR1* d'une part, et un FXS ; chez l'homme ou la femme présentant une mutation complète, le diagnostic de FXS est confirmé.

D'après la littérature analysée, tous les hommes avec une mutation complète sont atteints (cinq recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*®) mais à un degré variable (trois recommandations). Chez la femme avec une mutation complète, la présentation clinique est variable (cinq recommandations, un arbre

décisionnel de l'ANPGM) ; moins de 50 % présentent une déficience intellectuelle, en général plus modérée que celle observée chez les garçons (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*®) ; la prévalence moyenne de troubles du spectre autistique semble plus élevée chez les femmes atteintes de FXS qu'en population générale (une revue systématique) ; ces femmes ne sont pas à plus haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée que la population générale si la mutation complète est isolée (une recommandation, un arbre décisionnel de l'ANPGM).

La gravité ne peut pas être prédite à partir de la seule taille de la mutation. Elle est également influencée par le sexe, le degré de méthylation, le niveau de mosaïcisme et, chez la femme, selon le profil d'inactivation des chromosomes X au niveau cérébral (trois recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*®).

5.2.3. Relation entre le génotype et le risque de transmettre la maladie

Relation entre les allèles normaux, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie

Quatre des sept recommandations professionnelles sur le FXS (7, 11, 12, 20), l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (9) et une revue générale de *GeneReviews*® (10) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les cinq publications s'accordent sur le fait que les allèles avec un nombre normal de répétitions CGG au niveau de *FMR1* présentent très rarement une instabilité méiotique (7, 9, 11, 12, 20) ; des modifications mineures ont été rapportées (9) ; il n'y a pas de risque d'expansion vers une mutation complète (quatre publications (7, 9, 11, 12)).

Seule l'ACMG recommande le conseil génétique chez la femme ou chez l'homme en vue d'un séquençage *FMR1* et/ou recherche de délétion si cliniquement indiqué (7).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

L'instabilité méiotique ou mitotique est très rare. Les allèles normaux sont généralement transmis sans augmentation ni diminution du nombre de CGG.

Quatre recommandations professionnelles, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*® ont abordé la relation entre les allèles normaux dans *FMR1*, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie. Elles s'accordent sur le fait que ces allèles présentent très rarement une instabilité méiotique (les six publications) ; il n'y a pas de risque d'expansion vers une mutation complète (trois recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM).

Relation entre les allèles intermédiaires, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie

Les sept recommandations professionnelles sur le FXS (7, 8, 11-13, 20, 22), l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (9) et une revue générale de *GeneReviews*® (10) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les huit publications s'accordent sur le fait que ce type d'allèle est possiblement instable lors de la transmission avec un risque d'expansion vers une prémutation mais pas vers une mutation complète en une génération (7-9, 11-13, 20, 22).

Selon cinq publications, l'instabilité augmente avec le nombre de répétitions. Il faut différencier les allèles entre 45 et 49 répétitions qui sont rarement instables et ceux avec 50-54 répétitions qui peuvent être plus souvent instables lors de la transmission : ils ne présentent pas de risque d'expansion vers une mutation complète en une seule génération mais ils peuvent passer dans l'intervalle des prémutations (≥ 55 répétitions CGG) avec un risque associé de FXTAS / FXPOI pour la descendance (7, 9, 12, 20, 22).

Selon cinq publications, il est nécessaire de prendre en compte également la présence d'interruptions AGG (7-9, 11, 12, 20), leur disposition en 5' ou 3' (7), ainsi que le phénotype et le génotype chez les apparentés pour déterminer la stabilité de l'allèle dans la famille (7, 11, 12, 20).

Un conseil génétique est recommandé (7, 9, 12, 20), notamment entre 50 et 54 répétitions CGG (9, 12). En revanche, d'après les recommandations espagnoles, un conseil génétique n'est pas indiqué en l'absence d'antécédents familiaux compatibles avec le FXS (11).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

Environ 14 % des allèles intermédiaires sont instables et peuvent s'étendre dans l'intervalle des prémutations lorsqu'ils sont transmis par la mère. Il n'y a pas de risque d'expansion vers une mutation complète. Il est néanmoins nécessaire de prendre en compte dans le risque de transmission l'incertitude de mesure ($\pm 2-3$ CGG) (10).

Sept recommandations professionnelles, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*® ont abordé la relation entre les allèles intermédiaires dans *FMR1*, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie.

D'après les neuf publications analysées, ce type d'allèle est possiblement instable lors de la transmission avec un risque d'expansion vers une prémutation mais pas vers une mutation complète en une génération. Les publications sont discordantes en ce qui concerne le risque d'expansion selon le sexe du parent transmetteur.

Il faut différencier les allèles entre 45 et 49 répétitions qui sont rarement instables et ceux avec 50-54 répétitions qui peuvent être plus souvent instables lors de la transmission : ils ne présentent pas de risque d'expansion vers une mutation complète en une seule génération mais ils peuvent passer dans l'intervalle des prémutations (quatre recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM).

Certaines publications évoquent également la prise en compte dans l'évaluation du risque le phénotype et le génotype chez les apparentés (quatre recommandations), la présence d'interruptions AGG (quatre recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) et leur disposition en 5' ou 3' (une recommandation).

Un conseil génétique est recommandé (trois recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM), notamment entre 50 et 54 répétitions CGG (une recommandation et un arbre décisionnel de l'ANPGM).

Relation entre les allèles prémutés, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie

Les sept recommandations professionnelles sur le FXS (7, 8, 11-13, 20, 22), l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (9) et une revue générale de *GeneReviews*® (10) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les huit publications s'accordent sur l'instabilité de ces allèles au cours de la méiose avec une expansion possible vers une mutation complète en une seule génération, si l'allèle est transmis par une femme (7-9, 11-13, 20, 22)

Selon cinq publications, le risque d'expansion augmente avec la taille de la prémutation (7, 9, 12, 20, 22). Ainsi, chez une femme, le risque d'expansion d'une prémutation vers une mutation complète est > 98 % au-delà de 100 CGG, selon trois recommandations (9, 11, 22) :

- pour l'ANPGM, > 99 % au-delà de 100 CGG (9) ;
- pour l'ACOG, 4 % entre 55 et 59 CGG, 5 % entre 60 et 69 CGG, 31 % entre 70 et 79 CGG, 58 % entre 80 et 89 CGG, 80 % entre 90 et 99 CGG, 98 % entre 100 et 200 CGG (22) ;
- pour le consensus espagnol, 0 % entre 55 et 59 CGG, 2 % entre 60 et 69 CGG, 32 % entre 70 et 79 CGG, 74 % entre 80 et 89 CGG, 94 % entre 90 et 99 CGG, 98 % entre 100 et 200 CGG (11).

Chez la femme, le risque de transmission de l'allèle à risque est de 50 % (9, 11, 12).

Selon cinq publications, si l'allèle prémuté est transmis par un homme, il n'a pas de risque d'avoir un enfant atteint car il n'y a généralement pas d'expansion au cours de la méiose, la prémutation est stable (7-9, 11, 12). Les filles de cet homme auront plus de 99 % de risque d'hériter de la prémutation (probabilité de contraction [diminution du nombre de répétitions nucléotidiques] très faible) (9, 11, 12)¹¹.

Outre le sexe du parent transmetteur et la taille de l'expansion, l'instabilité méiotique est également fortement influencée par la présence et l'emplacement des interruptions AGG dans l'allèle parental. Ainsi, les allèles de prémutation dépourvus d'AGG présentent un risque important d'expansion vers des mutations complètes dans la génération suivante, tandis que les allèles qui comprennent des interruptions AGG sont associés à une plus grande stabilité intergénérationnelle de la répétition (7, 10, 12, 22). Selon l'ACMG, des longueurs de répétition plus faibles et la présence d'au moins deux AGG diminuent le risque d'expansion dans la génération suivante (7).

Quatre publications s'accordent sur l'indication d'un conseil génétique en présence d'un allèle prémuté chez une personne (7, 9, 12, 20).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

Compte tenu de l'instabilité de ces allèles au cours de la méiose, il y a un risque important d'expansion vers une mutation complète en une seule génération et d'avoir un enfant atteint de FXS, si l'allèle est transmis par une femme. Ce risque est dépendant du nombre d'interruptions AGG, notamment pour les petites prémutations (10).

¹¹ À noter néanmoins deux publications transmises par les experts consultés, après les deux réunions de travail, faisant état de deux cas exceptionnels de jeunes filles présentant des symptômes de FXS, porteuses d'une mosaïque prémutation/mutation complète non méthylée, transmises par des pères porteurs de prémutation/mosaïque prémutation et mutation complète avec probable expansion post-zygotique chez la jeune fille (45, 46) (voir chapitre 5.3.7).

Sept recommandations professionnelles, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*® ont abordé la relation entre les allèles prémutés dans *FMR1*, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie.

D'après les neuf publications analysées, si ce type d'allèle est transmis par une femme, il est instable lors de la transmission avec un risque d'expansion vers une mutation complète en une génération. Le risque d'expansion augmente avec la taille de la prémutation (quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM) et est > 98 % au-delà de 100 CGG (deux recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM). L'instabilité méiotique est également fortement influencée par la présence et l'emplacement des interruptions AGG dans l'allèle parental. Ainsi, les allèles de prémutation dépourvus d'AGG présentent un risque important d'expansion vers des mutations complètes dans la génération suivante (quatre recommandations, une revue générale de *GeneReviews*®).

Si ce type d'allèle est transmis par un homme, il n'a pas de risque d'avoir un enfant atteint car il n'y a généralement pas d'expansion au cours de la méiose, la prémutation est stable (risque très faible de contraction) (quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM).

Le conseil génétique est recommandé (trois recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM).

Relation entre les allèles mutés, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie

Quatre recommandations professionnelles sur le FXS (7, 11, 12, 20) et un arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (9) ont abordé cette question. Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Selon quatre publications, les allèles mutés sont instables au cours de la méiose (7, 9, 11, 12).

Les femmes atteintes de FXS sont généralement moins affectées et il n'est pas rare qu'elles aient des enfants ; elles ont 50 % de risque de transmettre l'allèle à risque (quatre publications) (7, 11, 12, 20) ; lorsque ces allèles sont transmis par une femme, ils restent généralement dans la gamme des mutations complètes (trois publications (7, 9, 12)). Dans de très rares cas, les femmes porteuses d'allèles mutés transmettent un allèle prémuté ou en zone intermédiaire ou normale probablement parce qu'elles étaient porteuses d'une mosaïque prémutation-mutation complète (9).

Selon deux publications, les rares cas rapportés d'hommes avec mutation complète ayant eu des enfants, ont eu des filles avec une prémutation ; de rares études menées sur des spermatozoïdes d'hommes porteurs d'une mutation complète ont montré que ces spermatozoïdes étaient porteurs d'une prémutation (9, 11).

Les cinq publications s'accordent sur l'indication d'un conseil génétique (7, 9, 11, 12, 20).

Quatre recommandations professionnelles et un arbre décisionnel de l'ANPGM ont abordé la relation entre les allèles avec mutation complète mutés dans *FMR1*, l'instabilité méiotique et le risque de transmettre la maladie.

Selon trois recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM, les allèles mutés sont instables au cours de la méiose. Lorsqu'ils sont transmis par une femme, les allèles mutés restent généralement dans la gamme des mutations complètes (deux recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM). En revanche, les rares cas rapportés d'hommes avec

mutation complète ayant eu des enfants, ont eu des filles avec une prémutation (une recommandation et l'arbre décisionnel de l'ANPGM).

Le conseil génétique est recommandé (quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM).

5.2.4. Position des experts consultés à titre individuel

La question de la relation entre le génotype et le phénotype et ses conséquences pour l'interprétation a été abordée principalement lors de la première réunion du groupe d'experts. L'interprétation des résultats de l'examen génétique chez une personne symptomatique a été complétée lors de la deuxième réunion.

En préambule, il est mentionné que la stratégie diagnostique devant un trouble du développement intellectuel (TDI) est en cours de discussion au sein du CRMR déficience intellectuelle et de l'ANPGM, du fait de l'évolution des techniques de génétique.

Les experts sont globalement en accord avec l'analyse de la littérature. Ils ont souligné les points suivants :

- Le FXS comme le FXPOI ou le FXTAS sont des maladies familiales, toujours héréditaires.
- Pour la relation entre la présence d'une mutation complète dans *FMR1* et le phénotype :
 - chez l'homme avec une mutation complète, le TDI est quasi constant, de sévérité variable (léger à sévère) et même absent dans des cas rarissimes (notamment si mutation complète non méthylée) ;
 - environ 50 % des femmes avec une mutation complète présentent des symptômes de gravité variable (timidité excessive, anxiété sociale, difficultés scolaires ou d'apprentissage, voire un TDI qui peut être parfois aussi sévère que les garçons). Le FXS est probablement sous-diagnostiqué chez la femme ;
 - un prolapsus de la valve mitrale peut être observé en cas de FXS.
- Pour la relation entre la présence d'une prémutation dans *FMR1* et le phénotype :
 - à ce jour, la prémutation dans *FMR1* est la seule variation de séquence pathogène connue pour FXTAS et FXPOI (contrairement au FXS où on observe dans moins de 1 % des cas des délétions ou mutations ponctuelles dans *FMR1*). Chez des personnes avec une IOP inexpliquée ou une suspicion de FXTAS, la présence d'un allèle avec mutation complète est rarissime et n'est pas associée avec un FXTAS ou un FXPOI sauf en cas d'exceptionnelles mosaïques tissulaires ;
 - FXPOI : il est rappelé que l'infertilité concerne un couple sur sept en France. L'IOP¹² représente une cause d'infertilité chez moins de 5 % des femmes ; elle est beaucoup moins fréquente comme étiologie d'infertilité que la baisse de réserve ovarienne qui représente entre 10 et 30 % des étiologies d'infertilité féminine. La prévalence de l'IOP en France en population générale est de 2 à 4 % ; une patiente avec une prémutation *FMR1* a un risque d'IOP de 20 %, soit environ dix fois plus que la population générale. La fréquence de prémutations *FMR1* est de 1 à 3 % parmi les cas sporadiques d'IOP, 10 à 15 % parmi les cas familiaux d'IOP ;

¹² L'insuffisance ovarienne prématurée est définie par la présence chez une femme avant l'âge de 40 ans de troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée ou aménorrhée) présents depuis au moins 4 mois, associés à une élévation de FSH > 25 UI/l à deux reprises à au moins 4 semaines d'intervalle. L'œstradiol est diminué.

- FXTAS :
 - il est précisé que le FXTAS est très rare, le pourcentage de 2 à 4 % présentant une pré-mutation dans le gène *FMR1* dans une population de cas isolés d'ataxie cérébelleuse à l'âge adulte figurant *GeneReviews*® est surestimé. Il est fait mention d'une étude prospective française qui incluait 205 patients consécutifs présentant une ataxie sporadique cérébelleuse de début tardif (> 40 ans) suivis pendant au moins un an. La cause de l'ataxie a été identifiée chez 66 % d'entre eux (135/205) à l'issue d'un suivi moyen de 32 mois. Le diagnostic de FXTAS a été retenu pour seulement deux patients (18) ;
 - il est également rappelé que le diagnostic de FXTAS repose sur un faisceau d'arguments cliniques et IRM ; la présence d'une prémutation ne suffit pas à poser le diagnostic (8) (voir chapitre 4.1.3) ;
- FXAND : des troubles neuropsychiatriques associés à l'X fragile ont été décrits chez les adultes (hommes et femmes) porteurs de prémutations dans le gène *FMR1* (dont anxiété et dépression, également troubles du spectre autistique, troubles déficitaires de l'attention, troubles du sommeil, troubles obsessionnels compulsifs, comportements de dépendance, etc.). Une conférence internationale récente a fait le point sur ces atteintes (19). Il n'y a pas de consensus ni dans la littérature, ni parmi les experts présents à la réunion concernant l'association entre troubles neuropsychiatriques et allèle avec prémutation ; la relation causale entre ces troubles et la prémutation dans *FMR1* reste à démontrer.
- Pour les facteurs associés avec la pénétrance et la sévérité de la maladie :
 - en présence d'un allèle avec mutation complète : les experts s'accordent sur l'absence de relation entre la taille de l'expansion (qui peut atteindre plusieurs milliers de trinuécléotides CGG) et la sévérité du TDI. Les facteurs évoqués pour la variabilité de l'expression sont le degré de méthylation, le niveau de mosaïcisme notamment tissulaire (à expliciter lors du conseil génétique) et possiblement le rôle du profil d'inactivation de X chez les filles ;
 - en présence d'un allèle avec prémutation : le risque de FXPOI est maximal entre 80 et 99 CGG mais décroît au-delà ; pour FXTAS, la pénétrance de la maladie augmente avec l'âge du patient. Il est rappelé que les femmes sont beaucoup plus rarement atteintes par le FXTAS.
- Instabilité des allèles intermédiaires :
 - les experts confirment l'instabilité de ces allèles au cours de la méiose à partir de 50 CGG, avec risque possible d'expansion vers une prémutation en une génération, que l'allèle intermédiaire soit transmis par le père ou la mère ;
 - les interruptions AGG sont associées avec la stabilité de l'expansion. Néanmoins, plusieurs experts ont mentionné que la détermination des interruptions AGG était actuellement rarement réalisée ; ces interruptions peuvent être détectées en TP-PCR mais chez la femme, il est souvent nécessaire de recourir au séquençage.
- Nécessité d'un conseil génétique : les experts considèrent qu'un conseil génétique est nécessaire dès lors qu'un allèle de taille anormale (intermédiaire ≥ 50 CGG, avec prémutation ou avec mutation complète) a été identifié dans la famille.

