

Dépistage du X fragile en obstétrique-gynécologie au Canada

La présente opinion de comité a été rédigée par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens-gynécologues du Canada (SOGC) et le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), et approuvée par le comité exécutif de la SOGC et le conseil d'administration du CCGM.

AUTEURS PRINCIPAUX

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

Philip R. Wyatt, MD, Toronto (Ont.)

COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOCIÉTÉ DES OBSTÉTRICIENS ET GYNÉCOLOGUES DU CANADA

R. Douglas Wilson (président), MD, Philadelphie (PA)
Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Victoria Allen, MD, Halifax (N.-É.)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Claire Blight, inf. aut., Dartmouth (N.-É.)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

Valérie Désilets, MD, Montréal (Québec)

Philip R. Wyatt, MD, Toronto (Ont.)

COMITÉ DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU COLLÈGE CANADIEN DES GÉNÉTICIENS MÉDICAUX

Sylvie Langlois (présidente), MD, Vancouver (C.-B.)

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Sandra A. Farrell, MD, Mississauga (Ont.)

Michael Geraghty, MD, Ottawa (Ont.)

Tanya Nelson, PhD, Vancouver (C.-B.)

Sarah M. Nikkel, MD, Ottawa (Ont.)

David Skidmore, MD, Halifax (N.-É.)

Andrea Shugar, MSc, Toronto (Ont.)

Tous les membres du comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Mots clés : Carrier screening, fragile X syndrome, premature ovarian failure, mental retardation

Résumé

Objectif : Offrir aux médecins de famille, aux conseillers génétiques, aux généticiens médicaux, aux sages-femmes et aux obstétriciens-gynécologues du Canada des recommandations quant au dépistage du X fragile au sein de la population obstétricale-gynécologique.

Méthodes : Des recherches ont été menées dans MEDLINE, la *Cochrane Library*, des revues spécialisées et des manuels en vue d'en tirer les articles, publiés en anglais entre 1966 et mars 2008, portant sur les issues du dépistage du X fragile. Parmi les termes de recherche, on trouvait les suivants : *fragile X*, *screening*, *prenatal testing*, *pregnancy outcome*, *premutation*, *trinucleotide repeats* et *ovarian failure*. Tous les types d'étude ont été analysés. Les résultats issus d'essais comparatifs randomisés ont été considérés comme étant ceux qui étaient de la plus grande qualité, suivis des résultats issus d'études de cohorte. Les études clés sur lesquelles sont fondées les recommandations font l'objet de références. Les données soutenant chacune des recommandations font l'objet d'un résumé s'accompagnant de commentaires évaluatifs et de références.

Le présent document constitue un résumé de l'information.

Résultats : La qualité des résultats signalés dans le présent document a été décrite au moyen des critères établis dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Recommandations

1. Toute intervention de dépistage du syndrome du X fragile ne doit être mise en œuvre qu'à la suite de l'offre de services de counseling exhaustifs et de l'obtention du consentement éclairé de la patiente se soumettant au dépistage. (III-A)
2. Le dépistage du X fragile est indiqué pour les femmes qui présentent des antécédents familiaux de syndrome du X fragile, de syndrome tremblements/ataxie associé à un X fragile ou d'insuffisance ovarienne prématurée (chez plus d'un membre de la famille), si la structure généalogique indique qu'elles courent le risque d'avoir hérité du gène mutant. L'orientation vers les services d'un généticien médical à des fins de counseling et d'évaluation devrait être envisagée dans de tels cas. (II-2A)
3. Le dépistage du X fragile est indiqué pour les femmes qui présentent des antécédents personnels d'autisme ou de retard mental / du développement d'étiologie inconnue, ou dont la famille compte au moins un homme présentant ces pathologies (dans un segment généalogique de trois générations). (II-2A)
4. Le dépistage du X fragile est indiqué pour les femmes qui connaissent des problèmes génésiques ou de fertilité associés à

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs³⁵.

