

LE SYNDROME DU X FRAGILE : ÉTAT DES CONNAISSANCES

Sophie Méthot, Caroline Berthiaume, Marjorie Aunos et Catherine Pidgeon

Le syndrome du X FRAGILE est une condition génétique pouvant causer un retard mental chez les personnes qui en sont atteintes. Il se caractérise par certaines présentations cliniques, sur les plans génétique, physique et développemental, sur le plan du fonctionnement cognitif et adaptatif, de la motricité et des caractéristiques sensorielles. Le syndrome du X FRAGILE amène aussi un profil comportemental typique, certaines des caractéristiques langagières, de même qu'une plus grande propension à certaines psychopathologies. Cet article passe en revue les principales caractéristiques associées au syndrome du X FRAGILE, et aborde brièvement la nature des interventions pouvant être effectuées auprès de cette population.

Le syndrome du X FRAGILE a été découvert suite aux travaux de Lubs (1969) et Sutherland (1977). Il s'agit de la cause héréditaire la plus courante de retard mental et de la deuxième cause génétique la plus fréquente après la TRISOMIE 21. Ce syndrome représente 30 % des retards mentaux attribuables à une aberration du chromosome X, et la plupart des cas ne sont pas encore diagnostiqués (Webb, Bunday, Thake & Todd, 1986). Aussi surnommé syndrome de Martin-Bell (Martin & Bell, 1943; Sutherland & Asford, 1979; Turner, Daniel & Frost, 1980), ce syndrome résulte d'une constriction ou «site fragile», à l'apparence d'une brisure, sur le long bras du chromosome X au niveau des bandes Xq27-28 (Sutherland & Ashford, 1979; Lida-Pulik & Basquin, 1993). La variabilité observée sur le plan phénotypique est importante : les personnes atteintes peuvent présenter un éventail de caractéristiques au plan sen-

soriel, moteur, comportemental, adaptatif et cognitif, et se positionner sur un continuum cognitif allant des troubles légers d'apprentissage au retard mental profond.

ÉTIOLOGIE ET MODE DE TRANSMISSION

Le syndrome du X FRAGILE est issu d'une aberration génétique de type récessif, liée au chromosome X. Selon les règles de la génétique mendélienne, les femmes porteuses de la mutation génétique du X FRAGILE auraient 50 % de chances de transmettre le syndrome à leur fils et une chance de 50 % de rendre leur fille porteuse de la mutation. Cependant, dans le cas du syndrome du X FRAGILE, la transmission de la mutation déroge aux lois de la génétique mendélienne, puisque :

- Environ 30 % des femmes porteuses sont *symptomatiques* et présentent un retard mental léger à moyen (Sherman *et al.*, 1985).
- Environ 20 % des hommes qui héritent de la mutation sont normaux au plan phénotypique. Selon les lois de la génétique, tous les hommes

Sophie Méthot, Caroline Berthiaume, Marjorie Aunos et Catherine Pidgeon, Université du Québec à Montréal, Département de psychologie, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3P8 ou via courrier électronique à d341460@er.uqam.ca Pour correspondance, veuillez communiquer avec Madame Méthot.

héritant de la mutation devraient être symptomatiques. Par contre, les hommes présentant le syndrome du X FRAGILE transmettent la mutation via leurs filles (ne présentant pas les caractéristiques associées au X FRAGILE) à leurs petits enfants. Ces derniers sont alors à risque d'être affectés. Les hommes présentant le syndrome du X FRAGILE mais étant asymptomatiques sont surnommés «mâles transmetteurs normaux» (DeVries, 1994).

Le syndrome du X FRAGILE est lié à une mutation du gène FMR-1 (FRAGILE X Mental Retardation-1) (Verkerk, Pieretti & Sutcliffe, 1991). Ce gène possède, dans ce cas, des caractéristiques particulières. Chez les individus normaux, le gène FMR-1 contient quelques répétitions des nucléotides CGG (cytosine-guanine-guanine, représentant un des éléments de la chaîne d'ADN). Les individus normaux possèdent habituellement entre 5 et 55 répétitions de cette triade de nucléotides. Chez les hommes et femmes porteurs du syndrome du X FRAGILE (transmetteurs normaux), le gène FMR-1 est caractérisé par un nombre plus élevé de répétitions CGG (entre 55 et 200). Cet état représente une «prémuation», mais ne s'exprime pas dans le phénotype du X FRAGILE (les individus sont asymptomatiques, même s'ils présentent un certain degré d'anomalie sur le plan génétique). Lorsque le nombre de mutations est supérieur à 200 (pouvant aller jusqu'à plus de 1000), les femmes et hommes présentent alors l'ensemble de la symptomatologie du X FRAGILE, puisque le gène ne produit plus la protéine FMR, cette dernière étant reconnue comme essentielle pour le développement du cerveau (Bayley, Hatton et Skinner, 1998). Cet état représente alors la «mutation complète». La mutation complète affecte tous les hommes qui la présentent, ces derniers présentant un retard mental généralement de niveau moyen à sévère (Hagerman & Cronister, 1996). Cependant, seulement 50 à 70 % des femmes atteintes ont un retard mental (DeVries *et al.*, 1994). Règle générale, une prémuation ayant un nombre important de répétition CGG a une grande probabilité d'évoluer vers une mutation complète lors de la prochaine génération parce qu'elle est instable: à plus de 80 répétitions, les chances sont de 100 % (Fu *et al.*, 1991; Hagerman, 1997). La fréquence et la

sévérité du syndrome augmentent de génération en génération. En d'autres mots, la transmission génétique du X FRAGILE possède les caractéristiques suivantes :

- les mères d'enfants présentant le phénotype du X FRAGILE en sont toujours porteuses;
- les enfants héritant de la prémuation ne sont généralement pas atteints. Plus le nombre de répétitions CGG est grand, plus il est probable que les enfants soient cliniquement affectés;
- un garçon qui hérite de la mutation complète est toujours cliniquement atteint;
- une fille qui hérite de la mutation complète n'est pas nécessairement atteinte ou l'est moins sévèrement.

