

APPROCHE NEUROPSYCHOLOGIQUE DES SYNDROMES GENETIQUES ASSOCIÉS AU CHROMOSOME X

J.A. RONDAL* & A. COMBLAIN**

A paraître dans M. PONCELET, S. MAJERUS, & M. VAN DER LINDEN (Eds.). *TRAITÉ DE NEUROPSYCHOLOGIE DE L'ENFANT*, Marseille, Solal.

PLAN DU CHAPITRE

* Unité de Psycholinguistique, et ** Unité de Logopédie, Département des Sciences Cognitives, Université de Liège, Sart Tilman, B-32 4000-Liège.

1. LES SYNDROMES DU X

**2. INDICATIONS EPIDEMIOLOGIQUES ET GENETIQUES
GENERALES**

3. DONNEES LANGAGIERES

4. DONNEES COGNITIVES NON LANGAGIERES

5. RELATIONS GENO-PHENOTYPIQUES

**6. INDICATIONS EVALUATIVES, THERAPEUTIQUES ET
REMIATIVES**

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LES SYNDROMES DU X

Shprintzen (1997) relève et décrit sommairement 31 syndromes génétiques du chromosome X, associés à des troubles cognitifs ou langagiers. Il s'agit en majorité de conditions récessives. Pour qu'un trait récessif soit exprimé phénotypiquement si le gène responsable est situé sur un chromosome X, une des deux conditions suivantes doit être remplie : soit (a) le gène mutant doit être présent sur les deux chromosomes (homozygotisme) ; (b) soit l'individu est dépourvu d'un second chromosome X (ce qui est le cas normalement pour les sujets de sexe masculin et pathologiquement pour les sujets de sexe féminin porteurs d'un syndrome de Turner — formule chromosomique 45XO, cf. infra).

Une partie des 31 syndromes identifiés par Shprintzen (1997) concerne des syndromes pour lesquels les problèmes cognitifs et langagiers sont peu importants voire inexistantes. On peut y trouver toutefois des difficultés auditives, visuelles, et/ou articulatoires (liées, par exemple, à des anomalies dentaires ou anatomiques buccales) qui sont de nature à perturber la communication, à côté, certes, de troubles organiques de gravités diverses variant selon la condition syndromique particulière.

Nous avons sélectionné parmi les 31 syndromes en question ceux indexés par Shprintzen comme présentant habituellement les pathologies les plus graves pour le développement et le fonctionnement langagier et cognitif non langagier. Cela donne 19 syndromes (en y ajoutant celui de Rett, non repris par Shprintzen, 1997) pour lesquels nous avons interrogé la littérature psychologique et médicale. Le Tableau 1 reprend la liste des syndromes disposés par ordre alphabétique ainsi que leur étiologie primaire.

Insérer le Tableau 1 ici

Une recherche dans les banques de données PSYCHINFO et MEDLINE, portant sur les années comprises entre 1997 et 2002 (1ère partie) et concernant le langage, la perception, l'attention, le raisonnement, la mémoire, et le fonctionnement visuo-spatial, n'a fourni qu'une moisson extrêmement limitée de publications, le plus souvent non pertinentes aux plans cognitif et langagier, en dehors des syndromes les plus connus du X, à savoir, l'X fragile (SXF), Turner (ST), Klinefelter (SK), et Rett (SR) (au moins en ce qui concerne la dimension

cognitivo-comportementale), indication évidente du statut heuristiquement sous-développé des autres syndromes du X.

Dans ce qui suit, nous procédons à l'analyse des données disponibles en ce qui concerne ces 4 syndromes, et à leur mise en perspective neuropsychologique, de même qu'à un début de mise en rapport génotype-phénotype (neurologique et comportemental). La partie ultime du chapitre est dévolue à un bref traitement descriptif des indications remédiatives spécifiques documentées dans la littérature.

2. INDICATIONS EPIDEMIOLOGIQUES ET CYTOGENETIQUES

Le SXF a une incidence non encore établie avec précision mais qui varie d'un cas sur 1000 à 1 cas sur 4000 naissances vivantes chez les sujets de sexe masculin et 1 cas sur 8000 chez les sujets de sexe féminin (Turner, Webb, Wake, & Robinson, 1996; Mazzocco et al., 1997). Cela en fait le syndrome du retard mental transmis de génération en génération (par opposition aux aberrations génétiques) le plus répandu (Mazzocco, 2000) et la seconde étiologie chromosomique du retard mental par ordre d'importance après le syndrome de Down — déterminant environ 2% des cas de retard mental chez les personnes de sexe masculin (Pulsifer, 1996).

L'expression cytogénétique du site fragile est Xq27.3. Elle est causée par une mutation consistant en la répétition anormale de la trinuéotide CGG (cytosine-guanine-guanine) associée à l'hyperméthylation et à la neutralisation subséquente de la transcription du gène FMR-1 (Verkerk et al. 1991). Chez les personnes normales, le nombre de répétitions de la séquence trinuéotidique CGG est de l'ordre de 6 à 54 (autour de 30 en moyenne). De 55 à 200 répétitions, les personnes affectées sont définies comme présentant une phase prémutationnelle ; cela signifie qu'elles sont porteuses de la mutation du gène FMR-1 (et donc qu'elles la transmettent à leurs descendants) bien qu'elles ne présentent pas la symptomatologie comportementale habituelle du SXF (ou seulement à un très faible degré). On discute encore aujourd'hui le statut physique, physiologique, et neurologique des personnes porteuses d'une prémutation du gène FMR-1 (Mazzocco, 2000). Chez une minorité

de femmes porteuses de la prémutation, une ménopause prématurée est observable ainsi que quelques symptômes physiques isolés du SXF, comme une tendance pour les mâchoires à être fortes et les oreilles protubérantes. Murphy et al. (1999), cependant, relèvent une série d'anomalies cérébrales qui contredisent l'opinion souvent émise précédemment selon laquelle les sujets prémutants sur le site Xq27.3 ne présenteraient pas d'anomalie neurophysiologique. Les observations de Murphy et al. (1991) concernent les mêmes structures cérébrales que celles affectées dans le SXF avec mutation complète (cf. infra). L'incidence de la prémutation est de l'ordre d'un cas pour 350 sujets masculins et d'un cas pour 250 sujets féminins. Au-delà de 200 répétitions de la séquence CGG, on parle de mutation complète. Les sujets masculins sont davantage affectés que les sujets de sexe féminin dû au fait qu'ils ne disposent que d'un seul chromosome X. Les personnes de sexe féminin disposent de deux chromosomes X. Si un seul chromosome est porteur d'une mutation sur le gène FMR-1 et un seul des deux gènes allèles reste actif — ce qui est le cas le plus fréquent — la plupart de ces personnes, à la différence des personnes de sexe masculin, ont la possibilité d'avoir un chromosome X normal actif dans davantage de cellules du corps — et du système nerveux central en particulier — que le chromosome mutant et donc de produire davantage de protéines FMR-1-P, d'où des phénotypes moins accusés voire exempt des symptômes du SXF.

L'expression de la protéine FMR-P — dont on pense qu'elle est essentielle pour le développement et le fonctionnement normal du cerveau — varie substantiellement selon les cas individuels avec méthylation partielle, complète, ou mosaïcisme (celui-ci est défini par la présence chez un même individu de deux ou plus de deux lignées cellulaires provenant d'une souche singulière mais avec des compositions chromosomiques différentes). Cela explique une portion de l'importante variance interindividuelle existant dans les niveaux de développement moteur, social, adaptatif général, langagier, et cognitif non langagier, atteints par les sujets mâles porteurs d'un SXF (Bailey, Hatton, & Skinner, 1998; Bailey, Hatton, Tassone, Skinner, & Taylor, 2001).

Le SXF reste encore une entité génétique insuffisamment clarifiée. Vingt pour cent des sujets mâles avec le gène anormal ne présentent aucun symptôme pathologique (cas dit de non pénétrance). Le reste des sujets mâles affectés est modérément ou sévèrement retardé mental,

avec souvent de l'hyperactivité et des difficultés attentionnelles (Kan, Reider, Payne, Meyer, & Freund, 2000). Le développement, dans les divers secteurs, paraît procéder selon un rythme estimé à à peu près à la moitié du rythme normal entre 24 et 72 mois, selon l'étude longitudinale de Bailey et al. (1998). On a rapporté également une tendance à un déclin du quotient intellectuel (QI) au-delà de l'adolescence (Dykens, Hodapp, Ort, Finucane, Shapiro, & Leckman, 1989).

Environ un tiers des sujets de sexe féminin affectés présentent une variante phénotypique du syndrome caractérisé par des difficultés d'apprentissage. Une petite minorité est légèrement ou modérément retardée mentale (Hagerman, 1995). Il s'agit de sujets de sexe féminin qui ont hérité le syndrome d'une mère porteuse d'une prémutation du FMR-1.

On a découvert plus récemment une seconde mutation du même type ou d'un type proche de celle affectant le gène FMR-1, au même locus chromosomique (en fait, un peu en aval), affectant le gène FMR-2, et associée également à des retards et difficultés développementales bien que moins sévères, semble-t-il, que celles associées à la mutation complète du gène FMR-1. D'où les appellations, SXF-A (ou FRAXA) pour le syndrome associé au gène FMR-1, et SXF-E (ou FRAXE ou encore FRAXF) pour celui en rapport avec le gène FMR-2. L'incidence du SXF-E n'est pas connue et beaucoup moins d'informations phénotypiques sont disponibles qui le concernent (Knight, Ritchie, & Chakrabarti, 1996).

Le ST a une incidence approximative d'un cas sur 2500 naissances vivantes, exclusivement chez les sujets de sexe féminin (Ross, Roeltgen, Feuillan, Kushner, & Cutler, 2000). Pour environ 50% des individus porteurs, un chromosome X entier fait défaut dans toutes les cellules du corps [formule chromosomique 45XO ou monosomie du X] (Kuntsi, Skuse, Elgar, Morris, & Turner, 2000). Le reste des sujets ST disposent d'un chromosome X partiel ou qui présente des anomalies structurales, ou encore sont de type mosaïque. Dans environ 15% des cas de mosaïcisme, une lignée cellulaire existe qui contient un anneau, habituellement dérivé du chromosome X, formule [r(X)] (Jacobs et al., 1997). Certains cas de triplications (isochromosomie) du X (formule 47XXX) existent également.

Les personnes ST présentant une formule 45XO, complète, partielle, ou de type mosaïque, ne produisent pas d'oestrogène ovarien en raison de l'absence de gonades bien

formées (dysgénésie gonadique ; Turner, 1938 ; Park, Bailey, & Cowell, 1983). Cette situation permet d'étudier par défaut les effets des hormones oestrogènes sur le développement du cerveau et des fonctions cognitive et langagière.

Une notable variabilité phénotypique existe dans le ST. Nonobstant, on peut dégager des indications statistiquement dominantes. La taille des personnes porteuses du ST est réduite le plus souvent et le rapport entre les parties supérieure et inférieure du corps est anormal. Ces personnes présentent également des atteintes diverses des systèmes rénal et cardiovasculaire, et occasionnellement un strabisme. Les individus porteurs d'un ST 45XO et 47XXX ont également un développement et un fonctionnement moteur (grosse et fine motricité) perturbé, déjà évident au moment de l'acquisition de la marche bipède (Salbenblatt, Meyers, Bender, Linden, Robinson, 1989 ; Nijhuis-Van der Landen, Smits-Engelsman, & Eling, 2000). L'adaptation sociale peut faire problème. Le retard mental serait peu commun dans le ST 45XO bien que le niveau intellectuel moyen soit réduit (Ross, Stefanatos, Roeltgen, Kushner, & Cutler, 1995 ; Romans, Stefanatos, Roeltgen, Kushner, & Ross, 1998). Les QI verbaux sont significativement en dessous de la normale chez les sujets ST du sous-type 47XXX (Netley & Rovet, 1982). Par contre, les sujets mosaïques 45XO ne semblent pas différer de façon importante des contrôles normaux, sauf, parfois, au niveau des aptitudes visuo-spatiales et tendent à surpasser les types 45XO non mosaïques, pour ce qui est de l'aptitude intellectuelle moyenne (Bender, Linden, & Robinson, 1993 ; Ross, Zinn, & McCauley, 2000). Il se pourrait toutefois que les sujets porteurs d'un mosaïcisme de type lignée cellulaire avec $r(X)$, soit une formule 45X/46X, $r(X)$, présentent, à la différence des autres cas de mosaïcisme 45XO, un risque accru de difficultés d'apprentissage, et parfois un retard mental léger voire (exceptionnellement) modéré (Kuntsi et al., 2000).

En outre, selon une étude de Güngör, Böke, Belgin, et Tuncbilek (2000), environ 60% des sujets porteurs d'un ST 45XO, ont des pertes auditives bilatérales de type sensoriel ou mixte (sensoriel-neural) de l'ordre moyen de 30 à 40 décibels sur les fréquences langagières de base (500 à 4000 Hertz) et 99% des mêmes sujets une perte sensorielle-neurale de l'ordre de 50 à 80 décibels sur les hautes fréquences du spectre acoustique humain (8000 à 18.000 Hertz).

Le SK, existant exclusivement chez les sujets de sexe masculin, a une incidence approximative d'1 cas toutes les 1000 naissances vivantes (Rovet, Netley, Keenan, Bailey, & Stewart, 1996). Il s'agit de personnes disposant dans chaque cellule du corps ou d'une partie d'entre elles (cas de mosaïcisme pour environ 70% des sujets) d'un, deux, ou même trois de trois chromosomes X excédentaire(s) et/ou d'un chromosome Y supplémentaire (isochromosomies X ou Y), selon les formules 47XXY (modale), 47XYY, 48XXXXY, 48XXYY, ou 49XXXXXY (Mandoki, Summer, Hoffman, & Riconda, 1991). Le chromosome additionnel est d'origine paternelle dans 50 à 60% des cas XXY, l'origine maternelle étant attestée dans les autres cas (et en rapport, semble-t-il, avec l'âge plus avancé de la mère (Gardner & Sutherland, 1996).

Le SK est caractérisé, en règle générale, par une taille élevée, un degré important d'hypogonadisme, un tonus musculaire réduit, un retard mental léger ou des troubles d'apprentissage (Waltzer, Bashir, & Silber, 1991). Il est possible que les formes polysomiques du SK (formules XXXY et davantage) soient davantage liées à l'incidence d'un retard mental plus substantiel (King, Potter, & Matulsky, 1992 ; Kates & Singer, 2000). On rapporte une fréquence élevée de manifestations épileptiformes ou épileptiques avec anomalies électroencéphalographiques (Tatum, Passaro, Elia, Guerrini, Gieron, & Genton, 1998). Un taux bas de testostérone [objectivé au moins à 16 ans d'âge dans plusieurs études (par exemple, Ratcliffe, Bancroft, Axworthy, & McLaren, 1982)] induit une réduction des caractères sexuels secondaires. En parallèle, on peut observer une élévation des taux d'hormones féminines (folliculine, progestérone) entraînant une gynécomastie dans 30 à 60% des cas (Yoshida, Miura, & Nagao, 1997). Les polysomies paraissent entraîner des éléments plus notoires de comorbidité (par exemple, problèmes cardiaques et rénaux, susceptibilité ulcéraire et oncologique ; Zollner & Veraart, 1997).

Le SR est particulier au sens où il s'agit d'un syndrome dégénératif précoce. L'incidence est 1 cas pour 10.000 à 15.000 naissances vivantes (Hagberg, 1985 ; Von Tetzchner, Jacobson, Smith, Skjeldal, Heiberg, & Fagan 1996). L'existence de mutations du gène MECP2 au locus Xq28 est la cause principale (mais sans doute pas unique) du syndrome. Quatre-vingt pour cent des sujets porteurs d'un SR classique (cf. infra) sont

affectés par une mutation de ce gène (Huppke, Laccone, Krämer, Engel, & Hanefeld, 2000). Le gène encode la protéine de liage methyl-CpG-2.

Le SR intervient exclusivement chez les personnes de sexe féminin. Il est létal pour les fœtus de sexe masculin (Xiang, Buervenich, Nicolao, Bailey, Zhang, & Anvret, 2000), bien que certains puissent survivre jusqu'à la naissance avec une grave encéphalopathie (Dunn, 2001).

Il convient de distinguer deux sous-conditions à l'intérieur du SR. Le Rett classique (où on observe les mutations du gène MECP2 dans 100% des cas) et le RETT atypique (encore dit « speech preserved variant » ; variante avec parole préservée -VPP-), entre 5 et 15% de la population Rett, où la prévalence de ces mêmes mutations est encore incertaine (Yamashita et al., 2001), à moins qu'il ne s'agisse d'un gène allèle de celui muté dans le RETT classique (De Bona, Zappella, Hayek, Meloni, Vittelli, & Bruttini, 2000), ou encore d'une différence dans le locus chromosomique spécifique de la mutation du gène MECP2 (Uchino, Suzuki, Hoshino, Nomura, & Segawa, 2001).

La plupart des enfants porteurs d'un SR se développent à peu près normalement, semble-t-il, jusqu'à l'âge de 6 ou 12 mois d'âge (Dunn, 2001). Le développement foetal est considéré par certains auteurs comme normal (Segawa, 2001). Toutefois, une carence importante dans le développement synaptique n'est pas à exclure (Dunn, 2001). On observe, également, une décélération de la croissance céphalique et un poids cérébral diminué par rapport aux normales, assez tôt dans l'existence (Armstrong, 1992), même s'il existe une importante variabilité interindividuelle à ce stade et ensuite dans le SR (Von Tetzchner, et al., 1996).

Une régression drastique intervient entre environ 1 et 3 ans [sauf en de très rares cas, peu affectés, de sujets hétérozygotes présentant certains patrons d'inactivation du X (Wan, Lee, Zhang, Houwinck-Manville, Song, & Amir, 1999)], affectant les acquisitions motrices, cognitives, et langagières. Le nonaccès à la marche bipède est souvent le premier symptôme majeur (pathognomonique, selon Segawa, 2001). Le degré de gravité du trouble moteur et l'importance de la microcéphalie paraissent étroitement corrélés avec les difficultés langagières dans le Rett classique (Segawa, Takano, Shimora, Hachimori, & Nomura, 1998 ;

Segawa, 2001). On observe fréquemment des comportements d'automutilation des doigts et des mains (morsures) et parfois des blessures au niveau de la tête provoquées par collisions volontaires avec des objets de l'environnement (Sansom, Krishnan, & Corbett, 1993 ; Deb, 1998). Von Tetzchner et al. (1996) signale une incidence élevée de crises d'épilepsie (apparaissant typiquement autour de 3 ans d'âge) chez environ la moitié des sujets SR.

Il semble qu'on puisse distinguer 4 stades cliniques dans le SR après les 6 premiers mois de vie (Dunn, 2001). Premièrement, le début de la stagnation développementale (pour ainsi dire) entre 6 et 18 mois, le stade de déconstruction relativement rapide entre approximativement 1 et 3 ans, le stade « pseudo-stationnaire » des années préscolaires à l'âge scolaire primaire, et, ensuite et quatrième, la période de détérioration motrice « tardive entre approximativement 18 et 30 ans ou davantage. Après quoi, on observe une stabilité relative pendant plusieurs décennies.

Un dysfonctionnement cardiaque progressif n'est pas inhabituel dans le Rett classique avec hyperventilation et respiration irrégulière même en état de veille (Dunn, 2001), même s'il est beaucoup plus rare dans le Rett atypique (VPP). Le trouble fait partie vraisemblablement d'un tableau plus général de dysfonctionnement de l'activité du système nerveux autonome (sympathique, particulièrement). Ces symptômes peuvent être mis en rapport avec l'incidence plus élevée de la mort soudaine et inattendue chez les enfants porteurs d'un SR [26% du taux annuel de mortalité dans le SR, c'est-à-dire 1,2% contre 1,3 pour 100.000 enfants dans la population normale (Guideri, Acampa, DiPerri, Zappella, & Hayek, 2001)]. Il ne s'ensuit pas que pour les enfants survivants l'espérance de vie dans le SR soit réduite de façon importante (Von Tetzchner et al., 1996). Une des personnes les plus âgées encore en vie et porteuse d'un SR de type classique était une femme âgée de 77 ans au moment de l'étude de Nielsen, Ravn, et Schwartz (2001).