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif³⁵.

des taux élevés d'hormone folliculostimulante avant l'âge de 40 ans. (III-A)

- 5. Le dépistage prénatal par prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse devrait être offert aux femmes chez lesquelles la présence d'une prémutation ou d'une mutation complète du gène « X fragile » (FMR-1) a été confirmée. (II-2A) La tenue d'une intervention diagnostique génétique pré-implantation constitue une autre option génésique. (III-A)
- 6. Le dépistage collectif du syndrome du X fragile pour toutes les femmes en âge de procréer est faisable. Cependant, cette intervention ne devrait être envisagée qu'en présence d'un programme provincial / régional étant en mesure de procéder au dépistage et de conseiller adéquatement la population ciblée quant à la signification et aux implications des résultats. (II-2B)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 30, n° 9, 2008, p. 842-846

INTRODUCTION

En 2002, le comité sur la génétique et le comité de médecine fœto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada affirmaient ce qui suit :

Une fois reconnue comme étant enceinte, la femme est soumise à de nombreux tests de dépistage

obstétricaux et génétiques. La décision de pratiquer toute forme de dépistage chez la femme enceinte (aussi bien que chez la femme non enceinte) doit tenir compte de quatre éléments : 1) la possibilité de renseigner et de conseiller la patiente avant le dépistage, pour qu'elle puisse faire un choix éclairé; 2) le moment où se ferait le dépistage; 3) les techniques de laboratoire disponibles; 4) la possibilité que le diagnostic permette à la femme de décider d'interrompre sa grossesse en temps opportun¹.

Le syndrome du X fragile est une pathologie héréditaire liée au chromosome X qui est causée par une mutation du gène FMR-1, lequel se situe sur le bras long (bras q) de ce chromosome. Il s'agit d'une des causes les plus courantes du retard mental héréditaire²⁻⁴; il affecte environ 1 homme sur 4 000 et 1 femme sur 8 000^{3,5-9}. Bien que les symptômes puissent varier de façon considérable, tous les hommes (et certaines femmes porteuses) présentent invariablement un retard mental et des problèmes comportementaux significatifs^{3,6,7,8,10,11}. La prévalence des femmes porteuses du syndrome du X fragile est estimée à environ 1 sur 154, au sein d'une population sans antécédents familiaux de retard mental, de problèmes du développement ou d'autisme; en présence d'antécédents familiaux positifs, cette prévalence passe à 1 sur 128².

La mutation menant à plus de 99 % des cas de syndrome du X fragile est une expansion du nombre de copies d'une

ABRÉVIATIONS

- FXTAS syndrome tremblements/ataxie associé à un X fragile
- MC mutation complète
- PM prémutation

séquence de nucléotides (CGG) étant désignée comme une séquence répétée instable au sein du gène connu sous le nom de FMR-1^{3,4}. Il existe quatre formes de ce gène, chacune comptant un nombre différent de copies du segment répété : normal ou courant (6–60 répétitions CGG), « zone grise » ou intermédiaire (41–60 répétitions CGG), PM (60–200 répétitions CGG) et MC (> 200 répétitions CGG)^{3,28}. Bien que les définitions des allèles intermédiaires et PM soient floues, la PM est cliniquement signalée en présence de > 55 répétitions CGG^{3,12}. La forme « mutation complète » du gène est muette et aucun ARNm n'est produit. L'absence de la protéine (produite, en temps normal, par ce gène) FMRP, protéine de liaison de l'ARN, est responsable du retard mental^{3,7–14}.

Puisque les hommes ne comptent habituellement qu'un seul chromosome X, ceux qui présentent une MC seront toujours atteints du syndrome du X fragile; cependant, les manifestations de ce dernier varient considérablement, même chez les membres d'une même famille. Chez les femmes qui présentent une MC, les manifestations cliniques sont encore plus variables que chez les hommes, et ce, parce qu'elles comptent deux chromosomes X, l'un d'entre eux étant inactif. La proportion de cellules comptant le chromosome X actif qui porte la mutation du X fragile détermine les manifestations cliniques que connaissent les femmes. Toutefois, les manifestations cliniques ne peuvent être prédites par dépistage systématique.

Jusqu'à tout récemment, on estimait que les personnes présentant des prémutation étaient asymptomatiques. Cependant, il a été établi que certains porteurs de PM (principalement des hommes, mais également des femmes) couraient le risque de présenter un syndrome tremblements/ataxie ou des symptômes psychologiques d'apparition tardive^{15–21}. De plus, les femmes porteuses de PM peuvent en venir à connaître une insuffisance ovarienne prématurée (risque d'environ 21 %), laquelle écourte leur capacité génésique^{22–26}.