MODES DE DÉTECTION

Les techniques utilisant la génétique moléculaire permettent aujourd'hui de dépister, avec un haut degré de précision, la présence du gène FMR-1 défectueux. Un échantillon de sang est nécessaire, à partir duquel est isolée la chaîne d'ADN. Idéalement, ces techniques sont utilisées de façon prénatale dans le but de détecter la présence du gène FMR-1 défectueux ou pour dépister les personnes porteuses. Ainsi les techniques d'hybridation «*Southern Blot*» (Rousseau *et al.*, 1991a) et la technique PCR (*Polymerase Chain Reaction*; Brown *et al.*, 1993) permettent d'évaluer le nombre de répétitions CGG en offrant ainsi trois catégories de diagnostic : individus normaux (6-53 répétitions), hommes transmetteurs normaux et femmes porteuses (43-200 répétitions) et les personnes présentant la mutation complète (plus de 200 répétitions). Ces techniques sont de surcroît peu coûteuses (200 à 280 \$) (Hagerman, 1997). Le syndrome du X FRAGILE peut aussi être détecté par un test d'anticorps (Willemsen *et al.*, 1997) ou par une analyse de la racine des cheveux (Willemsen *et al.*, 1999).

Un instrument psychométrique a aussi été développé par Hagerman, Amiri et Cronister (FRAGILE X

Check-list; 1991). Cet instrument comprend 13 items qui évaluent les traits physiques mais également les traits comportementaux liés au syndrome du X FRAGILE. Les manifestations permettant le mieux de discriminer les personnes présentant le syndrome de celles qui ne l'ont pas sont les persévérations langagières, les oreilles larges et proéminentes, les testicules volumineux ($P < .005$), de même que l'hypersensibilité tactile, la pauvreté des contacts oculaires et une histoire familiale de retard mental ($P < .05$). Un score de 16 ou plus (sur une possibilité de 26) peut détecter 45 à 60 % des personnes présentant la mutation du gène FMR-1. D'autres instruments de ce genre ont été construits, dont la grille de Butler *et al.* (1991), permettant une évaluation clinique et cytogénétique dans le but de dépister les personnes présentant le syndrome du X FRAGILE. Intégrée dans le cadre d'une évaluation multidisciplinaire, cette grille permet un meilleur dépistage de ce syndrome (Peippo & Simola, 1997).

PRÉVALENCE

Selon certains chercheurs, la prévalence du syndrome du X FRAGILE dans les populations caucasiennes serait d'environ 1 cas sur 1200-1250 chez les hommes et de 1 cas sur 2000-2500 chez les femmes (Webb, Bunday, Thake & Todd, 1986; Gustavson *et al.*, 1988; Webb & Bunday, 1991). Cependant, lorsqu'elle est estimée à l'aide de la biologie moléculaire, la prévalence serait plutôt de l'ordre de 1 sur 4000 pour les hommes et de 1 sur 7000 pour les femmes (Jacobs *et al.*, 1993; Turner *et al.*, 1996).

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DU SYNDROME DU X FRAGILE

Le syndrome du X FRAGILE amène une symptomatologie spécifique à l'intérieur de plusieurs domaines de développement, notamment sur les plans physique, cognitif et adaptatif, sur le plan comportemental, des psychopathologies associées, des caractéristiques motrices, sensorielles et langagières.

Caractéristiques physiques chez les hommes

Chez la plupart des hommes atteints du syndrome, quatre caractéristiques physiques sont considérées fréquentes: le retard mental, le macro-orchidisme post-pubertaire (testicules volumineux), le visage long ainsi que des oreilles larges et proéminentes. Ces caractéristiques sont regroupées sous le vocable de phénotype Martin-Bell (Martin & Bell, 1943; Turner *et al.*, 1980). Par contre, ces caractéristiques ne sont pas toujours observées chez les jeunes enfants, puisqu'elles tendent à s'accroître avec l'âge. D'autres traits physiques sont aussi rencontrés, à différents degrés, chez les personnes ayant le syndrome du X FRAGILE. Ainsi, l'hyperlaxité articulaire (souplesse accentuée du cartilage des articulations), un palais ogival, une grande arête nasale, une peau douce et veloutée, des plis cutanés anormaux des doigts et des orteils, des pieds plats, un prolapsus mitral (malformation cardiaque), une cage thoracique creusée (pectus excavatum), le strabisme (chez 30 % des garçons) et des otites séreuses à répétition sont souvent identifiés (Hagerman, 1991; Turk, 1997; Hagerman, 1997). Le macro-orchidisme est observé chez 80 à 96 % des hommes post-pubères, mais chez seulement 20 à 24 % des garçons prépubères (Turner *et al.*, 1980). Tandis que le volume testiculaire normal des hommes adultes normaux est d'environ 2 ml, celui d'un homme présentant le syndrome du X FRAGILE peut atteindre 12 ml. Bien que le volume testiculaire des hommes présentant le syndrome du X FRAGILE est supérieur à la moyenne pour tous les âges, une augmentation accentuée du volume s'observe à partir de l'âge de six ans (Turner *et al.*, 1980).

D'autres caractéristiques physiques ont aussi été recensées, notamment une plus petite stature, des bras moins longs et plus une grande mâchoire (Loesh, Lafranchi & Scott, 1988). Une problématique d'épilepsie (crises tonico-cloniques) est également observée chez 10 à 30 % des personnes atteintes (Musumeci *et al.*, 1991). Certains chercheurs relèvent aussi une plus grande prévalence d'obésité du tronc, des mains et des pieds courts et larges et l'hyperpigmentation péri-orbitale, axillaire et génitale, de même que le micro-

généralisme (Fryns *et al.*, 1987; De Vries *et al.*, 1993). Selon Fryns *et al.* (1987), ces problèmes laissent envisager des troubles possibles au niveau de l'hypothalamus. Par ailleurs, bien que le développement général soit relativement stable chez les enfants présentant le syndrome du X FRAGILE, il semble exister une grande variabilité interindividuelle tant pour le niveau moyen de développement atteint que pour le taux de changement développemental observé dans le temps (Bayley, Hatton & Skinner, 1998).