3. DONNEES LANGAGIERES

Le Tableau 2 fournit un relevé comparatif des symptômes SXF, ST, SK, et SR, en ce qui concerne les principales composantes langagières. Ce synopsis schématique est

simplement illustratif. Il ne concerne que la modalité orale du langage. Les données correspondantes sont analysées de façon détaillée et discutées dans le cours de la présente section.

Insérer le Tableau 2 ici

Bien qu'il existe d'importantes variations interindividuelles, les sujets masculins porteurs d'un SXF ont habituellement une parole rapide voire tachylallique, impulsive, avec de nombreuses erreurs et/ou imprécisions articulatoires (omissions ou substitutions de voyelles et/ou de consonnes), une intensité sonore plus élevée que la normale, des dysfluences, une tendance au bredouillement, à une sorte de bégaiement clonique modéré, un rythme fluctuant, et dans certains cas une dyspraxie orale (Newell, Sandborn, & Hagerman, 1983 ; Borghgraef, Fryns, Dielkens, Pyck, & Van den Berghe, 1987 ; Wolf-Schein et al., 1987 ; Vilkman, Niemi, & Ikonen, 1988 ; Abbeduto & Hagerman, 1997).

On observe souvent des particularités oro-motrices qui peuvent influencer négativement l'exercice de la parole, comme une hypotonie originaire du tronc cérébral affectant les muscles oro-faciaux (Hagerman, 1996), un palais dur arqué et plus étroit que normal rendant l'implantation dentaire chaotique au niveau de la mâchoire supérieure (Hagerman, 1996), une salivation excessive avec propension à baver à cause d'un réflexe salivaire insuffisant ou perturbé à mesure que le niveau de salive s'élève dans la bouche (Scharfenaker, O'Connor, & Stackhouse, 1996). Des difficultés auditives existent fréquemment qui peuvent compliquer la tâche des enfants porteurs d'un SXF dès lors qu'il s'agit d'analyser réceptivement le langage.

Hagerman, Altshul-Stark, et McBogg,(1987) relèvent que 63% des garçons SXF étudiés parmi un groupe de trente, ont souffert d'otite médiane récurrente pendant la première enfance par comparaison à 15% de leurs frères ou soeurs non affectés, et 38% des enfants tout-venant présentant un important retard de développement ou un retard mental d'autre étiologie (hors syndrome de Down). Une autre étude menée par Hagerman (1996) fait état de 85% des garçons porteurs d'un SXF présentant une anamnèse d'otite médiane récurrente.

La voix peut être altérée (vers les fréquences plus élevées du spectre acoustique), dysrythmique, et peu intelligible. La prosodie des énoncés langagiers est souvent altérée (Borgraef, Fryns, Dielkens, Pyck, & Van den Berghe, 1987). Le développement langagier est retardé et le rythme global ralenti d'environ deux fois pour les aspects réceptifs (compréhension) et trois fois pour les aspects productifs, par rapport au développement normal (Roberts, Mirrett, & Burchinal, 2001). On peut considérer, toutefois, que le vocabulaire productif et réceptif est relativement préservé (Freund & Reiss, 1991 ; Gérard, Guillotte, Serval, & Barbeau, 1997) et souvent commensurable avec l'âge mental (AM) (Abbeduto & Hagerman, 1987). Cependant, des difficultés dans la récupération des items lexicaux en vocabulaire de production ont été relevées (Spinelli, Oliveira, Rocha, Giachetti, & Richieri-Costa, 1995).

La formulation des énoncés est restreinte et la morphosyntaxe généralement déficiente (Sudhalter, Scarborough, & Cohen, 1991 ; Abbeduto & Hagerman, 1997). Le langage des sujets mâles porteurs d'un SXF est caractérisé par des difficultés à maintenir le thème de la conversation et à respecter les prises de tours, avec souvent évitement du regard de l'interlocuteur (Pulsifer, 1996). Le discours est souvent mal organisé, et peu cohésif et cohérent (Madison, George, & Moeschler, 1986 ; Sudhalter et al., 1991 ; Abbeduto, & Hagerman, 1997). Par ailleurs, Comblain et Elbouz (2002) notent un déficit important des adolescents SXF dans les tâches de communications référentielles. Ce déficit est d'autant plus marqué que les messages comportent une information spatiale. La nature de l'interlocuteur de même que le type de message fourni aux adolescents SXF influencent fortement leur performance. Ainsi, les sujets de l'étude présentent davantage de difficultés face à des interlocuteurs adultes leur fournissant un message incomplet que face à des pairs leur fournissant le même type de message. Les sujets SXF semblent réticents à demander un complément d'information à l'expérimentateur. Belser et Sudhalter (2001) ont comparé les niveaux d'autorépétition durant une conversation dyadique libre avec un expérimentateur, chez des sujets retardés mentaux de sexe masculin avec SXF, sans SXF, et autistes, appariées d'aussi près que possible pour l'âge chronologique, le niveau de fonctionnement adaptatif général, et le niveau langagier global, au moyen du Vineland Adaptive Behavior Scales

(Sparrow, Balla, & Cicchetti, 1984). Les résultats indiquent une propension marquée à l'autorépétition des énoncés conversationnels chez les sujets SXF (à distinguer du bégaiement, du bredouillement, et des reformulations incluant les faux-départs et les autocorrections) qui peut atteindre un pourcentage moyen de 30% pour des énoncés classés comme atypiques (c'est-à-dire inadaptés au contexte conversationnel) et 10% pour les énoncés pragmatiquement adéquats. Ces auto-répétitions sont à distinguer des comportements écholaliques consistant principalement en la répétition des contributions linguistiques d'autres personnes. Ce dernier comportement n'étant présent que chez les sujets mâles SXF rencontrant les critères d'autisme.

Le travail de Belser et Sudhalter (2001) suggère que le langage anormalement répétitif des sujets mâles SXF n'est pas déterminé en ordre principal par le niveau général de développement cognitif, langagier, ou adaptatif, ou encore par une tendance latente à une symptomatologie autistique même partielle. La difficulté pragmatique existant dans le syndrome paraît être *sui generis*. Ces auteurs le mettent en rapport avec une hypersensibilité aux stimuli sensoriels et sociaux (par exemple, et particulièrement, le maintien du contact oculaire avec le partenaire social — cf. Belser & Sudhalter, 1995) induisant un niveau d'excitation physiologique anormalement élevé chez nombre de ces sujets avec les conséquences mises en évidence. Les indications précédentes montrent à quel point la suggestion de Rourke (1989, 1993) selon laquelle le SXF est un syndrome caractérisé principalement par un trouble d'apprentissage non verbal, est erronée en ce qui concerne l'exclusion du volet langagier de la symptomatologie (pour le non verbal, voir plus loin). Les difficultés pragmatiques en question pourraient être particulières au SXF, sinon pathognomoniques (Abbeduto & Hagerman, 1997). *On verra, cependant, les caractéristiques phénotypiques du syndrome de Williams — cf. Rondal & Comblain, 1999 ; Rondal, 2001, sous presse — et les difficultés pragmatiques dans ce syndrome génétique lié à l'autosome 7). → il n'y a pas un problème avec ce passage ? On était en train de parler du Xfra et non du Williams.*

Le langage des personnes de sexe féminin porteuses d'un SXF a été moins étudié. Ces personnes présentent souvent un rythme rapide de parole, avec de fréquentes digressions, des

phrases interrompues. Elles paraissent souvent « sauter » d'une idée à l'autre sans guère de considération pour les intérêts conversationnels de l'interlocuteur ; soit une symptomatologie réminiscente de celle des sujets SXF de sexe masculin (Freund, Reiss, Hagerman, & Vinogradov, 1992). Simon, Keenan, Pennington, Taylor, & Hagerman (2001) fournissent une indication additionnelle se rapportant à la cohérence discursive laquelle se trouve être déficitaire chez les sujets SXF de sexe féminin étudiés. Simon et al. (2001) évaluent la cohérence discursive au moyen d'une technique consistant à demander au sujet de choisir une « fin appropriée » à une histoire drôle proposée préalablement. De façon non surprenante, le déficit de cohérence discursive documenté par Simon et al. (2001) est négativement corrélé avec diverses mesures cognitives comme l'empan de chiffres, et la mémoire verbale. Il est vraisemblable que l'aptitude à fournir une fin cohérente à une histoire ou une blague dépend, au moins en partie, de la capacité de retenir et d'intégrer un certain quota d'informations pertinentes.

Les sujets féminins porteurs d'un ST ont souvent été décrits dans la littérature spécialisée comme ne présentant pas de trouble du langage oral (cf. Walzer, 1985, pour une revue ; Van Dyke, Wiktor, Roberson, & Weiss, 1991 ; Ross et al., 1995). Cependant, d'autres indications — basées pour certaines sur des échantillons plus importants de sujets que la plupart des études précédentes — dépeignent un tableau sensiblement différent (déjà suggéré par Jung, 1989). Van Borsel, Dhooge, Verhoye, Derde, et Curfs (1999), au terme d'une étude menée avec 128 personnes de sexe féminin, âgées de 2 à 58 ans, relèvent de fréquents problème de voix, des difficultés articulatoires [sans doute à mettre en rapport avec les indications audiométriques de Güngör et al. (2000), cf. supra, et la présence dans certains cas d'anomalies cranofaciales et orales pouvant interférer avec la production de la parole (Midtbo & Halse, 1996 ; Midtbo, Wisth, & Halse, 1996)], un bégaiement occasionnel, et, en général, un net retard de développement du langage chez la plus grande partie de leurs sujets. Murphy et al. (1994) signalent également des scores bas aux épreuves de langage oral chez les sujets porteurs d'un ST 45XO [particulièrement en ce qui concerne la dénomination lexicale et la compréhension syntaxique (une difficulté particulière dans la vérification syntaxico-sémantique des phrases avait déjà été signalée par Netley, 1983, dans le cas du ST 47XXX)].

En outre, certaines de ces personnes éprouvent des difficultés particulières dans les tâches mesurant la fluence verbale (Money & Alexander, 1986).

Il semble bien que les individus porteurs d'un ST 45X0 de type mosaïque disposent d'habilités verbales et cognitives supérieures aux individus ST 45XO complets (Bender, Puck, Salbenblatt, & Robinson, 1984). Toutefois, cette indication pourrait ne pas valoir pour les sujets mosaïques porteurs d'un anneau dérivé du chromosome X [formule 45X/46X, r(X)], lesquels pourraient avoir des capacités verbales réduites par rapports aux sujets ST 45XO mosaïques standard et aux sujets ST 45XO complets (Kuntsi et al., 2000).

Les sujets de type 47XXX présentent généralement des retards de développement du langage importants et précoces en même temps que des délais notoires dans l'acquisition de la marche bipède. Les déficiences langagières persisteraient ensuite, se retrouveraient également dans le langage écrit, et s'accompagneraient de difficultés cognitives non langagières, selon les résultats des études longitudinales menées par Pennington, Puck, et Robinson (1980), et par Bender, Linden, et Robinson (1993). On note également un retard voire une altération à terme du développement social. Plus que les sujets Triple X, les sujets 48XXXX et 49XXXXX présentent d'importants retards de croissance.

Les sujets (masculins) porteurs d'un SK présentent habituellement des difficultés en langage oral, notamment en ce qui concerne le volet expressif et particulièrement la fluidité verbale. Les capacités réceptives sont souvent meilleures et parfois dans les limites de la normale, bien qu'on puisse identifier des difficultés particulières dans le traitement de l'information auditive. Le retard de parole avec difficultés articulatoires et prosodiques est fréquent. La sélection lexicale et l'organisation grammaticale des énoncés sont problématiques dans nombre de cas (Leonard, Schowalter, Landy, Ruddle, & Lubs, 1979 ; Nielsen & Lorensen, 1984). La capacité discursive (par exemple, narrative) est limitée (Mandoki et al., 1991). Le retard de développement langagier est le plus souvent évident dans la troisième année de vie (Walzer et al., 1991). On relève également des difficultés en lecture avec symptômes dyslexiques chez plus de la moitié des sujets porteurs d'un SK (Ratcliffe, 1999 ; Samango-Sprouve, 2001) et des difficultés d'apprentissage, notamment en arithmétique (Rovet et al., 1996). A 18-20 ans d'âge, les sujets SK sont toujours nettement

inférieurs en langage à leurs pairs en développement normal. Plusieurs études suggèrent que les déficiences langagières subsistent à l'âge adulte (par exemple, Geschwind, Boone, Miller, & Swerdloff, 2000 ; Brauer Boone et al., 2001). Il convient de relever toutefois la considérable variabilité interindividuelle existant au niveau phénotypique également chez les sujets non-mosaïques. Certains individus présentent des déficits variés importants au point d'exiger une éducation particulière en classes spécialisées tandis que d'autres peuvent terminer leur curriculum scolaire sans aide systématique ; d'autres encore peuvent atteindre le niveau de l'enseignement supérieur (Bender, Puck, Salbenblatt, & Robinson, 1986).

L'existence de difficultés en langage oral (au niveau lexical notamment) caractérise également les adultes du type 48XXYY (Brauer Boone et al., 2001).

Moric-Petrovic, Laca, Markovic, et Markovic (1973), et Curfs, Schreppers-Tijdingk, Wieggers, Borgraef, et Fryns (1990) ont également décrit d'importants retards et difficultés dans le développement du langage oral, particulièrement en ce qui concerne le volet expressif, chez des sujets présentant une formule chromosomique 49XXXXY.

Les sujets (de sexe féminins) porteurs d'un SR classique sont en général sévèrement retardés intellectuellement (Witt-Engerstrom, 1987). Le développement de la dextérité manuelle atteint son maximum (relatif) entre 10 et 12 mois, avant la perte graduelle des mouvements manuels et digitaux volontaires et l'installation d'une ataxie (Kerr, Montague, Mils, Ther, & Stephenson, 1987). Le développement du langage ne va pas au-delà des acquisitions prélinguistiques et des premiers mots produits en isolation. Dans nombre de cas (45% des sujets dans l'étude d'Uchino et al., 2001), le langage ne se développe pas du tout (alalie ; Trevathan & Moser, 1988). Ces sujets ne montrent aucun comportement interprétable comme une intention même minimale de communiquer (par exemple, attention conjointe, prises de tours non vocales, recherche de partenaire par le regard) (Coleman, Brudbaker, Hunter, & Smith, 1988 ; Sandberg, Ehlers, Hogberg, & Gillberg, 2000). Il est probable que les sujets porteurs d'un SR classique puissent être classés selon l'âge de début du processus dégénératif (soit avant ou après un an) ; les fonctions motrices et langagières étant plus sévèrement affectés dans la première branche de l'alternative (Von Tetzchner et al., 1996 ; Gratchev, Bashina, Klushnik, Ulas, Gorbachevskaya, & Vorsanova, 2001).

En ce qui concerne le SR atypique (VPP), une capacité au moins minimale d'utiliser un certain lexique et certaines formes grammaticales est préservée, mais avec de notables difficultés articulatoires (Zappella, 1997). Zappella, Meloni, Longo, Hayek, et Renieri (2001) ont rapporté les résultats d'une étude de 18 cas de SR-VPP (sujets âgés de 10 à 30 ans). L'évolution temporelle est semblable à celle observée dans le Rett classique. Cependant, les sujets SR-VPP présentent une récupération lente des habilités verbales et motrices à l'issue de la période dégénérative aiguë. Six sujets étudiés par Zappella et al. (2001) avaient des AM compris entre 2 et 3 ans et étaient capables de parler en phrases. Quatre sujets avaient des AM ne dépassant pas 1 ou 2 ans et s'exprimaient en énoncés comportant un ou deux mots. Dans l'étude d'Uchino et al. (2001), parmi les 55 sujets SR (sur un échantillon de 91 sujets) qui disposaient d'un début de développement langagier (lexical), 48 perdirent graduellement cette capacité (entre 12 et 24 mois pour 18 sujets, entre 25 et 36 mois pour 13 sujets, entre 37 et 47 mois pour 3 sujets, entre 48 et 60 mois pour 3 sujets, entre 61 et 72 mois pour 2 sujets et au-delà de 72 mois dans 3 autres cas). Sept sujets s'exprimaient toujours en mots isolés entre 51 et 75 mois d'âge, et trois d'entre eux produisaient des énoncés à deux mots. Les mots produits retrouvés, ou conservés, étaient les premiers observés habituellement dans le développement lexical normal, (par exemple, riz, mama, papa, chien, etc.). Les relations sémantiques exprimées dans les énoncés à deux termes étaient également parmi les premières à apparaître dans le développement combinatoire normal, par exemple, l'expression de la possession et les requêtes en action (cf. Rondal, Esperet, Gombert, Thibaut, & Comblain, 2000). Une autre étude menée par Kerr, Belichenko, Woodcock, et Woodcock (2001) avec un échantillon de 265 sujets porteurs d'un SR fait état de 30% des sujets qui ne produisent jamais des mots, 55% y arrivèrent et les perdirent ensuite, 15% conservèrent l'usage de certains mots isolés, tandis que 6% continuèrent à utiliser des phrases de façon sémantiquement et syntaxiquement appropriées.

4. DONNEES COGNITIVES NON LANGAGIERES

Le domaine de la cognition non langagière (pour employer une terminologie discutable dans le seul but de la différencier au moins taxonomiquement du langage ou « cognition langagière ») est vaste, hétérogène, et nettement moins connu empiriquement et élaboré théoriquement que celui du langage. On ne peut donc s'attendre, à l'heure actuelle, dans le domaine non langagier à obtenir ou effectuer des analyses du même degré de précision et d'adéquation descriptive et explicative que celles obtensibles dans celui de la psycholinguistique ou de la patholinguistique (même si ces dernières sont encore loin d'avoir épuisé l'éventail des épineuses questions qui constituent leur ordinaire).

Les personnes de sexe masculin porteuses d'un SXF (avec mutation complète du gène FMR-1) présentent généralement des difficultés particulières, manifestées dès les années de développement et encore ensuite, dans les domaines de l'attention soutenue, de la mémoire à court terme ou de travail ; le déficit principal portant sur le composant attentionnel-exécutif de la mémoire de travail, dans le modèle de Baddeley (1986) ; selon les résultats des travaux expérimentaux et comparatifs menés par Munir, Cornish, et Wilding (2000a, b), de la mémoire de reconnaissance, du traitement séquentiel de l'information, et du fonctionnement visuo-spatial (visuo-perceptif, visuo-moteur, et visuo-constructif) (Hodapp, Leckman, Dykens, Sparrow, Zelinsky, & Ort, 1992 ; Cornish, Muniz, & Cross, 1998, 1999, 2001 ; Pulsifer, 1996). Le fonctionnement grapho-moteur est également perturbé. La lecture est généralement meilleure qu'on ne le prédirait sur la base du QI, mais les aptitudes mathématiques sont faibles (Dykens, Hodapp, & Leckman, 1987). On parle parfois de dyscalculie développementale (Shalev & Gross-Tsur, 2001).