Lorsqu'un allèle PM est transmis d'une mère porteuse à sa progéniture, on constate habituellement une hausse du nombre de répétitions CGG de l'allèle mutant. Ainsi, les femmes prémutation courent le risque d'avoir des enfants présentant une mutation complète. Des études ont démontré que le risque que courent les porteuses PM d'avoir des enfants affectés par le syndrome du X fragile est lié à l'importance de la PM de la porteuse²⁷. Berkenstadt et coll.² ont indiqué que le taux d'expansion d'allèle (de PM maternelle à MC fœtale) était de 10 % chez les patientes sans antécédents familiaux de retard mental, de problèmes de développement ou d'autisme, par comparaison avec 50 % chez celles qui comptent des antécédents familiaux positifs. Le taux accru d'expansion à MC chez ces dernières

s'explique par la présence d'un nombre accru de répétitions constatée chez les porteuses PM de ce groupe, puisque le taux d'expansion ne différerait pas, pour une importance de PM donnée, d'un groupe à l'autre. Toutefois, le taux d'expansion est encore plus élevé chez les femmes qui comptent des antécédents familiaux prouvés de syndrome du X fragile. Cette situation doit être prise en considération au moment de conseiller les femmes identifiées comme étant des porteuses PM au sujet de leur risque d'avoir un enfant présentant une MC.

Les allèles « X fragile » intermédiaires courent un faible risque d'expansion (une étude l'a estimé à 6,6 %) ¹². Cependant, aucune expansion d'un allèle intermédiaire à une MC n'a été signalée. Les porteuses d'allèles intermédiaires ne courent pas le risque d'avoir un enfant affecté et ne doivent donc pas se voir offrir une intervention diagnostique prénatale effractive visant le syndrome du X fragile.

DÉPISTAGE EN LABORATOIRE DU X FRAGILE

L'analyse de l'ADN constitue la méthode utilisée pour le diagnostic du syndrome du X fragile et l'identification des porteurs. Le dépistage consiste en une évaluation de l'importance de la répétition du trinucleotide CGG au sein du gène FMR-1 et permet de détecter plus de 99 % des cas. Le dépistage est hautement sensible et hautement spécifique lorsqu'il est effectué par des établissements compétents²⁷. Les résultats permettent de classer, de façon fiable, les sujets en fonction des catégories suivantes : normal, intermédiaire, prémutation ou mutation complète. Des normes techniques de laboratoire bien établies ont été publiées et peuvent être examinées pour l'obtention de détails supplémentaires^{27,28}.

DÉPISTAGE EN OBSTÉTRIQUE-GYNÉCOLOGIE

Le dépistage du syndrome du X fragile devrait être offert aux femmes :

1. atteintes d'autisme ou qui présentent un retard mental ou une ataxie;
2. dont la famille compte une personne présentant une PM ou MC confirmée du gène « X fragile »;
3. dont la famille compte une personne (dans un segment généalogique de trois générations) atteinte d'autisme ou présentant un retard mental / du développement d'étiologie inconnue;
4. qui présentent des antécédents familiaux semblant indiquer la présence d'un FXTAS;
5. qui connaissent des problèmes génésiques ou de fertilité associés à des taux élevés d'hormone folliculostimulante avant l'âge de 40 ans ou dont la

famille compte plus d'une femme connaissant une insuffisance ovarienne prématurée.

DÉPISTAGE COLLECTIF DU X FRAGILE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ET CHEZ LES FEMMES NE L'ÉTANT PAS QUI SONT EN ÂGE DE PROCRÉER

Plusieurs études se sont penchées sur les options de dépistage néonatal²⁹⁻³¹ et sur le dépistage collectif du X fragile chez toutes les femmes enceintes^{2,32-34}. La gravité de cette pathologie, sa forte incidence au sein de la population générale, ses effets sur la famille et la société en entier et le taux élevé de détection du X fragile (99 %) rendent le dépistage de cette pathologie chez les femmes en âge de procréer souhaitable et faisable^{2,29-31,34}. Il a également été démontré que ce type d'intervention était rentable³³. Cependant, cette intervention ne devrait être mise en œuvre qu'en présence des ressources nécessaires pour procéder au dépistage et conseiller adéquatement la population ciblée quant à la signification et aux implications des résultats. Les femmes identifiées comme étant porteuses d'un allèle PM font face à un risque considérablement accru d'insuffisance ovarienne prématurée²⁵. De plus, ces femmes courent un risque accru de présenter un FXTAS d'apparition tardive¹⁹; cependant, la pénétrance de cette pathologie chez les femmes porteuses est inconnue pour l'instant. Enfin, l'identification d'une porteuse signifie que les membres de sa famille courent un risque accru d'en être également porteurs, ce qui les expose au risque d'en venir à présenter un FXTAS et au risque d'avoir des enfants et/ou des petits-enfants atteints du syndrome du X fragile³².