Caractéristiques physiques chez les femmes

Les femmes ayant le syndrome du X FRAGILE présentent non seulement moins d'attributs physiques typiques de ce syndrome que les hommes, mais aussi des caractéristiques plus subtiles. Cependant, plusieurs fillettes démontrent les mêmes attributs du visage et des oreilles que les garçons. Elles présentent aussi des problèmes d'hyperlaxité articulaire. Certains chercheurs ont aussi observé un taux quatre fois plus élevé de grossesses de jumeaux chez les femmes ayant le syndrome du X FRAGILE, de même qu'un taux plus élevé d'avortements spontanés, de ménopauses prématurées et de problèmes ovariens tels les kystes et les tumeurs (Loesh *et al.*, 1988). La raison pour laquelle les femmes semblent moins affectées par le syndrome du X FRAGILE a possiblement trait au phénomène d'inactivation du chromosome X (Rosenberg, Vianna-Morgante, Otto & Navajas, 1991). Dans ce phénomène génétique, un des deux chromosomes X dans chaque cellule du corps de la femme est aléatoirement «éteint» ou mis en veille, ce qui signifie qu'approximativement 50 % des cellules de la femme pourront quand même produire la protéine du gène FMR-1. Selon la quantité de cellules affectées par cette inactivation et dépendamment du chromosome inactivé, la femme peut manifester différents degrés d'atteintes au plan phénotypique (Rosenberg *et al.*, 1991).

Caractéristiques cognitives et adaptatives des personnes atteintes

Le quotient intellectuel (QI) des hommes affectés par le syndrome du X FRAGILE peut couvrir tout le continuum du retard mental, allant du retard mental léger au retard mental profond. Cependant, la plupart

de ces hommes ont un retard mental moyen, le QI global moyen étant aux alentours de 35 à 40 (Dykens *et al.*, 1987) et le QI verbal étant habituellement inférieur au QI non verbal (Lida-Pulik & Basquin, 1993). Par ailleurs, environ 20 % des hommes présentant la prémutation n'ont pas de retard mental (Sherman *et al.*, 1984). Le niveau de retard mental peut entre autres être déterminé par la présence d'une forme en mosaïque du syndrome (certaines cellules portent la prémutation, d'autres la mutation complète, ce qui peut amener une atteinte intellectuelle moindre) (Hagerman, 1997).

Les recherches se sont fortement centrées sur l'extraction d'un profil cognitif typique des personnes présentant le syndrome du X FRAGILE. En utilisant le «*Weschler Assessment of Intelligence Scale-Revised*» (WAIS-R; Weschler, 1981), des forces ressortent sur le plan de la mémoire visuelle, de l'attention visuelle et de la formation de concepts verbaux. Cependant, ces personnes présentent certaines faiblesses sur le plan de la mémoire auditive ainsi qu'une difficulté marquée lors des tâches de nature séquentielle pendant la passation du «*Kaufman Assessment Batterie for Children*» (KABC; Kaufman & Kaufman, 1983) (Dykens, Hodapp & Leckman, 1987; Kemper, Hagerman & Altshul-Stark, 1988). Des dysfonctionnements cognitifs sont aussi présents sur le plan des fonctions exécutives, des habiletés visuo-spatiales et des habiletés visuo-motrices (Eliez & Reiss, 2000), bien que les déficits sur le plan des habiletés spatiales semblent plutôt liées à la tâche qu'à un déficit global (Cornish, Munir & Cross, 1999). Sur le plan neuropsychologique, les jeunes garçons présentant le syndrome du X FRAGILE manifestent des difficultés significatives pour les tâches d'attention sélective, d'attention partagée, d'attention soutenue et d'inhibition (Munir, Cornish & Wilding, 2000).

Sur le plan de la stabilité du quotient intellectuel, une diminution constante de ce dernier est observée avec l'âge, les enfants ayant souvent un retard mental léger et les adultes un retard mental plus sévère (Dykens *et al.*, 1987; Wright-Talamante *et al.*, 1996; Fisch *et al.*, 1991, 1996, 1999). Cependant, ce déclin dans le fonctionnement intellectuel ne semble pas linéaire dans le temps, puisqu'il débute généralement vers

l'enfance moyenne (Hagerman *et al.*, 1989; Lachiewicz *et al.*, 1987) ou durant l'adolescence (Dykens *et al.*, 1989; Turk, 1997).

Selon Hagerman (1997), de 50 à 70 % des femmes porteuses et atteintes du syndrome du X FRAGILE présentent un déficit intellectuel avec un QI de moins de 85. Lorsqu'il y a présence de retard mental, ce dernier est généralement de niveau léger. Ces femmes peuvent toutefois présenter des troubles d'apprentissage, des troubles du langage et des difficultés attentionnelles. L'étude de Brainard, Schreiner & Hagerman (1991) a soutenu l'hypothèse selon laquelle il existe une relation négative entre le niveau de fragilité du chromosome X (déterminé par le nombre de répétitions CGG) et les scores de quotient intellectuel, expliquant jusqu'à 28 % de la variance totale. Ces femmes présentent aussi une plus grande variabilité dans leur profil de fonctionnement intellectuel. Elles manifestent généralement des forces au plan verbal (Loesh & Hay, 1988), de la lecture et de l'épellation, mais aussi des faiblesses au plan de la résolution de problèmes non verbaux et de l'arithmétique (Brainard *et al.*, 1991). Un déficit sur le plan de la mémoire à court terme a aussi été observé dans l'étude de Flindt, Bybel, Chudley & Lopes (1991).

Les chercheurs qui ont étudié les comportements adaptatifs dans le contexte d'étiologies particulières (i.e., syndrome de DOWN et PRADER-WILLI) ont pu noter des profils particuliers de fonctionnement adaptatif. En utilisant le *Vineland Adaptive Behavior Scale* (VABS: Sparrow, Bella & Cicchetti, 1984), Dykens, Hodapp & Leckman (1989) ont observé des faiblesses au plan des habiletés de la vie quotidienne en lien avec la communication et la socialisation, mais aussi des forces au plan des habiletés personnelles et domestiques (Dykens, 1995). Selon Fisch (1999), la communication est sans contredit la principale faiblesse observée chez les personnes atteintes de ce syndrome, tandis que la socialisation est souvent une force relative. Tous les domaines de comportements adaptatifs se situent cependant sous la norme en fonction de l'âge (Dykens, 1995).