À l'issue de la discussion, la position des experts était la suivante :

Le nombre de répétitions CGG normal ou pathologique au niveau du gène *FMR1* est décrit dans le Tableau 2. L'interprétation des résultats de l'examen pour le diagnostic chez une personne symptomatique ou chez une personne apparentée figure dans les Tableau 3 et Tableau 4.

Il est rappelé que la sévérité du FXS n'est pas fonction de la taille de la mutation complète. Les facteurs évoqués pour la variabilité de l'expression sont notamment le degré de méthylation, le niveau de mosaïcisme. La fréquence des formes graves est bien moindre chez les filles.

Il est rappelé également que toute découverte d'un allèle de taille anormale (intermédiaire ≥ 50 CGG, avec prémutation ou avec mutation complète) nécessite une consultation de conseil génétique dans un service de génétique clinique.

Tableau 2. Nombre de répétitions CGG normal ou pathologique 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 3. Détection de mutation par expansion de nucléotides au niveau du gène *FMR1* - Interprétation des résultats de l'examen génétique chez une personne symptomatique

Résultat de l'examen	Interprétation selon la présentation clinique	
	Trouble du neurodéveloppement	IOP inexpliquée, suspicion de FXTAS
Présence d'allèles normaux		
Chez l'homme : un allèle normal	Diagnostic de FXS peu vraisemblable ¹³	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 ¹⁴	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 ¹⁵	Diagnostic de FXTAS probable. A confronter avec la présentation clinique
Chez la femme : un allèle prémuté		Diagnostic de FXTAS ou FXPOI probable. À 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 ¹⁶

¹³ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS.

¹⁴ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS.

¹⁵ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS ou mosaïques de prémutation/mutations complètes.

¹⁶ Sauf si mosaïcisme.

Tableau 4. 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 (intermédiaire ≥ 50 CGG, avec prémutation ou avec mutation complète)

Résultat de l'examen	Interprétation
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)

5.3. Quelles sont les indications de l'acte et sa place dans la stratégie diagnostique ?

5.3.1. Chez les personnes avec une présentation clinique évocatrice de FXS

Six des sept recommandations professionnelles sur le FXS (et FXTAS/FXPOI) (7, 8, 11-13, 20), l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (9) et la revue générale de *GeneReviews*® (10) ont abordé cette question (Tableau 5). Aucune recommandation n'était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Quatre publications soulignent le manque de spécificité de la plupart des signes cliniques du FXS, notamment chez l'enfant (9, 11, 12, 20).

Les indications de recherche d'une mutation par expansion de nucléotides de *FMR1* varient selon les publications (Tableau 5). Cette recherche peut être proposée aux patients :

- quel que soit leur sexe (8) ;
- présentant des signes cliniques ou anamnestiques évocateurs de FXS :
 - une déficience intellectuelle (sept publications (7-9, 11-13, 20)) et/ou un trouble du spectre autistique (six publications (7-9, 11, 13, 20)) ;
 - un retard psychomoteur avéré (trois publications (8, 13, 20)) ;
 - un déficit d'attention/hyperactivité ou d'autres troubles du comportement (trois publications (11, 12, 20)) ;
 - autres arguments supplémentaires :
 - éléments morphologiques évocateurs (voir chapitre 4.1.1) (cinq publications (8, 9, 11, 13, 20)) ;
 - antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement (8, 13), d'insuffisance ovarienne prématurée ou de maladie neurodégénérative survenant après 50 ans (8).

L'ACMG (7) et l'ACGS (20) soulignent le faible rendement diagnostique de la recherche d'une mutation par expansion de *FMR1* chez les hommes atteints de déficience intellectuelle et de retard d'apprentissage (environ 2,5 % pour l'ACMG, 0,6 % pour l'ACGS) et chez les personnes atteintes d'autisme (environ 1,2 % selon l'ACMG) (7)¹⁷.

Deux recommandations ont précisé la place de la recherche d'une expansion anormale dans le gène *FMR1* en cas de déficience intellectuelle et s'accordent sur la réalisation de cette recherche en première intention associée à une analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) (7, 8)¹⁸ ; l'ACPA peut mettre en évidence une délétion ou duplication d'un ou plusieurs exons du gène *FMR1* (8).

Selon le PNDS sur le FXS, chez les patients avec retard de développement ou déficience intellectuelle pour lesquels des éléments cliniques, notamment physiques, ne s'inscrivent pas dans le cadre du FXS, la réalisation de l'ACPA en première intention est discutée puis d'un séquençage haut débit. La recherche d'une mutation par expansion de nucléotides est alors indiquée si ces examens sont négatifs (8).

Revue générale issue de GeneReviews®

La recherche d'une expansion anormale dans le gène *FMR1* est à envisager chez (10) :

- les hommes et femmes présentant une déficience intellectuelle ou un retard de développement de cause inconnue ;
- les hommes présentant un trouble du spectre autistique inexpliqué ;
- les femmes présentant un trouble du spectre autistique inexpliqué et la présence :
 - d'un phénotype compatible avec le FXS ;
 - ou d'antécédents familiaux de troubles neurodéveloppementaux liés à l'X ;

¹⁷ D'après les données de l'Agence de la biomédecine, en France, en en 2021, 525 des 14 998 analyses postnatales du gène *FMR1* réalisées étaient positives (3,5 %) (23).

¹⁸ À noter que la HAS a évalué l'intérêt médical de l'ACPA dans le contexte postnatal en 2023 et a conclu à son intérêt en première intention dans le diagnostic étiologique du TDI (syndromique ou non), des troubles des apprentissages (syndromiques ou non), des troubles du spectre autistique, en particulier lorsqu'ils sont associés à un TDI(3).

- ou d'insuffisance ovarienne prématurée, d'ataxie ou tremblements chez des parents proches.

Lorsque cette recherche est indiquée, elle est à réaliser avant le séquençage (panels, exome, génome) (10).

Tableau 5. Signes cliniques évoquant un FXS et indiquant une recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* dans les recommandations analysées et l'arbre décisionnel de l'ANPGM - synthèse

	Trouble du développement intellectuel	Trouble du spectre autistique	Retard psychomoteur	Trouble déficitaire de l'attention	Éléments morphologiques
<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> , 2021, États-Unis (7)	X	X	-	-	-
Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, 2021, France (8)	X	X	X	-	X
<i>Indian Academy of Pediatrics</i> , 2019, Inde (13)	X	X	X	-	X
<i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN)</i> , 2015, Europe (12)	X	-	-	X	-
<i>Asociación Española de Genética Humana (AEGH) / Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades raras (Ciberer)</i> , 2014, Espagne (11)	X	X	-	X	X
<i>Association for Clinical Genetic Science (ACGS)</i> , 2014, Royaume-Uni (20)	X	X	X	X	X
Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), 2009, France (9)	X	X	-	-	X

Données de l'Agence de la biomédecine (23)

En 2021, le nombre d'examens génétiques postnataux déclarés par les laboratoires (privés ou hospitaliers) était de :

- 20 651 dans le cadre du syndrome de l'X fragile (ORPHA908) ;
- 1 822 dans le cadre de la forme symptomatique du syndrome de l'X fragile de la femme porteuse (ORPHA449291).

Données de l'Assurance maladie (Biol'AM)¹⁹

En 2022, 6 455 actes de biologie moléculaire postnatale pour « Retard mental lié à l'X fragile » (code 4050) ont été remboursés.

¹⁹ Source : CNAM, données du SNDS ([2022-biol-am-par-type-de-prescripteur_serie-annuelle.xlsx](#)). Ces données concernent les actes réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif ; elles ne concernent pas les actes réalisés dans les établissements publics de santé ou dans les établissements de santé privés d'intérêt collectif que ce soit en hospitalisation ou en consultations externes.

Six des sept recommandations professionnelles sur le FXS, l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS et la revue générale de *GeneReviews*® ont abordé les indications de recherche d'une mutation par expansion de nucléotides de *FMR1* chez des personnes avec une présentation clinique évocatrice de FXS.

Selon la majorité des recommandations, la recherche d'une mutation de *FMR1* peut être proposée aux patients :

- quel que soit leur sexe (une recommandation, une revue générale de *GeneReviews*®) ;
- présentant des signes cliniques ou anamnestiques évocateurs de FXS :
- un TDI (six recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*®) ;
- ou un trouble du spectre autistique (six recommandations et la revue générale de *GeneReviews*®) ;
- ou un retard psychomoteur avéré (trois recommandations) ;
- ou un déficit d'attention/hyperactivité ou d'autres troubles du comportement (trois recommandations) ;
- arguments supplémentaires : éléments morphologiques évocateurs (quatre recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM), antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement (deux recommandations), d'insuffisance ovarienne prématurée ou de maladie neurodégénérative survenant après 50 ans (une recommandation).

D'après la littérature analysée, cette recherche est à réaliser en première intention associée à une analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) (deux recommandations) ou en deuxième intention après ACPA et séquençage haut débit chez les patients avec retard de développement ou TDI pour lesquels des éléments cliniques, notamment physiques, ne s'inscrivent pas dans le cadre du FXS (une recommandation).

5.3.2. Chez les personnes présentant une insuffisance ovarienne prématurée

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Ont abordé cette question :

- quatre des sept recommandations retenues sur l'X fragile (le PNDS (8), trois consensus d'experts (11, 12, 22)) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (9) ;
- les deux recommandations sur l'IOP (le PNDS (14, 15), une RBP (16)) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (44). Seule la RBP de l'ESHRE était gradée (16) ;
- une revue générale de *GeneReviews*® (10).

Les indications de recherche d'une prémutation de *FMR1* varient selon les publications. Cette recherche peut être proposée :

- à toute patiente présentant une IOP selon trois publications (8, 12, 16) (recommandation gradée B selon l'ESHRE²⁰) ;
- à celles dont l'IOP est inexpliquée après exclusion des causes iatrogènes selon cinq publications (9, 11, 14, 15, 22, 44) ;

²⁰ 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.

- aux femmes consultant pour une infertilité inexplicée selon le consensus espagnol (11).

La présence d'antécédents familiaux d'IOP est un argument supplémentaire mais leur absence ne contre-indique pas la recherche de la prémutation (9, 12).

En revanche, d'après le PNDS sur le FXS, la recherche systématique de prémutation de *FMR1* chez les femmes présentant une altération de la réserve ovarienne n'est actuellement pas consensuelle et ne peut donc pas être recommandée (8).

En cas d'IOP, la recherche d'une prémutation du gène *FMR1* est recommandée en 2^{ème} intention après réalisation d'un caryotype (recherche de syndrome de Turner et de grandes macrolésions du chromosome X) et avant séquençage NGS panel selon le PNDS sur l'IOP et l'ANPGM (14, 15, 44).

L'ESHRE et le PNDS soulignent l'importance, lors du conseil génétique pré-test et avant le recueil du consentement de la patiente, d'informer et de discuter avec celle-ci des implications de la détection d'une prémutation *FMR1* pour les patientes avec IOP (notamment risque de FXTAS associé) et leurs familles, et des possibles réactions émotionnelles aux résultats du test (14, 16).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

La recherche d'une prémutation de *FMR1* est à envisager chez les femmes souffrant d'une insuffisance ou d'une déficience ovarienne primaire inexplicée (hypogonadisme hypergonadotrope) avant l'âge de 40 ans. Lorsque cette recherche est indiquée, elle est à réaliser avant le séquençage (panels, exome, génome) (10).

Données de l'Agence de la biomédecine (23)

En 2021, le nombre d'examens génétiques postnataux déclarés par les laboratoires était de :

- 8 490 dans le cadre de l'insuffisance ovarienne prématurée (ORPHA619) ;
- 179 dans le cadre de l'insuffisance ovarienne prématurée génétique non acquise (ORPHA485382) ;
- six dans le cadre de l'insuffisance ovarienne prématurée non acquise (ORPHA95710).

Quatre recommandations professionnelles et l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (et FXTAS/FXPOI), deux recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM sur l'IOP et la revue générale de *GeneReviews*® ont abordé les indications de recherche d'une prémutation de *FMR1* chez des personnes présentant une IOP.

D'après la littérature analysée, la recherche d'une prémutation de *FMR1* peut être proposée à toute patiente présentant une IOP (trois recommandations) ou à celles dont l'IOP est inexplicée après exclusion des causes iatrogènes (trois recommandations, deux arbres décisionnels de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*®). La présence d'antécédents familiaux d'IOP est un argument supplémentaire mais leur absence ne contre-indique pas la recherche de la prémutation (une recommandation et un arbre décisionnel de l'ANPGM).

En cas d'IOP, la recherche d'une prémutation du gène *FMR1* est recommandée en 2^{ème} intention après réalisation d'un caryotype (recherche de syndrome de Turner et de grandes macrolésions du chromosome X) (un PNDS et un arbre décisionnel de l'ANPGM) et avant séquençage NGS panel (un PNDS, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*®).

La recherche systématique de prémutation de *FMR1* chez les femmes présentant une altération de la réserve ovarienne n'est actuellement pas consensuelle (un PNDS).

5.3.3. Chez les personnes avec une présentation clinique évocatrice de FXTAS

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Ont abordé cette question :

- trois des sept recommandations retenues sur l'X fragile (le PNDS (8), deux consensus d'experts (11, 12)) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (9) ;
- deux recommandations de bonne pratique sur les ataxies identifiées dans le cadre du volet 1 de l'évaluation (1) de *Ataxia UK* (24) et de l'EFNS (25) ; seule la recommandation de l'EFNS était gradée (25) ;
- une revue générale de *GeneReviews*® (10).

La recherche d'une prémutation de *FMR1* peut être proposée à un ou une patient(e) :

- de plus de 45 ans (une recommandation (25)) ou 50 ans (trois publications (8, 11, 12)) ;
- présentant des symptômes compatibles avec FXTAS :
 - ataxie cérébelleuse d'origine indéterminée et/ou un tremblement d'action d'origine indéterminée avec parkinsonisme, détérioration cognitive (cinq publications (8, 9, 11, 12, 25)) ;
 - arguments supplémentaires :
 - lésions caractéristiques des pédoncules cérébelleux moyens en imagerie (quatre publications (8, 9, 12, 25))²¹. Le PNDS précise que l'absence de tremblement ou d'hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens à l'IRM ne contre-indique pas la réalisation du test génétique (8) ;
 - antécédents familiaux de mutation de *FMR1*, de FXS, d'infertilité ou de ménopause précoce (deux publications (8, 25)). En présence d'antécédents familiaux compatibles avec une ataxie héréditaire à transmission liée à l'X, les deux recommandations sur l'ataxie s'accordent sur l'indication de recherche de la mutation responsable du FXTAS (24, 25) ; néanmoins, l'absence d'antécédents familiaux ne contre-indique pas la réalisation du test génétique en raison du phénomène d'anticipation (deux publications (8, 25)). Dans ce cas, la recherche de prémutation de *FMR1* peut être proposé dans un deuxième temps en l'absence de mutation retrouvée pour les ataxies spinocérébelleuses dominantes et l'ataxie de Friedreich d'après l'EFNS (grade B²²) (25).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

La recherche d'une expansion anormale dans le gène *FMR1* est à envisager chez les hommes et les femmes (10) :

- présentant un tremblement intentionnel d'apparition tardive et une ataxie cérébelleuse de cause inconnue ;
- atteints de démence associée à une ataxie, un parkinsonisme ou des tremblements ;
- atteints d'atrophie multisystématisée, de type cérébelleux (en particulier en cas d'évolution prolongée).