DÉPISTAGE PRÉNATAL

Lorsqu'il a été confirmé qu'une femme enceinte présente une prémutation ou une mutation complète du gène FMR-1, le dépistage prénatal par prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse est possible et devrait lui être offert à titre d'option. Puisque l'état du gène FMR-1 quant à la méthylation n'est souvent pas encore établi au sein des villosités chorales au moment du prélèvement, les résultats du prélèvement de villosités chorales doivent être interprétés avec prudence. Ainsi, des services de counseling quant au dépistage effractif devraient être offerts par du personnel expérimenté^{20,34}.

Il est possible d'offrir un diagnostic génétique pré-implantation aux couples exposés au risque qui consultent leur médecin avant la conception; cette option devrait faire l'objet d'une discussion avec eux.

La qualité des résultats signalés dans le présent document a été décrite au moyen des critères établis dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau)³⁵.

Recommandations

1. Toute intervention de dépistage du syndrome du X fragile ne doit être mise en œuvre qu'à la suite de l'offre de services de counseling exhaustifs et de l'obtention du consentement éclairé de la patiente se soumettant au dépistage. (III-A)
2. Le dépistage du X fragile est indiqué pour les femmes qui présentent des antécédents familiaux de syndrome du X fragile, de syndrome tremblements/ataxie associé à un X fragile ou d'insuffisance ovarienne prématurée (chez plus d'un membre de la famille), si la structure généalogique indique qu'elles courent le risque d'avoir hérité du gène mutant. L'orientation vers les services d'un généticien médical à des fins de counseling et d'évaluation devrait être envisagée dans de tels cas. (II-2A)
3. Le dépistage du X fragile est indiqué pour les femmes qui présentent des antécédents personnels d'autisme ou de retard mental / du développement d'étiologie inconnue, ou dont la famille compte au moins un homme présentant ces pathologies (dans un segment généalogique de trois générations). (II-2A)
4. Le dépistage du X fragile est indiqué pour les femmes qui connaissent des problèmes génésiques ou de fertilité associés à des taux élevés d'hormone folliculostimulante avant l'âge de 40 ans. (III-A)
5. Le dépistage prénatal par prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse devrait être offert aux femmes chez lesquelles la présence d'une prémutation ou d'une mutation complète du gène « X fragile » (FMR-1) a été confirmée. (II-2A) La tenue d'une intervention diagnostique génétique pré-implantation constitue une autre option génésique. (III-A)
6. Le dépistage collectif du syndrome du X fragile pour toutes les femmes en âge de procréer est faisable. Cependant, cette intervention ne devrait être envisagée qu'en présence d'un programme provincial / régional étant en mesure de procéder au dépistage et de conseiller adéquatement la population ciblée quant à la signification et aux implications des résultats. (II-2B)

RÉFÉRENCES

1. Wilson RD, Davies G, Désilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A et coll. « Dépistage des porteuses de fibrose kystique durant la grossesse au Canada », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 24, 2002, p. 648-51.
2. Berkenstadt M, Ries-Levavi L, Cuckle H, Peleg L, Barkai G. « Preconceptional and prenatal screening for fragile X syndrome: experience with 40,000 tests », *Prenat Diagn*, vol. 27, 2007, p. 991-4.
3. Warren ST, Sherman SL. « The fragile X syndrome », dans : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, éd. *Metabolic basis of inherited disease*, 8^e éd., New York (NY) : McGraw-Hill, 2001, p. 1257-90.
4. Hagerman RI, Hagerman PJ, éd. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research*, 3^e éd., Baltimore (MD) : Johns Hopkins University Press, 2002.