En ce qui concerne les personnes de sexe féminin porteuses du SXF (mutation complète), le premier développement se situe le plus souvent dans les limites de la normalité (Freund, 1994). Les retards cognitifs s'accumulent graduellement avec l'élévation en âge. Les difficultés d'apprentissage sont fréquentes avec faiblesse attentionnelle, problèmes dans l'intégration perceptive visuo-spatiale, en arithmétique, limitations dans le fonctionnement de la mémoire à court terme visuo-spatiale, et, en général des difficultés dans la planification des

comportements et des fonctions exécutives (Mazzocco, 2000 ; Mazzocco, Pennington, & Hagerman, 1993). Une hypothèse formulée par Bennetto, Taylor, Pennington, Porter, et Hagerman (2001) stipule que les difficultés visuo-spatiales seraient secondaires par rapport aux limitations exécutives. Parmi les femmes XF porteuses d'une mutation complète environ 53% présentent un retard mental (Rousseau et al., 1994). Des études menées fin des années quatre-vingt, début des années nonante mettent en évidence des problèmes spécifiques à certains sub-tests des échelles de Weschsler tels que l'assemblage de blocs (Loesch et al. 1987), l'arithmétique et l'empan de chiffres (Kemper et al., 1986 ; Brainard et al., 1991, Kover, 1993). Des déficits de mémoire visuelle de suite de stimuli abstraits sont également notés à l'échelle de Stanford-Binet (Freund & Reiss, 1991). Enfin, les filles XF avec mutation complète ont des difficultés importantes à réaliser les épreuves de dessin de la Figure Complexe de Rey-Osterrieth et de jugement d'orientation de lignes de Benton. Le déficit visuo-spatial couplé avec les difficultés attentionnelles (Freund et al. 1997), les faiblesses arithmétiques et les déficits en résolution de problèmes (Mazzoco, et al., 1992) confirment le profil de troubles de l'apprentissage non-verbal proposé par Harnadek et Rourke (1994).

Une certaine hyperactivité de même que des problèmes attentionnels (ADHD) sont mis en évidence chez la majorité des garçons atteints et chez environ un tiers des filles présentant une mutation complète (Freund, Reiss, & Abrams, 1993, Hagerman, 1996). L'hyperactivité est plus fréquente chez les filles avec mutation complète (Borghgraef, Fryns, Dielkens, Dyck, & Van den Berghe, 1997 ; Turk, 1991). Cependant, majorité d'entre elles sont timides et sujettes à l'anxiété sociale (Hagerman, Jackson, Amiri, Silverman, O'Connor, & Sobesky, 1992). La présence de symptômes d'ADHD significatifs peut contribuer contrebalancer la timidité et rendre les individus plus impulsifs (Sobesky, Porter, Pennington, & Hagerman, 1995). La timidité des femmes XF avec mutation complète est associée à de la maladresse sociale et parfois à des traits de type schizophréniques incluant des patterns de communication

et des manières bizarres (Sobesky et al. 1995). Par ailleurs, l'anxiété est généralement très importante chez ces femmes qui présentent des scores hors normes au « Connors Parent Questionnaire » (Lanchiewicz & Dawson, 1994). On note également de faibles savoir-faire sociaux incluant une faible compétence sociale, un comportement adaptatif déficitaire, un évitement social et une anxiété importante (Kovar, 1993 ; Freund et al. 1996).

Les sujets porteurs d'un ST de type 45XO, non mosaïques présentent habituellement des déficits dans la sphère intégrative et visuo-spatiale qui se traduisent par des QI abaissés [particulièrement en ce qui concerne l'échelle non verbale ou de performance (Shaffer, 1962 ; Rovet, 1990)], un déficit de mémoire à court terme visuo-spatiale (Rovet, 1995), un déficit dans la discrimination des faces (Romans et al., 1998), une aptitude mathématique réduite (Rovet, Szekely, & Hockenberry, 1994 ; Rovet, 1990), et des difficultés en matière d'écriture (Pennington, Bender, Puck, Salbenblatt, & Robinson, 1982). Il est possible, comme le suggèrent Buchanan, Pavlovic, et Rovet (1998), sur base corrélative, que tout ou partie de ces déficits trouvent leur source dans le fonctionnement défectueux de la mémoire à court terme visuo-spatiale.

Les sujets porteurs d'un ST, formule 47XXX, non mosaïque présentent une série de retards de développement et de difficultés qui peuvent toucher divers sous-domaines du fonctionnement cognitif, y compris la cognition sociale, avec des difficultés visuo-spatiales et attentionnelles particulières (Bender et al., 1993). Comme indiqué précédemment, la majorité des sujets porteurs d'un ST de type mosaïque ne paraissent que peu affectés phénotypiquement en conséquence de leur karyotype, d'une façon générale et particulièrement en ce qui concerne le développement et le fonctionnement cognitif non verbal et langagier ; sauf en ce qui concerne les sujets mosaïques avec un anneau dérivé du chromosome X [formule 45X/46X, r(x)], lesquels ont des aptitudes cognitives non verbales inférieures à celles des sujets ST mosaïques standard et des sujets ST 45XO complets (Kuntsi et al., 2000).

La nature exacte des difficultés spatiales dans le ST est encore insuffisamment précisée. Une étude de Temple et Carney (1995) suggèrent, tant pour les cas de monosomie (45XO) que pour ceux d'isochromosomie (47XXX), que les difficultés spatiales concernent davantage les processus visuo-perceptifs et visuo-constructifs [tels qu'évalués, par exemple, au moyen des sous-tests des cubes et de l'objet à assembler au Test de Wechsler (WISC), et les épreuves consistant à dessiner un objet familier ou un bonhomme] que tacto-spatiaux (labyrinthes spatiaux, encastrement de forme en l'absence d'indices visuels, etc.). Ils y voient un argument en faveur de l'hypothèse de modularité dans le développement des savoir-faire spatiaux. Ces auteurs relèvent encore que les tâches spatiales pour lesquelles les sujets porteurs d'un ST non mosaïque ont les difficultés les plus importantes ne correspondent que partiellement avec celles dans lesquelles les sujets normaux de sexe masculin se montrent supérieurs aux sujets normaux de sexe féminin. Il s'ensuit que le dimorphisme sexuel existant dans le ST ne représente vraisemblablement pas une simple exagération des différences existant typiquement entre sujets masculins et féminins dans le domaine de la cognition.

Si les filles ST présentent généralement des habiletés verbales, plus particulièrement le QI verbal, similaires à celles de filles contrôles non atteintes (McCauley et al., 1987 ; Ratcliffe et al., 1991; Rovet, 1991, 1993 ; Ross et al., 1995), leurs capacités visuo-spatiales ou visuo-perceptuelles sont, par contre, altérées (Money, 1973 ; Murphy et al., 1994). Les patientes ST ont de moins bonnes performances que les sujets contrôles sur les tâches spatiales, attentionnelles et de mémoire à court terme (Rovet, 1993). Les sujets ST diffèrent également d'un point de vue neuropsychologiques de sujets normaux contrôles et de sujets appariés sur la base de leur petite stature. Ainsi, on note des difficultés de discrimination, et plus particulièrement de compréhension et de discrimination des expressions faciales affectives, une faiblesse du QI performance et des problèmes en situation d'écoute dichotique (Nyborg, 1991). Des différences significatives sont également relevées au niveau des fonctions motrices (Bender et al., 1993). Les fonctions exécutives telles que la planification, l'organisation et la gestion du temps sont déficitaires chez les filles ST (Bender et al., 1993 ; Romans et al., 1997). Ces altérations cognitives laissent à penser à une maturation hémisphérique anormale chez les personnes atteintes du ST. Ainsi, plusieurs équipes de

recherches ont fait l'hypothèse d'un hémisphère droit sous-développé (Money, 1973 ; Netley & Rovet, 1982). Hier et Crowley (1982) ainsi que Pennington et al. (1985) soutiennent quant à eux une autre hypothèse qui serait celle d'une anomalie cérébrale diffuse dans le ST. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les patients ST présentent un profil d'altération cognitive davantage similaire à celui de patients normaux présentant une lésion cérébrale diffuse qu'à celui de patients présentant une lésion cérébrale focale droite ou gauche (Pennington et al., 1995).

Une étude assez intéressante de Ross et Zinn (1998) décrit de manière relativement complète le profil neuropsychologique d'enfants et d'adolescentes ST non mosaïques, mosaïques ou mosaïques complexes et non mosaïque avec délétions partielles du chromosome X. Diverses épreuves furent proposées aux sujets ST de même qu'à un groupe de sujets contrôles appariés sur la base de l'âge chronologique, du niveau socioéconomique et de la race.

Insérer tableau 4 ici

Les résultats des sujets ST aux différentes épreuves proposées par Ross et Zinn (1998) mettent en évidence une atteinte générale de la cognition non-verbale incluant les habiletés visuo-perceptuelles, visuo-motrices et visuo-spatiales. L'attention est également altérée et ce particulièrement chez les filles ST non traitées par apport d'œstrogène. Le QI verbal de même que les habiletés verbales sont normales. Ce profil est compatible avec l'hypothèse d'une lésion multifocale ou diffuse de l'hémisphère cérébral droit. Un dysfonctionnement de la région antérieure est suggéré par le déficit dans les tâches d'attention tandis qu'un dysfonctionnement postérieur est confirmé par les faibles performances dans les tâches visuo-perceptuelles.

Les sujets porteurs d'un SK ont généralement d'importantes difficultés scolaires (Rovet et al., 1996). On relève souvent une dissociation entre les QI verbal et non verbal avec une différence modale d'une dizaine de points en défaveur du QI verbal (Netley & Rovet,

Lorensen, 1992 ; Money, 1993). D'une façon générale, les capacités verbales sont inférieures à celles visuo-spatiales. Les testings cognitifs effectués avec des sujets KS révèlent des difficultés particulières en arithmétique ainsi que dans les domaines exécutifs frontaux et attentionnels, et ce y compris chez les sujets KS disposant de QI normaux ou proches. Les difficultés persistent à l'âge adulte et ne représentent donc pas des avatars développementaux (Ratcliffe, 1999; Brauner Boone et al., 2001). Diverses indications empiriques font également état d'un fonctionnement de la mémoire à court terme (MCT) et à long terme (MLT) inférieur à la normale chez de nombreux sujets porteurs d'un SK (Ratcliffe, 1994). De telles insuffisances et difficultés contribuent sans doute largement à rendre compte des difficultés d'apprentissage dans le SK (Geschwind et al., 2000).

Les sujets porteurs d'un SR, quel que soit leur âge chronologique, sont peu en mesure d'effectuer les tâches cognitives non langagières normalement effectuées par des enfants en développement normal âgé d'un an (Olsson & Rett, 1987 ; Garber & Veydt, 1990). Il convient toutefois d'être prudent dans l'interprétation de telles indications. En effet, l'évaluation de sujets de ce type [qu'il s'agisse du Rett classique ou du Rett atypique (VPP)] est extrêmement difficile en raison de leurs difficultés de communication et usage limité ou peu fonctionnel des mains. Or, de nombreux tests et tâches évaluatives impliquent la participation au moins minimale de ces savoir-faire ; ce qui est loin d'être garanti dans de nombreux cas de SR (Perry, Sarlo-McGarvey, & Haddad, 1991).

Par ailleurs, il est connu que la vision et le regard sont les modalités principales à travers lesquelles les filles et femmes porteuses du SR interagissent avec leurs proches et apprennent le monde (Rett, 1992)). D'où l'intérêt de se baser sur ces modalités alternatives de façon à effectuer une évaluation plus pertinente des capacités cognitives de ces sujets. C'était l'objectif du travail de Von Tetzchner et al. (1996), lesquels ont administré les cartes d'acuité visuelles de Teller (1990), le Fagan Test of Infant Intelligence (en fait, un test de mémoire visuelle de reconnaissance ; Fagan & Detterman, 1992) à un échantillon de 42 sujets féminins porteuses d'un SR et âgés entre deux ans et demi et 47 ans. Les résultats indiquent que le traitement de l'information visuelle chez les sujets SR se détériore avec l'élévation en âge.

L'évaluation de la fonction visuelle révèle un arrêt de développement avec des scores significativement plus bas que ceux d'un groupe normal de comparaison. Les scores au test varient considérablement entre les sous-groupes SR classique et SR atypique (VPP) en faveur du second. La fixité du regard dans le SR est étroitement corrélée avec une efficacité cognitive faible.

Hagberg (1993) décrit quatre stades dans le syndrome de Rett. Le premier se situe entre 6 et 18 mois lorsque la « stagnation » débute. Le second stade fait référence à la régression en tant que telle et débute aux alentours de 1 à 2 ans. A ce moment, le comportement se détériore rapidement. Les niveaux d'attention et d'éveil diminuent, les mouvements intentionnels disparaissent et les savoir-faire acquis antérieurement se dégradent brusquement. Des mouvements stéréotypés des mains occupent alors la majeure partie du temps de l'enfant. Ces mouvements relèvent souvent de l'auto-mutilation (Oliver, Murphy, Crayton, & Corbett, 1993). Ils consistent à placer systématiquement la main dans la bouche et entraînent parfois des lésions des tissus cutanés. Ces comportements d'auto-mutilation ont une fonctionnalité aux yeux de l'enfant, par exemple, ils peuvent être utilisés afin de mettre un terme à une stimulation aversive, amenant souvent l'adulte à laisser l'enfant seul. Corollairement, l'humeur peut être affectée et des épisodes de hurlements longs et excessifs peuvent survenir. Les sujets SR grincent souvent des dents. Ces épisodes de bruxisme diffèrent de ceux observés chez d'autres enfants par le caractère grinçant du son qui en résulte. La musique semble être un élément apaisant pour ces enfants (International Rett Syndrome Association, 1995). Les traits autistiques s'estompent au cours du troisième stade décrit par Hagberg. Certains enfants en âge pré-scolaire semblent même récupérer un certain nombre de savoir-faire. Cette récupération partielle peut être observée aux alentours de 3 à 4 ans. Même si les régressions pouvant survenir ultérieurement sont moins spectaculaires et laissent espérer aux parents et professionnels un maintien des acquis, les fonctions neuro-motrices continuent à se dégrader lentement. Au cours du quatrième stade, la mobilité est largement compromise et

l'utilisation de la chaise roulante est fréquente. Notons enfin que l'âge d'apparition des premières manifestations du SR est déterminant pour le pronostic. En effet, plus tard ces manifestations apparaissent et meilleure seront l'autonomie et la qualité de vie.

5. RELATIONS GENO-PHENOTYPIQUES

Les quatre syndromes étudiés dans ce qui précède — un échantillon non nécessairement représentatif de l'ensemble des syndromes du retard mental liés au chromosome X — déterminent des pathologies importantes du développement et du fonctionnement cognitif et langagier. Ils présentent un certain nombre des caractéristiques langagières et/ou cognitives non langagières communes et un certain nombre de caractéristiques différentes voire partiellement spécifiques. Que peut-on tirer de ces similitudes et différences d'un point de vue théorique et vers quel type d'explication (ou plus modestement, à ce stade, de perspective explicative) peut-on envisager de se diriger ? Telles sont les questions auxquelles nous cherchons à répondre plus particulièrement dans cette section.

Commençons par un essai de synthèse des aptitudes et déficits particuliers dans le SXF, ST, SK, et SR, pour ce qui est du langage oral et ensuite du langage écrit.

Comme le suggère le synoptique du Tableau 2, et à l'exception du ST (cas de mosaïcisme et de non mosaïcisme ; sauf, vraisemblablement, les cas de ST mosaïque avec anneau dérivé du chromosome X), les syndromes du X envisagés sont défavorables, voire très défavorables au développement et au fonctionnement langagier, particulièrement en ce qui concerne le langage oral. Les déficits touchent toutes les composantes langagières, bien qu'à des degrés divers selon la composante envisagée et le syndrome étudié. La modalité expressive est généralement davantage touchée que celle réceptive. Cela est particulièrement net dans un syndrome comme le SK. L'exception ST, il convient de le noter à la lumière des données récentes — et en opposition aux généralisations passées sans doute trop hâtives — n'est que relative. En effet, mis à part les cas de mosaïcisme, le syndrome n'est pas exempt de difficultés langagières.

Les études récentes montrent, en effet, des difficultés notoires chez les sujets porteurs d'une monosomie complète (45XO) ou d'une isochromosomie (47XXX) en matière d'articulation et de co-articulation des phonèmes, particulièrement, et, également, quoique de façon moins marquée, dans les aspects lexicaux, grammaticaux, pragmatiques, et discursifs du langage, avec retards de développement manifeste.

Le SR est particulier au sens où il s'agit, comme on l'a vu et à la différence des autres syndromes du X étudiés, d'une condition dégénérative précoce extrêmement dommageable pour le développement langagier et communicatif en général, et pour le développement cognitif non verbal, moteur, et psychomoteur. La variante Rett atypique (VPP) justifie un meilleur pronostic dans les différents domaines du développement, mais les handicaps restent extrêmement importants.

Concernant le langage dans sa modalité écrite, les difficultés sont moins importantes pour ce qui est des sujets de sexe masculin et féminin affectés du SXF au moins en lecture. L'écriture est davantage problématique, en ce qu'elle peut être touchée secondairement à l'effet des difficultés en matière de fonctionnement visuo-spatial et de fine motricité ainsi que des limitations attentionnelles fréquentes dans le syndrome. Il en va de même, en gros, pour le ST (non mosaïque) et le SK.

Le fonctionnement cognitif non verbal et instrumental est considérablement perturbé dans le SXF et le ST (non mosaïque et mosaïque à anneau) (sans reparler du SR). Il l'est moins dans le SK. Les problèmes majeurs sont assez semblables dans le SXF et le ST, et dans une mesure moindre dans le SK. Il s'agit principalement de difficultés dans les fonctions exécutives (attentionnelles, en particulier), le traitement séquentiel de l'information (particulièrement dans le SXF), le fonctionnement de la mémoire à court terme — indépendamment, au moins en partie et dans certains cas, du composant exécutif de cette mémoire, de l'intégration visuo-spatiale (discrimination des faces en particulier dans le ST), de difficultés grapho-motrices, et des dyscalculies.

Bien que les symptomatologies cardinales des SXF, ST, et SK, particulièrement en ce qui concerne le volet non verbal, soient commensurables, il ne s'ensuit pas, comme on va le

voir, que les corrélats neurologiques des conditions cytogénétiques qui prévalent dans ces syndromes correspondent étroitement.

L'organisation structurale du cerveau est affectée par le génotype particulier du SXF. En témoignent plusieurs recherches. Rudelli, Brown, et Wisniewski (1985) et Hinton, Brown, Wisniewski, et Rudelli (1991) observent une morphologie anormale dès épines dendritiques au niveau cortical chez les sujets SXF de sexe masculin. Eliez et al. (2001) ont étudié un groupe d'enfants et d'adolescents âgés de 4 à 19 ans ($X = 10$ ans) et porteurs d'un SXF (avec méthylation complète du gène FMR-1). Ils ont mis en rapport les résultats d'un testing cognitif avec investigation par imagerie en résonance magnétique. Les observations font état d'un volume augmenté des noyaux sous-corticaux (le noyau caudé en particulier) diminuant avec l'élévation en âge. On sait que la mutation sur le FMR-1 affecte davantage le développement cognitif et langagier des sujets SXF masculins par rapport aux sujets de sexe féminin. Eliez et al. (2001) objectivent un dimorphisme en ce qui concerne le noyau caudé, plus volumineux chez les sujets masculins bien que les personnes SXF des deux sexes ont des volumes caudés supérieurs aux moyennes des sujets normaux. Les valeurs volumétriques dans des filles XF valeurs volumétriques se situent en fait à mi-chemin entre celles des garçons XF et des filles non atteintes par le syndrome XF (Reiss, Abrams, Greelaw, Freund, & Denckla 1995). Notons cependant que la différence volumique sexuelle constatée dans le SXF ne se retrouve pas chez les personnes normales (Reiss, Abrams, Singer, Ross, & Denckla, 1996).

L'indication d'Eliez et al. (2001) trouve un écho, pour ainsi dire, dans une recherche de Sheldon et Turk (2000) menée avec deux jumeaux monozygotiques porteurs d'un SXF (FMR-1) et âgés de 10 ans au moment de l'étude. En dépit du génotype identique, de sensibles différences phénotypiques s'avèrent entre les deux jumeaux. Le jumeau A présentait davantage de difficultés en matière de parole, langage, et capacité d'interaction sociale que le jumeau B; le premier avait également un volume caudé plus important.