Lorsque cette recherche est indiquée, elle est à réaliser avant le séquençage (panels, exome, génome) (10).

²¹ Hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens ou du splenium du corps calleux en IRM (T2/FLAIR) (8).

²² Recommandation basée sur au moins une étude prospective incluant des personnes atteintes de l'affection suspectée, ou sur une étude rétrospective bien conçue incluant un large spectre de personnes atteintes de l'affection (confirmée par gold standard) comparée à un large spectre de témoins, où le test est appliqué en aveugle ou sur des études rétrospectives incluant des personnes atteintes de l'affection comparées à des témoins, où le test est appliqué en aveugle.

Données de l'Agence de la biomédecine (23)

En 2021, le nombre d'examens génétiques postnataux déclarés par les laboratoires était de 10 693 dans le cadre du syndrome ataxie-tremblement associé à l'X fragile (ORPHA93256).

Trois recommandations professionnelles et un arbre décisionnel de l'ANPGM sur le FXS (et FXTAS/FXPOI), deux recommandations sur les ataxies et la revue générale de *GeneReviews*® ont abordé les indications de recherche d'une prémutation de *FMR1* chez des personnes avec une présentation clinique évocatrice de FXTAS.

Les publications s'accordent sur la possibilité de proposer une recherche d'une prémutation de *FMR1* à un ou une patient(e) de plus de 45-50 ans (quatre recommandations), présentant :

- une ataxie cérébelleuse d'origine indéterminée et/ou un tremblement d'action d'origine indéterminée avec parkinsonisme, détérioration cognitive (quatre recommandations, l'arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*®) ;
- arguments supplémentaires : lésions caractéristiques des pédoncules cérébelleux moyens en imagerie (trois recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM), antécédents familiaux de mutation de *FMR1*, de FXS, d'infertilité ou de ménopause précoce (deux recommandations).

5.3.4. Chez les personnes apparentées asymptomatiques

Ont abordé cette question :

- six recommandations concernant le FXS (+ FXTAS et FXPOI) (7, 11-13, 20, 22) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (9) ;
- deux publications concernant l'IOP : le PNDS (14, 15) et une RBP (16).

Seule la RBP de l'ESHRE était gradée.

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les sept publications sur le FXS s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche d'une expansion anormale dans le gène *FMR1* chez les personnes asymptomatiques apparentées au cas index et en précisent les indications :

- si le cas index présente un allèle prémuté ou muté selon cinq publications (7, 11-13, 20) ;
- si le cas index présente un allèle intermédiaire : en raison du possible risque d'expansion vers une prémutation notamment entre 50 et 54 répétitions (cinq publications (7, 9, 12, 20, 22)) et pour déterminer la stabilité de l'allèle dans la famille (quatre publications (7, 11, 12, 20)).

Les deux publications sur l'IOP s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche d'une expansion anormale dans *FMR1* chez les apparentés asymptomatiques des femmes présentant une prémutation *FMR1* associée à une IOP (14-16) (recommandation gradée B selon l'ESHRE²³).

L'ANPGM précise que le diagnostic génétique ne peut être réalisé que chez les personnes asymptomatiques apparentées majeures (9)²⁴.

²³ 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.

²⁴ Il est rappelé que l'article L1131-5 du CSP précise que « 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 ».

Six des sept recommandations professionnelles sur le FXS et un arbre décisionnel de l'ANPGM ainsi que deux recommandations sur l'IOP ont abordé les indications de recherche d'une mutation par expansion de nucléotides de *FMR1* chez des personnes asymptomatiques apparentées au cas index.

Les publications s'accordent sur la possibilité de proposer cette recherche si le cas index présente :

- un allèle prémuté ou muté (quatre recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) ;
 - un allèle intermédiaire : en raison du possible risque d'expansion vers une prémutation notamment entre 50 et 54 répétitions (quatre recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) et pour déterminer la stabilité de l'allèle dans la famille (quatre recommandations).
- L'ANPGM précise que le diagnostic génétique ne peut être réalisé que chez les personnes asymptomatiques apparentées majeures.

5.3.5. Dans le cadre du diagnostic prénatal

Ont abordé cette question :

- six des sept recommandations professionnelles sur le FXS (le PNDS (8), cinq consensus d'experts (7, 11, 12, 20, 22)) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (9) ;
- la revue générale de *GeneReviews*® (10).

Recommandations professionnelles et arbre décisionnel de l'ANPGM

Les sept publications sur le FXS s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche d'une mutation par expansion de nucléotides de *FMR1* dans le cadre du diagnostic prénatal (7-9, 11, 12, 20, 22).

Le PNDS évoque la possibilité d'un diagnostic prénatal sans préciser ses indications.

Les indications retenues pour le diagnostic prénatal par les six autres publications sont variables (tableau 7) :

- en présence d'un allèle muté chez le parent si :
 - le père ou la mère est porteur d'un allèle de ce type (trois publications (7, 9, 12)). L'ANPGM (9) et l'EMQN (12) précisent que généralement, les rares cas rapportés d'hommes avec mutation complète ayant eu des enfants, ont eu des filles avec une prémutation. Cependant, le risque de transmission d'une mutation complète ne peut être écarté (notamment du fait du faible nombre de cas décrits (9) ou de la possibilité d'un mosaïcisme (12)) et un diagnostic prénatal peut être proposé par précaution ;
 - le parent (sans précision de genre) est porteur d'un allèle de ce type (deux publications (11, 22)) ;
 - la mère est porteuse de la mutation (une publication (20)) ;
- en présence d'un allèle prémuté chez le parent si :
 - la mère est porteuse d'une prémutation (trois publications (9, 12, 20)). L'ANPGM précise que le diagnostic prénatal n'est pas indiqué si c'est le père qui est porteur d'une prémutation (9) ;
 - le père ou la mère (une recommandation (7)) ou le parent (sans précision de genre) est porteur d'un allèle de ce type (deux publications (11, 22)) ;
- en présence d'un allèle intermédiaire chez le parent : seul l'ACMG évoque la possibilité de proposer un diagnostic prénatal si le père ou la mère est porteur d'un allèle de ce type (7).

L'ANPGM précise que le diagnostic prénatal peut être réalisé quel que soit le sexe du fœtus, masculin ou féminin (9). Mais la connaissance du sexe fœtal est indispensable à l'interprétation des données biologiques (9, 12). Selon l'EMQN, en présence d'une mutation complète chez le père, le diagnostic prénatal est proposé pour les seuls fœtus de sexe féminin (12).

Deux publications rappellent également que le diagnostic prénatal ne permet pas de prédire le degré d'atteinte cognitive et la sévérité des troubles associés chez la femme (9, 11).

Tableau 6. Indications retenues pour le diagnostic prénatal selon les publications analysées

	En cas d'allèle intermédiaire	En cas d'allèle prémuté	En cas d'allèle muté
<i>American College of Medical Genetics and Genomics, 2021, États-Unis (7)</i>	Père ou mère porteur de l'allèle intermédiaire	Père ou mère porteur de l'allèle prémuté	Père ou mère porteur de l'allèle muté
<i>Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), 2018, France (9)</i>	-	Mère porteuse de l'allèle prémuté	Père ou mère porteur de l'allèle muté
<i>The American College of Obstetricians and gynecologists, 2017, États-Unis (22)</i>	-	Parent porteur de l'allèle prémuté (sans précision sur le sexe)	Parent porteur de l'allèle muté (sans précision sur le sexe)
<i>Asociación Española de Genética Humana (AEGH) / Centro de Investigación Biomédica en Red - Enfermedades raras (Ciberer), 2014, Espagne (11)</i>	-	Parent porteur de l'allèle prémuté (sans précision sur le sexe)	Parent porteur de l'allèle muté (sans précision sur le sexe)
<i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN), 2015, Europe (12)</i>	-	Mère porteuse de l'allèle prémuté	Père ou mère porteur de l'allèle muté
<i>Association for Clinical Genetic Science (ACGS), 2014, Royaume-Uni (20)</i>	-	Mère porteuse de l'allèle prémuté	Mère porteuse de l'allèle muté

Revue générale issue de GeneReviews®

Le diagnostic prénatal peut être proposé dès lors qu'une expansion de FMR1 (sans précision sur le degré d'expansion) a été identifiée chez un membre de la famille. Il est rappelé que la découverte d'une mutation complète chez un fœtus de sexe féminin lors du diagnostic prénatal ne permet pas de prédire le degré d'atteinte cognitive et la sévérité des troubles associés chez la femme ; de même, la découverte d'une prémutation chez le fœtus ne permet pas de prédire la survenue d'un FXPOI ou un FXTAS (10).

Données de l'Agence de la Biomédecine (47)

En 2022, dans le cadre du diagnostic prénatal du FXS, 109 fœtus ont été étudiés, 36 étaient atteints.

Données de l'Assurance maladie (Biol'AM)²⁵

En 2022, quinze actes de biologie moléculaire prénatale pour « Retard mental lié à l'X fragile » (code 4051) ont été remboursés.

²⁵ Source : [CNAM, données du SNDS](#). Ces données concernent les actes réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif ; elles ne concernent pas les actes réalisés dans les établissements publics de santé ou dans les établissements de santé privés d'intérêt collectif que ce soit en hospitalisation ou en consultations externes.

Six des sept recommandations professionnelles sur le FXS, l'arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*® ont abordé les indications de recherche d'une mutation par expansion de nucléotides de *FMR1* dans le cadre du diagnostic prénatal.

D'après la littérature analysée, le diagnostic prénatal peut être proposé si :

- un des parents est porteur d'un allèle muté (quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM) ; si la mère est porteuse d'un allèle de ce type (une recommandation) ;
- la mère est porteuse d'un allèle d'un allèle prémuté (deux recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM) ; si un des parents est porteur d'un allèle prémuté (trois recommandations) ;
- le parent (sans précision de genre) est porteur d'un allèle intermédiaire (une recommandation) ;
- une expansion de *FMR1* (sans précision sur le degré d'expansion) a été identifié chez un membre de la famille (revue générale de *GeneReviews*®).

La connaissance du sexe fœtal est indispensable à l'interprétation des données biologiques (une recommandation et l'arbre décisionnel de l'ANPGM). Les publications divergent concernant l'indication du diagnostic prénatal en fonction du sexe du fœtus.

Il est précisé que le diagnostic prénatal ne permet pas de prédire le degré d'atteinte cognitive et la sévérité des troubles associés chez la femme (deux recommandations, l'arbre décisionnel de l'ANPGM et la revue générale de *GeneReviews*®) ; la découverte d'une prémutation chez le fœtus ne permet pas de prédire la survenue d'un FXPOI ou un FXTAS (revue générale de *GeneReviews*®).

5.3.6. Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire

Ont abordé cette question :

- quatre recommandations (non gradées) : le PNDS sur le FXS (8) et celui sur l'insuffisance ovarienne prématurée (14, 15), la RBP de l'ESHRE sur l'insuffisance ovarienne prématurée (16) ainsi que le consensus d'experts espagnol sur le FXS (11) ;
- la revue générale de *GeneReviews*® (10).

Recommandations professionnelles

Les quatre recommandations s'accordent sur la possibilité de proposer la recherche d'une mutation par expansion de nucléotides de *FMR1* dans le cadre du diagnostic préimplantatoire sans précision sur l'indication (8, 11, 14-16).

Revue générale issue de *GeneReviews*®

Le diagnostic préimplantatoire peut être proposé dès lors qu'une expansion de *FMR1* (sans précision sur le degré d'expansion) a été identifié chez un membre de la famille. À noter que le diagnostic préimplantatoire ne peut pas être utilisé pour déterminer si une prémutation s'est étendue dans l'intervalle des mutations complètes (10).

Données de l'Agence de la Biomédecine (48)

En 2021, 26 demandes de diagnostic préimplantatoire du FXS ont été acceptées.

Quatre recommandations professionnelles et la revue générale de *GeneReviews*® ont abordé les indications de recherche d'une mutation par expansion de nucléotides de *FMR1* dans le cadre du diagnostic préimplantatoire.

Les quatre recommandations s'accordent sur la possibilité d'un diagnostic préimplantatoire sans précision sur l'indication. Selon la revue générale de *GeneReviews*®, le diagnostic préimplantatoire peut être proposé dès lors qu'une expansion de *FMR1* (sans précision sur le degré d'expansion) a été identifié chez un membre de la famille. Mais il ne permet pas de déterminer si une prémutation s'est étendue dans l'intervalle des mutations complètes.

Tableau 7. Indications de recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* relevées dans les recommandations analysées – synthèse

	Clinique évocatrice de FXS	IOP	Clinique évocatrice de FXTAS	Apparenté asymptomatique	DPN	DPI
<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> , 2021, États-Unis (7)	Oui	-	-	Oui	Oui	-
Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, 2021, France (8)	Oui	Oui	Oui	-	Oui	-
Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, 2021, France (14)	-	Oui	-	Oui	-	Oui
<i>Ataxia UK</i> , Royaume-Uni, 2019 (24)	-	-	Oui	-	-	-
<i>Indian Academy of Pediatrics</i> , 2019, Inde (13)	Oui			Oui		
<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i> , 2017, États-Unis (22)	-	Oui	-	Oui	Oui	-
Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), 2016, France (44)	-	Oui	-	-	-	-
<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> , 2015, Europe (16)	-	Oui	-	Oui	-	Oui
<i>European Molecular Genetic Quality Network (EMQN)</i> , 2015, Europe (12)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-
<i>Asociación Española de Genética Humana (AEGH) / Centro de Investigación Biomédica en Red - Enfermedades raras (Ciberer)</i> , 2014, Espagne (11)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Association for Clinical Genetic Science (ACGS)</i> , 2014, Royaume-Uni (20)	Oui	-	-	Oui	Oui	-

	Clinique évocatrice de FXS	IOP	Clinique évocatrice de FXTAS	Apparenté asymptomatique	DPN	DPI
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS) / European Neurological Society (ENS), 2014, Europe (25)</i>	-	-	Oui	-	-	-
Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), 2009, France (9)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

DPI : diagnostic préimplantatoire ; DPN : diagnostic prénatal ; IOP : insuffisance ovarienne prématurée ; FXS : syndrome de l'X fragile ; FXTAS : syndrome de tremblement-ataxie associé à l'X fragile ; * ataxie cérébelleuse d'origine indéterminée et/ou un tremblement d'action d'origine indéterminée avec parkinsonisme, détérioration cognitive.

5.3.7. Position des experts consultés à titre individuel

Indications de l'acte en cas de présentation clinique évocatrice de FXS

Cette question a été principalement abordée lors de la 1^{ère} réunion du groupe d'experts. La place de l'acte de détection d'une expansion anormale dans *FMR1* par rapport à l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) a été abordée lors de la 2^{ème} réunion.

Les principaux points de discussion ont porté sur :

- le niveau de précision à apporter concernant la définition des indications : les experts s'accordent sur le fait que tout trouble du neurodéveloppement n'indique pas une recherche d'expansion dans *FMR1*, notamment si un autre diagnostic est fortement suspecté sur la présence d'autres atteintes cliniques. Néanmoins, tout TDI ou retard psychomoteur chez la fille ou le garçon doit conduire à proposer un test, de même qu'un trouble du spectre autistique. Les experts ont évoqué également l'indication du test chez des enfants présentant un trouble du neurodéveloppement « complexe » : il s'agit de troubles sévères, associés entre eux ou ayant une répercussion importante sur la qualité de vie de l'enfant ;
- d'autres signes d'orientation ont été également évoqués par un expert notamment un *flapping tremor* associé à un retard de langage. Néanmoins, comme d'autres signes cliniques, ce signe n'est pas spécifique du FXS ;
- la place de l'acte dans la stratégie diagnostique :
 - par rapport au séquençage haut débit :
 - à terme, le séquençage génomique *long read* permettra de détecter les différents types de mutations à l'origine d'un TDI, y compris les expansions anormales dans *FMR1* ; le *long read* permettra également de mesurer la taille de l'expansion et de déterminer la méthylation ; à ce jour, le séquençage *short read* avec Expansion Hunter permet de détecter les expansions anormales CGG mais il ne permet pas de mesurer leur taille et il est nécessaire de compléter l'analyse par une PCR ;
 - il est également rappelé l'enjeu majeur de conseil génétique dans le cas d'une expansion anormale dans *FMR1* et donc la nécessité d'obtenir rapidement un diagnostic, d'où l'intérêt de la PCR/TP-PCR *FMR1* (le délai de rendu des résultats pour le séquençage génomique est, à ce jour, de plusieurs mois). Donc, selon les experts, à ce jour, la détection de mutation par expansion de nucléotides au locus *FMR1* par PCR/TP-PCR est actuellement toujours indiquée en 1^{ère} intention ;

- par rapport à l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) : face à un trouble du développement intellectuel, les pratiques sont variables selon les équipes : selon deux experts, la recherche d'une expansion anormale dans *FMR1* par PCR est réalisée en 1^{ère} intention. Selon trois autres experts, la recherche d'une expansion anormale dans *FMR1* par PCR et d'une ACPA est prescrite conjointement en 1^{ère} intention.