Traditionnellement, seules de faibles corrélations ont été notées entre les comportements adaptatifs et le

quotient intellectuel (Sparrow *et al.*, 1984). Par contre, il semble exister un lien étroit entre ces derniers lorsqu'il est question des personnes présentant le syndrome du X FRAGILE (Dykens, Hodapp, Ort & Leckman, 1992). De plus, le fonctionnement adaptatif des enfants a tendance à s'améliorer avec l'âge (Dykens, Hodapp, Ort & Leckman, 1993), puis à se stabiliser autour de l'âge de 10 ans (Dykens *et al.*, 1996; Fisch *et al.*, 1999).

Caractéristiques comportementales et psychopathologies associées

Sur le plan des comportements sociaux, les personnes présentant le syndrome du X FRAGILE peuvent se positionner sur un continuum social, allant d'une personnalité sociale jusqu'à des comportements sociaux presque inexistantes. Il existe une grande variabilité interindividuelle sur le plan des profils de tempérament et il ne semble pas avoir de lien entre la sévérité du handicap et les scores de tempérament (Hatton *et al.*, 1999). Ces personnes présentent souvent un trouble d'attention avec hyperactivité et démontrent des comportements impulsifs, anxieux et oppositionnels. Pour leur part, les femmes peuvent paraître timides, souffrir d'anxiété sociale ou de problèmes d'attention. Des comportements de type psychotique peuvent aussi apparaître, tels le contenu inhabituel de la pensée et la désorganisation perceptuelle (Lida-Pulik & Basquin, 1993; Chudley & Hagerman, 1987; Dykens, Hodapp & Leckman, 1989; Fryns *et al.*, 1984; Reiss *et al.*, 1986, 1988). D'autres anomalies comportementales ont été répertoriées par Lida-Pulik et Basquin (1993), incluant les stéréotypies motrices, l'évitement du regard, la pauvreté du contact oculaire, l'écholalie, l'automutilation et les comportements agressifs.

Les recherches en autisme ne permettent actuellement pas de déterminer la nature exacte de la relation entre ce trouble et le syndrome du X FRAGILE (Hagerman *et al.*, 1986; Hagerman, Jackson, Levitas, Rimland & Braden, 1986; McGillivray, Herbst, Dill, Sandercock & Tischler, 1986; Turk, 1992). Certains comportements agressifs, d'automutilation et d'autostimulation peuvent être manifestés, tels l'agitation des mains et les morsures aux mains, et la fascination pour les

objets qui tournent. Le contact visuel est pauvre ou inexistant et le toucher est souvent perçu comme aversif (Reiss & Freund, 1990). Environ 3 % des personnes autistes sont atteintes du syndrome du X FRAGILE (Bayley *et al.*, 1993). Bien que l'étude de Brown *et al.* (1982) indique qu'une proportion significative de cas d'autisme pouvait être liée au syndrome du X FRAGILE, Cohen *et al.* (1991) nuancent ces propos en ajoutant que ce syndrome ne constitue pas une cause prédominante d'autisme. Les chercheurs s'entendent cependant pour dire qu'une prévalence plus élevée à celle attendue de personnes présentant le syndrome du X FRAGILE répondent aux critères diagnostiques de l'autisme, avec des estimés variant de 7 à 25 % (Bayley *et al.*, 1998; Bregman, Dykens, Watson, Ort & Leckman, 1987; Hagerman, 1996; Levitas *et al.*, 1983).

Il est difficile d'étudier la relation entre le syndrome du X FRAGILE et l'autisme, puisque les comparaisons sont complexes. Le premier est un syndrome génétique bien défini comportant un phénotype comportemental et cognitif connu ainsi qu'une étiologie connue. L'autisme, par ailleurs, est un syndrome défini de façon comportementale et dont les causes sont à ce jour controversées (Feinstein & Reiss, 1998). Selon Turk (1997), certains comportements diffèrent aussi. Par exemple, l'indifférence marquée rencontrée dans l'autisme n'est pas caractéristique du syndrome du X FRAGILE. Ces personnes souffriraient plutôt d'une tendance à l'anxiété sociale. D'autres recherches sont ainsi nécessaires pour éclaircir la relation caractérisant l'autisme et le syndrome du X FRAGILE.

Le syndrome du X FRAGILE est fortement associé à certaines autres psychopathologies, incluant les troubles anxieux (notamment le trouble obsessionnel compulsif et l'anxiété sociale) et les troubles de la personnalité (plus particulièrement le trouble de personnalité schizotypique) (Reiss *et al.*, 1988). Il existerait aussi une forte association entre syndrome du X FRAGILE et certains troubles affectifs majeurs (dépression majeure, trouble bipolaire), impliquant des anomalies dans l'expression et la modulation des affects (Reiss, 1986; Gibb & Holliday, 1992). Par ailleurs, un plus petit nombre de personnes présenteraient le syndrome GILLES DE LA TOURETTE et l'apnée du sommeil (Dykens *et al.*, 1994; Reiss *et al.*, 1986).

Caractéristiques motrices et sensorielles

Le syndrome du X FRAGILE s'accompagne habituellement de déficits au niveau de la motricité fine et globale ainsi que de difficultés dans le traitement des informations sensorielles (Schopemeyer & Lowe, 1992). Les personnes atteintes de ce syndrome présentent aussi des problèmes d'intégration sensorielle et des atteintes au plan des habiletés d'organisation et d'attention. Les problèmes moteurs sont souvent liés à l'hyperlaxité articulaire et à l'hypotonie affectant entre autres la marche (caractérisée «en canard») et les comportements nécessitant de l'équilibre. La motricité fine est aussi généralement affectée, mais cette dernière est directement fonction du niveau de fonctionnement intellectuel. Cette affectation touche donc moins souvent les filles.

Caractéristiques langagières

Le langage constitue une des sphères de développement les plus affectées dans le syndrome du X FRAGILE. Ces personnes ont entre autres des problèmes sur le plan de l'intelligibilité langagière. Une des raisons invoquées pour expliquer cet état de fait est l'atonie musculaire présente au niveau de la bouche, de la langue, des lèvres et des joues, de même que la présence d'un palais ogival (Abbeduto & Hagerman, 1997). Ces personnes peuvent également avoir de la difficulté à avaler leur salive et présenter les symptômes d'une hypersensibilité orale, proférant à toute nourriture un caractère aversif. La dyspraxie verbale est un autre problème fréquemment rencontré et est souvent associée à une difficulté au plan des habiletés de planification motrices (Schopemeyer & Lowe, 1992). De plus, les difficultés observées au plan de l'audition (liées à des otites moyennes répétitives observées chez 85 % des enfants atteints, selon Hagerman, (1996a)) ne font qu'accroître les problèmes rencontrés dans l'acquisition du langage (Abbeduto *et al.*, 1997).