5. Brown WT. « Perspectives and molecular diagnosis of fragile X syndrome », *Clin Lab Med*, vol. 15, 1995, p. 859–75.
6. de Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K et coll. « Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group », *Am J Hum Genet*, vol. 61, 1997, p. 660–7.
7. Toledano-Alhadeif H, Basel-Vanagaite L, Magal N, Davidov B, Ehrlich S, Drasinover V, Taub E et coll. « Fragile-X carrier screening and the prevalence of premutation and full-mutation carriers in Israel », *Am J Hum Genet*, vol. 69, 2001, p. 351–60.
8. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. « Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR-1 gene—and implications for the population genetics of the fragile X syndrome », *Am J Hum Genet*, vol. 57, 1995, p. 1006–18.
9. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. « FMR-1 and the fragile X syndrome: human epidemiology review », *Genet Med*, vol. 3, 2001, p. 359–71.
10. Visootsak J, Warren ST, Anido A, Graham JM. « Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician », *Clin Pediatr*, vol. 44, 2005, p. 371–81.
11. Fu YH, Kuhl DP, Pizzutti A, Pieretti M, Sutcliffe JF, Richards S et coll. « Variation of CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox », *Cell*, vol. 67, 1991, p. 1047–58.
12. Cronister A, Teicher J, Rohlf EM, Donnenfeld A, Hallam S. « Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X prenatal diagnosis », *Obstet Gynecol*, vol. 111, 2008, p. 596–601.
13. Tarleton JC, Saul RA. « Molecular genetic advances in fragile X syndrome », *J Pediatr*, vol. 122, 1993, p. 169–85.
14. Pearson CE, Nichol Edamura K, Cleary JD. « Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations », *Nat Rev Genet*, vol. 6, 2005, p. 729–42.
15. Hagerman PJ, Hagerman RJ. « Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) », *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 10, 2004, p. 25–30.
16. Willemsen R, Mientjes E, Oostra BA. « FXTAS: a progressive neurologic syndrome associated with Fragile X permutation », *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 5, 2005, p. 405–10.
17. Baba Y, Uitti RJ. « Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and movements disorders », *Curr Opin Neurol*, vol. 18, 2005, p. 393–8.
18. Hessel D, Tassone R, Loesch DZ, Berry-Kravis E, Leehey MA, Gane LW et coll. « Abnormal elevation of FMR-1 mRNA is associated with psychosocial symptoms in individuals with fragile X premutations », *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, vol. 139, 2005, p. 115–21.
19. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, Tassone F, Nguyen DV, Pan R et coll. « Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation », *Am J Med Genet A*, vol. 146, 2008, p. 1009–16.
20. McConkie-Rosell A, Abrams L, Finucane B, Cronister A, Gane LW, Coffey SM et coll. « Recommendations from multi-disciplinary focus groups on cascade testing and genetic counseling for fragile X-associated disorders », *J Genet Couns*, vol. 16, 2007, p. 593–606.
21. Loesch DZ, Churchyard A, Brotchie A. « Evidence for, and a spectrum of, neurological involvement of carriers of the fragile X pre-mutation: FXTAS and beyond », *Clin Genet*, vol. 67, 2005, p. 412–7.
22. Kenneson A, Warren ST. « The female and fragile X reviewed », *Semin Reprod Med*, vol. 19, 2001, p. 159–65.
23. Lin YS, Yang ML. « Familial premature ovarian failure in female premutated carriers of fragile X syndrome: a case report and literature review », *Taiwan J Obstet Gynecol*, vol. 45, 2006, p. 60–3.
24. Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, Allan EG, Anido AE, Paquin JJ et coll. « Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 402–12.
25. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW et coll. « The FMR1 premutation and reproduction », *Fertil Steril*, vol. 87, 2007, p. 456–65.
26. Sherman SL. « Premature ovarian failure in the fragile X syndrome », *Am J Med Genet*, vol. 97, 2000, p. 189–94.
27. Maddalena A, Richards CS, McGinniss MJ, Brothman A, Desnick RJ, Grier RE et coll. « Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee », *Genet Med*, vol. 3, 2001, p. 200–5.
28. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. « Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing », *Genet Med*, vol. 7, 2005, p. 584–7.
29. Murray J Cuckle H, Taylor G, Hewison J. « Screening for fragile X syndrome: information needs for health planners », *J Med Screen*, vol. 4, 1997, p. 60–94.
30. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Hewison J. « Screening for fragile X syndrome », *Health Technol Assess*, vol. 1, n° 4, 1997, p. i-iv, 1–71.
31. Pembrey ME, Barnicoat AJ, Carmichael B, Bobrow M, Turner G. « An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK », *Health Technol Assess*, vol. 5, 2001, p. 1–95.
32. Bailey DB Jr, Skinner D, Davis AM, Whitmarsh I, Powell C. « Ethical, legal, and social concerns about expanded newborn screening: fragile X syndrome as a prototype for emerging issues », *Pediatrics*, vol. 121, 2008, p. e693–704.
33. Musci TJ, Caughy AB. « Cost-effectiveness analysis of prenatal population-based fragile X carrier screening », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 1905–12; discussion, p. 1912–5.
34. « ACOG Committee Opinion No. 338: Screening for fragile X syndrome », *Obstet Gynecol*, vol. 107, 2006, p. 1483–4.
35. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207–8.