Ces pratiques devraient évoluer dans les années à venir et la place de la PCR/RT-PCR *FMR1*, du séquençage haut débit et de l'ACPA redéfinies face à un trouble du développement intellectuel.

À l'issue de la discussion, la position des experts était la suivante :

La recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* peut être proposée pour poser 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'IOP ou de maladie neurodégénérative survenant après 50 ans est un argument supplémentaire. Leur absence ne contre-indique pas le test génétique.

À ce jour, cette recherche est à réaliser en première intention.

Indications de l'acte en cas d'insuffisance ovarienne prématurée confirmée sur la clinique (troubles du cycle avant l'âge de 40 ans) et la biologie (FSH supérieure à 25 UI/L) (en effet le bilan étiologique n'est réalisé qu'après la confirmation biologique).

Cette question a été abordée lors de la 1^{ère} réunion du groupe d'experts.

Les principaux points de discussion ont porté sur :

- la place de la recherche d'expansion anormale du gène *FMR1* dans la stratégie diagnostique : cette recherche est en général réalisée en même temps que le caryotype, après avoir éliminé par l'interrogatoire une cause iatrogène ;
- la relation entre altération de la réserve ovarienne et prémutation *FMR1* : il est rappelé que la diminution de la réserve ovarienne est une cause fréquente d'infertilité (10 à 30 % des couples infertiles, selon l'âge de la femme) mais pour laquelle il n'y a pas de définition consensuelle (cycles menstruels présents, FSH légèrement élevée, comptage folliculaire antral diminué, hormone anti-müllérienne basse). Les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne la relation entre altération de la réserve ovarienne et prémutation *FMR1* ; il est important de prendre en compte le contexte familial.

À l'issue de la discussion, la position des experts était la suivante :

La recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* peut être proposée pour confirmer ou exclure le diagnostic de FXPOI chez une femme adulte de moins de 40 ans présentant une IOP confirmée sur la clinique et la biologie 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 mais leur absence ne contre-indique pas une recherche de prémutation dans *FMR1*.

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

À ce jour, il n'y a pas de consensus dans la littérature sur la relation entre diminution de la réserve ovarienne et prémutation *FMR1* (données de la littérature contradictoires). Le groupe estime cependant qu'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.

Indication de l'acte en cas de présentation clinique évocatrice de FXTAS

Cette question a été abordée lors de la 1^{ère} réunion du groupe d'experts.

La position des experts était la suivante :

La recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans le gène *FMR1* chez un patient symptomatique peut être proposée 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*, mais leur absence ne contre-indique pas cette recherche chez un patient présentant des symptômes compatibles avec un FXTAS.

Indications de l'acte chez des personnes majeures asymptomatiques apparentées

Cette question a été abordée lors des deux réunions du groupe d'experts.

Lors de la 1^{ère} réunion, les principaux points de discussion ont porté sur :

- le rappel du contexte réglementaire : chez les personnes asymptomatiques, la prescription du test génétique doit être réalisée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, par un médecin²⁶ 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) ;
- l'importance de prendre en compte dans l'appréciation du risque pour les apparentés asymptomatiques 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

²⁶ Ou par le conseiller en génétique sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci ci ([article R1132-5 du CSP](#)).

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) ;

- le cas particulier de la recherche chez les apparentés majeurs asymptomatiques avec antécédent familial pouvant évoquer une maladie liée à *FMR1*, si le diagnostic moléculaire n'a pas été possible chez le cas index (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 test²⁷) : les avis des experts étaient partagés ; ils ont souligné l'appréciation difficile de la balance bénéfices/risques de cette recherche : les avantages possibles dans ce cas sont de prévenir une femme du risque éventuel pour sa descendance, d'accéder au diagnostic prénatal ou préimplantatoire ou même de faire un diagnostic de FXS compte tenu de l'expressivité variable de la maladie ; les limites sont liées au fait que l'absence d'allèle pathologique n'exclut pas la possibilité de survenue d'un TDI lié à une autre cause qu'une mutation par expansion dans *FMR1*.

Après la réunion, un expert, qui n'avait pas pu participer aux discussions menées en 2^{ème} partie de journée, a mentionné que la recherche d'une expansion anormale dans *FMR1* dans cette situation pouvait être indiquée en cas d'enjeu de conseil génétique, la discussion de cette indication relevant d'une consultation de génétique spécialisée.

Les discussions sur cette question ont été complétées lors de la 2^{ème} réunion du groupe d'experts concernant la recherche d'une expansion anormale dans *FMR1* chez les apparentés majeurs asymptomatiques avec antécédent familial pouvant évoquer une maladie liée à *FMR1*, sans que le diagnostic moléculaire n'ait pu être obtenu chez le cas index :

- les experts présents ont estimé que cet examen pouvait se discuter, après s'être assuré que tous les moyens avaient été mis en œuvre pour obtenir le diagnostic moléculaire chez le cas index, chez une femme majeure asymptomatique avec antécédent familial pouvant évoquer une maladie liée à *FMR1*, notamment si l'obtention du résultat de cet examen est urgente du fait par exemple d'une grossesse ou d'une procédure d'assistance médicale à la procréation (AMP) en cours. 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/AMP). Il est nécessaire de bien expliquer préalablement à la femme qu'un résultat négatif ne permettra pas d'exclure la possibilité de survenue d'un TDI lié à une autre cause qu'une mutation par expansion dans *FMR1* dans sa descendance ;
- ils ont jugé que la balance bénéfice/risque de l'examen n'était pas favorable chez un homme asymptomatique apparenté (diagnostic présymptomatique), en l'absence de diagnostic moléculaire chez le cas index, compte-tenu de la rareté du FXTAS par rapport aux autres causes d'ataxie et de sa survenue tardive avec pénétrance incomplète.

Après la première réunion du groupe, un expert a évoqué la question de la recherche de la prémutation chez les femmes donneuses d'ovocytes afin d'éviter la transmission d'un FXS à la femme ou au couple

²⁷ Il est rappelé l'article L1131-1 du CSP : « 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 ».

qui va bénéficier de ce don d'ovocytes. Néanmoins, cette question importante n'a pas été prévue lors du cadrage et n'est donc pas incluse dans le cadre de cette évaluation (voir chapitre perspectives).

Indications de l'acte chez des personnes mineures asymptomatiques apparentées

Cette question a été abordée lors des deux réunions du groupe d'experts.

Lors de la 1^{ère} réunion, les principaux points de discussion ont porté sur :

- le rappel de la réglementation : dans le cas particulier d'un mineur asymptomatique, 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) ;
- l'intérêt de la recherche chez les adolescentes mineures asymptomatiques à risque a été discuté en raison des possibilités de préservation ovocytaire ; un expert a exprimé sa réserve sur cette indication du fait des risques psychologiques de ce diagnostic dans cette période fragile ;
- dans les autres cas, les avis des experts étaient partagés compte-tenu de l'appréciation difficile de la balance bénéfices/risques et notamment l'absence de traitement curatif ou préventif ;
 - avantages : lever de l'incertitude chez les parents, inclusion dans les futurs essais thérapeutiques ;
 - inconvénients : difficultés du diagnostic dans une période aussi fragile que l'adolescence, recueil du consentement de l'enfant pas toujours possible, droit de savoir ou de ne pas savoir, pas de traitement préventif ou curatif immédiat et à ce jour.

Après la réunion, un expert qui n'a pas pu participer aux discussions menées en 2^{ème} partie de journée a mentionné que chez le mineur apparenté, on se trouvait face à deux situations particulières :

- les adolescentes mineures asymptomatiques à risque de prémutation ou mutation complète en raison d'antécédents familiaux : il peut y avoir dans ce cas un intérêt en raison des possibilités de préservation ovocytaire ; il a néanmoins été mentionné les risques psychologiques dans cette période de grande fragilité. Cette indication est à évaluer en consultation de génétique avec un temps dédié pour l'adolescente seule, couplé à une consultation avec un psychologue au fait de ces problématiques ;
- l'enfant très jeune chez qui un diagnostic vient d'être fait chez un aîné : l'angoisse des parents est alors majeure. Il est nécessaire de prendre le temps de l'accompagnement pour que le test ne soit pas seulement une question de réassurance. Il est également important de prévoir une consultation avec un généticien et psychologue (voire pédopsychiatre) au fait de ces problématiques.

Les discussions sur cette question ont été complétées lors de la 2^{ème} réunion du groupe d'experts :

- indication chez les adolescentes mineures asymptomatiques à risque en raison des possibilités de préservation des ovocytes :
 - outre les risques psychologiques de ce diagnostic dans cette période fragile déjà évoqués lors de la 1^{ère} réunion, un expert a exprimé sa réserve en raison de l'installation progressive de l'insuffisance ovarienne, de sa rareté pendant l'adolescence, des possibilités de suivre la fonction ovarienne biologiquement et échographiquement et de la lourdeur du protocole de recueil des ovocytes ;
 - néanmoins, d'autres experts du groupe ont précisé que :

- l'insuffisance ovarienne pouvait apparaître précocement²⁸⁻²⁹ et impliquait donc de prélever suffisamment tôt les ovocytes ;
- les taux d'AMH étaient difficiles à interpréter chez l'adolescente, faute de norme existante ;
- les taux de FSH et AMH étaient ininterprétables chez des adolescentes prenant une contraception oestro-progestative ou progestative ;
- 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 ;
- indication dans les autres cas :
 - les experts s'accordaient sur le fait que l'examen ne présente pas un intérêt préventif ou curatif immédiat pour le mineur ou sa famille à ce jour (art. R1131-5 du CSP). Certains experts ont estimé qu'il était donc nécessaire d'attendre la majorité de l'enfant avant de lui proposer l'examen génétique ; pour d'autres, dans de rares cas, si l'angoisse des parents est très importante, l'indication de l'examen peut être discutée avec le mineur, ses parents et une équipe pluridisciplinaire spécialisée (psychologue, généticien, neuropédiatre...). Il a été souligné l'importance que les enfants asymptomatiques à risque soient suivis par des professionnels spécialisés dans la prise en charge des troubles du neurodéveloppement ;
 - au final, les experts présents ont estimé que le test n'était pas indiqué chez le mineur asymptomatique, du fait de l'absence de traitement préventif ou curatif. Néanmoins, il est rappelé l'importance que les enfants 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 des signes qui pourraient nécessiter d'évaluer l'indication d'un examen génétique ainsi que de proposer une orientation (y compris scolaire ou professionnelle) et une prise en charge adaptée.

Indications de l'acte dans le cadre du diagnostic prénatal

Cette question a été abordée lors de la 1^{ère} réunion du groupe d'experts et a été complétée par des échanges menés après les réunions.

Lors de la 1^{ère} réunion, les principaux points de discussion ont porté sur :

- l'absence d'indication le plus souvent du diagnostic prénatal si l'allèle prémuté est porté par le père (pas de risque d'expansion vers une mutation complète lors de la transmission) ou si un parent est porteur d'un allèle intermédiaire (car celui-ci ne risque pas de s'étendre à une mutation complète en une génération) (45, 46) ;
- la mention ou non de la prémutation dans le compte-rendu : à discuter en amont avec les parents et le biologiste ;
- la quasi-certitude d'une atteinte intellectuelle chez un fœtus masculin présentant une mutation complète, mais l'impossibilité d'en prédire la sévérité ;

²⁸ Étude de Hipp *et al.* (49) : d'après cette étude rétrospective américaine ayant inclus 79 patientes adultes (?) avec prémutation *FMR1* (sélection non consécutive), l'âge médian de survenue de l'insuffisance ovarienne était de 33 ans, 3/79 patientes ont déclaré avoir eu une IOP (aménorrhée secondaire depuis au moins 4 mois et taux de FSH élevé) entre 18 et 20 ans, une patiente entre 21 et 25 ans.

²⁹ Étude de Le Poulennec *et al.* (50) : d'après cette étude rétrospective multicentrique française ayant inclus 63 patientes de 18 à 40 ans avec prémutation *FMR1* (sélection non consécutive), la stimulation ovarienne n'a pas permis d'obtenir d'ovocyte chez une patiente de 19 ans (trois cycles de stimulation) et seulement trois ovocytes ont été obtenus chez une patiente de 22 ans (un cycle de stimulation). Dans ces deux cas, d'après une experte, une stimulation plus précoce aurait probablement permis une congélation ovocytaire.

- l'impossibilité de prédire le phénotype des filles présentant une mutation complète (50 % n'auront pas de symptômes), ce qui nécessite une réflexion préalable avec les parents quant à l'intérêt d'un diagnostic prénatal si le fœtus est de sexe féminin ;
- le cas particulier du diagnostic prénatal si le père est porteur d'un allèle avec une mutation complète : les experts ont souligné la rareté de ces situations (pas de demande de ce type dans leur expérience). D'après les quelques cas publiés, il semble que les hommes porteurs d'un allèle avec mutation complète aient transmis à leur fille une prémutation et non pas une mutation complète. Néanmoins, les experts s'accordent sur le fait que les données de la littérature sont trop ténues pour exclure formellement un risque de transmission d'une mutation complète d'un père à sa fille.

À l'issue de la 1^{ère} réunion, les experts ont estimé que la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* peut être proposée dans le cadre du diagnostic prénatal, 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.

Concernant la transmission paternelle, après les réunions de travail, les experts ont transmis deux publications faisant état de deux cas exceptionnels de jeunes filles présentant des symptômes de FXS, porteuses d'une mosaïque prémutation/mutation complète non méthylée, transmise a priori par des pères porteurs de prémutation pour l'un (45), d'une mosaïque prémutation et mutation complète pour l'autre (46) avec probable expansion post-zygotique chez la jeune fille. Néanmoins, les recommandations les plus récentes (7, 8) s'accordent sur le fait que si l'allèle prémuté est transmis par un homme, il n'a pas de risque d'avoir un enfant atteint car il n'y a généralement pas d'expansion au cours de la méiose (voir chapitre 5.2.3).

Au final, la question de l'indication ou non du diagnostic prénatal en cas de prémutation chez le père n'a pas été tranchée.

Indications de l'acte dans le cadre du diagnostic préimplantatoire

Cette question a été abordée lors de la 1^{ère} réunion du groupe d'experts.

Les principaux points de discussion ont porté sur :

- l'absence de demande de diagnostic d'exclusion : d'après les experts, les femmes en âge de procréer souhaitent en général connaître leur statut vis-à-vis du gène *FMR1* ;
- l'impossibilité de différencier par le diagnostic préimplantatoire les embryons porteurs de pré-mutations de ceux porteurs de mutations complètes (le diagnostic est indirect ou semi-direct³⁰) ; au final, seuls les embryons avec des allèles normaux sont implantés. Ainsi, si la mère a un allèle avec prémutation, l'indication est généralement discutée au cas par cas notamment selon la taille de l'allèle avec prémutation et le risque associé de passage à une extension complète.

À l'issue de la discussion, la position des experts était la suivante :

La recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* peut être proposée dans le cadre du diagnostic préimplantatoire 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.

5.4. Quelle est l'utilité clinique de l'acte ?

5.4.1. Chez les personnes avec une présentation clinique de FXS

Trois recommandations professionnelles (non gradées) ont abordé cette question (8, 13, 20).

La détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable du FXS permet de :

- confirmer le diagnostic, réduire l'errance diagnostique et limiter les tests/investigations diagnostiques inutiles (trois recommandations (8, 13, 20)). Or, d'après le PNDS, le retard diagnostic est parfois encore important en France, notamment chez les filles (8) ;
- mieux faire comprendre aux parents le trouble et la façon dont il affecte le développement et le comportement de l'enfant (13) ; chez les filles atteintes, poser le diagnostic d'X fragile leur permet de comprendre la part de vulnérabilité biologique responsable de leurs troubles d'apprentissage et d'adaptation sociale, ce qui a souvent un effet déculpabilisant (8) ;
- proposer une prise en charge spécifique et appropriée (voir chapitre 4.3), aux plans médical (8, 13), pédagogique et éducatif (8, 13), afin de maximiser le potentiel de l'enfant (13), médico-social (8), psychologique (8, 13) ;
- proposer un conseil génétique pour le patient et sa famille (8, 13, 20) ;
- proposer un accompagnement par les associations de patients (8, 13).