De façon générale, les problèmes langagiers rencontrés chez ces personnes n'ont pas de lien connu avec le quotient intellectuel et présentent de grandes variations interindividuelles (Schopemeyer, 1992), bien que le niveau langagier semble atteindre un certain plateau

(Fisch *et al.*, 1999). Hanson, Jackson & Hagerman (1986) stipulent que les personnes atteintes du syndrome du X FRAGILE manifestent une force relative en vocabulaire expressif et réceptif. Par ailleurs, une étude de Hagerman, Hills, Scharfenaker et Lewis (1999) a mis à jour une relation entre le syndrome du X FRAGILE et le mutisme sélectif. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer la relation et en définir les caractéristiques.

Selon Schopmeyer (1992), les caractéristiques langagières les plus connues se résument aux suivantes :

- Problèmes au plan des sensations orales.
- Problèmes des fonctions motrices au niveau de la bouche : manque de tonus, dyspraxie.
- Problèmes d'intelligibilité : articulation pauvre, dyspraxie, rythme d'élocution rapide et inégal, pauvre joncture (espace entre les mots), voix sifflante.
- Retard dans le développement de la syntaxe.
- Problèmes d'organisation séquentielle du langage.
- Verbalisations excessives, intensité plus forte de la voix que la moyenne et tachyphémie (*cluttering*), qui consiste en «*des accélérations paroxystiques du débit verbal : les phrases sont prononcées très rapidement, spasmodiquement, et d'une voix de plus en plus faible*» (Lida-Pulik *et al.*, 1993, p. 9).
- Persévérations langagières, écholalie et manque d'habiletés de conversation.

L'INTERVENTION AUPRÈS DES PERSONNES PRÉSENTANT LE SYNDROME DU X FRAGILE

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement spécifique pour le syndrome du X FRAGILE. Les traitements offerts visent essentiellement à maximiser le potentiel de chaque individu, à améliorer sa qualité de vie et à

minimiser ses handicaps (Turk, 1997). L'évaluation et les interventions proposées devraient toujours avoir lieu dans un cadre multidisciplinaire et tenir compte des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.

Ergothérapie / intégration sensorielle

En ergothérapie, les intervenants utilisent des activités significatives pour pallier et prévenir les problèmes rencontrés et ainsi, maximiser l'adaptation de la personne (Kaye, 1992). Selon la théorie de l'intégration sensorielle, les activités signifiantes aident la personne à planifier et organiser ses comportements en stimulant l'habileté du système nerveux central à traiter et intégrer l'information sensorielle. Cette approche peut aussi aider au traitement de l'hypersensibilité à certains stimuli et à l'hyperexcitabilité dans certains cas (Hagerman, 1997; Schopmeyer & Lowe, 1992). Selon Kaye (1992), l'intégration sensorielle se fait en plusieurs étapes. La première étape vise à rendre l'enfant apte à enregistrer ou être conscient des différents stimuli sensoriels (toucher, sensations corporelles et proprioceptives, mouvement et gravité, conscience olfactive, gustative, et auditive). Durant la deuxième étape, la thérapie vise à aider l'enfant à classer, organiser et traiter l'information sensorielle. Finalement, la thérapie vise à développer des habiletés motrices perceptuelles telles la coordination du mouvement, la coordination et le contrôle oculo-moteur, la perception visuo-spatiale, les ajustements de la posture et les habiletés auditives nécessaires au langage.

Thérapies langagières / orthophonie

Les interventions langagières se situent en partie sur le plan sensoriel et oral. Elles sont utiles pour évaluer les besoins et compétences langagières de l'enfant. Elles visent l'utilisation fonctionnelle des structures orales telles la mâchoire, les joues, la langue, les lèvres et les dents, en augmentant le tonus musculaire de ces structures et en améliorant les habiletés motrices. Le but de cette approche est de normaliser la sensibilité aux stimulations tactiles dans la région de la bouche, d'améliorer la posture, le tonus musculaire, les mouvements de langue, des lèvres et de la mâchoire et d'augmenter la sensibilité à l'excès de salive en bouche (Lowe, 1992, cité dans Schopmeyer & Lowe, 1992).

Une autre sphère de traitement vise l'amélioration de l'intelligibilité langagière (Abbeduto & Hagerman, 1997). En général, les objectifs de la thérapie ont trait à l'amélioration de la planification motrice du langage, de la production de mots complexes au plan moteur et phonétique, de l'utilisation appropriée du rythme, du ton et de l'intensité du langage, et de la production de syllabes, de mots et de phrases. D'autres types d'interventions visent l'amélioration du traitement de l'information auditive, du langage expressif et des habiletés de pensée critique. Ces interventions sont faites dans un environnement qui minimise les possibilités de sur-stimulation sensorielle. De plus, l'utilisation d'aides verbales, visuelles, gestuelles, motrices, de modelage et d'assistance physique sont fortement encouragées, de même que l'utilisation de thèmes d'intérêt pour l'enfant. Finalement, le langage en contexte social est aussi une cible d'intervention importante. C'est dans cette optique favorisant la généralisation des acquis que l'intervention vise à travailler les aspects verbaux et non verbaux liés aux habiletés pragmatiques de conversation (Abbeduto & Hagerman, 1997).