Le SXF est également caractérisé par diverses particularités neuroanatomiques au niveau du cervelet et de l'hippocampe. Les sujets mâles porteurs d'une mutation complète du FMR-1 ont un volume cérébelleux postérieur (vermis) significativement réduit par rapport aux sujets contrôles (Hagerman, 1996 ; Pulsifer, 1996). Il s'agit d'une structure impliquée

dans le traitement de l'information sensorielle et la régulation de l'activité motrice. L'indication cérébelleuse est sans doute pertinente pour ce qui est du déterminisme des déficits moteurs ainsi que de l'hyperactivité et l'hypersensibilité aux stimuli extérieurs exemplifiés dans ce syndrome (Mostofsky, Mazzocco, Aokalu, Warsofsky, Denckla, & Reiss, 1998). Des niveaux réduits de protéine FMR-P gênent le développement des grandes cellules cérébelleuses de Purkinje, des neurones cholinergiques qui innervent le système limbique (lequel est impliqué dans la régulation émotionnelle et de l'humeur), et d'autres tissus neuronaux (la substance grise, notamment), lesquels présentent normalement une forte concentration en FMR-P.

Au niveau de l'hippocampe, on relève à la fois chez les sujets masculins et féminins affectés du SXF, une augmentation volumique anormale. Cette structure anatomique est connue comme intervenant pour intervenir, entre autres fonctions, dans le stockage et la consolidation des mémoires déclaratives à long terme (Pulsifer, 1996).

Une question débattue en matière de rapport entre les dimensions neuropsychologiques et moléculaires du SXF, est celle qui concerne le rapport entre le développement et le fonctionnement cognitif et la taille de l'expansion moléculaire (c'est-à-dire le nombre de répétitions de la trinuéotide CGG). Cornish et al. (1998, 1999, 2001) ne trouve qu'un support empirique minimal en faveur de l'hypothèse d'un rapport étroit entre nombre de répétitions CGG et fonctionnement visuo-constructif, attentionnel, et mémoriel (MCT verbale et spatiale ; mémoire des dessins et des faces) chez des sujets de sexes masculins et féminins porteurs d'un SXF (FMR-1). Ces auteurs mettent cependant en évidence une corrélation négative entre le fonctionnement visuo-perceptif de leurs sujets et le nombre de répétitions des triplets CGG qu'ils présentent ; suggérant que plus on se situe au-delà du seuil mutationnel complet de 200 répétitions, plus faibles sont les performances cognitives. Toutefois, Reiss, Freund, Baumgardner, Abrams, et Denckla (1995), dans une autre étude, ne peuvent établir un rapport clair entre le nombre de répétition des trinuéotides et le QI verbal ou non verbal, et aucun des sous-tests de la WISC, avec un groupe de jeunes sujets féminins affectés d'un SXF.

De même, on s'interroge sur les relations entre le « rapport d'activation » (activation ratio) du gène FMR-1, d'une part, et le fonctionnement comportemental et cérébral, d'autre part. Le rapport d'activation représente la proportion du gène FMR-1 normal (non mutant) se trouvant sur le chromosome X actif. Il reflète la proportion de cellules corporelles qui peuvent exprimer la protéine FMR-P. Cornish et al. (1998) ne trouvent aucune corrélation entre le rapport d'activation du gène FMR-1 et les performances visuo-spatiales (perceptives, constructives, et motrices) et de mémoire de reconnaissance spatiale chez un groupe de sujets porteurs d'un SXF, de sexe féminin, âgés entre 7 et 14 ans (âge moyen : 10 ans). Par contre, Reiss et al. (1995) mettent en évidence une corrélation positive significative entre le rapport d'activation du FMR-1 et les QI verbaux et non verbaux à la WISC. Cette dernière indication est congruente avec celles fournies par De Vries et al. (1996) et par Bailey et al. (2001) dans des recherches menées avec des sujets SXF de sexe masculin et concernant des suivis globaux mesurés au moyen d'échelles développementales. L'explication des différences entre les recherches citées n'est pas évidente. Elle pourrait avoir à faire, au moins partiellement, avec les tâches sensiblement différentes proposées selon la recherche à l'intérieur du paradigme cognitif.

Nonobstant, Reiss et al (1996) suggèrent que le rapport d'activation constitue sans doute un meilleur prédicteur pour le lien entre le gène et comportement que la taille de l'expansion moléculaire sur le chromosome X muté, particulièrement en ce qui concerne les tâches pour lesquelles les sujets de sexe féminin porteurs d'un SXF avec mutation complète, montrent les déficits les plus marquants. Les résultats des diverses études neuro-anatomiques menées chez des personnes des deux sexes atteintes du syndrome XF permettent de conclure que même si aucune des anomalies neuro-anatomiques observées n'est spécifique au XF, il est possible de mettre en évidence un pattern clair d'augmentation du degré d'anomalies en fonction du dosage de la protéine FMR1 dans le cerveau. Ces données semblent indiquer que plus le niveau de protéine FMR1 est élevé et plus les effets de la mutation complète sont réduits (Mazzocco & Reiss, 1999).

Si c'est bien le cas, quels sont les relais neurologiques, pour ainsi dire, qui sont affectés dans l'enchaînement des déterminismes qui va du génome au phénotype comportemental ?

Quelques travaux récents sont pertinents quant au début de réponse qu'il est possible d'apporter à cette question. Menon, Kwon, Eliez, Taylor, et Reiss (2000) fournissent des indications empiriques en faveur d'une relation entre l'activation du gène FMR-1 et le fonctionnement neurologique (cortex préfrontal, pariétal, et gyrus supramarginal) associé aux activités de mémorisation à court terme de données visuo-spatiales ; ce dernier objectivé au moyen d'une technique d'imagerie cérébrale. L'hypothèse explicative est la suivante. On sait que des niveaux pathologiquement bas de FMR-P sont associés à des épines dendritiques anormalement longues et fines au sein du néocortex. Il est avéré également que la protéine FMR-P joue un rôle plastique et régulateur au niveau synaptique, en transportant l'acide ribonucléique messenger (ARNm) vers les dendrites en réponse à la stimulation neuronale. Dès lors, les effets d'un niveau anormalement bas d'expression du gène FMR-1 aboutissent, dans un premier temps, à déréguler substantiellement la dynamique des réponses synaptiques ; ce qui, dans un deuxième temps, réduit la transmission des signaux neuronaux et affecte sa fiabilité, et, dans un troisième temps, perturbe le fonctionnement cognitif.

Dans la même veine, Kwon et al. (2001) concluent au terme d'une recherche portant sur le niveau d'activation du gène FMR-1 en regard du fonctionnement de la mémoire de travail visuo-spatiale et du raisonnement sur données spatiales, chez des adolescentes porteuses d'un SXF, que ces sujets sont peu capables de réguler leur niveau d'activation corticale (particulièrement en ce qui concerne le cortex préfrontal et pariétal) en réponse aux exigences des tâches proposées (d'autant plus si ces exigences sont accrues). Les auteurs attribuent ces déficits à des niveaux réduits d'expression de la protéine FMR-P. Les corrélations mises en évidence entre les deux séries de phénomène paraissent confirmer l'existence d'un rapport non trivial entre activation génique et fonctionnement cognitif, médiatisé par certaines composantes anatomo-physiologiques du cerveau. Elles sont en accord avec les indications émanant de la recherche neurobiologique en matière de fonctionnement mémoriel selon lesquelles divers processus biochimiques interviennent de façon à convertir les traces mnésiques à court terme en souvenirs permanents. Ces processus impliquent l'activation génique des protéines particulières dévolues à la fonction mnésique lesquelles, à

leur tour, renforcent les connections synaptiques qui permettent de stabiliser les registres mémoriels (Johnston & Harum, 1999).

Le ST met en exergue trois séries d'effets directs et indirects sur le phénotype comportemental; à savoir, (1) les génotypes (45XO, 47XXX) fournissent l'étiologie primaire du ST (monosomies ou isochromosomies partielles, complètes, ou cas de mosaïcisme) avec l'éventualité d'une imprégnation génétique dans les cas de monosomie ; (2) les phénotypes neurologiques déterminés par les effets génotypiques ; et (3) les conséquences des insuffisances de l'imprégnation hormonale (stéroïdes sexuels) sur le système nerveux central liées à la dysgénésie gonadique dans la formule 45XO. Toute la question, d'une évidente complexité, est, d'une part, de démêler l'écheveau des diverses influences, elles-mêmes inscrites dans des rapports de cause à effet, et, d'autre part, et solidairement, de pouvoir (à terme s'entend) reconstituer un tableau intégratif des effets principaux et interactifs qui sous-tendent les réalités comportementales observables en aval. A première vue, comme le relèvent Bishop, Canning, Elgar, Morris, Jacobs, et Skuse (2000), il n'est nullement évident que l'absence d'un chromosome (comme dans le ST 45XO) doive avoir de fâcheuses conséquences neurodéveloppementales. Normalement chez les sujets de sexe féminin, un des deux chromosomes X inactive le second par sa simple présence. La détermination du X qui inactive l'autre se fait (apparemment) au hasard (Willard, 1995). Dans certaines cellules, c'est le X d'origine maternelle qui est actif et inversement dans d'autres cellules, chez la même personne. Le chromosome Y chez les sujets masculins n'a guère d'autre rôle que d'assurer le déterminisme sexuel primaire. Sans l'inactivation du second X, les sujets de sexe féminin disposeraient d'à peu près deux fois plus de gènes actifs sur la paire de chromosomes sexuels que les sujets de sexe masculin. L'inactivation d'un des deux X assure un dosage génique égal pour les deux sexes.

Jusqu'ici on ne voit pas pourquoi les femmes porteuses d'un ST 45XO devraient différer phénotypiquement des femmes (normales) 46XX. Cependant, on a pu établir qu'il existe (en fait) plusieurs régions du second chromosome X (dites pseudo-autosomes) qui échappent normalement à l'inactivation commandée par le premier chromosome X. On a trouvé également que les mâles disposaient en leur chromosome Y de sites géniques

correspondant à ceux actifs sur le second chromosome X féminin (Brown, Carrel, & Willard, 1997). De là, l'hypothèse, pour rendre compte d'une partie au moins du déterminisme primaire des anomalies phénotypiques dans le ST 45XO, dite de l'insuffisance haploïde (haploinsufficiency ; Zinn & Ross, 1998) ; à savoir, le phénotype en question trouve son origine dans la carence des gènes localisés dans les régions pseudo-autosomales du second chromosome X (manquant). Les effets délétères pouvant s'exercer directement sur le développement du cerveau ou indirectement par l'intermédiaire des insuffisances hormonales résultant également de la carence génétique.

Une perspective théorique, alternative ou peut-être complémentaire, fait intervenir le phénomène de l'imprégnation génomique. IL s'agit d'un autre mécanisme par lequel un membre d'une paire d'allèles est inactivé (Barlow, 1995). Dans ce cas, l'inactivation ne procède pas au hasard. Elle est déterminée par l'origine parentale du matériau génétique. Le phénomène de l'imprégnation génomique est de découverte récente. Il a été mis en évidence et étudié expérimentalement chez divers mammifères (cf. Keverne, 1997 pour une revue et une discussion dans une perspective évolutive). Cliniquement, on a pu en démontrer les effets distincts dans certains syndromes génétiques du handicap mental, comme le syndrome d'Angelman et celui de Prader-Willi, tous deux en rapport avec le chromosome 15 (McGuffin & Scourfield, 1997 ; Rondal, sous presse). L'existence de gènes imprégnés se trouvant sur le X chez l'humain a été démontrée au cours des dernières années (Morison & Reeve, 1998), d'où les travaux qui suivent et leurs hypothèses en matière de ST.

Skuse et al. (1997) documentent des ajustements sociaux avec fonctionnement communicatif et savoir-faire exécutifs significativement supérieurs chez les sujets ST dont le chromosome X provenait du père (formule $45X^P O$) (25 sujets sur un échantillon total de 80 sujets ST monosomiques âgés entre 6 et 25 ans) par comparaison avec les sujets ST dont le chromosome X provenait du génome maternel (formule $45X^m O$). Skuse et al. (1997) suggèrent l'existence d'un site génétique sur le X dévolu à la cognition sociale, lequel fait l'objet d'un processus d'imprégnation et n'est pas exprimé à partir du chromosome X d'origine maternelle. Des données additionnelles neuropsychologiques et moléculaires obtenues par les mêmes auteurs avec huit sujets exhibant une absence partielle du bras court

du chromosome X suggèrent que le site en question pourrait se trouver au niveau Xp ou proche du centromère chromosomique Xp. S'il existe effectivement un tel site sur le chromosome X et s'il est bien exprimable (ou complètement exprimable) à partir seulement du chromosome d'origine paternel, cela pourrait expliquer pourquoi les sujets masculins dotés d'une formule chromosomique « normale » (soit 46XY), dont le X est d'origine maternelle présentent une vulnérabilité plus grande quant à des pathologies communicatives et sociales comme l'autisme, que les sujets féminins avec formule chromosomique normale (Bailey, Phillips, & Rutter, 1996).

En corollaire, Creswell et Skuse (1999) suggèrent un rapport possible entre le ST de formule 45XO et certains troubles de type autistique pouvant affecter le fonctionnement sociocognitif. Ils valident (préliminairement) leurs hypothèses par l'analyse de cinq cas d'autisme diagnostiqués au sein d'un échantillon tout venant de 150 sujets porteurs d'un ST monosomique. On observe, en effet, que les sujets ST 45XO ont des difficultés accrues dans la sphère du fonctionnement sociocognitif par comparaison avec les sujets 45X^PO. De là, la suggestion selon laquelle l'étiologie primaire de ces difficultés pourrait se trouver au niveau d'un locus situé sur le chromosome X actif sur le chromosome X d'origine paternel des sujets normaux de sexe féminin et silencieux chez les sujets normaux de sexe masculin (dont le X est toujours d'origine maternelle). Ce mécanisme pourrait servir à protéger les sujets normaux de sexe féminin (qui possèdent toujours un chromosome X d'origine paternelle) des troubles neurodéveloppementaux affectant gravement la cognition sociale, comme l'autisme. Il est actuellement généralement accepté que des facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans l'étiologie de l'autisme (Bailey, Phillips, & Rutter, 1996), dont on sait, par ailleurs, qu'il affecte quatre fois plus souvent les garçons que les filles (Lord, Schopler, & Rebecki, 1982) ; d'où la suspicion d'un effet d'imprégnation génomique jouant également dans le déterminisme de cette pathologie neurodéveloppementale.

Revenant au ST, l'hypothèse d'imprégnation génomique du X dans le ST monosomique pourrait fournir un mécanisme explicatif du dimorphisme sexuel caractéristique de ce syndrome indépendant et supplémentaire par rapport aux influences hormonales sur le développement ; la copie exprimée du locus imprégné ayant pour effet d'abaisser le seuil

d'expression phénotypique des gènes qui prédisposent à l'organisation mentale autistique ailleurs sur le génome (c'est-à-dire au niveau des autosomes ou chromosomes non sexuels). En d'autres termes, s'il est exact que le locus imprégné ne peut être activé qu'à partir du chromosome X d'origine paternelle, les filles équipées d'un seul X d'origine maternelle ne disposeraient pas de la protection normale contre les développements de types autistiques comme c'est le cas pour les filles disposant de deux chromosomes X (Skuse, 1999).

Bishop et al. (2000) documentent une supériorité des sujets ST $45X^P O$ sur les sujets $45X^m O$ dans une tâche de rappel verbal différé. Inversement, les sujets ST $45X^m O$ ont obtenu des scores supérieurs à ceux des sujets $45X^P O$ à l'épreuve de copie différée de la Figure Complexe de Rey. Cependant, et le fait est d'importance, aucun sujet ST, quelle que soit l'origine parentale du chromosome X, n'a montré de faiblesse dans le rappel verbal immédiat (impliquant la mémoire à court terme) ; tandis qu'à la copie de la Figure Complexe de Rey tous les sujets ST ont présenté une performance nettement plus faible que celle des sujets contrôles. Le travail de Bishop et al. (2000) paraît confirmer l'existence sur le chromosome X d'un ou de plusieurs gènes susceptibles d'imprégnation et influençant certains aspects de la neurogénèse. Les influences, dans ce cas, portent plus particulièrement sur les régions cérébrales pertinentes pour le fonctionnement mémoriel à long terme, verbal et spatial, mais elles sont de sens inverse dans l'un et l'autre cas. On notera, toutefois, que les faiblesses des sujets ST $45XO$ en matière de perception et d'intégration perceptive visuo-spatiale sont constants indépendamment de l'origine parentale du chromosome X.

Une autre théorie (plus ancienne), nullement incompatible avec les précédentes, stipule que les déficits cognitifs existant dans le ST sont causés par des niveaux pathologiquement bas d'hormones sexuelles. Rovet (1995) définit dans le ST à la fois un déficit organisationnel remontant principalement (et primairement) à l'aberration génétique, et un déficit activationnel reflétant l'insuffisance hormonale. La gamme des résultantes possibles de l'interaction entre ces deux facteurs rendant compte de la diversité phénotypique observée.

Toutefois, l'hypothèse hormonale n'est potentiellement pertinente que pour les sujets ST $45XO$, lesquels, comme indiqué précédemment, ne produisent pas d'hormones sexuelles (Pennington et al., 1982). Elle ne peut s'appliquer, semble-t-il, aux cas de ST

isochromosomiques qui ne présentent pas la même déficience hormonale. En défaveur de cette hypothèse également, le fait que les sujets ST 47XXX, bien que tendant à la normalité gonadique et hormonale sexuelle, sont, en fait, ceux qui exhibent les déficits cognitifs les plus prononcés si on les compare aux sujets 45X0 non mosaïques.

Comme on le voit, rien ou seulement peu de choses dans les considérations précédentes à visée explicative se rapportent directement aux cas de ST isochromosomique. Il est vraisemblable que les mécanismes causaux impliqués dans cette condition soient différentes de ceux envisagés pour le ST monosomique (Pennington et al., 1982).

Au plan neurologique, il existe encore peu de données relatives au ST. Murphy et al. (1997), exploitant la technique du PET scan avec un groupe de jeunes adultes porteuses du ST (formule 45X0 complète et mosaïque), observent à la fois un hypermétabolisme cortical global qu'ils attribuent à des anomalies au niveau de la disposition des couches de neurones, et un hypométabolisme au niveau des zones associatives bilatéralement, dont ils pensent qu'il sous-tend, au moins partiellement, les déficits cognitifs typiques du ST. Cette ébauche de conception neuropathologique est compatible avec la perspective théorique proposée par Gilger et Kaplan (2001), sous l'appellation « développement cérébral atypique » (atypical brain development) de façon à remplacer la notion de « dysfonctionnement ou dommage cérébral minimum » (minimal brain dysfunction ou minimal brain damage), souvent utilisée de façon à rendre compte (globalement) des difficultés d'apprentissages protéiformes pouvant être observées dans le développement de l'enfant. Une telle notion dans la mesure où elle est applicable au ST (ainsi qu'à d'autres syndromes du chromosome X) demande, évidemment, à être précisée.

Un autre aspect des données publiées par Murphy et al. (1997) concerne les effets de dosage chromosomique dans le ST. Ces auteurs ont comparé le métabolisme cérébral de leurs neuf sujets ST 45X0 non mosaïques avec 7 sujets ST 45X0 de type mosaïque. Les deux sous-groupes ne différaient pas en termes d'âge chronologique moyen, latéralité manuelle, années scolarité, et pression sanguine. L'utilisation du PET scan révèle un hypométabolisme temporal gauche plus marqué chez les sujets ST 45X0 non mosaïques que chez les sujets ST

45XO mosaïques ; une indication que l'on peut sans doute mettre en rapport avec le fonctionnement verbal généralement préservé dans les cas de ST 45XO avec mosaïcisme.

Le SK présente, en partie, le même défi explicatif que le ST monosomique, au sens où il implique les effets interagissant directs (neurologiques) et indirectes (via les carences hormonales) du génotype (des génotypes particuliers) existant dans le syndrome (les polysomies du X et/ou du Y).