Il est par ailleurs rappelé que les inconvénients possibles du diagnostic génétique sont liés à l'annonce d'une maladie grave et 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 ces examens (1).

³⁰ Amplification des allèles normaux des parents.

Trois recommandations professionnelles ont abordé l'utilité clinique de la détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable du FXS chez des patients avec une présentation clinique évocatrice de FXS. D'après la littérature analysée, cette détection permet de :

- confirmer le diagnostic, réduire l'errance diagnostique et limiter les tests/investigations diagnostiques inutiles (trois recommandations) ;
- mieux faire comprendre aux parents et aux patients atteints le trouble et la façon dont il affecte le développement et le comportement du patient (deux recommandations) ;
- proposer une prise en charge spécifique et appropriée aux plans médical, pédagogique et éducatif, médico-social et psychologique (deux recommandations) ;
- proposer un conseil génétique pour le patient et sa famille (trois recommandations) ;
- proposer un accompagnement par les associations de patients (deux recommandations).

Les inconvénients possibles du diagnostic génétique sont liés à l'annonce d'une maladie grave et invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques.

5.4.2. Chez les personnes présentant une insuffisance ovarienne prématurée ou avec une présentation clinique évocatrice de FXTAS

Chez des personnes avec une IOP, le PNDS sur le FXS (8) et le PNDS sur l'IOP (14, 15) ont abordé spécifiquement cette question. Ils précisent que l'identification de la cause génétique des IOP et donc d'une potentielle prémutation dans *FMR1* peut être bénéfique pour :

- les patientes atteintes : meilleure connaissance du pronostic et du potentiel de fertilité (8, 14, 15) ;
- leurs familles : proposition de détection de la prémutation/mutation dans et le cas échéant d'une autoconservation d'ovocytes chez les membres de la famille encore non atteints d'IOP (14, 15).

Chez les personnes avec une présentation clinique évocatrice de FXTAS, le PNDS sur le FXS (8) et un consensus d'expert (11) ont abordé spécifiquement cette question : la détection d'une prémutation dans *FMR1* est un prérequis indispensable pour retenir le diagnostic de FXTAS ; le diagnostic de FXTAS repose en outre sur des critères cliniques et neuroradiologiques (8, 11) (voir chapitre 4.1.3). Le diagnostic de FXTAS chez un patient présentant une ataxie permet de mettre en place une surveillance et une prise en charge appropriées pour préserver au maximum les capacités fonctionnelles du patient et son autonomie (voir chapitre 4.3) (8).

La revue systématique de Wheeler *et al.* (voir chapitre 5.2.2) a évalué l'impact sur l'entourage de la découverte d'une prémutation *FMR1* chez une personne (symptômes non renseignés). Cette revue a relevé les éléments suivants (31) :

- la détection de la prémutation chez des personnes leur permet :
 - de mieux planifier leurs projets d'enfants ;
 - s'ils ont déjà des enfants, d'informer ceux-ci de la transmission de la prémutation et de les aider à s'adapter à ce statut ;
 - d'informer leurs ascendants d'un risque de développement d'un FXTAS ;
- la détection de la prémutation chez des femmes à risque (trois études) est à l'origine d'émotions négatives initialement en lien avec le risque de transmission aux futurs enfants.

Chez des patientes présentant une IOP, la détection de la prémutation *FMR1* permet à celles-ci de mieux connaître leur pronostic et leur potentiel de fertilité (deux PNDS) et de proposer aux membres de la famille une détection de la prémutation/mutation *FMR1* et, le cas échéant, une autoconservation d'ovocytes chez les membres non encore atteints d'IOP (un PNDS).

Chez des patients avec une présentation clinique évocatrice de FXTAS, la détection de la prémutation *FMR1* est un prérequis indispensable pour le diagnostic de FXTAS qui est établi sur des critères cliniques et neuroradiologiques. Le diagnostic génétique de FXTAS chez un patient présentant une ataxie permet de mettre en place une surveillance et une prise en charge appropriées pour préserver au maximum les capacités fonctionnelles du patient et son autonomie.

D'après une revue systématique, la détection d'une prémutation *FMR1* chez des personnes (symptômes non renseignés) leur permet de mieux planifier leurs projets d'enfants, s'ils ont déjà des enfants, d'informer ceux-ci de la transmission de la prémutation et de les aider à s'adapter à ce statut et d'informer leurs ascendants d'un risque de développement d'un FXTAS. Cette détection peut être à l'origine d'émotions « négatives » chez la personne en lien avec le risque de transmission aux futurs enfants.

5.4.3. Chez les personnes apparentées asymptomatiques

Seuls le PNDS sur l'IOP (14, 15) et l'arbre décisionnel de l'ANPGM (9) ont abordé spécifiquement cette question et ce dans le contexte de l'IOP. La découverte d'une prémutation chez une femme asymptomatique apparentée à une personne présentant une expansion anormale dans *FMR1* permet de l'informer sur le risque de FXPOI, de lui proposer de réaliser un bilan de la fonction ovarienne et si besoin une cryoconservation des ovocytes avant l'apparition de l'insuffisance ovarienne (9, 14, 15).

Les analyses réalisées dans les chapitres 5.2.2 et 5.2.3 ont mis en évidence l'utilité clinique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans *FMR1* pour évaluer le risque de survenue d'un FXTAS ou d'un FXPOI et déterminer le risque de transmettre une prémutation ou une mutation complète de *FMR1* à leur descendance. Cela permet ensuite de :

- proposer à la personne :
 - un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques et complications de la maladie ;
 - un conseil génétique pour lui-même et sa famille ;
 - le soutien des associations de patients ;
- mieux planifier son projet de vie (professionnel, familial, financier, procréation, etc.) (1).

Les inconvénients sont liés à l'annonce d'une maladie potentiellement invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques (1).

Selon le PNDS sur l'IOP et un arbre décisionnel de l'ANPGM, la découverte d'une prémutation chez une femme asymptomatique apparentée à une personne présentant une expansion anormale dans *FMR1* permet de l'informer sur le risque de FXPOI, de lui proposer de réaliser un bilan de la fonction ovarienne et si besoin une cryoconservation des ovocytes avant l'apparition de l'insuffisance ovarienne.

Les analyses réalisées dans les chapitres 5.2.2 et 5.2.3 ont mis en évidence l'utilité clinique de la détection de mutation par expansion de nucléotides dans *FMR1* pour évaluer le risque de survenue d'un FXTAS ou d'un FXPOI et déterminer le risque de transmettre une

expansion anormale de *FMR1* à leur descendance. Cela permet de proposer à la personne un accompagnement (y compris psychologique), une surveillance, une détection et une prise en charge précoce des manifestations cliniques et complications de la maladie, un conseil génétique pour lui-même et sa famille et le soutien des associations de patients ; cela permet également à la personne de mieux planifier son projet de vie (professionnel, familial, financier, procréation, etc.). Les inconvénients sont liés à l'annonce d'une maladie potentiellement invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme) et aux limites propres aux méthodes diagnostiques.

5.4.4. Dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire

Aucune publication n'a abordé spécifiquement l'utilité clinique de la détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable du FXS dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Néanmoins, les publications analysées concernant la prise en charge et les conditions de réalisation mettent en exergue les points suivants :

- 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) ;
- les principaux inconvénients de ces diagnostics sont liés à (voir précédents rapports sur la détection de mutations par expansion de nucléotides (1) et chapitre sur les conditions de réalisation) :
 - pour le diagnostic prénatal :
 - la 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 %) (1) ;
 - les limites des méthodes diagnostiques, notamment sur prélèvement de villosités chorales (difficulté de détermination du statut de méthylation (7, 9, 11, 12, 22), mosaïcisme tissulaire (7, 9, 12)) ;
 - pour le diagnostic préimplantatoire :
 - la nécessité d'une fécondation *in vitro* qui peut ne pas être réalisable chez les femmes atteintes de FXPOI du fait du nombre limité d'ovocytes recrutables lors de la stimulation (10, 11, 14, 15) ;
 - les limites des méthodes diagnostiques : analyse indirecte essentiellement ; le diagnostic préimplantatoire ne peut pas être utilisé pour déterminer si une prémutation s'est étendue dans l'intervalle des mutations complètes (10).

Aucune publication n'a abordé spécifiquement l'utilité clinique de la détection de la mutation par expansion de nucléotides responsable du FXS dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire. D'après les publications analysées concernant la prise en charge et les conditions de réalisation :

- cette détection 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 ;
- 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 préimplantatoire : la nécessité d'une fécondation *in vitro* qui peut être difficile chez les femmes atteintes de FXPOI ; aux limites des méthodes diagnostiques (analyse indirecte essentiellement, pas de possibilité de déterminer si une prémutation s'est étendue jusqu'à l'intervalle des mutations complètes).

5.4.5. Position des experts consultés à titre individuel

La question de l'utilité clinique de l'acte a été abordée lors de la 1^{ère} réunion du groupe d'experts.

Les experts étaient globalement en accord avec l'analyse de la littérature et en ont fait ressortir les points suivants :

Les maladies associées à une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* sont invalidantes, sans traitement efficace permettant d'en guérir³¹. 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 ou préimplantatoire ;
- chez des patients présentant des symptômes/signes évocateurs de FXTAS, la détection de la prémutation *FMR1* permet de confirmer le diagnostic, de mettre en place 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.

Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de prévenir le FXPOI ou FXTAS. Néanmoins, chez des personnes asymptomatiques apparentées, la recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* permet de :

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

³¹ Il n'y a pas actuellement en France d'essai de thérapie génique en cours concernant le FXS. Des essais menés il y a une dizaine d'années n'ont pas abouti à des résultats probants selon les critères étudiés.

- proposer le soutien des associations de patients.

Chez les personnes symptomatiques ou asymptomatiques, les conséquences négatives possibles du diagnostic sont liées à l'annonce d'une maladie invalidante (impact négatif possible aux plans psychologique, social, économique, nécessité d'un suivi à long terme), aux limites propres aux méthodes diagnostiques.

La recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut permettre à un couple à risque d'éviter d'avoir un enfant atteint de FXS, maladie grave et sans traitement efficace permettant d'en guérir. Les principaux inconvénients de ces diagnostics sont liés à :

- pour le diagnostic prénatal : la 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 préimplantatoire : la 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).

6. Conditions de réalisation de l'acte

La recherche de mutation par expansion de nucléotides étant :

- d'une part, un examen de génétique constitutionnelle, elle 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) et le code civil (art. 16-10). Un rappel sur certains éléments de ces textes figure en annexe 6 ;
- d'autre part un examen de biologie médicale, elle est soumise à l'accréditation des laboratoires de biologie médicale (voir en annexe 6).

Dans le volet 1 de l'évaluation sur la détection de mutations par expansion de nucléotides, il est précisé que compte tenu des enjeux liés au résultat de ces examens, il apparaît essentiel de bien préciser les conditions dans lesquelles ils doivent être prescrits et réalisés. Il est notamment recommandé que ces examens soient réalisés 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 (1).

6.1. Diagnostic postnatal

6.1.1. Rappel des préconisations formulées dans les volets 1 et 2 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides

Ces préconisations sont aussi valables pour ce volet 3.

Pour rappel : les conditions de prescription, d'information et de recueil du consentement doivent prendre en compte la réglementation prévue par le CSP (articles L1131-1 et R1131-1 et suivants) et le code civil (art. 16-10)³² (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 médecin³³ 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).

³² 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.

³³ Ou par le conseiller en génétique sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci ci ([article R1132-5 du CSP](#)).

Il a été 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 (51), 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 » (51)³⁴ ;
- 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.

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.

Le compte-rendu devrait comporter :

- la question posée (diagnostic de confirmation chez une personne symptomatique, diagnostic chez une personne asymptomatique, diagnostic prénatal/préimplantatoire) ;
- 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 de répétitions nucléotidiques pour chacun des deux allèles avec l'incertitude de la mesure ;
 - les intervalles de référence du nombre de répétitions nucléotidiques correspondant aux différents types d'allèles ;
 - l'interprétation du nombre de répétitions nucléotidiques pour chaque allèle (confirmation du diagnostic, risque de survenue de la maladie, risque de transmission de la maladie) 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 et la réalisation d'autres tests 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.

L'annonce du diagnostic doit être faite, au cours d'une consultation dédiée avec la personne concernée, par le médecin qui a prescrit 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 ;

³⁴ 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 (51).

- 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 ;
 - d'un soutien psychologique ;
- l'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

6.1.2. Préconisations spécifiques au volet 3

Ont apporté des informations complémentaires concernant la réalisation de l'acte pour la recherche de mutation par expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* :

- six recommandations professionnelles (7, 11-13, 20, 22) et un arbre décisionnel de l'ANPGM (9). Aucune recommandation n'était gradée ;
- une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*® (10).

6.1.2.1. Préconisations générales

Selon trois publications, le recours à plusieurs méthodes est recommandé pour assurer un génotypage de tous les allèles possibles (normal, zone intermédiaire, prémutation, mutation +/- mosaïque cellulaire) et caractériser tous les aspects de la mutation dans *FMR1* (y compris la méthylation) (7, 9, 12). Chaque méthode a des avantages et des limites spécifiques qui doivent apparaître clairement dans le compte-rendu adressé au clinicien (9).

Les méthodes évoquées pour détecter les expansions anormales de *FMR1* et déterminer leur taille sont variables selon les publications :

- PCR fluorescente standard avec analyse de la taille des fragments par électrophorèse capillaire (sept publications (7, 9, 11-13, 20, 22)) ;
- PCR *long range* (cinq publications (7, 9, 11, 12, 20)) ;
- TP-PCR (cinq publications (7, 9, 11, 12, 20)) ;
- *Southern-blot* (sept publications (7, 9, 11-13, 20, 22)).

Il existe par ailleurs plusieurs méthodes d'analyse de la méthylation :

- PCR : PCR méthyl sensible (7, 9, 12) ;
- *Southern-blot* avec analyse de la méthylation (11-13, 20).

Plusieurs kits commerciaux de PCR, PCR *long range* et/ou TP-PCR et d'analyse de la méthylation sont proposés.

Le recours à un diagnostic indirect (marqueurs microsatellites) pour le diagnostic postnatal est évoqué par deux recommandations (11, 12, 20).

Selon deux recommandations internationales et l'ANPGM, le recours à plusieurs méthodes est recommandé pour assurer un génotypage de tous les allèles possibles (normal, zone intermédiaire, prémutation, mutation +/- mosaïque cellulaire) et caractériser tous les aspects de la mutation dans *FMR1* (y compris la méthylation). Chaque méthode a des avantages et des limites spécifiques.

D'après la littérature analysée, les principales méthodes évoquées pour détecter les expansions anormales de *FMR1* et déterminer leur taille sont : PCR fluorescente standard avec

analyse de fragments par électrophorèse capillaire (six recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM), PCR *long range* (quatre recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM), TP-PCR (quatre recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM), *Southern-blot* (six recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM). Il existe par ailleurs plusieurs méthodes d'analyse de la méthylation dont PCR méthyl sensible (deux recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM), *Southern-blot* avec analyse de la méthylation (quatre recommandations).

Plusieurs kits commerciaux de PCR, PCR *long range* et/ou TP-PCR et d'analyse de la méthylation sont proposés.

6.1.2.2. Avantages et inconvénients/limites des différentes méthodes diagnostiques

Les avantages et limites des différentes méthodes ont été renseignées dans quatre recommandations (non gradées) (7, 11, 12, 20), un arbre décisionnel de l'ANPGM (9) et une revue générale issue de la base de données *GeneReviews*® (10).

PCR fluorescente standard

Ses principaux avantages sont d'être plus rapide et facile à utiliser que le *Southern-blot* (12) et d'utiliser de petites quantités d'ADN (11). Elle peut détecter des allèles jusqu'à environ 100 (9) à 120 CGG (20).