Thérapies comportementales/intervention précoce

Plusieurs thérapies comportementales, depuis longtemps utilisées avec les individus présentant un retard mental ou un trouble envahissant du développement, peuvent aussi être utilisées efficacement avec les personnes présentant le syndrome du X FRAGILE (Schopemeyer & Lowe, 1992). Les interventions précoces ont pour but de pallier aux besoins médicaux et intellectuels des enfants présentant le syndrome du X FRAGILE (Turk, 1997). Ainsi, le traitement comportemental intensif d'Ivar Lovaas (1987) s'est avéré efficace dans le développement de nouvelles habiletés chez les enfants autistes, de même que pour faire réduire la fréquence et l'intensité de comportements problématiques tels l'automutilation, l'hyperactivité, les comportements agressifs, l'évitement du regard et les comportements stéréotypés. L'approche comportementale implique d'instaurer une analyse fonctionnelle détaillée et rigoureuse des comportements problématiques, permettant par la suite le développement de stratégies d'intervention

pratiques. Les techniques comportementales utilisent les principes de renforcement, de punition et autres techniques de modification du comportement dans le but de façonner les comportements de la personne, d'augmenter la fréquence des comportements adaptatifs, ou de faire diminuer la fréquence des comportements problématiques (Martin & Pear, 1999).

Traitements médicaux et pharmacologiques

De préférence jumelées à des interventions comportementales, les interventions psychopharmacologiques sont aussi utilisées dans le but de contrôler, entre autres, l'hyperactivité et les déficits attentionnels. Le type de médication utilisée à ces fins consistent habituellement en des stimulants, tels le Méthylphénidate, la Dextroamphétamine, la Pémoline ou la Clonidine (Hagerman *et al.*, 1988; Hagerman, 1997). Ces médicaments peuvent soulager les problèmes attentionnels chez environ 60 % des enfants présentant le syndrome du X FRAGILE (Hagerman, 1996). Par ailleurs, des résultats non concluants ont été obtenus quant à l'utilisation de l'Acide folique (Froster-Iskenius *et al.*, 1986) comme moyen de diminuer les symptômes autistiques et d'hyperactivité et pour améliorer l'apprentissage. Il en est de même avec les traitements vitaminiques. D'autres médications peuvent être prescrites aux personnes présentant le syndrome du X FRAGILE et une problématique d'épilepsie (par exemple, la Carbamazépine ou l'Acide valproïque), de problèmes cardiaques, ou encore s'il y a présence d'une psychopathologie (Reiss & Aman, 1998). Par exemple, il peut être indiqué de prescrire un neuroleptique pour traiter les comportements agressifs ou d'automutilation, tels le Rispéridone ou la Thioridazine. De même, un médicament dans la catégorie des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) peut être utile pour traiter les problèmes d'anxiété (dans la mesure où l'anxiété peut amener, entre autres, une exacerbation des difficultés de production langagière) (Hagerman, 1996a) ou pour traiter les comportements obsessionnel-compulsifs, les sautes d'humeur, la dépression et les crises de colère (Hagerman, 1997). Par contre, peu d'études ont confirmé l'efficacité de ces traitements pharmacologiques pour cette population particulière.

Support éducatif

Les besoins éducatifs des enfants présentant le syndrome du X FRAGILE sont similaires à ceux d'enfants présentant d'autres types de retard de développement (Gibb, 1992; Turk, 1997). Ainsi, l'intégration de l'enfant dans une classe à effectif réduit constitue une intervention souvent nécessaire (Gibb, 1992). Il est par exemple possible d'intégrer l'enfant dans une classe TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children*), en mettant l'accent sur le développement du langage et de la socialisation. Cette approche s'est avérée efficace pour bon nombre d'enfants présentant le syndrome du X FRAGILE (Abbeduto & Hagerman, 1997). D'autre part, il est important d'utiliser les forces de l'enfant pour maximiser ses apprentissages. C'est ainsi qu'il est possible d'utiliser davantage une modalité visuelle lors de tâches de type académique (ou autre), de même qu'éviter les tâches trop longues qui mettent à rude épreuve une capacité d'attention déjà limitée (Gibb, 1992). Gibb indique aussi la nécessité de contrôler le niveau de bruit et l'éclairage dans le but d'améliorer les capacités d'attention et de concentration de l'enfant. Cette capacité peut être maximisée par un environnement structuré et par l'instauration d'une routine dans la classe, tel que suggéré par l'approche TEACCH.

Support familial et counselling génétique

Puisque le syndrome du X FRAGILE est de nature familiale, il est nécessaire d'offrir un service de counselling génétique aux familles. Les séances de counselling servent à discuter des implications du diagnostic de X FRAGILE, mais aussi à planifier

la possibilité de dépistages génétiques sur d'autres membres de la famille. Il est recommandé de discuter de l'intention possible des membres de la famille d'avoir des enfants, en expliquant le mode de transmission de ce syndrome et les chances d'avoir un enfant lui aussi porteur ou atteint¹ (Hagerman, 1997). Il est à noter que les tests chromosomiques de routine n'incluent pas la procédure nécessaire pour dépister le syndrome du X FRAGILE (Turk, 1997). Les personnes doivent donc en faire spécifiquement la demande. Par ailleurs, une intervention familiale peut être nécessaire pour faciliter le processus d'adaptation de la famille et la gestion des comportements problématiques (Hagerman, 1997).

Le syndrome du X FRAGILE représente un défi de taille pour les différents intervenants gravitant autour de la personne. De nombreuses questions éthiques se posent quant au dépistage et au choix d'avoir des enfants par les personnes qui présentent ce syndrome ou toute autre forme de retard mental. Ces questions sont d'autant plus pertinentes et sources de débat puisque le syndrome du X FRAGILE amène une forme familiale de retard mental. Ce syndrome est la source de nombreuses recherches, mais d'autres sont nécessaires en ce qui a trait au dépistage précoce du X FRAGILE, mais aussi en ce qui concerne les différentes méthodes d'intervention pouvant aider la personne à bien s'ajuster en société, dans une optique d'amélioration de la qualité de vie.

-
1. Pour une discussion sur les implications et enjeux éthiques rencontrés en counselling génétique avec des personnes atteintes ou porteuses du syndrome, le lecteur est invité à lire De Vries *et al.*, 1999.