Comme nous l'avons indiqué précédemment, divers rapports dans la littérature signalent la présence fréquente chez les sujets porteurs d'un SK de tracés électroencéphalographiques anormaux avec également une susceptibilité relativement importante à des crises d'épilepsie toniques-cloniques (Tatum et al., 1998). Par ailleurs, le SK est la cause la plus commune d'hypogonadisme chez les mâles (Schwartz & Root, 1991). Cette condition devient particulièrement problématique à la puberté dans la mesure où les caractères sexuels secondaires peuvent faire l'objet d'un développement restreint et/ou anormal en raison des niveaux bas de testostérone.

Une hypothèse formulée initialement par Bender et Berch (1991) stipule que les anomalies chromosomiques existant dans le SK provoquent une altération importante des patrons normaux de développement cérébral, affectant particulièrement les rythmes de différenciation des tissus et la maturation cérébrale. Une étude plus récente menée par Patwardhan, Eliez, Bender, Linden, et Reiss (2000), portant sur la morphologie cérébrale dans le SK, précise qu'il existe effectivement une réduction de la quantité de matière grise dans le SK, particulièrement au niveau du lobe temporal gauche, laquelle est vraisemblablement en rapport avec les déficits langagiers courants dans le syndrome. Le rôle des stéroïdes gonadiques dans la neurogenèse n'est pas élucidé au niveau humain (bien qu'il paraisse extrêmement probable durant la période fœtale à des auteurs comme Geschwind & Galaburda, 1985, et Galaburda et al., 2000). Cependant, il a été évalué selon une variété de conditions expérimentales chez diverses espèces animales. On a montré, dans ces travaux (cf. Kates & Singer, 2000 ; Geschwind et al. 2000), que la testostérone périnatale ainsi que l'estradiol (testostérone métabolisé en stéroïde selon les sélections expressives variables régionalement dans le cerveau par un enzyme particulier) contribuent de façon importante à l'organisation

fonctionnelle du cerveau chez les mâles, influence la myélinisation des voies neuronales intracérébrales, et est responsable en partie (par des influences diverses exercées au niveau des neurotransmetteurs) de la mise en place du dimorphisme sexuel au niveau de l'architecture cérébrale. On notera, toutefois, que les études ayant comparé les niveaux de testostérone chez les sujets porteurs d'un SK n'ont relevé aucune différence importante avec les contrôles normaux jusqu'à la puberté (ni au stade prénatal dans le liquide amniotique, ni ensuite dans les concentrations salivaires en testostérone ; cf. Ratcliffe, 1999). L'effet neurologique d'éventuelles carences précoces en testostérone dans le SK exige, de toute évidence, un support empirique additionnel (Kates & Singer, 2000).

La spécialisation hémisphérique cérébrale chez les sujets porteurs d'un SK a été étudiée particulièrement à la suite des données publiées par Netley et Rovet (1984) montrant des performances plus faibles chez les garçons SK par rapport aux sujets contrôles dans des tâches faisant (normalement) l'objet d'un traitement cérébral latéralisé, comme, par exemple, l'écoute dichotique de syllabes neutres commençant par une consomme occlusive (également Theilgaard, 1984). La suggestion interprétative de Netley et Rovet (1984) était que les groupes porteurs d'un SK sont handicapés quant aux tâches sous contrôle dominant de l'hémisphère cérébral gauche et qu'inversement leur hémisphère droit paraît jouer un rôle démesurément important tant pour le traitement des stimuli verbaux que non verbaux (Netley, 1991). On souhaiterait, évidemment, voir les hypothèses spécialisatrices cérébrales mises à l'épreuve des faits au moyen des techniques modernes d'investigation neurologique comme l'imagerie par résonance magnétique. Geschwind et al. (2000) mentionnent, à ce propos, deux études préliminaires (non publiés), menées aux Etats Unis, l'une par B. Bender et A. Reiss (1999) au moyen de l'imagerie par résonance magnétique structurale confirment l'existence d'une réduction de la quantité de matière grise au sein de l'hémisphère cérébral gauche des sujets porteurs d'un SK par rapport aux sujets normaux ; et l'autre effectuée par B. Miller au moyen de scans -SPECT- révélant un hypométabolisme au niveau de la jonction temporo-parieto-occipitale de l'hémisphère gauche chez les sujets SK. Bender et al. (1989), Tallal, Miller, et Fitch (1993), et Money (1993), de façon congruente, rapportent avoir observé des difficultés particulières chez les enfants porteurs d'un SK dans le traitement auditif d'une

information séquentielle présentée rapidement ; une aptitude dont on sait qu'elle ressortit normalement au registre de spécialisation de l'hémisphère cérébral gauche.

L'indication d'un fonctionnement altéré de l'hémisphère cérébral gauche dans le SK soit déterminé par, soit déterminant une dominance anormale du point de vue des fonctions cognitives, est également soutenue par Geschwind et al. (2000). Ceux-ci soulignent que le site chromosomique X ne fournit vraisemblablement qu'une clé partielle quant à l'explication des problèmes langagiers oraux et cognitifs non langagiers fréquents dans le SK. Il importe d'envisager également les influences hormonales en interaction avec les facteurs génétiques.

Comme signalé précédemment, les difficultés de lecture avec symptomatologie dyslexique sont fréquentes dans le SK. Selon Geschwind et al. (2000), il est peu probable que les difficultés des sujets porteurs d'un SK en matière de langage écrit soient causées par une déficience en hormones androgènes et cela pour plusieurs raisons : (1) on sait que des difficultés dans le développement du langage sont plus fréquentes en général chez les garçons que chez les filles toutes choses étant égales par ailleurs. Or les sujets SK sont hypoandrogéniques, et donc davantage semblables à des sujets normaux de sexe féminin ; ce qui ne les empêche pas de présenter un phénotype cognitif de type masculin avec supériorité de la cognition spatiale sur les aptitudes verbales (Bender et al., 1989) ; (2) les sujets porteurs d'autres aneuploïdies (par exemple, les formules XXX du ST et XYY du SK), bien qu'ayant un fonctionnement gonadique opposé, manifestent des pathologies du langage oral et écrit relativement comparables (ou tout au moins allant dans les mêmes directions). ; et, enfin, (3) les sujets masculins hypogonadiques génotypiquement normaux n'ont pas habituellement de difficulté particulière en matière de langage écrit ou d'autre trouble d'apprentissage impliquant la fonction langagière (Porter, Gardner, & DeFeudis, 1988).

Geschwind et al. (2000) envisagent également la possibilité d'un effet de dosage génique provenant de la présence d'un ou de plusieurs chromosomes X supplémentaires dans le SK. Aucun effet d'imprégnation ne paraît jouer dans le SK étant donné que le ou les chromosomes additionnels sont dérivés à égalité de fréquence distributive du génome paternel ou maternel tandis que les troubles du phénotype verbal ou spatial sont communs.

Un effet de dosage génique dans le SK n'est pas exclu pour autant. Geschwind et al. (2001) remarquent qu'un déficit dans les apprentissages verbaux est commun aux diverses trisomies de chromosomes sexuels (c'est à dire, les formules ST XXX et SK XYY et SK XXY). Si on suppose qu'examinées en détail, ces difficultés langagières puissent se révéler être de même nature et que les substrats neurobiologiques de ces difficultés communes supposées identiques soient les mêmes (ce qui reste également à démontrer), on arrive à la suggestion qu'une région commune aux chromosomes X et Y sous-tend le phénotype langagier des sujets porteurs des trisomies chromosomiques sexuelles mentionnées. Il se trouve que la grande majorité des gènes localisés sur le ou les chromosomes X ou Y supplémentaires sont inactivés. Font exception, toutefois, certains gènes situés en un endroit particulier du chromosome (région pseudo-autosomale). Ces gènes, qui sont identiques sur le chromosome X ou Y, sont, dès lors, tripliqués. Un tel effet de dosage génique fait de ces gènes des candidats plausibles pour l'explication du phénotype langagier et cognitif commun aux individus porteurs d'une formule trisomique sexuelle XXX, XYY, et XXY. A ce point de vue, il est remarquable que le phénotype typique dans le ST 45XO soit à peu près inverse de ceux existant dans le SK (comme on l'a vu, aptitudes spatiales déficitaires avec aptitudes verbales en gros favorables dans le ST et situation globalement inverse dans le SK). Il s'ensuit peut-être qu'une seule copie des gènes situés en région pseudo-autosomale du X (cas du ST) contribue à préserver certaines des fonctions principales de l'hémisphère cérébral gauche (particulièrement en ce qui concerne le langage oral) ; le coût à payer étant l'induction de difficultés notoires en matière d'aptitudes visuo-spatiales ; tandis que trois copies des mêmes gènes déterminent une genèse et un fonctionnement moins favorable de l'hémisphère cérébral gauche avec préservation relative des parties typiques de l'hémisphère cérébral droit dans les formules XXY, et XYY [moins, cependant, dans la formule XXX (ST)].

Les études neuropathologiques du SR montrent une croissance cérébrale réduite, une taille réduite des neurones pris individuellement avec affinement et réduction dendritique et axonale au sein de certaines couches, dûs vraisemblablement à un environnement biochimique inadéquat — cf. infra (Bauman, Kemper, & Azin, 1995). Ces observations sont indicatives d'une synaptogenèse déficiente (Belichenko, Hagberg, & Dahlström, 1997),

laquelle est probablement déjà manifeste avant la naissance (soit bien avant le début de la phase de régression caractéristique du début symptomatologique « extérieur ») du SR. On relève également une réduction globale des volumes de matière grise et blanche dans le cerveau (le poids cérébral entre 3 et 17 ans est inférieur de 70 à 90% par rapport aux valeurs normalement attendables). La réduction de matière blanche est homogène. Celle relative à la matière grise est hétérogène et particulièrement marquée bilatéralement au niveau des régions préfrontales, postérieures-frontales, et temporales-antérieures. Le noyau caudé présente également un volume réduit (étude volumétrique et imagerie par résonance magnétique menée par Subramaniam, Naidu, & Reiss, 1997).

Les études électrophysiologiques montrent l'évolution clairement anormale des tracés électroencéphalographiques durant les trois premiers stades identifiés du syndrome (soit grosso modo entre 6 mois et 14 ans) (Glaze, Frost, Zaghbi, & Percy, 1987). Le stade dit de la « déconstruction rapide » (entre plus ou moins 1 et 3 ans) est caractérisé par de fréquentes crises d'épilepsie, lesquelles tendent à devenir moins fréquentes au-delà de 15 ans (quatrième stade de l'évolution du SR), de pair avec la détérioration motrice ultérieure qui survient à ce moment et peut déterminer le confinement en fauteuil-roulant. Côté neurométabolique, on signale des niveaux anormalement réduits de certains neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline, et choline acétyltransférase, en particulier, au niveau du cerveau) ; ainsi que des altérations de la concentration de certains facteurs biochimiques intervenant dans la croissance neuronale) (Dunn, 2001). Un dysfonctionnement du système nerveux autonome a été décrit également avec référence particulière au fonctionnement du nerf vague et du sous-système sympathique.

Masawa (2001) a proposé qu'un hypofonctionnement des neurones aminergiques au niveau du tronc cérébral et du cerveau moyen puisse fournir la cause principale de l'évolution dégénérative des systèmes neuronaux qui sous-tendent la locomotion, l'usage des mains, et les aspects moteurs du fonctionnement langagier et du développement cognitif dans le SR classique.

Kerr et al. (2001) ont comparé l'architecture cellulaire des aires cérébrales de la parole et du langage dans le cerveau (autopsié post mortem) de 14 sujets porteurs d'un SR atypique

(VPP) et de 11 sujets porteurs d'un SR classique. Aucune indication morphologique de migration anormale de neurones n'est apparue chez les uns et les autres (également Dunn, 2001). Par contre, on relève chez les sujets SR classique une réduction morphologique de l'ordre de 20 à 30% des neurones les plus grands dans les zones cérébrales de la parole et du langage.

6. INDICATIONS ÉVALUATIVES, THERAPEUTIQUES ET REMEDIATIVES

L'évaluation neuropsychologique des déficits intervenant dans le contexte développemental et fonctionnel des syndromes liés au chromosome X est de grande importance. Il est pertinent de distinguer entre les procédures de « screening », visant à établir un bilan rapide (et provisoire) des principales insuffisances et difficultés rencontrées chez les personnes porteuses des divers syndromes, et les évaluations systématiques et détaillées effectuables sur les symptômes en question.

A notre connaissance, un seul « checklist » phénotypique a été mis au point pour un des syndromes du X envisagés dans le présent chapitre. Il s'agit du travail de Maes, Fryns, Ghesquière, et Borghraef (2000) se rapportant au SXF. On signalera également l'Inventaire de Supervision Médicale (Guidelines for Health Supervision) du SXF de la naissance à l'âge adulte (proposé par le Committee on Genetics de l'American Academy of Pediatrics, Desposito, 1996). La liste de Maes et al. contient 28 items (sept concernant les caractéristiques physiques et 21 celles comportementales). La liste a été validée empiriquement avec un échantillon constitué de 110 garçons et adultes porteurs d'un SXF et comparativement de 90 sujets témoins normaux appariés pour l'âge chronologique. Le Tableau 3 reprend les items de la liste Maes et al.

Insérer le Tableau 3 ici

Il est entendu, comme le remarquent les auteurs eux-mêmes, que le checklist ne peut se substituer à un diagnostic cytogénétique ou moléculaire. Cependant, comme ce dernier type d'analyse est dispendieux, il est pertinent de disposer d'un instrument physico-

comportemental utilisable en première évaluation diagnostique et fournissant une série d'indications comportementales exploitables cliniquement.

Indépendamment des listes physiques, comportementales, et autres dispositifs de screening, on dispose de toutes les procédures formelles et moins formelles existant en psychologie et en neuropsychologie de façon à évaluer les déficits comportementaux se rapportant aux composantes structurales et fonctionnelles du langage ainsi qu'aux diverses fonctions reprises ci-avant sous l'appellation cognition non langagière, ainsi que leurs trajectoires développementales. Pour les tests et épreuves de langage oral ainsi qu'un certain nombre de données normatives pertinentes, on pourra consulter l'ouvrage de Rondal (1997).

Les épreuves non langagières administrées sont souvent issues des examens neuropsychologiques de base. Les épreuves les plus fréquemment utilisées sont reprises dans le tableau suivant.

Insérer tableau 5 ici

Quant aux aspects thérapeutiques et remédiatifs. Rappelons que par thérapie, on entend, au sens strict, le traitement (le plus souvent médical) d'une maladie. Les syndromes génétiques liés étiologiquement à des aberrations et autres incidents génétiques ne constituent pas à proprement parler des maladies, même si certaines manifestations conséquentielles peuvent s'y apparenter. La notion même de « traitement » d'une maladie ou d'un trouble grave de développement et/ou de fonctionnement neuropathologique, n'est pas sans ambiguïté. Il s'agit médicalement de « soigner », c'est-à-dire de procurer les soins nécessaires à la guérison (de quelqu'un). Mais l'absence éventuelle de guérison invalide-t-elle la notion de soin ? En d'autres termes, la véridicité de la thérapie dépend-t-elle d'une obligation de résultat complet (c'est-à-dire de guérison). Non, sans doute. Il s'ensuit que la différence entre thérapie « primaire » (médicale et guérissante) et « secondaire » ou « remédiate » (non médicale et non nécessairement guérissante au sens plein du terme) est loin d'être absolue. Il est sans doute plus pertinent, au moins terminologiquement, de parler de thérapie ou

remédiation génique, biochimique, ou neuropsychologique, sans devoir se prononcer sur leur capacité d'induire une guérison complète.

A notre connaissance, aucune thérapie génique (encore moins chromosomique) n'est envisageable dans l'immédiat en ce qui concerne les syndromes du X et particulièrement ceux étudiés dans le présent chapitre. Comme on sait, les progrès de la biologie moléculaire depuis l'élucidation du code génétique et la première synthèse génique dans les années soixante et soixante-dix, ont été considérables. Ils ouvrent des possibilités extraordinaires, non encore matérialisées toutefois, comme celles de la « réparation » des gènes par modification des nucléotides (de quelques-unes d'entre elles) au long de la molécule d'ADN, ou même la fabrication de novo d'un gène par l'enchaînement approprié d'une séquence de nucléotides. Ce sont sans doute les SXF et SR qui offrent les perspectives les plus prometteuses puisqu'il s'agirait dans ces cas de thérapie monogénique. Celle-ci procède selon trois étapes : (1) clonage du gène normal correspondant à celui défectif dont on veut traiter les effets pathologiques ; (2) introduction du gène cloné au sein des cellules cibles ; et (3) régulation de l'expression du produit génique dans le site en question ; tout cela, en s'assurant certes que le traitement n'a pas d'effets nocifs sur l'organisme traité. La technologie actuelle de « génie génétique » ne permet pas de dépasser le premier stade dans le meilleur des cas. En outre, ce qui précède n'est pas valable pour les incidences pathologiques polygéniques, où le début de technologie mentionné est impuissant.

Les thérapies ou remédiations actuellement disponibles dans le cas des syndromes du retard mental lié au chromosome X sont donc nécessairement secondaires, symptomatologiques, ou mieux, sans doute, terminologiquement parlant, phénotypiques.

En ce qui concerne l'intervention psychopharmacologique, Hagerman (1999) remarque qu'elle a toutes les raisons d'être spécifique (au moins partiellement) puisque la symptomatologie majeure varie sensiblement d'un syndrome à l'autre. Cet auteur analyse les effets d'une série d'agents psychotropes dont certains peuvent être d'utilité dans le traitement de l'hyperactivité, des difficultés attentionnelles, et de l'instabilité humorale (agressivité, agitation, symptômes hypomaniaques), chez les enfants porteurs d'un SXF. L'exploitation de cette analyse dépasserait le cadre du présent chapitre. Il est clair, comme le souligne

également Hagerman (1999), que l'approche pharmacologique doit être combinée avec d'autres interventions (par exemple, neuropsychologiques) selon des indications propres à la symptomatologie de chaque syndrome.

Dans le domaine du SXF, de nombreuses approches thérapeutiques incluant des traitements pharmacologiques, des stimulations précoces, des interventions psychothérapeutiques et des programmes d'intervention individualisés ont été proposées et discutées dans la littérature (Klaiman & Phelps, 1998). Il semble que l'utilisation de psychostimulants aie quelques effets sur le fonctionnement des personnes XF et ce plus particulièrement lorsque ceux-ci sont utilisés dès le plus jeune âge (Hagerman, 1991; Wiebe & Wiebe, 1994).

L'intervention précoce chez les nourrissons de même que les programmes de stimulation développementale chez les jeunes enfants se révèlent d'une importance cruciale dans la mise en place des bases du développement cognitif (Dykens, Hodapp, & Leckman, 1994; Goldson & Hagerman, 1992). Ces interventions sont particulièrement cruciales pour les garçons dont on sait qu'ils atteignent très tôt un plateau dans leur développement cognitif. Avec ces enfants, la cohérence, la structuration et la minimalisation des éléments distracteurs sont les caractéristiques essentielles d'un environnement d'apprentissage optimum (Gibb, 1992). Ces enfants étant facilement distraits, les stimulations auditives et visuelles externes doivent être réduites et des routines doivent être mises en place dans les interventions thérapeutiques (Dykens et al., 1994). De manière à maintenir un niveau d'excitation minimum, il est recommandé d'utiliser une lumière naturelle dans le travail ainsi que des stimulations colorées et olfactives. Le port de vêtements confortables et non serrant est également utile (Scharfenaker, Hickman, & Braden, 1991). De manière générale, l'apprentissage des différents savoir-faire se fait plus efficacement dans des contextes réalistes utilisant un matériel pertinent, approprié et fonctionnel. (Gibb, 1992). Les situations abstraites et non réalistes, exigeantes au niveau du décodage et de la compréhension, handicapent les

personnes XF. Des manipulations concrètes de même que l'utilisation d'un matériel visuel sont recommandées.

Les interventions cognitives et la gestion des apprentissages sont nécessaires tant chez les filles que chez les garçons atteints. La différence essentielle entre les individus atteints des deux sexes au niveau de l'intervention se situe plus particulièrement dans les domaines comportementaux et émotionnels. En effet, les filles ont davantage besoin d'une prise en charge émotionnelle alors que les garçons ont besoin d'une prise en charge leur permettant de gérer leurs comportements impulsifs.