Ses principales limites sont :

- l'absence de détection des grandes prémutations ou des mutations complètes (11, 20) ;
- la difficile amplification des régions riches en GC nécessitant des conditions particulières (7, 12) ;
- chez les hommes, l'absence de produit PCR peut indiquer la présence d'un allèle étendu, pathologique et non amplifiable (11, 12) ;
- l'amplification peut favoriser l'allèle le plus petit (pas d'amplification de l'allèle étendu) dans tout échantillon présentant plusieurs types d'allèles :
 - chez les femmes, les homozygotes (20-30 %) ne sont pas distinguées des porteuses d'un allèle étendu non amplifiable (situation d'homozygotie apparente) (7, 11, 20) ;
 - les patients qui ont des mosaïques prémutations/mutations complètes (environ 20 % des cas) peuvent sembler n'avoir que des prémutations (7) ;
 - les patients qui ont des mosaïques allèles normaux/mutations complètes (très rares, environ 1 % des patients porteurs d'une mutation complète) peuvent sembler n'avoir que des allèles normaux en PCR fluorescente standard (9, 12, 20) ;
- le risque d'autres faux négatifs liés à :
 - la présence d'une duplication en tandem de 49 pb adjacente à la répétition dans le gène *FMR1*, décrite dans la population finlandaise (9, 12, 20). L'ANPGM conseille d'effectuer un contrôle par une méthode indépendante pour les femmes porteuses de deux allèles qui diffèrent de seize répétitions environ (9) ;
 - la présence de délétions dans les séquences flanquantes (7, 12) ; l'EMQN a suggéré d'utiliser une approche combinant la 5' et la 3' TP-PCR (12) ;
- les précautions à prendre pour les allèles inférieurs à 15 répétitions CGG. Très rares, ils peuvent parfois correspondre à une délétion et nécessitent de réaliser une PCR, un *Southern-blot* (ou une technique équivalente) et un séquençage de la région (9).

Triplet repeat-primed PCR (TP-PCR)

Ses principaux avantages sont de :

- détecter les prémutations et les mutations complètes (11, 20) ;
- déterminer avec précision la taille des allèles jusqu'à environ 200 répétitions CGG (7) ;
- fournir également des informations sur les interruptions AGG (7, 10, 11, 20) ;
- résoudre les problèmes liés aux femmes homozygotes apparentes (7) ;
- détecter les hommes mosaïques (mosaïques détectées jusqu'à ~10 %) (7).

Ses inconvénients n'étaient pas renseignés dans les documents analysés.

Long Range PCR

Ses principaux avantages sont de pouvoir détecter les allèles normaux, de prémutation et de mutation complète, et de donner une estimation de leur taille (10, 20). Ses inconvénients n'étaient pas renseignés dans les documents analysés.

PCR méthyl-sensible

Selon l'ACMG, cette méthode permet de déterminer l'état de la méthylation ainsi que la taille de l'allèle *FMR1* jusqu'à 250 répétitions (7).

L'EMQN précise que l'analyse de la méthylation peut s'avérer délicate chez une femme porteuse d'une mutation complète, en raison de la présence d'un chromosome X normal inactif méthylé (12).

Southern-blot avec ou sans étude de méthylation

Ses principaux avantages sont de :

- pouvoir identifier toutes les tailles d'allèles (10-13, 20) ainsi que les mosaïques (7, 11, 12) ;
- déterminer l'état de méthylation, lorsqu'il est associé à un enzyme sensible à la méthylation (10-13, 20) ;
- aider à distinguer les prémutations des mutations complètes pour les rares allèles qui se situent près de la limite (autour de 200 répétitions) (7, 20) ;
- déterminer le ratio d'inactivation de l'X chez la femme (10).

Ses principaux inconvénients sont :

- être une méthode laborieuse (11, 20), nécessitant beaucoup plus d'ADN que les méthodes basées sur la PCR (11, 20) ;
- ne pas permettre de déterminer précisément la taille des allèles (11, 12, 20).

Quatre recommandations, l'ANPGM et une revue générale de *GeneReviews*® ont abordé les avantages et limites des différentes méthodes diagnostiques :

- PCR fluorescente standard : rapide et facile à utiliser, elle peut détecter des allèles jusqu'à environ 100-120 CGG (une recommandation et un arbre décisionnel de l'ANPGM). Ses principales limites sont l'absence de détection des grandes prémutations ou des mutations complètes (deux recommandations), une amplification qui peut favoriser l'allèle le plus petit dans tout échantillon présentant plusieurs types d'allèles (femmes, mosaïques) (trois recommandations).

- *Triplet repeat-primed* PCR (TP-PCR) : ses principaux avantages sont de détecter les prémutations et les mutations complètes (deux recommandations), de déterminer avec précision la taille des allèles jusqu'à environ 200 CGG (une recommandation), de fournir des informations sur les interruptions AGG (quatre recommandations, une revue générale). Ses inconvénients n'étaient pas renseignés dans les documents analysés.

- *Long Range PCR* : ses avantages sont de détecter les allèles normaux, de prémutation et de mutation complète, et de donner une estimation de leur taille (deux recommandations, une revue générale). Ses inconvénients n'étaient pas renseignés dans les documents analysés.

- *PCR méthyl-sensible* : permet de déterminer l'état de la méthylation ainsi que la taille de l'allèle *FMR1* jusqu'à 250 répétitions (une recommandation).

- *Southern-blot* avec ou sans étude de méthylation : ses principaux avantages sont d'identifier toutes les tailles d'allèles (cinq recommandations, une revue générale) ainsi que les mosaïques (trois recommandations), de déterminer l'état de méthylation (cinq recommandations, une revue générale), d'aider à distinguer les prémutations des mutations complètes pour les rares allèles qui se situent près de la limite (autour de 200 répétitions) (deux recommandations). Ses principaux inconvénients sont d'être une méthode laborieuse, nécessitant beaucoup d'ADN (deux recommandations) et ne permettant pas de déterminer précisément la taille des allèles (trois recommandations).

6.1.2.3. Préconisations concernant les méthodes à privilégier et leur séquence d'utilisation

Trois recommandations (non gradées) (11, 12, 20) préconisent de réaliser :

- en 1^{ère} intention une PCR fluorescente standard avec analyse de fragments par électrophorèse capillaire. Celle-ci permet de détecter les allèles normaux (un allèle détecté chez un garçon et deux allèles détectés chez une fille) et donc d'exclure un diagnostic de FXS dans la grande majorité des cas ;
- en 2^{ème} intention, une autre technique (capable de détecter toute la gamme d'expansion) est recommandée en l'absence d'amplification (par exemple, des échantillons d'hommes) ou en présence d'un seul produit PCR de taille normale (femmes homozygotes normales).

Les autres recommandations et l'ANPGM ne préconisent pas une stratégie de mise en œuvre des différentes méthodes diagnostiques mais apportent quelques précisions :

- L'ANPGM rappelle qu'en cas de détection d'une prémutation, la présence d'une mutation complète doit être recherchée (*Southern-blot*, ou PCR détectant les allèles de grande taille) du fait d'une possible mosaïque prémutation/mutation complète (environ 20 % des cas) (9).
- Le recours à une analyse de méthylation :
 - peut être utile si la TP-PCR suggère un allèle de plus de 150 répétitions (7) ;
 - est indispensable si une prémutation de grande taille ou une mutation complète de petite taille (200 +/- 30 répétitions) est détectée (9, 12).
- Dans les rares cas d'absence d'expansion malgré un phénotype clinique évocateur, le séquençage à haut débit permet de mettre en évidence des variants de séquence et des délétions d'un ou plusieurs exons du gène *FMR1* (8-10).
- Enfin, le recours à un diagnostic indirect (marqueurs microsatellites) peut être utile en cas de suspicion de contraction d'un allèle pathologique (11, 12), de recombinaison (12), d'un allèle « nul » ou « cryptique » (12).
- Chez les apparentés, l'ANPGM recommande d'utiliser au moins deux analyses indépendantes, sur deux prélèvements indépendants (ou un seul prélèvement si l'identité de l'ADN a pu être confirmé par l'analyse de marqueurs microsatellites). Il est recommandé d'utiliser au moins une technique qui permet de détecter les mutations complètes (9).

L'EMQN et l'ANPGM rappellent que dans l'interprétation des résultats, il est nécessaire de prendre en compte le sexe de l'individu et son caryotype (9, 12).

Trois recommandations préconisent de réaliser en 1^{ère} intention une PCR fluorescente standard avec analyse de fragments par électrophorèse capillaire dans l'objectif d'exclure un diagnostic de FXS dû à une mutation par expansion de nucléotides. Une autre technique, 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).

En cas de détection d'une prémutation, la présence d'une mutation complète doit être recherchée par une technique capable de détecter toute la gamme d'expansion du fait d'une possible mosaïque prémutation/mutation complète (ANPGM).

Le recours à une analyse de méthylation est nécessaire si une prémutation de grande taille ou une mutation complète de petite taille est détectée (deux recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM).

6.1.2.4. Préconisations concernant les caractéristiques requises des méthodes

Trois recommandations (non gradées) ont fait des préconisations concernant les caractéristiques requises des méthodes pour la détection des mutations par expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* (7, 12, 20). Elles insistent sur la nécessité d'optimiser les conditions de réalisation de la méthode afin de garantir la détermination précise et sans ambiguïté du nombre de répétitions.

Choix des contrôles

Les trois recommandations ont souligné l'importance d'utiliser des échantillons de contrôles internes et externes appropriés (7, 12, 20), dont le nombre de répétition a été vérifié par séquençage (7) et/ou par étalonnage par rapport à un matériau de référence certifié (7, 20). Cela inclut :

- des contrôles dont les tailles se situent aux limites des différents types d'allèles (12) ;
- un contrôle près de la limite supérieure de détection (7) ;
- un contrôle de sensibilité (en particulier pour la détection des mosaïques et des expansions complètes) (7) ;
- au moins un contrôle négatif (blanc sans matrice) (7) ;
- éventuellement, une PCR *FMR1* duplexée avec une PCR *AFF2* d'après l'EMQN, pour distinguer un allèle non amplifiable avec une expansion probable d'une PCR qui n'a pas abouti (12).

Étendue de la mesure (limites de détection, quantification, linéarité)

Il n'a pas été identifié de recommandation précise sur ce point.

Exactitude

Seule l'EMQN a abordé cet élément (12) :

- la taille des répétitions CGG doit être déterminée à l'aide d'une échelle allélique (génotypée séquençage ou en utilisant des contrôles validés) ;
- la conversion des paires de bases en nombre de répétitions peut ne pas être linéaire, en raison de la teneur élevée en C et en G des fragments.

Incertitude de mesure

Aucune publication n'a fait de recommandation précise sur ce point.

Limites des méthodes de détection

Voir paragraphe sur les avantages et limites des différentes méthodes.

Trois recommandations ont fait des préconisations concernant les caractéristiques requises des méthodes diagnostiques pour la détection des mutations par expansion de nucléotides dans le gène *FMR1*.

Elles ont insisté sur les points suivants :

- les méthodes doivent permettre la détermination précise et sans ambiguïté du nombre de répétitions ;
- il est nécessaire d'utiliser des échantillons de contrôles dont les tailles se situent aux limites des différents types d'allèles (incluant un contrôle près de la limite supérieure de détection) et au moins un contrôle négatif (blanc sans matrice).

6.2. Diagnostic prénatal et préimplantatoire

6.2.1. Rappel des préconisations formulées dans les volets 1 et 2 de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides

Ces préconisations sont aussi valables pour ce volet 3.

6.2.1.1. 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.

Il a été de plus préconisé de :

- pouvoir réaliser l'examen de façon précoce sur un prélèvement de villosités chorales (biopsie du trophoblaste) ou plus tardivement sur un prélèvement échoguidé de liquide amniotique ;
- prévoir une culture des cellules fœtales de sauvegarde³⁵, pour pallier le risque d'échec d'analyse sur le tissu fœtal avant mise en culture ;
- disposer d'échantillons sanguins des deux parents et si ce n'est pas possible, au minimum d'un échantillon de la mère afin d'exclure une éventuelle contamination maternelle.

6.2.1.2. Diagnostic préimplantatoire

Pour mémoire : les conditions de prescription, de réalisation du diagnostic préimplantatoire, d'information et de recueil du consentement sont prévues aux articles L2131-4 à L2131-5 du CSP, R2131-22-1 à R2131-26-2 du CSP ainsi que dans les recommandations de bonnes pratiques annexées aux arrêtés

³⁵ La Fédération des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, consultée pour donner son point de vue sur la version provisoire du rapport (voir annexe 5), a mentionné qu'il pouvait s'agir également de cellules trophoblastiques dans le cadre d'une biopsie de trophoblaste.

du 18 juin 2024 relatifs respectivement aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) (53) et au diagnostic préimplantatoire (54) (voir annexe 6).

Il a été de plus préconisé de :

- pouvoir réaliser l'examen sur un prélèvement effectué au stade de clivage blastomère (jour 3 ou 4) ou au stade blastocyste sur cellules du trophoctoderme (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).

Le compte-rendu inclut notamment :

- les données d'AMP ;
- 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 chaque embryon (sain / atteint / sans résultat / résultats discordants).

6.2.2. Préconisations spécifiques au volet 3

6.2.2.1. Diagnostic prénatal

Quatre recommandations internationales (non gradées) (7, 11, 12, 22), un arbre décisionnel de l'ANPGM (9) et une revue générale issue de *GeneReviews*® (10) ont apporté des informations complémentaires concernant la recherche de mutation par expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* dans le contexte du diagnostic prénatal.

Il peut être réalisé à partir de cellules du liquide amniotique ou de villosités chorales (cinq publications (7, 9, 11, 12, 22))(12).

Il est par ailleurs rappelé l'importance de disposer :

- du prélèvement de la mère afin de vérifier l'absence de contamination du prélèvement fœtal par des cellules maternelles (9, 12, 20) ;
- du prélèvement du père dans le cas d'un fœtus féminin (9) ;
- en cas de diagnostic indirect (étude familiale de ségrégation de marqueurs microsatellites), des prélèvements des apparentés qui permettent de définir l'haplotype à risque chez la femme enceinte (9).

Les quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM s'accordent sur la possibilité d'un diagnostic direct (9, 11, 12, 20, 22) :

- l'ANPGM recommande d'utiliser au moins deux analyses indépendantes, dont au moins une technique qui permet de détecter les mutations complètes (9) ;
- les techniques à privilégier sont variables selon les publications et incluent la PCR (trois recommandations (11, 20, 22)) complétée par le *Southern-blot* (deux recommandations (20, 22)) ou une TP-PCR (deux recommandations (11, 20)) et/ou ou une PCR méthyl-sensible (une recommandation (11)).

Deux recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM mentionnent le recours possible au diagnostic indirect en complément du diagnostic direct (9, 11, 20).

Selon l'EMQN et la revue générale de *GeneReviews*®, la détermination du sexe du fœtus doit être systématiquement effectuée, parallèlement à la détection de l'X fragile sur l'échantillon prénatal (10, 12).

L'ensemble des publications retenues ont souligné les précautions à prendre dans l'interprétation des résultats à partir d'un prélèvement de villosités chorales (7, 9-12, 22). La recherche de la mutation par expansion de nucléotides sur un prélèvement de villosités chorales permet de réaliser un diagnostic plus précoce que sur du liquide amniotique (7, 12). Néanmoins, il peut être nécessaire de réaliser l'examen sur un prélèvement ultérieur de liquide amniotique (7, 9-12, 22) :

- d'après six publications, pour déterminer le statut de méthylation (7, 9-12, 22), notamment si le nombre de répétitions est ambigu entre une grande prémutation et une petite mutation complète (7, 9, 12) : le statut de méthylation du gène ne peut pas être toujours déterminé de manière fiable sur un prélèvement trop précoce (7, 11, 12), la méthylation n'étant pas complètement établie au moment du prélèvement de villosités chorales (7, 9, 11, 12, 22). En outre, contrairement aux lymphocytes et aux amniocytes, le gène *FMR1* n'est pas méthylé sur le chromosome X inactif dans les villosités chorales des fœtus féminins (7, 12). Les limites potentielles de l'analyse sur villosités chorales doivent être bien expliquées à la patiente préalablement (7, 22) ;
- d'après trois publications, si l'analyse des villosités chorales montre une prémutation chez le fœtus, pour exclure la possibilité d'un mosaïcisme tissulaire avec une mutation complète (prémuation dans les villosités chorales et mutation complète dans les cellules amniotiques) (7, 9, 12) ou le risque théorique d'une transition tardive d'une partie des cellules prémutées en mutation complète (9). Ce contrôle est notamment indiqué en cas de différence importante entre la prémutation de la mère et celle du fœtus (9).