FRAGILE X SYNDROME : A REVIEW OF LITTERATURE

FRAGILE X syndrome is a genetic disorder that may cause mental retardation in carrier persons. It is characterized by certain clinical features, including genetic, physical, developmental, cognitive, adaptative, motor and sensory characteristics. FRAGILE X syndrome also brings a typical behavioral profile, language characteristics, and a higher risk of developing certain psychopathologies. This articles reviews FRAGILE X syndrome's main characteristics and briefly presents a few interventions that may be done with this population.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBEDUTO, L. & HAGERMAN, R. J. (1997) Language and communication in FRAGILE X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 3, 313-322.
- BAYLEY, A., BOLTON, P., BULTER, L., LE COUTEUR, A., MURPHY, M., SCOTT, S., WEBB, T. & RUTTER, M. (1993) Prevalence of the FRAGILE X anomaly amongst autistic twins and singleton. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 34, 673-688.
- BAYLEY, D. B., HATTON, D. D. & SKINNER, M. (1998) Early developmental trajectories of males with FRAGILE X syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, 103, 29-39.
- BAYLEY, D. B., MESIBOV, G. B., HATTON, D. D., CLARK, R. D., ROBERTS, J. E. & MAYHEW, L. (1998) Autistic behavior in young boys with FRAGILE X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 499-508.
- BRAINARD, S. S., SCHREINER, R. A. & HAGERMAN, R. J. (1991) Cognitive profiles of the carrier FRAGILE X woman. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 505-508.
- BREGMAN, J. D., DYKENS, E., WATSON, M., ORT, S. I. & LECKMAN, J. F. (1987) FRAGILE X syndrome: Variability of phenotypic expression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 463-471.
- BROWN, W. T., HOUCK, G. E., JEZIOROWSKA, A., LEVINSON, F. N., DING, X., DOBKIN, C. & ZHONG, N. (1993) Rapid FRAGILE X carrier screening and prenatal diagnosis using a non radioactive PCR tests. *JAMA*, 270, 1569-1575.
- BROWN, W. T., JENKINS, E. C., FRIEDMAN, E., BROOKS, J., WINIEWSKI, K., RAGUTHU, S. & FRENCH, J. (1982) Autism is associated with the FRAGILE X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12, 303-307.
- BUTLER, M. G., MANGRUM, T., GUPTA, R. & SINGH, D. N. (1991) A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the FRAGILE X syndrome. *Clinical Genetics*, 39, 347-354.
- CHUDLEY, A. E. & HAGERMAN, R. J. (1987) FRAGILE X syndrome. *Journal of Pediatrics*, 110, 821-831.
- COHEN, I. L., SUDHALTER, V., PFADT, A., JENKINS, E. C., BROWN, W. T. & VIETZE, P. M. (1991) Why autism and the FRAGILE X syndrome associated? Conceptual and methodological issues. *American Journal of Human Genetics*, 48, 195-202.
- CORNISH, K. M., MUNIR, F. & CROSS, G. (1999) Spatial cognition in males with FRAGILE X syndrome: evidence for a neuropsychological phenotype. *Cortex*, 35, 263-271.
- DEVRIES, L. B. A., HALLEY, D. J. J., OOSTRA, B. A. & NIERMEIJER, M. F. (1994) The FRAGILE X syndrome: a growing gene causing familial intellectual disability. *Journal of intellectual disability research*, 38, 1-8.
- DEVRIES, L. B. A., VAN DEN BOER-VAN DEN BERG, H. M. A., NIERMEIJER, M. F. & TIBBEN, A. (1999) Dilemmas in counselling females with the FRAGILE X syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 36, 167-170.
- DEVRIES, L. B. A., WEIGERS, A. M., DE GRAAF, E., VERKERK, A. J. M. H., VAN HEMEL, J. O., HALLEY, D. J. J., FRYNS, J.-P., CURFS, L. M. G., NIERMEIJER, M. F. & OOSTRA, B. A. (1993) Mental status and FRAGILE X expression in relation to FMR-1 gene mutation. *European Journal of Medical Genetics*, 1, 72-79.
- DYKENS, E. M. (1995) Adaptive behaviors in males with FRAGILE X syndrome. *Mental retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 1, 281-285.
- DYKENS, E. M., HODAPP, R. M. & LECKMAN, J. F. (1987) Strengths and weaknesses in the intellectual functioning of males with FRAGILE X syndrome. *American Journal of Mental Deficiency*, 92, 234-36.
- DYKENS, E. M., HODAPP, R. M. & LECKMAN, J. F. (1989) Adaptive and maladaptive functioning of institutionalised and non institutionalised males with FRAGILE X syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 427-30.
- DYKENS, E. M., HODAPP, R. M., ORT, S. I. & LECKMAN, J. F. (1993) Trajectory of adaptive behavior in males with FRAGILE X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 135-145.