La grande variabilité dans les profils cognitifs des personnes XF ne facilite pas le travail d'intervention. Dès lors l'assistance éducationnelle donnée à ces personnes peut aller de l'intégration dans un milieu scolaire ou professionnel au placement en institution spécialisée.

Smith (1993) insiste sur les implications de la prise en charge scolaire (particulièrement en classes intégrées mais également en classes spécialisées) des enfants et adolescents porteurs d'un SXF (le même raisonnement, mutatis mutandis, peut être fait pour le ST et le SK). Les programmes éducatifs devaient être mis en correspondance avec les caractéristiques développementales et les points de force et de faiblesse relative des sujets porteurs des syndromes en question. Des plans d'action éducative individualisés doivent être établis en collaboration avec les professionnels compétents de façon à répondre adéquatement aux importantes différences interindividuelles existant chez les personnes porteuses du SXF, ST, et SK. Enfin, des évaluations régulières doivent être prévues de façon à adapter en longitudinal l'action éducative à l'évolution des enfants et des adolescents.

Ce type d'organisation suppose que les maîtres d'école des classes spécialisées et de l'ordinaire intégré soient dûment formés à la base, et, ensuite régulièrement informés sur les problèmes particuliers, les ressources préservées, et les différences individuelles observables. On est encore loin du compte sur ces points dans nos pays, à commencer par la formation de base des enseignants, et beaucoup de travail reste à faire, comme le montre une étude menée par York, Von Fraunhofer, Turk, et Sedgwick (1999) au Royaume-Uni.

Les ST et SK sont particuliers dans la mesure où présentant d'importantes déficiences hormonales, ces syndromes font l'objet d'interventions spécifiques à ce point de vue. Ross, Zinn, et McCauley (2000), dans un article de synthèse portant sur les recherches des dernières années en matière de ST, notent que les traitements substitutifs à l'oestrogène intervenus entre 5 et 12 ans ou à partir de la puberté paraissent de nature à améliorer le fonctionnement de la mémoire verbale et non verbale, la rapidité des traitements cognitifs, les régulations motrices complexes, ainsi que les temps de réaction chez les personnes porteuses d'un ST. L'âge optimal, les doses, et la durée des traitements hormonaux restent encore à préciser (Ross, Roeltgen, Feuillan, Kushner, & Cutler, 2000). Le mécanisme causal n'est pas éclairé. Il pourrait s'agir d'une activation électrophysiologique synaptique, ou encore de certains enzymes liés au métabolisme cholinique aux niveaux hippocampique et cortical. Par contre, d'autres aspects du fonctionnement cognitif, comme les capacités visuo-spatiales, le contrôle attentionnel et exécutif semblent rétifs au traitement oestrogénique. Les limitations qui les concernent tendent à persister à l'âge adulte. Elles sont, probablement, l'expression du déterminisme génétique primaire et comme telles potentiellement irréversibles phénotypiquement (Ross, Kushner, Zinn, Bandy, & Roeltgen, 2002).

Par ailleurs, plusieurs recherches longitudinales concluent à l'absence d'effets cognitifs suivant l'administration d'une hormone de croissance substitutive aux enfants porteurs d'un ST qui présentent un important retard de croissance (Ross, Feuillan, Kushner, Roeltgen, & Cutler, 1997 ; Siegel, Clopper, & Stabler, 1998).

Il est clair qu'outre les traitements médicaux, l'intervention comportementale et éducative est nécessaire avec les sujets porteurs d'un ST qui doivent faire face, au fur et à mesure de leur croissance et de leur développement, à des difficultés médicales, physiques, sociales et scolaires importantes. Les caractéristiques physiques et développementales des filles ST imposent une prise en charge médicale constante ainsi qu'une surveillance étroite de leur état de santé (on notera plus particulièrement les malformations cardiaques fréquentes, les malformations congénitales du système urinaire, les infections récurrentes de l'oreille pouvant conduire à des pertes auditives significatives chez environ 15% des individus et les problématiques de strabisme et d'amblyopie). Ces problèmes de santé peuvent avoir un

impact non négligeable sur la qualité de vie des filles ST et, par conséquent, avoir des répercussions importantes sur leur comportement social et leur stabilité émotionnelle. Dès lors, les risques d'isolement social et de faible estime de soi sont importants (Tesch, 1989).

En plus des problèmes d'ordre cognitif, les filles ST diffèrent des filles normales par leur comportement social (Waber, 1979 ; Netley & Rovet, 1982 ; Rovet, 1991). Les enfants ST présentent davantage de troubles comportementaux, de difficultés sociales et mûrissent plus lentement que des sujets contrôles de petite stature (McCauley, Ross, Kushner, & Cutler, 1995). Les filles ST ont, en moyenne, moins d'amis que les autres enfants. Elles ont besoin de davantage de structure dans le processus de socialisation et ont plus de difficultés à comprendre les indices sociaux que leurs pairs non atteintes appariées sur la base de l'âge, de la taille, du QI et du niveau socio-économique (McCauley, Sybert, & Erhardt, 1986 ; McCauley et al., 1995, Downey, Elkin, Erhardt, Meyer Bahlburg, Bell, & Morishima, 1991 ; Rovet & Ireland, 1994). Il semble, de plus, que le niveau de dysfonctionnement social pendant l'enfance soit prédictif des dysfonctionnements sociaux, psychologiques, scolaires et occupationnels dans l'adolescence et à l'âge adulte (Cowen, Pederson, Babigian, Izzo, & Trost, 1973). Ces données relativement anciennes ont été confirmées par des études plus récentes (cf. notamment, Downey et al., 1991) mettant en évidence une augmentation des troubles psychiatriques et une faible estime de soi importante chez les adultes ST. Ces dysfonctionnements semblent avoir des répercussions importantes sur le niveau socioéconomique pouvant être atteint par ces personnes.

Quant au SK, il existe quelques indications empiriques selon lesquelles certaines limitations et difficultés attentionnelles peuvent être atténuées par l'administration péripubertaire de testostérone de remplacement (Nielsen & Lorensen, 1984). Cependant, aucune amélioration notable du fonctionnement en langage oral et en lecture n'est avérée à l'issue du traitement par substitution androgénique chez des adultes porteurs d'un SK, effectuée par Swerdloff pendant plusieurs années avec des sujets adultes porteurs d'un SK (étude non publiée, citée par Geschwind et al., 2000, p.113). Par contre, Patwardhan et al. (2000) rapportent des effets positifs d'un traitement substitutif à la testostérone effectué sur un

groupe de sujets adultes porteurs d'un karyotype 47XXY. L'âge moyen des sujets au début du traitement était de 17 ans et 4 mois (écart type : 2 ans et 7 mois). Le traitement a duré entre 2 et 10 ans selon les sujets. Par comparaison avec des sujets KS appariés mais non traités, les sujets traités reçoivent des scores significativement plus élevés quant à la fluence verbale (évaluée au moyen du COWAT — Controlled Oral Word Association Test — Benton, 1983) tandis qu'aucune différence n'apparaît aux épreuves de cognition non verbale (mémoire notamment), ni aux scores à la WISC (échelles verbale et de performance). Corollairement, les sujets SK supplémentés à l'hormone androgène montrent une préservation relative de la substance neuronale grise au niveau de la région cérébrale temporale gauche (évaluation effectuée au moyen de la technique de neuroimagerie SPGR — « three dimensional volumetric spoiled gradient echo » — qui permet des analyses morphologiques cérébrales). Une différence potentiellement pertinente entre les résultats négatifs du travail de Swerdloff et ceux positifs de Patwardhan concerne l'âge des sujets au début du traitement substitutif (adultes dans le premier cas ; adolescents dans le second) ; ce qui fournit peut-être une indication relativement à un empan d'âge utile pour le début de la supplémentation androgénique. Concernant l'optimum d'âge, Kates et Singer (2000) suggère les années qui suivent immédiatement la puberté de façon à obtenir des effets virilisants, une augmentation de l'érythropoïèse et de la production de certains types de globules blancs dans le sang (Nielsen, Pelsen, & Lorensen, 1988).

Le SK, comme les autres syndromes liés au chromosome X, exige une approche remédiate à la fois médicale et psycho-éducative. Un certain nombre de suggestions pratiques applicables au contexte scolaire ont été fournies par Rovet, Netley, Keenan, Bailey, et Stewart (1996) de façon à améliorer la parole et le langage des enfants et des adolescents porteurs d'un SK ; cherchant notamment à améliorer le vocabulaire et la production et la compréhension des phrases. On y ajoutera la nécessité de travailler avec ces sujets pour réduire les difficultés de communication verbale (notamment aux niveaux pragmatique et discursif. Il est utile de pouvoir se baser sur des programmes d'intervention inspirés des travaux en psycholinguistique développementale. On pourra consulter à ce point de vue, l'ouvrage de Rondal (1996).

La plupart des sujets atteints du SK présentent donc des déficits cognitifs ainsi que des difficultés scolaires associées aux problèmes d'expression langagière. Généralement, leurs performances scolaires sont inférieures à la moyenne (Netley, 1986). D'ailleurs, les enfants SK sont souvent en échec scolaire. On relève principalement des difficultés d'analyse de mots, des faiblesses en lecture à haute voix et en compréhension de texte (Graham, Bashir, Stark, Silbert & Walzer, 1988). Des difficultés en écriture et en orthographe ainsi qu'en expression orale et en vitesse d'exécution des tâches font également partie du tableau général (Netley, 1987). Les difficultés de langage oral des enfants amènent souvent les parents et les enseignants à utiliser des exercices de vocabulaire dans leurs activités et à avoir recours à des questionnaires structurés. En matière d'évaluation scolaire, on constate que les questionnaires à choix multiples et les examens oraux sont les meilleures alternatives aux examens à réponse écrite ouverte. Les instructions orales doivent cependant être courtes et parfois des rappels visuels sont nécessaires en raison du déficit de mémoire auditive à court terme

Les particularités comportementales des sujets SK influencent également leur scolarité. Ils sont généralement décrits comme distraits et impulsifs (Robinson, Bender, Borelli & Winter, 1986). La plupart des adolescents SK se sentent insécurisés face à leurs pairs non atteints. Ils ont davantage de difficultés dans leurs relations sociales et sont moins intéressés que leurs pairs par le sexe féminin (Ratcliffe, Bancroft, Akworthy & McLaren, 1982). Ces caractéristiques sociales et émotionnelles semblent persister à l'âge adulte. La plupart des garçons SK se comportent bien en classe. Ils ont tendance à adopter une position de retrait face à la difficulté des tâches scolaires. Leurs difficultés de langage oral augmentent leur tendance à rester calmes et non assertifs en classe et donc à se faire facilement oublier. En conséquence, des classes avec des programmes structurés et réguliers les aident à travailler de manière productive et réduisent les occasions de distraction.

Généralement, une prise en charge logopédique spécialisée est indispensable pour gérer la problématique de la lecture et de l'orthographe. De plus, les personnes SK ont également besoin d'une prise en charge psychothérapeutique spécialisée de manière à surmonter leurs difficultés psychologiques (liées à leurs particularités physiques et au développement de caractères sexuels secondaires féminins) et d'apprentissage.

Enfin, pour ce qui est du SR, divers traitements pharmacologiques ponctuels ont été expérimentés ces dernières années avec des indications symptomatologiques positives encore préliminaires. Par exemple, Ellaway, Peat, Williams, Leonard et Christodoulou (2001) rapportent des effets favorables, modestes mais statistiquement significatifs, de l'administration pendant 6 mois de L-carnitine (une molécule d'acide butyrique qui joue un rôle dans le métabolisme des acides gras) à un groupe de 26 enfants porteurs d'un SR classique sur la régulation du sommeil, l'expression langagière, et la communication non verbale. Aucun effet n'est observé, cependant, sur le niveau d'activité physique des sujets et l'utilisation des mains. Gorbachevskaya, Bashina, Gratchev, et Iznak (2001) ont administré de la cérébrolysine (un peptide endogène intervenant dans la neurotransmission) à une cohorte de neuf enfants porteurs d'un SR, âgés de 2 ans et deux mois à 7 ans et demi, et ayant atteint le stade 3 de l'évolution caractéristique de la condition. La comparaison clinique avant et après traitement suggère une tendance à la normalisation des traces EEG, une augmentation de l'activité physique, ainsi qu'une amélioration de la capacité d'attention, et de la communication non verbale.

Une intervention comportementale, cognitive et langagière, est de toute évidence une nécessité dans le SR. Les réalisations pratiques publiées à ce point de vue restent encore insuffisantes. Quelques remédiations ont été proposées et certaines mises à l'épreuve des faits. Umansky, Watson, Hoffbuhr, Painter, Devaney, et Hoffman (2001) rapportent avoir observé une amélioration significative dans l'usage de la main de façon à saisir et à manipuler un objet chez une fille porteuse d'un SR-VPP et âgée de 6 ans et demi, dès lors qu'une stimulation sociale était en vigueur (présence de la mère encourageant de la voix et du geste l'enfant à

s'approcher de l'objet et à le saisir, et participant directement à l'épisode de jeu). D'autres auteurs signalent l'intérêt qu'il y aurait à exposer systématiquement les enfants porteurs d'un SR à des stimulations de type musical (parfois imprudemment baptisées « thérapie musicale ») (Wesecky, 1986 ; Preza, Baboci, Ashta, & Lleshi, 1990 ; Bat-Haee, 1994 ; Yasuhara & Sugiyama, 2001). Il a été observé que nombre de filles porteuses d'un SR maintiennent certaine sensibilité musicale au-delà des épisodes régressifs. Yasuhara et Sugiyama (2001) ont proposé à une cohorte de sujets SR classique, âgés de 4, 5, et 6 ans, des séances individuelles d'exposition et de pratique musicale d'une durée de 30 minutes par semaine. Un des problèmes majeurs était d'amener les sujets à améliorer leur utilisation volontaire des mains. Les auteurs rapportent d'encourageantes indications observationnelles sur ce point, ainsi qu'en ce qui concerne la compréhension langagière.

Il existe peu de travail rééducatif systématique publié à l'heure actuelle concernant les problèmes langagiers dans le SR, soit classique, soit avec parole préservée (VPP). Koppenhaver, Erickson, Harris, McLellan, Skotto, et Newton (2001) ont expérimenté, pendant 4 mois à domicile, une intervention communicative (basée sur la « lecture » interactive de livres d'images) avec de jeunes enfants porteurs d'un SR, âgés de 3 ans et demi à 7 ans (sans précision rapportée concernant la sous-variété de SR). Les résultats indiquent que les partenaires dans l'interaction devinrent graduellement plus actifs et plus efficaces en ce qui concerne la diversité des modes de communication et la fréquence des lexicalisations. En ligne de base, avant le début de l'intervention, les enfants communiquaient principalement par vocalisations et gestes non symboliques et non conventionnels, à l'exception d'un d'entre eux qui avait conservé un éventail de modes communicatifs plus large. Les améliorations intervenues sont attribuées par les auteurs à la conjonction de deux facteurs : (1) l'introduction systématique de stratégies communicatives ; et (2) l'augmentation des prises de conscience et des capacités des mères à développer et à renforcer les capacités communicatives de leurs filles porteuses d'un SR.

Il semble que les premiers pas pouvant mener à moyen terme à la mise au point d'une technologie adaptée et efficace dans le cas du SR soient posés. Beaucoup de travail reste à faire, de toute évidence. Nous pensons qu'une intervention systématique portant sur les

prérequis langagiers (avant d'envisager une intervention linguistique proprement dite) serait particulièrement indiquée dans le SR, surtout dans le SR classique. Il s'agit principalement (cf. Rondal, 1986, 1996, pour des indications théoriques et des programmes pratiques détaillés) de favoriser la mise en place d'un certain nombre de savoir-faire considérés comme des conditions nécessaires (évidemment non suffisantes) pour le démarrage du langage (ou le redémarrage post-régressif, dans le cas des enfants porteurs d'un SR), comme par exemple, l'entraînement du babillage, de la sensibilisation auditive, l'exploration de l'environnement et la construction cognitive des (futurs) notions sémantiques, la sensibilisation à la réciprocité et la prise de tours préconversationnels, et l'accès au symbolisme non verbal et à l'expression gestuelle et vocale.

De même, nous pensons que si les jeunes enfants porteurs d'un SR sont très handicapés au plan de l'expression linguistique orale et des activités manuelles volontaires, il pourrait subsister un accès relativement préservé (du moins, peut-on, en faire l'hypothèse à ce stade) au langage écrit. Si cela est fondé, une approche remédiate exploitant précocement les ressources réceptives de l'écrit pourraient donner d'intéressants résultats à l'instar de ce qu'on observe chez les enfants porteurs d'une trisomie 21 (cf. Buckley, sous presse) ; non seulement pour favoriser l'accès au médium écrit lequel fournit un substitut communicatif pertinent, mais également de façon à aider à la (re)structuration graduelle du langage oral.

Les sujets SR ont donc besoin d'une prise en charge multidisciplinaire en raison de la multiplicité des problèmes qui affectent les savoir-faire de la vie quotidienne tels que la communication, l'alimentation, les soins personnels et la socialisation. Etant donné les caractéristiques du SR, et plus spécifiquement les aspects dégénératifs, une éducation adaptée de même qu'une prise en charge thérapeutique permanentes sont nécessaires afin de maintenir les gains et maximaliser les opportunités d'apprentissage.

Les capacités de communication des enfants SR concordent généralement avec leur niveau cognitif (Woodyatt & Ozanne, 1992, 1993, 1994). Leur déficience cognitive les mettent cependant dans l'impossibilité d'imiter ou d'anticiper les événements. Leur manque de permanence de l'objet implique « hors de la vue, hors de l'esprit ». Couplés avec une

dyspraxie, les problèmes de communication sont importants. Woodyatt et Ozanne recommandent donc aux adultes travaillant avec des sujets SR d'augmenter leur sensibilité à l'intentionnalité des comportements de ces enfants et de renforcer ces signes positivement.

Les problèmes moteurs et de croissance chroniques entraînent des difficultés de mobilité requérant généralement l'intervention d'un orthopédiste ainsi qu'une prise en charge kinésithérapeutique. La scoliose importante observée chez les majorité des individus SR impose, non seulement un traitement approprié, mais également une surveillance étroite de la part du personnel éducatif et paramédical de la position de l'enfant, voire, un équipement spécialisé maintenant la colonne vertébrale dans une position correcte.

En conclusion.

Si nous disposons, à l'heure actuelle, d'informations relativement complètes sur les particularités anatomiques et physiologiques des personnes présentant des pathologies liée au chromosome X, il n'en va pas nécessairement de même pour les données cognitives et langagières. Ces dernières sont souvent incomplètes, voire contradictoires et il est dès lors difficile de mener une prise en charge spécifique et maximale performante.

De manière générale, la prise en charge multidisciplinaire est indispensable tant les problèmes de santé, comportementaux, émotionnels et cognitifs s'entremêlent. La définition précis des profils développementaux respectifs des personnes atteintes du XF, ST, SK, et SR passe inéluctablement par une évaluation neuropsychologique des déficits spécifiques à chacun de ces syndromes. Ce n'est qu'à partir de là qu'une éducation adaptée et performante pourra être mise en place ; et que l'information des différents professionnels intervenant dans le cours du développement de ces personnes pourra se faire.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbeduto, L., & Hagerman, R. (1997). Language and communication in fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 3, 313-322.
- Armstrong, D. (1992). The neuropathology of the Rett syndrome. *Brain and Development*, 14, S89-S98.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. London: Oxford University Press.
- Bailey, A., Phillips, W., & Rutter, M. (1996). Autism: Towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 89-126.
- Bailey, D., Hatton, D., & Skinner, M. (1998). Early developmental trajectories of males with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 103, 29-39.
- Bailey, D., Hatton, D., Tassone, F., Skinner, M., & Taylor, A. (2001). Variability in FMRP and early development in males with fragile X syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, 106, 16-27.
- Barlow, D. (1995). Gametic imprinting in mammals. *Science*, 270, 1610-1613.
- Bat-Haee, M. (1994). Behavioral training of a young women with Rett syndrome. *Perceptual and Motor Skills*, 78, 314.
- Bauman, M., Kemper, T., & Arin, D. (1995). Microscopic observations of the brain in Rett syndrome. *Neuropediatrics*, 26, 114-118.
- Bayley, N. (1969). *Manual for the Bayley Scales of Infant Development*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Belichenko, P., Hogberg, B., & Dahlström, A. (1997). Morphological study of neocortical areas in Rett syndrome. *Acta Neuropathologica*, 93, 50-61.
- Belser, R., & Sudhalter, V. (1995). Arousal difficulties in males with fragile X syndrome: A preliminary report. *Developmental Brain Dysfunction*, 8, 270-279.
- Belser, R., & Sudhalter, V. (2001). Conversational characteristics of children with fragile X syndrome: Repetitive speech. *American Journal on Mental Retardation*, 106, 28-38.