Selon l'EMQN, un diagnostic prénatal unique sur les cellules du liquide amniotique pourrait être privilégié dans les cas où le risque de transmission d'une mutation complète est faible (par exemple, lorsque la mère est porteuse d'une petite prémutation ou que le père est porteur d'une mutation complète ou d'une mosaïque de mutation complète/prémuation [MoMP] ou de méthylation [MoMe]) (12).

Quatre recommandations, un arbre décisionnel de l'ANPGM et une revue générale issue de *GeneReviews*® ont apporté des informations complémentaires concernant la recherche de mutation par expansion de nucléotides dans le gène *FMR1* dans le contexte du diagnostic prénatal.

Les six publications s'accordent sur la possibilité de réaliser le diagnostic prénatal à partir de cellules du liquide amniotique ou de villosités chorales. Elles précisent que la recherche de la mutation par expansion de nucléotides sur un prélèvement de villosités chorales permet de réaliser un diagnostic plus précoce que sur du liquide amniotique mais qu'il peut être nécessaire de réaliser l'examen sur un prélèvement ultérieur de liquide amniotique :

- pour déterminer le statut de méthylation (les six publications), notamment si le nombre de répétitions est ambigu entre une grande prémutation et une petite mutation complète (deux recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) car le statut de méthylation du gène ne peut pas être toujours déterminé de manière fiable sur un prélèvement trop précoce (quatre recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM) ;
- pour exclure la possibilité d'un mosaïcisme tissulaire avec une prémutation dans les villosités chorales et une mutation complète dans les cellules amniotiques (deux recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM).

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 (deux recommandations et un arbre décisionnel de l'ANPGM), du père dans le cas d'un fœtus féminin (ANPGM) et en cas de diagnostic indirect, des prélèvements des apparentés (ANPGM).

Les quatre recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM s'accordent sur la possibilité d'un diagnostic direct. L'ANPGM préconise de réaliser au moins deux analyses indépendantes, dont au moins une technique qui permet de détecter les mutations complètes. Deux recommandations et l'arbre décisionnel de l'ANPGM mentionnent le recours possible au diagnostic indirect en complément du diagnostic direct.

La détermination du sexe du fœtus doit être systématiquement réalisée, parallèlement à la détection du X fragile sur l'échantillon prénatal (une recommandation, une revue générale).

6.2.2.2. Diagnostic préimplantatoire

Deux recommandations (non gradées) (11, 14, 15) et une revue générale issue de *GeneReviews*® (10) ont apporté des informations complémentaires concernant le diagnostic préimplantatoire.

Il est rappelé que le diagnostic préimplantatoire chez les femmes atteintes de FXPOI est souvent difficile à réaliser du fait du nombre limité d'ovocytes recrutables lors de la stimulation (deux recommandations (11, 14, 15) et une revue générale (10)).

Le diagnostic préimplantatoire est réalisé à l'aide d'une analyse indirecte ; ce type d'analyse ne permet pas de déterminer la taille de l'expansion nucléotidique (en particulier si une prémutation s'est étendue dans l'intervalle des mutations complètes (10))³⁶.

Deux recommandations et une revue générale issue de *GeneReviews*® ont apporté des informations complémentaires concernant le diagnostic préimplantatoire. Elles s'accordent sur la difficulté du diagnostic préimplantatoire chez les femmes atteintes de FXPOI du fait du nombre limité d'ovocytes recrutables lors de la stimulation.

Le diagnostic préimplantatoire est réalisé à l'aide d'une analyse indirecte qui ne permet pas de déterminer la taille de l'expansion nucléotidique (une recommandation).

6.3. Position des experts consultés à titre individuel

La question des conditions de réalisation de l'acte a été abordée lors de la 1^{ère} réunion du groupe d'experts.

Diagnostic postnatal

Les principaux points de discussion ont porté sur :

- les avantages et limites des différentes méthodes de détection (voir Tableau 8). Les experts ont précisé que la *long range* PCR et la PCR méthyl-sensible n'étaient que peu ou pas réalisées en pratique ;
- l'intérêt de séquencer les allèles intermédiaires proches de la prémutation pour avoir une idée précise de la taille et des interruptions (mais peu fait en pratique) ;
- l'intérêt d'une analyse de méthylation si une prémutation de grande taille ou une mutation complète de petite taille est détectée. Néanmoins, chez un patient symptomatique présentant une mutation complète, l'analyse de méthylation n'est pas nécessaire pour affirmer le diagnostic de FXS ;

³⁶ D'après le CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire et la filière AnDDI-Rares consultés pour donner leur point de vue sur la version provisoire du rapport (voir annexe 5), outre la possibilité de techniques semi-directes, des techniques de TP-PCR ont été développées, utilisables dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, capables de détecter une expansion mais elles ne permettent pas de la mesurer, ni de différencier une grande prémutation d'une mutation complète.

- le compte-rendu : celui-ci précise le nombre exact de répétitions jusqu'à 200 ; au-delà, il est mentionné > 200 CGG. 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 ;
- l'incertitude acceptable : il n'y a pas de données dans la littérature et celle-ci est par ailleurs difficile à évaluer à cause des interruptions. D'après les experts, elle varie entre ± 1 trinucéotides pour les allèles normaux, ± 3 trinucéotides pour les allèles de prémutation et est beaucoup plus importante au-delà de 200 CGG.

Tableau 8. 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 PCR³⁷	– 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 sensible³⁸	– 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

À l'issue de la discussion, la position des experts était la suivante :

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 1^{ère} intention dans l'objectif d'exclure un diagnostic de FXS dû à une mutation par expansion de nucléotides. Une autre technique (TP-PCR ou *Southern-blot*), capable de détecter toute la gamme d'expansion, est utile en 2^{ème} intention, en

³⁷ Technique peu ou pas réalisée.

³⁸ Technique peu ou pas réalisée.

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.

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

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 types d'allèles ;
- l'utilisation de contrôles internes avec les différentes classes d'allèles (normaux, intermédiaires, avec prémutation et avec mutation complète) dans chaque série d'analyse est recommandée ainsi que la participation aux évaluations externes de la qualité ;
- les LBM réalisant ces diagnostics échangent échantillons, techniques ou procédures opératoires pour les cas les plus complexes.

Diagnostic prénatal

La position des experts était la suivante :

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.

L'examen peut être réalisé à l'aide de techniques directes identiques à celles réalisées dans le cadre du diagnostic postnatal, 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

La position des experts était la suivante :

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)³⁹.

Il est rappelé que le diagnostic préimplantatoire ne permet pas de différencier les embryons porteurs de prémutations de ceux porteurs de mutations. Ainsi, si la mère a un allèle avec prémutation, l'indication est généralement discutée au cas par cas notamment en fonction de la taille de l'allèle avec prémutation.

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.

³⁹ D'après le CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire et la filière AnDDI-Rares consultés pour donner leur point de vue sur la version provisoire du rapport (voir annexe 5), des techniques de TP-PCR ont été développées, utilisables dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, capables de détecter une expansion mais elles ne permettent pas de la mesurer, ni de différencier une grande prémutation d'une mutation complète.

7. Point de vue recueilli à titre collectif des conseils nationaux professionnels / sociétés savantes, centres de référence et filières maladies rares et associations de patients et d'usagers

Les différentes structures ont été sollicitées le 25 octobre 2024.

Nombre de répondants à l'issue de la période de consultation

- vingt-trois des 32 structures sollicitées ont exposé leur point de vue sur la conclusion provisoire de l'évaluation :
 - douze des seize CNP / sociétés savantes : Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF), Association française des conseillers en génétique, Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), CNP d'endocrinologie diabétologie nutrition, CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire, CNP de neurologie - Fédération française de neurologie, CNP de pédiatrie, CNP de psychiatrie, Collège de la médecine générale, Fédération française des psychologues et de psychologie, Société française de diagnostic préimplantatoire (SFDPI), Société francophone de neurogénétique ;
 - trois des quatre filières maladies rares : AnDDI-Rares, BrainTeam, Firendo ;
 - quatre des six centres de référence : centre de référence des déficiences intellectuelles de cause rare, centre de référence maladies rares du développement génital du fœtus à l'âge adulte, centre de référence neurogénétique, centre de référence des pathologies gynécologiques rares ;
 - deux des quatre associations d'usagers : Association Fragile X France, Mosaïques – Association des X Fragile ;
 - la Fédération des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (FCPDPN) ;
 - l'Agence de la biomédecine ;
- neuf structures n'ont pas répondu à la consultation malgré trois sollicitations : l'Association francophone de génétique clinique, le CNP de biologie médicale, le CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, la Société française de neurologie pédiatrique, la filière DefiScience, le centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique, le centre de référence des maladies endocriniennes de la croissance et du développement, l'association MAIA, l'association BAMP.

À noter que la filière BrainTeam, la Société francophone de neurogénétique et le centre de référence neurogénétique ont répondu d'une même voix.

Le point de vue des 23 structures ayant répondu figure en annexe 5.

Nombre d'accords / désaccords avec les conclusions proposées

- vingt-et-une des 23 structures ayant répondu sont en accord avec la conclusion provisoire formulée ;
- seule l'Association française des conseillers en génétique est en désaccord car il est fait état au chapitre 8.3.1 de la prescription par un médecin sans que soit mentionnée la prescription possible par les conseillers en génétique (autorisée par le décret n° 2022-1488 du 29 novembre 2022⁴⁰) ;
- le centre de référence des maladies rares du développement génital du fœtus à l'adulte, pour sa composante variations du développement génital, a répondu ne pas être concerné.

Principales remarques / commentaires des structures ayant répondu

Les remarques / commentaires des autres structures portent principalement sur :

- **le contexte :**
 - mentionner l'existence d'une nouvelle nomenclature identifiant les FXPAC (*Fragile X Premutation Associated Conditions*) qui correspondent à l'ensemble des problèmes de santé associés à une prémutation dans *FMR1* ; on ne parle plus de FXAND (*Fragile X Associated Neuropsychiatric Disorders*), potentiellement stigmatisant mais de FXANC (*Fragile X Associated Neuropsychiatric Conditions*) (Association X Fragile France) ;
 - préciser le possible recours à un don d'ovocytes pour les patientes avec prémutation et IOP (ACLF) ;
- **les indications de recherche d'une expansion anormale de *FMR1* :**
 - dans le cadre du diagnostic postnatal :
 - diagnostic de FXS : réserves sur la mention de la réalisation en 1^{ère} intention de cette recherche associée à une analyse chromosomique par puce à ADN, déborde le périmètre de la recherche d'une expansion dans *FMR1* (AnDDI-Rares, BrainTeam, Société francophone de neurogénétique, Centre de référence neurogénétique) ;
 - diagnostic de FXPOI : réserves sur la mention de la réalisation en 1^{ère} intention de cette recherche associée à un caryotype, déborde le périmètre de la recherche d'une expansion dans *FMR1* (BrainTeam, Société francophone de neurogénétique, Centre de référence neurogénétique) ;
 - diagnostic de FXTAS : mentionner comme signes d'appel la présence sur l'IRM cérébrale d'hypersignaux de la substance blanche périventriculaire est également un signe d'appel de FXTAS (CNP de neurologie) ; préciser les autres examens complémentaires à prescrire en cas d'ataxie-tremblement (par exemple dosage vitamine E, recherche d'expansion FGF14 (SCA27B, certainement plus fréquente que le FXTAS), etc.) (BrainTeam, Société francophone de neurogénétique, Centre de référence neurogénétique) ;
 - personnes asymptomatiques à risque : rappel de la réglementation chez les mineurs asymptomatiques (article R1131-5 du CSP) et en cas de décès avant transmission des résultats (articles L1130-4 et L1131-1 du CSP, arrêté du 11 septembre 2023) (Agence de la biomédecine) ;
 - adolescentes mineures asymptomatiques à risque : réserve sur cette indication au vu de la très faible pénétrance du FXPOI à 20 ans (BrainTeam, Société francophone de

⁴⁰ Décret n° 2022-1488 du 29 novembre 2022 relatif aux conditions de prescription de certains examens de biologie médicale et de communication de leurs résultats par les conseillers en génétique (55).

neurogénétique, Centre de référence neurogénétique) ; préciser l'âge minimal préconisé (Agence de la biomédecine) ;

- dans le cadre du diagnostic prénatal :
 - reformuler l'indication car 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 *FMR1* car le père a transmis son chromosome Y (ANPGM) ;
 - mentionner l'intérêt d'une recherche de SRY sur sang maternel pour guider un éventuel diagnostic prénatal de FXS (FCPDPN) ;
 - préciser que la discussion et validation des indications du diagnostic prénatal est « obligatoire » et pas simplement « importante » (BrainTeam, Société francophone de neurogénétique, Centre de référence neurogénétique) ;
 - expliquer la différence entre les données de l'ABM et celles de l'assurance maladie sur le diagnostic prénatal (FCPDPN) ;
- dans le cadre du diagnostic préimplantatoire :
 - les indications devraient être les mêmes que celles du diagnostic prénatal (FCPDPN) ;
 - préciser que l'indication est discutée en CPDPN, notamment en fonction de la taille de l'allèle de prémutation (SFDPI) ;
- **l'utilité clinique du diagnostic préimplantatoire** : réserve sur la phrase suivante qui n'est pas adaptée au diagnostic préimplantatoire « 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 » (SFDPI) ;
- **les conditions de réalisation** :
 - phase préanalytique : préciser que :
 - l'information au patient doit être adaptée à son niveau de littératie (Collège de la médecine générale) ;
 - le type de prélèvement fœtal doit être discuté en amont avec la patiente, le plus tôt possible et idéalement avant 11 SA (FCPDPN) ;
 - phase analytique :
 - dans le cadre du diagnostic postnatal : préciser qu'une autre technique (TP-PCR ou *Southern-blot*) est utile en 2^{ème} intention, non seulement en l'absence d'amplification ou en présence d'un seul produit PCR de taille normale mais également en cas de détection d'une prémutation ; rappeler que la PCR standard ne permet pas de déterminer l'état de méthylation (CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire et filière Firendo) ;
 - dans le cadre du diagnostic prénatal : 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 (FCPDPN) ;
 - dans le cadre du diagnostic préimplantatoire :
 - mentionner l'existence de techniques de TP-PCR utilisables dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, capables de détecter une expansion mais pas de la mesurer (CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire et filière AnDDI-Rares) ;
 - 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 (SFDPI) ;

- réserves sur la phrase « 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 » : 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 (SFDPI) ; comment l'obstétricien peut-il évaluer ce risque d'erreur ? (FCDPN) ;
- réserve sur la phrase « l'utilisation de contrôles internes avec les différentes classes d'allèles dans chaque série d'analyse est recommandée » jugée exagérée (BrainTeam-Société francophone de neurogénétique-centre de référence neurogénétique) ;
- phase post-analytique :
 - compte-rendu :
 - réserves sur la phrase « 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 » (CNP de neurologie et filière AnDDI-Rares) ;
 - diagnostic préimplantatoire : la liste des marqueurs utilisés n'y figure pas nécessairement contrairement au type de méthode utilisée pour l'analyse génétique des embryons. Concernant le statut de l'embryon à l'issue de l'analyse, il peut être « sain, atteint (sans distinguer les prémutations de mutations complètes), sans résultat et ininterprétable » (SFDPI) ;
 - consultation d'annonce : mentionner l'importance de respecter certains principes lors de la consultation d'annonce, « le temps, l'écoute et les mots choisis », comme précisé dans les recommandations de la HAS de 2008 sur l'annonce d'une mauvaise nouvelle (Collège de la médecine générale).

Par ailleurs, l'association Fragile X France a souhaité que le rapport soit uniquement dédié à un usage interne et professionnel et non pas à destination des familles, compte tenu notamment de son caractère très « technique ».

8. Synthèse et conclusion générale

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) ;
- le recueil du point de vue collectif des organismes professionnels, des filières et centres de référence maladies rares et des associations de patients ayant répondu à la sollicitation de la HAS ainsi que de l'Agence de la biomédecine.

N.B. : 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)⁴¹.

Les conclusions 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.

Cette recherche est à réaliser en 1^{ère} intention ;

- **pour confirmer ou exclure le diagnostic de FXPOI** chez une femme adulte de moins de 40 ans présentant une IOP confirmée (troubles du cycle menstruel avant l'âge de 40 ans

⁴¹ 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 \(has-sante.fr\)](#).

associés à une 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 1^{ère} intention.