- Bender, B., & Berch, D. (1991). Overview: Psychological phenotypes and sex chromosome abnormalities. In D. Berch & B. Bender (Eds.), *Sex chromosome abnormalities and human behavior* (pp. 124-147). Boulder, CO: Westview Press.
- Bender, B., Linden, M., & Robinson, A. (1993). Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics*, *48*, 169-173.
- Bender, B., Puck, M., Salbenblatt, J., & Robinson, A. (1984). Cognitive development of unselected girls with complete and partial monosomy. *Pediatrics*, *73*, 175-182.
- Bender, B., Puck, M., Salbenblatt, J., & Robinson, A. (1986). Cognitive development of children with sex chromosome abnormalities. In S. Smith (Ed.), *Genetics and learning disabilities* (pp. 175-201). San Diego, CA: College Hill Press.
- Bennetto, L., Taylor, A., Pennington, B., Porter, D., & Hagerman, R. (2001). Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. *Neuropsychology*, *15*, 290-299.
- Bishop, D., Canning, E., Elgar, K., Morris, E., Jacobs, P., & Skuse, D. (2000). Distinctive patterns of memory function in subgroups of females with Turner syndrome: Evidence for imprinted loci on the X-chromosome affecting neurodevelopment. *Neuropsychologia*, *38*, 712-721.
- Borghgraef, M., Fryns, J.C., Dielkens, A., Pyck, K., & Van den Berghe, H. (1987). Fragile X syndrome: A study of the psychological profile of in 23 prepubertal patients. *Clinical Genetics*, *32*, 179-186.
- Borghgraef, M., Fryns, J.P., Dielkens, A., Dyck, K., & Van den Berghe, H. (1987). Fragile X syndrome : A study of the psychological profile in 23 prepubertal patients. *Clinical Genetics*, *32*, 179-186.
- Brauer Boone, K., Swerdloff, R., Miller, B., Geschwind, D., Razani, J., Lee, A., Gaw Gonzalo, I., Haddal, A., Rankin, K., Lu, P., & Paul, L. (2001). Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 446-456.

- Brown, C., Carrel, L., Willard, H. (1997). Expression of genes from the human active and inactive X chromosomes. *American Journal of Human Genetics*, 60, 1333-1343.
- Buchanan, L., Pavlovic, J., & Rovet, S. (1998). A reexamination of the visuo-spatial deficit in Turner syndrome: Contribution of working memory. *Developmental Neuropsychology*, 14, 341-367.
- Buckley, S. (sous presse). Literacy and language. In J.A. Rondal & S. Buckley (Eds.), *Speech and language intervention in Down syndrome*. London: Whurr.
- Coleman, H., Brendbaker, J., Hunter, K., & Smith, G., (1988). Rett syndrome: A survey of North American patients. *Journal of Mental Deficiency Research*, 32, 117-124.
- Comblain, A., & Elbouz, M. (2002). The fragile X syndrome : What about the deficit in the pragmatic component of language ? *Journal of Cognitive Education and Psychology*, 3, 239-258.
- Committee on Genetics (American Academy of Pediatrics, Chairman F. Desposito) (1996). Health supervision for children with Fragile X syndrome. *Pediatrics*, 98 (2), 297-300.
- Cornish, K., Munir, F., & Cross, G. (1998). The nature of the spatial deficit in young females with Fragile-X syndrome: A neuropsychological and molecular perspective. *Neuropsychologia*, 36, 1239-1246.
- Cornish, K., Munir, F., & Cross, G. (1999). Spatial cognition in males with fragile-X syndrome: Evidence for a neuropsychological phenotype. *Cortex*, 35, 263-271.
- Cornish, K., Munir, F., & Cross, G. (2001). Differential impact of the FMR-1 full mutation on memory and attention functioning. A neuropsychological perspective. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 144-150.
- Cowen, E.L., Pederson, A., B Babigian, H., Izzo, L.D., & Trost, M.A. (1973). Long-term follow up of early detected vulnerable children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 41, 438-446.
- Creswell, C., & Skuse, D., (1999). Autism in association with Turner syndrome: Genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders. *Neurocase*, 5, 511-518.

- Curfs, L., Schreppers-Tijdink, G., Wiegers, A., Borgraef, M., & Fryns, J.P. (1990). The 49,XXXXY syndrome. Clinical and psychological findings in five patients. *Journal of Mental Deficiency Research*, 34, 277-282.
- Deb, S. (1998). Self injurious behaviour as part of genetic syndromes. *British Journal of Psychiatry*, 172, 385-388.
- DeBona, C., Zappella, M., Hayek, G., Meloni, I., Vitelli, F., & Bruttini, M. (2000). Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 8, 325-330.
- DeVries, B., Wiegers, A., Graeff, E., Verkerk, A., Van Hemmel, J., Halley, D., & Fryns, J.P. (1996). Mental status and fragile X expression in relation to FMR-1 gene mutation. *European Journal of Human Genetics*, 1, 72-79.
- Downey, J., Elkin, E.J., Erhardt, A.A., Meyer Bahburg, H., Bell, J., & Morishima, N. (1991). Cognitive ability and everyday functioning in women with Turner syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 32-39.
- Dunn, M. (2001). Importance of Rett syndrome in child neurology. *Brain and Development*, 23, S38-S43.
- Dykens, E., Hodapp, R., & Leckman, J. (1987). Strengths and weaknesses in the intellectual functioning of males with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 98, 580-587.
- Dykens, E., Hodapp, R., & Leckman, J. (1994). Behavior and development in fragile X syndrome. Thousand Oaks, CA : Sage.
- Dykens, E., Hodapp, R., Ort, S., Finucane, B., Shapiro, & Leckman, J. (1989). The trajectory of cognitive development in males with fragile X syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 422-428.
- Eliez, S., Blasey, C., Freund, L., Hastie, T., & Reiss, A. (2001). Brain anatomy, gender and IQ in children and adolescents with fragile X syndrome. *Brain*, 124, 1610-1618.
- Ellaway, C., Peat, J., Williams, K., Leonard, H., & Christodoulou, J. (2001). Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome. *Brain Development*, 23 (1), S85-S89.

- Fagan, J., & Detterman, D. (1992). The Fagan Test of Infant Intelligence: A technical summary. *Journal of Applied Developmental Psychology, 13*, 173-193.
- Freund, L. (1994). Diagnosis and developmental issues for young children with fragile X syndrome. *Infants and Young Children, 6* (3), 34-45.
- Freund, L., & Reiss, A. (1991). Cognitive profiles associated with fragile X syndrome in males and females. *American Journal of Medical Genetics, 38*, 542-547.
- Freund, L., Reiss, A., Hagerman, R., & Vinogradov, S. (1992). Chromosome fragility and psychopathology in female carriers of the fragile X chromosome. *Archives of General Psychiatry, 49*, 54-60.
- Freund, L.S., Reiss, A.L., & Abrams, M. (1993). Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female. *Pediatrics, 91*, 321-329.
- Gardner, R., & Sutherland, G. (1996). *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. New York: Oxford University Press.
- Gerard, C., Guillotte, E., Serval, E., & Barbeau, M. (1997). Evaluation et rééducation des troubles de la communication chez les enfants porteurs d'un syndrome de l'X fragile. *Approche Neuropsychologique des Apprentissages de l'Enfant, 45*, 224-226.
- Geschwind, D., & Galaburda, A. (1985). Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology. *Archives of Neurology, 42*, 428-458.
- Geschwind, D., Boone, K., Miller, B., Swerdloff, R. (2000). Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 6*, 107-116.
- Gibb, C. (1992). The most common cause of learning difficulties : A profile of fragile-X syndrome and its implications for education. *Educational Research, 34*, 221-228.
- Glaze, D., Frost, J., Zoghbi, H., & Percy, A. (1987). Rett syndrome: Correlation of electroencephalographic characteristics with clinical staging. *Archives of Neurology, 44*, 1053-1056.
- Goldson, E., & Hagerman, R. (1992). The fragile X syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology, 34*, 822-832.

- Gorbachevskaya, N., Bashina, V., Gratchev, V., & Iznak, A. (2001). Cerebrolysin therapy in Rett syndrome: Clinical and EEG mapping study. *Brain Development, 23*, (1), S90-S93.
- Graham, J.M., Bashir, A.S., Stark, R.E., Silbert, A., Walzer, S. (1988). Oral and written language abilities of XXY boys : Implication for anticipatory guidance. *Pediatrics, 81*, 795-806.
- Gratchev, V., Bashina, V., Klushnik, A., Ulas, V., Gorbachevskaya, N., & Vorsanova, S. (2001). Clinical neurophysiological and immunological correlations in classical Rett syndrome. *Brain and Development, 23*, S108-S112.
- Guideri, F., Acampa, M., DiPerri, T., Zappella, M., & Hayek, Y. (2001). Progressive cardiac dysautonomia observed in patients affected by classic Rett syndrome and not in the preserved speech variant. *Journal of Child Neurology, 16*, 370-373.
- Güngör, N., Böke, B., Belgin, E., & Tuncbilek, E. (2000). High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. *Syndrome Journal of Pediatrics, 159*, 740-744.
- Gurber, N., & Veydt, N. (1990). Rett syndrome: A longitudinal developmental case report. *Journal of Communication Disorders, 23*, 61-75.
- Hagberg, B. (Ed.) (1993). Rett syndrome : clinical and biological aspects. London : MacKeith Press.
- Hagerman, R. (1995). Molecular and clinical correlations in fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review, 1*, 276-280.
- Hagerman, R. (1996). Physical and behavioral phenotype. In R. Hagerman & A. Cronister (Eds.), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment and research* (pp. 3-87). Baltimore, MD: John Hopkins University Press.
- Hagerman, R. (1999). Psychopharmacological interventions in fragile X syndrome, fetal alcohol syndrome, Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Smith-Ragenis syndrome and Velocardiofacial syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 5*, 305-313.
- Hagerman, R., Altshul-Stark, D., & McBogg, P. (1987). Recurent otitis media in boys with the fragile X syndrome. *American Journal of Disability in Children, 141*, 283-331.

- Hagerman, R.J. (1991). Physical and behavioral phenotype. In R.J. Hagerman & A.C. Silverman (Eds.), *Fragile X syndrome : Diagnosis, treatment, and research* (p.3-68). Baltimore : John Hopkins University Press.
- Hagerman, R.J., Jackson, C., Amiri, K., Silverman, A.C., O'Connor, R., Sobesky, W.E. (1992). Fragile X girls : Physical and neurocognitive status and outcome. *Paediatrics*, *89*, 395-400.
- Hier, D.B., & Crowley, W.F. (1982). Spatial ability in androgen-deficient men. *New England Journal of Medicine*, *306*, 1202-1205.
- Hinton, V., Brown, W., Wisniewski, K., & Rudelli, D., (1991). Analysis of neocortex in three males with the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *41*, 289-294.
- Hodapp, R., Leckman, J., Dykens, E., Sparrow, S., Zelinsky, D., & Ort, S. (1992). K-ABC profiles in children with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, *97*, 39-46.
- Hogberg, B. (1985). Rett's syndrome: Prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatrica Scandinavia*, *74*, 405-408.
- Huppke, P., Laccone, F., Krämer, N., Engel, W., & Hanefeld, F. (2000). Rett syndrome: Analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients. *Human Molecular Genetics*, *9*, 1369-1375.
- Jacobs, P., Dalton, P., James, R., Mosse, K., Power, M., Robinson, D., & Skuse, D. (1997). Turner syndrome : A cytogenetic and molecular study. *Annals of Human Genetics*, *61*, 471-483.
- Johnston, M., & Harum, K. (1999). Recent progress in the neurology of learning: Memory molecules in the developing brain. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, *20*, 50-56.
- Julu, P., Kerr, A., Hansen, S., Apartopoulos, F., Jamal, G. (1997). Functional evidence of brainstem immaturity in Rett syndrome. *European Childhood and Adolescence Psychiatry*, *6*, (supplement 1), 47-54.
- Jung, (1989). *Genetic syndromes in communication disorders*. Austin, TX: Pro-Ed.

- Kan, A., Reider, E., Payne, L., Meyer, W., & Freund, L. (2000). Early behavior signs of psychiatric phenotypes in Fragile X syndrome. *American Journal of Mental Retardation, 105*, 266-299.
- Kates, W., & Singer, H. (2000). Sex chromosomes, testosterone and the brain. *Neurology, 54*, 2201-2202.
- Kerr, A., Belichenko, P., Woodcock, T., & Woodcock, M. (2001). Mind and brain in Rett disorder. *Brain and Development, 23*, S44-S49.
- Kerr, A., Montague, J., Mils, B., Ther, D., & Stephenson, J. (1987). The hand and the mind, in pre- and post-regression in Rett syndrome. *Brain and Development, 9*, 487-490.
- Keverne, E. (1997). Genomic imprinting in the brain. *Current Opinion in Neurobiology, 7*, 463-468.
- King, R., Potter, J., & Motulsky, A. (1992). *The genetic basis of common diseases*. New York: Oxford University Press.
- Klaiman, R., & Phelps, L. (1998). Fragile X syndrome. In L. Phelps (Ed.), *A guidebook for understanding and educating health-related disorders in children and adolescents* (pp. 299-308). Washington, DC : American Psychological Association.
- Knight, S., Ritchie, R., & Chakrabarti, L. (1996). A study of FRAXE in mentally retarded individuals referred for fragile X syndrome (FRAXA) testing in the United Kingdom. *American Journal of Human Genetics, 58*, 906-913.
- Koppenhover, D., Erickson, K., Harris, B., McLellan, J., Skotto, B., & Newton, R. (2001). Storybook-based communication intervention for girls with Rett syndrome and their mothers. *Disability and Rehabilitation, 23* (3/4), 149-159.
- Kuntsi, J., Skuse, D., Elgar, K., Morris, E., & Turner, C. (2000). Ring-X chromosome: Their cognitive and behavioural phenotype. *Annals of Human Genetics, 64*, 295-305
- Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Warsofsky, I., White, C., Dyer-Friedman, J., Taylor, A., Glover, G., & Reiss, A. (2001). Functional neuroanatomy of visuospatial working memory in fragile X syndrome: Relation to behavioral and molecular measures. *American Journal of Psychiatry, 158* (7), 1040-1051.

- Leonard, M., Schowalter, J., Laudy, G., Ruddle, F., & Lubs, H. (1979). Chromosomal abnormalities in the New Haven newborn study: A prospective study of developmental of children with sex chromosome anomalies. In A. Robinson, H. Lubs, & D. Bergsma (Eds.), *Birth defects: Original articles series* (pp. 115-159). New York: Liss.
- Lord, C., Schopler, E., & Rebecki, D. (1982). Sex differences in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *12*, 317-330.
- Lovensen, K. (1992). Physical and mental development of adolescent males with Klinefelter syndrome. *Hormone Research*, *37* (supplement 3), 55-61.
- Madison, L., George, C., & Moeschler, J. (1986). Cognitive functioning in the Fragile X syndrome: A study of intellectual, memory and communication skills. *Journal of Mental Deficiency Research*, *30*, 129-148.
- Maes, B., Fryns, J.P., Ghesquière, P., Borghgraef, M. (2000). Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrome in people with mental retardation. *Mental Retardation*, *38* (3), 207-215.
- Mandoki, M., Summer, G., Hoffman, R., & Riconda, D. (1991). A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *30*, 167-172.
- Mazzocco, M., & Reiss, A. (1999). A behavioural neurogenetics approach to understanding the fragile X syndrome. In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Neurodevelopmental disorders* (pp. 41-63). Cambridge : MIT Press.
- Mazzocco, M. (2000). Advances in research on the fragile X syndrome. *Mental Retardation on Developmental Disabilities Research Reviews*, *6*, 96-106.
- Mazzocco, M., Pennington, B., & Hagerman, R. (1993). The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: Additional evidence of specificity. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *14*, 328-335.
- Mazzocco, M., Pennington, B., & Hagerman, R.J. (1993). The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X : Further evidence for specificity. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *14*, 328-335.

- Mazzocco, M., Sonna, N., Teisl J., Pinit, A., Shapiro, B., Shah, N., & Reiss, A. (1997). The FMR1 and FMR2 mutations are not common etiologies of academic difficulty among school-age children. *Developmental and Behavioral Pediatrics, 18*, 392-398.
- McCauley, E., Ross, J.L., Kushner, H., & Cutler, G.B., Jr. (1995). Psychological adjustment in girls with Turner syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 16*, 82-88.
- McCauley, E., Sybert, V., & Erhardt, A.A. (1986). Psychological adjustment of adult women with Turner syndrome. *Clinical Genetics, 29*, 284-290.
- McGuffin, P., & Scourfield, J. (1997). Human genetics: A father's imprint on his daughter's thinking. *Nature, 397*, 652-653.
- Menon, V., Kwon, H., Eliez, S., Taylor, A., Reiss, A. (2000). Functional brain activation during cognition is related to FMR1 gene expression. *Brain Research, 877*, 367-370.
- Midtbo, M., & Halse, A. (1996). Occlusal morphology in Turner syndrome. *European Journal of Orthodontics, 18*, 103-109.
- Midtbo, M., Wisth, P., & Halse, A. (1996). Cranofacial morphology in young patients with Turner syndrome. *European Journal of Orthodontics, 18*, 215-225.
- Money, J. (1993). Specific neurocognitive impairments associated with Turner (45,X) and Klinefelter (47,XXY) syndromes: A review. *Social Biology, 40*, (1-2) 147-151.
- Money, J., & Alexander, D. (1986). Turner's syndrome: Further demonstration of the presence of specific cognitive deficiencies. *Journal of Medical Genetics, 3*, 47-48.
- Moric-Petrovic, S., Laca, Z., Markovic, S., & Markovic, V. (1973). 49,XXXXY karyotype in a mentally retarded boy. *Journal of Mental Deficiency Research, 17*, 73-80.
- Morison, I., & Reeve, A. (1998). A catalogue of imprinted genes and parent-of-origin effects in humans and animals. *Human Molecular Genetics, 7*, 1599-1609.
- Mostofsky, S., Mazzocco, M., Aakalu, G., Warsofsky, I., Denckla, M., & Reiss, A. (1998). Decreased cerebellar posterior vermis size in Fragile X syndrome. Correlation with neurocognitive performance. *Neurology, 50*, 121-130.
- Munir, F., Cornish, K., & Wilding, J. (2000a). Nature of the working memory deficit in fragile-X syndrome. *Brain and Cognition, 44*, 387-401.