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, du splenium du corps callosus ou de la substance blanche périventriculaire, 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), 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 de la probabilité très rare de survenue d'une IOP avant l'âge adulte et 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 apparenté, 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* :

- si la mère est porteuse d'un allèle avec une prémutation ou une mutation complète (quel que soit le sexe du fœtus) ;
- si le père est porteur d'un allèle avec une mutation complète (en cas de fœtus féminin).

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 avec une mutation complète. Si la mère est porteuse d'un allèle avec une prémutation, l'indication doit se discuter au cas par cas, notamment en fonction de la taille de cette prémutation, sachant que les techniques actuelles de diagnostic préimplantatoire ne permettent 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 :
 - confirmer 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 de la maladie, notamment la réalisation d'un bilan de la fonction ovarienne chez la femme 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

La recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* dans le cadre du diagnostic prénatal 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 la 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 %) ainsi qu'aux limites des méthodes diagnostiques, notamment sur prélèvement de villosités chorales (difficulté de détermination du statut de méthylation, mosaïcisme tissulaire).

Pour le diagnostic préimplantatoire

La recherche d'une expansion anormale de nucléotides dans *FMR1* dans le cadre du diagnostic préimplantatoire offre au couple la possibilité de ne pas transférer les embryons à risque de développer un FXS, maladie grave, invalidante et sans traitement efficace permettant d'en guérir.

Les principaux inconvénients de ces diagnostics sont liés à la nécessité d'une fécondation *in vitro* dont les chances de succès sont incertaines chez les femmes atteintes de FXPOI ainsi qu'aux 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)⁴² (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 médecin⁴³ 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 formé⁴⁴, 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 » (51)⁴⁵ ;

⁴² 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 leurs être proposées.

L'information doit être adaptée en fonction du niveau de littératie du patient.

⁴³ 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](#)).

⁴⁴ 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](#)).

⁴⁵ 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 (51).

- 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, 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 sur le diagnostic prénatal (52) et du 18 juin 2024 relatif aux CPDPN (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 (incluant une discussion sur le type de prélèvement fœtal) 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 préimplantatoire

Pour mémoire : les conditions de prescription, de réalisation du diagnostic préimplantatoire, d'information et de recueil du consentement sont prévues aux articles L2131-4 à L2131-5 du CSP, R2131-22-1 à R2131-26-2 du CSP ainsi que dans les recommandations de bonnes pratiques annexées aux arrêtés du 18 juin 2024 relatifs respectivement aux CPDPN (53) et au diagnostic préimplantatoire (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 trophoctoderme (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 1^{ère} 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 2^{ème} intention, en l'absence d'amplification ou en présence d'un seul produit PCR de taille normale ou en cas de détection d'une prémutation ;
- 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 9.

Tableau 9. 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 – ne permet pas de déterminer l'état de méthylation
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 PCR⁴⁶	– 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 sensible⁴⁷	– 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

⁴⁶ Technique peu ou pas réalisée.

⁴⁷ Technique peu ou pas réalisée.

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 et l'incertitude de mesure pour chaque intervalle de référence 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 ;
 - des contrôles internes appropriés sont utilisés dans chaque série et les LBM participent aux évaluations externes de la qualité ;
- 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 postnatal, 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 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) si l'informativité du couple est suffisante au niveau des répétitions « normales » ou directe (par TP-PCR).

Il est rappelé que les techniques actuelles de diagnostic préimplantatoire ne permettent 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 du parent.

Selon le risque d'erreur de diagnostic de l'embryon qui a été transféré (risque d'erreur déterminé par le laboratoire), 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 10 ; l'interprétation des résultats de l'examen chez une personne symptomatique figure dans le Tableau 11 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 12.

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

Résultat de l'examen	Interprétation selon la présentation clinique	
	Trouble du neurodéveloppement	IOP inexpliquée, suspicion de FXTAS
Présence d'allèles normaux		
Chez l'homme : un allèle normal	Diagnostic de FXS peu vraisemblable ⁴⁸	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 ⁴⁹	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 ⁵⁰	Diagnostic de FXTAS probable. À confronter avec la présentation clinique
Chez la femme : un allèle prémuté		Diagnostic de FXTAS ou FXPOI probable. À 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 ⁵¹

Tableau 12. 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)

Résultat de l'examen	Interprétation
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	

⁴⁸ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS.⁴⁹ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS.⁵⁰ Sauf si délétion intragénique ou mutations ponctuelles à l'origine du FXS ou mosaïques de prémutation/mutations complètes.⁵¹ Sauf si mosaïcisme.

Résultat de l'examen	Interprétation
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
Chez la femme : un allèle avec prémutation	Pas de FXS Risque de FXTAS ou FXPOI
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)

Compte-rendu

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

- 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 notamment :
 - 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.

En cas de diagnostic préimplantatoire, 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 et la(les) méthode(s) utilisée(s) ;
- le statut de l'embryon (sain / atteint [sans distinguer les prémutations des mutations complètes] / sans résultat / résultats ininterprétables).

Annonce du diagnostic

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 et en respectant certains principes (« le temps, l'écoute et les mots choisis »)⁵². 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 notamment :

- la signification des résultats de l'examen, leurs diverses conséquences et les options possibles ;
- 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.

⁵² Voir recommandations de la HAS sur l'annonce d'une mauvaise nouvelle (56).

9. Perspectives

Elles concernent les aspects non inclus dans la présente évaluation.

Ainsi, en ce qui concerne le séquençage haut débit : à ce jour, les méthodes de séquençage du génome à lecture courte détectent les mutations par expansion de nucléotides mais ne permettent pas d'en mesurer le nombre de répétitions et elles nécessitent une confirmation par PCR/RP-PCR. Néanmoins, les structures professionnelles interrogées lors du cadrage ont souligné l'intérêt à terme de nouvelles méthodes de séquençage à lecture longue pour détecter les mutations par expansion de nucléotides, en préciser le motif et la taille.

L'autre aspect concerne la question de la détection d'une expansion anormale de *FMR1* chez les donneuses d'ovocytes, qui a été soulevée lors des échanges avec les experts. Il s'agit effectivement d'une question importante, mais qui n'a pas été prévue lors du cadrage et n'a donc pas été incluse dans le cadre de cette évaluation. De plus, elle aurait nécessité d'être posée pour l'ensemble des maladies dues à une mutation par expansion de nucléotides, voire plus largement à toutes les maladies génétiques non décelables par la clinique ou un simple caryotype, et mériterait une évaluation distincte, prenant en compte toutes les dimensions (y compris éthique).

Ces aspects pourront être évalués par la HAS dans des travaux ultérieurs, notamment en fonction des données à venir concernant le séquençage, à la demande des professionnels.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Détection de mutations par expansion de nucléotides - Volet 1. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-01/rapport_t731_detection_mutations_expansion_nucl_volet1.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Détection de mutations par expansion de nucléotides – Volet 2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3491330/fr/detection-de-mutations-par-expansion-de-nucleotides-rapports-d-evaluation
3. Haute Autorité de Santé. Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/rapport_acpa_postnatal.pdf
4. Haute Autorité de Santé. Détection de mutations par expansion de nucléotides. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/cadrage_detection_mutations_expansion.pdf
5. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf
6. Haute Autorité de Santé. Déclarations d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts. Guide de déontologie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
7. 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>
8. 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/>
9. Association des praticiens de génétique moléculaire. Syndrome X fragile. Syndrome tremblement-ataxie lié à une prémutation du gène FMR1. Insuffisance ovarienne prématurée liée à une prémutation du gène FMR1. Mise à jour V3 juillet 2018. Paris: ANPMG; 2009.
https://anpgm.fr/media/documents/anpgm_047_v3_syndrome_de_lx_fragile.pdf
10. Hunter J, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd M. FMR1 Disorders. Revised: May 16, 2024. Dans: Adam M, Feldman J, Mirzaa G, ed. *GeneReviews®*. Seattle : University of Washington; 1993-2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>
11. 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>
12. 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>
13. 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.
14. 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
15. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, Bachelot A, Bidet M, Blanc JV, *et al*. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome). *Ann Endocrinol* 2021;82(6):555-71.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2021.09.001>
16. 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>
17. Jones AR, Enticott J, Ebeling PR, Mishra GD, Teede HT, Vincent AJ. Bone health in women with premature ovarian insufficiency/early menopause: a 23-year longitudinal analysis. *Hum Reprod* 2024;39(5):1013-22.
<https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deae037>
18. Bogdan T, Wirth T, Iosif A, Schalk A, Montaut S, Bonnard C, *et al*. Unravelling the etiology of sporadic late-onset cerebellar ataxia in a cohort of 205 patients: a prospective study. *J Neurol* 2022;269(12):6354-65.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11253-1>
19. Tassone F, Protic D, Allen EG, Archibald AD, Baud A, Brown TW, *et al*. Insight and recommendations for fragile X-premutation-associated conditions from the fifth International Conference on FMR1 premutation. *Cells* 2023;12(18).
<https://dx.doi.org/10.3390/cells12182330>
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. 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>
22. 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>
23. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de génétique postnatale. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2021.

24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. Riley C, Wheeler A. Assessing the fragile X syndrome newborn screening landscape. *Pediatrics* 2017;139(Suppl 3):S207-S15. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-1159G>
34. Quartier A, Poquet H, Gilbert-Dussardier B, Rossi M, Casteleyn AS, Portes VD, *et al.* Intragenic FMR1 disease-causing variants: a significant mutational mechanism leading to fragile-X syndrome. *Eur J Hum Genet* 2017;25(4):423-31. <https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2016.204>
35. Raspa M, Wheeler A, Okoniewski KC, Edwards A, Scott S. Research gaps in fragile X syndrome: an updated literature review to inform clinical and public health practice. *J Dev Behav Pediatr* 2023;44(1):e56-e65. <https://dx.doi.org/10.1097/dbp.0000000000001134>
36. Raspa M, Wheeler AC, Riley C. Public health literature review of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2017;139(Suppl 3):S153-S71. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-1159C>
37. Brown SS, Stanfield AC. Fragile X premutation carriers: a systematic review of neuroimaging findings. *J Neurol Sci* 2015;352(1-2):19-28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.031>
38. Birch RC, Cornish KM, Hocking DR, Trollor JN. Understanding the neuropsychiatric phenotype of fragile X-associated tremor ataxia syndrome: a systematic review. *Neuropsychol Rev* 2014;24(4):491-513. <https://dx.doi.org/10.1007/s11065-014-9262-9>
39. Noto V, Harrity C, Walsh D, Marron K. The impact of FMR1 gene mutations on human reproduction and development: a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(9):1135-47. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0765-6>
40. Yang W, Fan C, Chen L, Cui Z, Bai Y, Lan F. Pathological effects of the FMR1 CGG-repeat polymorphism (5-55 repeat numbers): systematic review and meta-analysis. *Tohoku J Exp Med* 2016;239(1):57-66. <https://dx.doi.org/10.1620/tjem.239.57>
41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Herington E, Horton J. Genetic carrier screening for cystic fibrosis, fragile X syndrome, hemoglobinopathies, and spinal muscular atrophy. Ottawa: CATDH; 2021. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/attachments/2021-07/RC1361_Genetic%20Carrier%20Screening%20Final.pdf
42. Medical Services Advisory Committee. Application No. 1573 – Reproductive carrier testing for cystic fibrosis, spinal muscular atrophy and fragile X syndrome. Application No. 1573. Canberra: Australian Government; 2020. <https://www.msac.gov.au/applications/1573>
43. Clinical Genetics Group Of Medical Geneticist Branch Of Chinese Medical Doctor Association, Duan R, Li G, Xi H, Peng Y, Wu L. [Clinical practice guidelines for Fragile X syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2022;39(11):1181-6. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20220819-00564>
44. Association des praticiens de génétique moléculaire. Insuffisance ovarienne précoce. Paris: ANPGM; 2016. https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_128-Insuf-ovarienne-precoce.pdf
45. Alvarez-Mora MI, Guitart M, Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Gabau E, Mila M. Paternal transmission of a FMR1 full mutation allele. *Am J Med Genet A* 2017;173(10):2795-7. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.38384>
46. Zeeman S, Zwaigenbaum L, Whelan DT, Hagerman RJ, Tassone F, Taylor SA. Paternal transmission of fragile X syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;129A(2):184-9. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30191>
47. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2022.
48. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité de diagnostic préimplantatoire. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2021.
49. Hipp HS, Charen KH, Spencer JB, Allen EG, Sherman SL. Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Menopause* 2016;23(9):993-9. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000658>
50. Le Poulennec T, Dubreuil S, Grynberg M, Chabbert-Buffet N, Sermondade N, Fourati S, *et al.* Ovarian reserve in patients with FMR1 gene premutation and the role of fertility preservation. *Ann Endocrinol* 2024;85(4):269-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2024.04.004>

51. 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>

52. 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>

53. 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>

54. 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>

55. Décret n° 2022-1488 du 29 novembre 2022 relatif aux conditions de prescription de certains examens de biologie médicale et de communication de leurs résultats par les conseillers en génétique [En ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046658437>

56. Haute Autorité de Santé. Annoncer une mauvaise nouvelle. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008. https://www.has-sante.fr/jcms/c_698028/fr/annoncer-une-mauvaise-nouvelle

Participants

Organismes professionnels, filières maladies rares, centres de référence et associations de patients sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

Conseils nationaux professionnels (CNP) / sociétés savantes :

- Association des cytogénéticiens de langue française
- Association française des conseillers en génétique
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
- CNP de biologie médicale
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
- CNP de neurologie - Fédération française de neurologie
- CNP de pédiatrie
- CNP de psychiatrie

- Fédération française des psychologues et de psychologie
- Société française de diagnostic préimplantatoire
- Société française de neurologie pédiatrique

Filières maladies rares :

- Filière AnDDI-Rares
- Filière Brain-Team
- Filière Defiscience
- Filière Firendo

Associations de patients / usagers :

- Association Fragile X France et maladies associées
- Mosaïques - Association des X Fragile
- Association MAIA

Experts consultés à titre individuel et réunis au sein d'un groupe de travail⁵³

- Dr Gilles Brabant, usager du système de santé
- Pr Sophie Catteau-Jonard, gynécologue, Lille
- Dr Boris Chaumette, psychiatre, Paris
- Mme Mélanie Cloteau, conseillère en génétique, Nancy
- Pr Sophie Christin-Maitre, endocrinologue, Paris
- Dr Frédérique Fluchère, neurologue, Marseille
- Dr Bérénice Hervé, généticienne, Paris
- Dr Delphine Heron, généticienne, Paris
- Dr Vincent Huin, biologiste médical, Lille
- Pr Michel Koenig, biologiste médical, Montpellier
- Pr Christophe Philippe, généticien, Metz
- Dr Christelle Rougeot-Jung, neuropédiatre, Lyon
- Pr Julie Steffann, biologiste médicale, Paris

Parties prenantes (organismes professionnels, filières maladies rares, centres de référence et associations de patients) consultées pour donner leur point de vue à titre collectif

- Les conseils nationaux professionnels (CNP) / sociétés savantes :
 - Association des cytogénéticiens de langue française
 - Association française des conseillers en génétique
 - Association Francophone de Génétique Clinique
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
- CNP de biologie médicale
- CNP d'endocrinologie diabétologie nutrition
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale

⁵³ Le Dr Delphine Heron et le Pr Julie Steffann ont participé à la 1^{ère} réunion du groupe, les autres experts ont participé aux deux réunions.

- CNP de neurologie - Fédération française de neurologie
- CNP de pédiatrie
- CNP de psychiatrie
- Collège de la médecine générale
- Fédération française des psychologues et de psychologie
- Société française de diagnostic préimplantaire
- Société française de neurologie pédiatrique
- Société francophone de neurogénétique
- les filières maladies rares :
 - Filière AnDDI-Rares
 - Filière Brain-Team
 - Filière Defiscience
 - Filière Firendo
- les centres de référence maladies rares (centres coordonnateurs) :
 - Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares
 - Centre de référence maladies rares du développement génital du fœtus à l'adulte
 - Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique
 - Centre de référence des maladies endocriniennes de la croissance et du développement
 - Centre de référence Neurogénétique
 - Centre de référence des pathologies gynécologiques rares
- les associations de patients et d'usagers du système de santé :
 - Association Fragile X France et maladies associées
 - Mosaïques - Association des X Fragile
 - Association MAIA
 - Association BAMP
- la Fédération des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN).

Institutions consultées pour donner leur point de vue à titre collectif

Agence de la biomédecine

Remerciements

La HAS tient à remercier Floriane GASTO, Clara PROUST et Anne VIDAL du service juridique de la HAS pour leur relecture ainsi que l'ensemble des participants cités ci-dessus.

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 anti-müllérienne
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