- Munir, F., Cornish, K., & Wilding, J. (2000b). A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. *Neuropsychologia*, *38*, 1261-1270.
- Murphy, D., Allen, G., Haxby, J., Largay, K., Daby, E., White, B., Powell, C., & Schapiro, M. (1994). The effects of sex steroids and the X chromosome on female brain function: A study of neuropsychology of adult Turner syndrome. *Neurologia*, *32*, 1309-1323.
- Murphy, D., Mentis, M., Pietrini, P., Grady, C., Daly, E., Haxby, J., De la Granja, M., Allen, G., Largay, K., White, B., Powell, C., Horwitz, B., Rapoport, S., & Schapiro, M. (1997). A PET study of sex steroids and the X chromosome on the brain. *Biological Psychiatry*, *41*, 285-298.
- Murphy, D., Mentis, M., Pietrini, P., Grady, C., Moore, C., Horwitz, B., Hinton, V., Dobkin, C., Shapiro, M., & Rapoport, S. (1999). Premutation female carriers of fragile X syndrome: A pilot study on brain anatomy and metabolism. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, *38*, 1294-1301.
- Netley, C. (1983). Sex chromosome abnormalities and the development of verbal and nonverbal abilities. In C. Ludlow & J. Cooper (Eds.), *Genetic aspects of speech and language disorders* (pp. 179-185). New York: Academic Press.
- Netley, C. (1991). Behavior and extra aneuploid states. In D. Berch & B. Bender (Eds.), *Sex chromosome abnormalities and human behavior* (pp. 212-227). Boulder, CO: Westview Press.
- Netley, C., & Rovet, J. (1984). Hemispheric lateralization in 47,XXY Klinefelter's syndrome boys. *Brain and Cognition*, *3*, 10-18.
- Netley, C., T. & Rovet, J. (1982). Atypical hemispheric lateralization in Turner syndrome subjects. *Cortex*, *18*, 377-384.
- Netley, C.T. (1986). Summary overview of behavioural development in individuals with neonatally identified X and Y aneuploidy. In S.G. Ratcliffe & N. Paul (Eds.), *Birth defects : Original article series* (pp. 293-306). New-York : Alan R. Liss.
- Netley, C., & Rovet, J. (1982). Verbal deficits in children with 47,XXY and 47,XXX karyotypes: A descriptive and experimental study. *Brain and Language*, *17*, 58-72.

- Newell, K., Sandborn, B., & Hagerman, R. (1983). Speech and Language dysfunction in the fragile X syndrome. In R. Hagerman & P. McBogz (Eds.), *The fragile X syndrome: Diagnosis, biochemistry and Intervention* (pp. 175-200). Dillon, CO: Spectra.
- Nielsen, J., & Lorensen, K., (1984). The importance of early diagnosis of Klinefelter's syndrome. In T. Bandman & R. Breit (Eds.), *Klinefelter's syndrome* (pp. 170-187). Berlin: Springer-Verlag.
- Nielsen, J., Pelsen, B., & Lorensen, K. (1988). Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clinical Genetics*, 33, 262-269.
- Nielsen, J., Ravn, K., & Schwartz, M. (2001). A 77-year-old woman and a preserved speech variant among the Danish Rett patients with mutations in MECP2. *Brain and Development*, 23, S230-S232.
- Nijhuis-Van der Landen, R., Smits-Engelsman, B., & Eling, A. (2000). Motor performance in girls with Turner syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 685-690.
- Olsson, B., & Rett, A. (1987). Autism and Rett syndrome: Behavioural investigations and differential diagnosis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 29, 429-441.
- Park, E., Bailey, J., & Cowell, C. (1983). Growth and maturation of patients with Turner syndrome. *Pediatric Research*, 17, 1-7.
- Pennington, B., Bender, B., Puck, M., Salbenblatt, J., & Robinson, A. (1982). Learning disabilities in children with sex chromosome anomalies. *Child Development*, 53, 1182-1192.
- Pennington, B., Puck, M., & Robinson, A. (1980). Language and cognitive development in 47,XXX females followed since birth. *Behavior Genetics*, 10, 31-41.
- Perry, A., Sarlo-McGawey, N., & Haddad, C. (1991). Cognitive and adaptive functioning in 28 girls with Rett syndrome. *Journal of Autism and Development Disorders*, 21, 550-556.
- Porter, M., Gardner, A., & DeFeudis, P. (1988). Verbal deficits in Klinefelter (XXY) adults living in the community. *Clinical Genetics*, 33, 246-253.
- Preza, B., Baboci, H., Ashta, A., & Lleshi, L. (1990). The Rett syndrome clinical presentation of the first 9 Albanian cases. *Brain Development*, 12, 40-43.

- Pulsifer, M. (1996). The neuropsychology of mental retardation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 159-176.
- Ratcliffe, S. (1994). The psychological and psychiatric consequences of sex chromosome abnormalities in children based on population studies. In F. Poutska (Ed.), *Basic approaches to genetic and molecular biological developmental psychiatry* (pp. 99-122). Berlin: Quintessenz.
- Ratcliffe, S. (1999). Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Archives of Children Disabilities*, 80, 192-195.
- Ratcliffe, S., Bancroft, J., Axworthy, D., & McLaren, W. (1982). Klinefelter's syndrome in adolescence. *Archives of Disabilities in Children*, 57, 6-12.
- Ratcliffe, S.G., Bancroft, J., Axworthy, D., McLaren, W. (1982). Klinefelter's syndrome in adolescence. *Archives of Disabled Child*, 57, 13-17.
- Reiss, A., Abrams, M., Greelaw, R., Freund, L., & Denckla, M. (1995). Neuro-developmental effects of the FMR-1 full mutation in humans. *Nature Medicine*, 1, 159-167.
- Reiss, A., Abrams, M., Singer, H., Ross, J., & Denckla, M. (1996). Brain development gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*, 119, 1763-1774.
- Reiss, A., Freund, L., Baumgardner, T., Abrams, M., & Denckla, M. (1995). Contribution of the FMR-1 gene mutation to human intellectual dysfunction. *Nature Genetics*, 11, 331-334.
- Roberts, J., Mirrett, P., & Burchinal, M. (2001). Receptive and expressive communication development of young males with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 106, 216-230.
- Robinson, A., Bender, B., Borelli, J., & Winter, J.S. (1986). Sex chromosome aneuploidy : Prospective and longitudinal studies of newborns identified in an unbiased manner. In S.G. Ratcliffe & N. Paul (Eds.), *Birth defects : Original article series* (pp. 7-39). New York : Alan R. Liss.
- Romans, S., Stefanatos, G., Roeltgen, D., Kushner, H., & Ross, J. (1998). Transition to young adulthood in Ullrich-Turner syndrome: Neurodevelopmental changes. *American Journal of Medical Genetics*, 79, 140-147.

- Rondal, J.A., Esperet, E., Gombert, J., Thibaut, J.-P., & Comblain, A. (2000). Développement du langage oral. In J.A. Rondal & X. Seron (Eds.), *Troubles du langage. Bases théoriques, diagnostic et rééducation* (pp. 107-178). Hayen (Sprimont) : Mardaga.
- Rondal, J.A. (1986). *Le développement du langage chez l'enfant trisomique 21. Manuel pratique d'aide et d'intervention*. Bruxelles : Mardaga.
- Rondal, J.A. (1996). *Faire parler l'enfant retardé mental. Un programme d'intervention psycholinguistique*. Bruxelles : Labor.
- Rondal, J.A. (1997). *L'évaluation du langage*. Hayen (Sprimont) : Mardaga.
- Rondal, J.A. (2001). Language in mental retardation: Individual and syndromic differences, and neurogenetic variation. *Swiss Journal of Psychology*, 60, 161-178.
- Rondal, J.A. (sous presse). Inter- and intrasyndrome language differences. In J.A. Rondal, R. Hodapp, S. Soresi, E. Dykens, & L. Nota, *Genetic, behavioural and inclusion aspects of intellectual disabilities*. London: Whurr Publishers.
- Rondal, J.A., & Comblain, A. (1999). Current perspective on developmental dysphasias. *Journal of Neurolinguistics*, 12, 181-212.
- Ross, J., Feuillan, P., Kushner, H., Roeltgen, D., & Cutler, G. (1997). Absence of growth hormone effects on cognitive functions in girls with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology*, 82, 1814-1817.
- Ross, J., Roeltgen, D., Feuillan, P., Kushner, H., & Cutler, G. (2000). Use of estrogen in young girls with Turner syndrome. *Neurology*, 54, 164-170.
- Ross, J., Stefanatos, G., Kushner, H., Zinn, A., Bondy, C., & Roeltgen, D. (2002). Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome. *Neurology*, 58 (2), 218-225.
- Ross, J., Stefanatos, G., Roeltgen, D., Kushner, H., & Cutler, G. (1995). Ulrich-Turner syndrome: Neurodevelopmental changes from childhood through adolescence. *American Journal of Medical Genetics*, 58, 74-82.
- Ross, J., Zinn, A., & McCauley, E. (2000). Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 135-141.

- Ross, J.L., & Zinn, A. (1999). Turner syndrome : Potential hormonal and genetic influences on the neurocognitive profile. In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Neurodevelopmental disorders* (pp. 251-268). Cambridge : MIT Press.
- Rourke, B. (1989). *Nonverbal learning disabilities: The syndrome and the model*. New York: Guilford.
- Rourke, B. (1993). Arithmetic disabilities, specific and otherwise: A neuro-psychological perspective. *Journal of Learning Disabilities*, 26, 214-226.
- Rovet, J. (1990). The cognitive and neuropsychological characteristics of children with Turner syndrome. In D. Berck & B. Bender (Eds.), *Sex chromosome abnormalities and human behavior: Psychological studies* (pp. 38-77). Boulder, CO: Westview.
- Rovet, J. (1991). The cognitive and neuropsychological characteristics of female with Turner syndrome. In B. Bender & D. Berch (Eds.), *Sex chromosome abnormalities and behavior : Psychological studies* (pp. 39-77). Boulder, CO : Westview Press.
- Rovet, J. (1993). The psychoeducational characteristics of children with Turner's syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, 26, 333-341.
- Rovet, J. (1995). Turner syndrome. In B. Rourke (Ed.), *Syndrome of nonverbal learning disabilities*. (pp. 351-371). New York: Guilford.
- Rovet, J., Netley, C., Keenan, M., Bailey, J., & Stewart, J. (1996). The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, 29, 180-196.
- Rovet, J., Szekely, C., & Hockenberry, M. (1994). Specific arithmetic calculation deficits in children with Turner syndrome. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 16, 820-839.
- Rudelli, R., Brown, W., & Wisniewski, K. (1985). Adult fragile X syndrome : Clinico-neuropathologic findings. *Acta Neuropathologica*, 67, 289-295.
- Sagawa, M., Takano, M., Shimokira, M., Tanaka, R., Hachimori, K., & Nomura, Y. (1998). Locomotion in late infancy and development of higher cortical function at later ages. In P. Selickovic (Ed.) *New developments in child neurology* (pp. 27-30). Bologna: Monduzzi.
- Salbenblatt, J., Meyers, D., Bender, B., Linden, M., & Robinson, A. (1989). Gross and fine motor development in 45,X and 47,XXX girls. *Pediatrics*, 84, 678-682.

- Samango-Sprouse, C. (2001). Mental development in polysomy X Klinefelter syndrome (47XXY; 48XXXY): Effects of incomplete activation. *Seminars in Reproductive Medicine*, 19, 193-202.
- Sandberg, A., Eklers, S., Hogberg, B., & Gillberg, C. (2000). The Rett syndrome complex. *Autism*, 4, 249-267.
- Sansom, D., Krishnan, V., & Corbett, J. (1993). Emotional and behavioural aspects of Rett syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 35, 340-345.
- Scharfenaker, S., O'Connor, R., & Stackhouse, T. (1996). An integrated approach to intervention. In R. Hagerman & A. Cronister (Eds.), *Fragile X syndrome, diagnosis, treatment and research* (pp. 349-411). Baltimore, MD: John Hopkins University Press.
- Scharfenaker, S., Hickman, L., & Braden, M. (1991). An integrated approach to intervention. In R.J. Hagerman & A.C. Silverman (Eds.), *Fragile X syndrome : Diagnosis, treatment, and research* (p.3-68). Baltimore : John Hopkins University Press.
- Schwartz, I., & Root, A. (1991). The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 20 (1), 153-163.
- Segawa, M. (2001). Pathophysiology of Rett syndrome from the standpoint of clinical characteristics. *Brain and Development*, 23, S94-S98.
- Shalev, R., & Gross-Tsur, V. (2001). Developmental dyscalculia. *Pediatric Neurology*, 24, 337-342.
- Siegel, P., Claffer, P., & Stabler, B. (1998). The psychological consequences of Turner syndrome and review of the National Cooperative Growth Study Psychological Substudy. *Pediatrics*, 48, (supplement), 488-491.
- Simon, J., Keenan, J., Pennington, B., Taylor, A., & Hagerman, R. (2001). Discourse processing in women with fragile X syndrome: Evidence for a deficit establishing coherence. *Cognitive Neuropsychology*, 18, 1-18.
- Skuse, D. (1999). Genomic imprinting of the X chromosome: A novel mechanism for the evolution of sexual dimorphism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 133, 23-32.

- Skuse, D., James, R., Bishop, D., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., Bacarese-Hamilton, M., Creswell, C., McGurk, R., & Jacobs, P. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, *387* (6634), 705-708.
- Smith, S. (1993). Cognitive deficits associated with fragile X syndrome. *Mental Retardation*, *31* (5), 279-283.
- Sobesky, W.E., Porter, D., Pennington, B.F., Hagerman, R.J. (1995). Emotional and neurocognitive deficits in fragile X. *American Journal of Medical Genetics*, *51*, 378-385.
- Sparrow, S., Balla, D., & Cicchetti, D. (1984). *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN: American Guidance.
- Subramaniam, B., Naidu, S., & Reiss, A. (1997). Neuroanatomy in Rett syndrome. *Neurology*, *48*, 399-407.
- Sudhalter, V., Scarborough, H., & Cohen, I. (1991). Syntactic delay and pragmatic deviance in the language of males with fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *43*, 65-71.
- Tallal, P., Miller, S., & Fitch, R. (1993). Neurobiological basis of speech: A case for the preeminence of temporal processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *682*, 27-47.
- Tatum, W., Passaro, E., Elia, M., Guerrini, R., Gieron, M., & Genton, P. (1998). Seizures in Klinefelter's syndrome. *Pediatric Neurology*, *19* (4), 275-278.
- Teller, D. (1990). *Teller Acuity Card Handbook*. Washington, DC: University of Washington.
- Temple, C., & Carney, R. (1995). Patterns of spatial functioning in Turner's syndrome. *Cortex*, *31*, 109-118.
- Tesch, L. (1989). Turner's syndrome : A personal perspective. *Journal of Adolescent and Pediatric Gynecology*, *2*, 186-188.
- Theilgaard, A. (1984). A psychological study of the personalities of XYY and XXY men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *69* (supplement), 1-32.
- Trevathan, E., & Moser, H. (1988). Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Annals of Neurology*, *23*, 425-428.

- Turner, G., Webb, T., Wake, S., & Robinson, H. (1996). Prevalence of the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *64*, 196-197.
- Turner, H. (1938). A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, *23*, 566-578.
- Uchino, J., Suzuki, M., Hoshino, K., Nomura, Y., & Segawa, M. (2001). Development of language in Rett syndrome. *Brain and Development*, *23*, S233-S235.
- Umansky, R., Watson, J., Hoffbuhr, K., Painter, K., Devaney, J., & Hoffman, E. (2001). Social facilitation of object-oriented hand use in a Rett syndrome variant girl: Implications for partial preservation of an hypothesized specialized cerebral network. *Development and Behavioral Pediatrics*, *22* (2), 119-122.
- Van Borsel, J., Dhooge, I., Verhoye K., Derde, K., & Curfs, L. (1999). Communication problems in Turner syndrome: A sample survey. *Journal of Communication Disorders*, *32*, 435-446.
- Van Dyke, D., Wiktor, A., Roberson, J., & Weiss, L. (1991). Mental retardation in Turner syndrome. *Journal of Pediatrics*, *118*, 415-417.
- Verkerk, A., Pieretti, M., Sutcliffe, J., Fu, Y., Kuhl, D., Pizzutti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M., Zhang, F., Eussen, B., Van Ommen, G., Blonden, L., Riggins, G., Chastain, J., Kunst, C., Galjaard, H., Caskey, C., Nelson, D., Dostra, B., & Warren, S. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, *65*, 905-914.
- Vilkman, E., Niemi, J., & Ikonen, U. (1988). Fragile-X speech in Finnish. *Brain and Language*, *34*, 203-221.
- Von Tetzchner, S., Jacobsen, K., Smith, L., Skjeldal, O., Heiberg, A., & Fagan, J. (1996). Vision, cognition and developmental characteristics of girls and women with Rett syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *38*, 212-225.
- Waber, D.P.(1979). Sex difference in mental abilities, hemispheric lateralization and rate of physical growth at adolescence. *Developmental Psychobiology*, *13*, 29-38.
- Waltzer, S., Bashir, A., & Silber, A. (1991). Cognitive and behavioral factors in the learning disabilities of 47XXY and 47XYY boys. *Birth Defects*, *26*, 45-58.

- Walzer, S. (1985). X chromosome abnormalities and cognitive development: Implications for understanding normal human development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 26, 177-184.
- Wan, M., Lee, S., Zhang, X., Honwink-Manville, I., Song, H., & Amir, R. (1999). Rett syndrome and beyond: Recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CPG hotspots. *American Journal of Human Genetics*, 65, 1520-1529.
- Wesecky, A. (1986). Music therapy for children with Rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 24, 253-257.
- Wiebe, E., & Wiebe, A (1994). Fragile X syndrome. *Canadian Family Physician*, 290-295.
- Willard, H. (1995). The sex chromosomes and X chromosome inactivation. In C. Scriver (Ed.), *The metabolic and molecular bases of inherited diseases* (pp. 719-735). New York: McGraw Hill.
- Wolf-Schein, E., Sudhalter, V., Cohen, I., Fish, G., Hanson, D., Pfadt, A., Hagerman, R., Jenkins, E., & Brown, W. (1987). Speech-language and the fragile X syndrome *Journal of the American Speech-Language-Hearing Association*, 29, 35-38.
- Woodyatt, G.C., & Ozanne, A.E. (1992). Communication abilities and Rett syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, 155-173.
- Woodyatt, G.C., & Ozanne, A.E. (1993). A longitudinal study of cognitive skills and communication behaviors in children with Rett syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 37, 1-17.
- Woodyatt, G.C., & Ozanne, A.E. (1994). Intentionality and communication in four children with Rett syndrome. *Australia and New Zealand Journal of Developmental Disabilities*, 19, 173-183.
- Xiang, F., Buervenich, S., Nicolao, P., Bailey, M., Zhang, Z., & Anvret, M. (2000). Mutation screening in Rett syndrome patients. *Journal of Medical Genetics*, 37, 250-255.
- Yamashita, Y., Koudo, I., Fukuda, T., Morishima, R., Kusaga, A., Iwanaga, R., & Matsuishi, T. (2001). Mutation analysis of the methyl-Cp-G-binding protein 2 gene (MECP2) in Rett patients with preserved speech. *Brain and Development*, 23, S157-S160.

- Yasuhara, A., & Sugiyama, Y. (2001). Music therapy for children with Rett syndrome. *Brain & Development, 23*, S82-S84.
- York, A., Von Fraunhofer, N., Turk, J., & Sedgwick, P. (1999). Fragile-X syndrome, Down's syndrome and autism: Awareness and knowledge among special educators. *Journal of Intellectual Disability Research, 43* (4), 314-324.
- Yoshida, A., Miura, K., & Nagao, K. (1997). Sexual function and clinical features of patients with Klinefelter's syndrome with the chief complaint of male infertility. *International Journal of Audiology, 20* (2), 80-85.
- Zappella, M. (1997). The preserved speech variant of the Rett complex: A report of 8 cases. *European Child and Adolescent Psychiatry, 6*, 23-25.
- Zappella, M., Meloni, I., Longo, I., Hayek, G., & Renieri, A. (2001). Preserved speech variant of the Rett syndrome: Molecular and clinical analysis. *American Journal of Medical Genetics, 104*, 14-22.
- Zinn, A., & Ross, J. (1998). Turner syndrome and haploinsufficiency. *Current Opinion in Genetics and Development 8*, 322-327.
- Zollner, T., & Veraart, J. (1997). Leg ulcers in Klinefelter's syndrome: Further evidence for the involvement of a plasminogen activator inhibitor. *British Journal of Dermatology, 136* (3), 341-344.