- DYKENS, E. M., HODAPP, R. M., ORT, S. I. & LECKMAN, J. F. (1993) Trajectory of adaptative functioning in males with FRAGILE X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 135-145.
- DYKENS, E. M., HODAPP, R. M. & LECKMAN, J. F. (1994) *Behavior and development in FRAGILE X syndrome*. US : Sages publications.
- DYKENS, E. M., ORT, S., COHEN, I., FINUCANE, B., SPIRIDIGLIOZZI, G., LACHIEWICZ, A., REISS, A., FREUND, L., HAGERMAN, R. & O'CONNOR, R. (1996) Trajectories and profiles of adaptative behavior in males with FRAGILE X syndrome: multicenter studies. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 287-301
- ELIEZ, S. & REISS, A. L. (2000) Genetics of childhood disorders: XI. FRAGILE X syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 264-266.
- FEINSTEIN, C. & REISS, A. L. (1998) Autism: the point of view from FRAGILE X studies. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 393-405.
- FISCH, G. S., ARINAMI, R., FROSTER-ISKENIUS, U., FRYNS, J. P., CURFS, L. M., BORGHAGRAEF, M., OWARD-PEEBLES, P. N., SCHWARTZ, C. E., SIMENSEN, R. J. & SHAPIRO, L. R. (1991) Relationship between age and IQ among FRAGILE X males: a multicenter study. *Amerian Journal of Medical Genetics*, 38, 481-487.
- FISCH, G. S., CARPENTER, N., HOLDEN, J. J. A., HOWARD-PEEBLES, P. N., MADDALENA, A., BORGHFRAEF, M., STEYAERT, J. & FRYNS, J. P. (1999) Longitudinal changes in cognitive and adaptative behavior in FRAGILE X females: a prospective multicenter Analysis. *American journal of medical Genetics*, 83, 308-312.
- FISCH, G. S., CARPENTER, N. J., HOLDEN, J. J. A., SIMENSEN, R., HOWARD-PEEBLES, P. N., MADDALENA, A., PANDYA, A. & NANCE, W. (1999) Longitudinal assessment of adaptative and maladaptative behaviors in FRAGILE X males: growth, development and Profiles. *American Journal of Medical Genetics*, 83, 257-263.
- FISCH, G. S., HOLDEN, J. J. A., CARPENTER, N. J., HOWARD-PEEBLES, P. N., MADDALENA, A., PANDYA, A. & NANCE, W. (1999) Age-related language characteristics of children and adolescents with FRAGILE X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 83, 253-256.
- FISCH, G. S., SIMENSEN, R., RARLETON, J., CHALIFOUZ, M., HOLDEN, J., CARPENTER, N., HOWARD-PEEBLES, P. & MADDALENA, A. (1996) Longitudinal study of cognitive abilities and adaptative behavior levels in FRAGILE X males: a prospective multicenter analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 64, 356-361.
- FLYNDT, R. DE VON, BYBEL, B., CHUDLEY, A. E. & LOPES, F. (1991) Short-term memory and cognitive variability in adult FRAGILE X females. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 488-492.
- FROSTER-ISKENIUS, U., BODEKER, K., OEPEN, T., MATTHES, R., PIPER, U. & SCHWINGER, R. (1986) Folic acid treatment in males and females with FRAGILE X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 273-289.
- FRYNS, J. P., HASPELAGH, M., DEREYMAEKER, A. M., VOLCKE, P. & BERGHE, H., VAN DEN (1987) A peculiar subphenotype in the fra (X) syndrome: extreme obesity-short stature-stubby hands and feet-diffuse hyperpigmentation. Further evidence of disturbed hypothalamic function in the fra (X) syndrome? *Clinical Genetics*, 32, 388-92.
- FRYNS, J. P., JACOBS, J., KLECZKOWSKA, A. & VANDER BERGHE, H. (1984) The psychological profile of the FRAGILE X syndrome. *Clinical Genetics*, 25, 131-134.
- FU, Y. H., KUHL, D. P. A., PIZZUTI, A., PIERETTI, M., SUTCLIFFE, J.S., RICHARDS, S., VERKERK, A. J. M. H., WARREN, S.T., OOSTRA, B. A., NELSON, D. L. & CASKEY, C. T. (1991) Variations in the CGG repeat at the FRAGILE X site results in genetic instability: resolution of the Sherman Paradox. *Cell*, 67, 1047-58.
- 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.
- GIBB, C. & HOLLIDAY, J. (1992) FRAGILE X syndrome and education. *British Journal of Special Education*, 29, 65-67.
- GUSTAVSON, K. H., BLOMQUIST, H. & HOLMGREN, G. (1988) Prevalence of FRAGILE X syndrome in mentally retarded boys in a sweden county. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 581-88.

- HAGERMAN, R. J., HILLS, J., SCHARFENAKER, S. & LEWIS, H. (1999) FRAGILE X syndrome and selective mutism. *American Journal of Medical Genetics*, 83, 313-317.
- HAGERMAN, R. J. (1997) Le syndrome de l'X FRAGILE: du diagnostic à la prise en charge. *Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant (ANAE)*, 45, 202-208.
- HAGERMAN, R. J. (1996a) Physical and behavioral phenotype. In : Hagerman, R.J., Cronister, A. (Eds.), *FRAGILE X syndrome: diagnosis, treatment and research* (2nd edition). Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press (pp. 3-87).
- HAGERMAN, R. J. (1996) Biomedical advances in developmental psychology: The case of FRAGILE X syndrome. *Developmental Psychology*, 32, 416-424.
- HAGERMAN, R. J., AMIRI, K. & CRONISTER, A. (1991) FRAGILE X Checklist. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 283-287.
- HAGERMAN, R. J., CHUDLEY, A. E., KNOLL, J. H., JACKSON, A. W., KEMPER, M. & AHMAD, R. (1986) Autism in FRAGILE X Females. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 375-380.
- HAGERMAN, R. J. & CRONISTER, A. (Eds) (1996) *FRAGILE X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* (2nd edition). Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- HAGERMAN, R. J., JACKSON, A. W., LEVITAS, A., RIMLAND, B. & BRADEN, M. (1986) An analysis of autism in fifty males with FRAGILE X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 359-374.
- HANSON, D. M., JACKSON, A. W. & HAGERMAN, R. J. (1986) Speech disturbances (cluttering) in mildly impaired males with the Martin-Bell FRAGILE X syndrome. *Journal of medical genetics*, 23, 195-206.
- HATTON, D. D., BAYLEY, D. B., HARGETT-BECK, M. Q., SKINNER, M. & CLARK, R. D. (1999) Behavioral style of young boys with FRAGILE X syndrome. *Developmental Medicine and Child neurology*, 31, 625-632.
- JACOBS, P. A., BULLMAN, J., MACPHERSON, J., YOUNGS, A., ROONEY, V., WATSON, A. & DENNIS, M.R. (1993) Population studies of the FRAGILE X: a molecular approach. *Journal of Medical Genetics*, 30, 454-459.
- KAUFMAN, A. S. & KAUFMAN, N. L. (1983) *Kaufman Assessment Batterie for Children*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- KAYE, S. (1992) Occupational therapy for children with FRAGILE X syndrome. In : Schopemeyer & Lowe (1992) *The FRAGILE X child*. CA: Singular Publishing Group.
- KEMPER, M. B., HAGERMAN, R. J. & ALTSHUL-STARCK, D. (1988) Cognitive profiles of boys with the FRAGILE X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 30, 191-200.
- LACHIEWICZ, A. M., GULLIAN, C., SPIRIDIGLIOZZI, G. & AYLSWORTH, A. (1987) Declining IQ of young males with the FRAGILE X syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, 92, 272-278.
- LEVITAS, A., HAGERMAN, R. J., BRADEN, M., RIMLAND, B., MCBOGG, P. & MATUS, I. (1983) Autism and the FRAGILE X syndrome. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 4, 151-158.
- LIDA-PULIK, H. & BASQUIN, M. (1993) Dysfonctionnements cognitifs et manifestations psychiatriques dans le syndrome de l'X FRAGILE. *Psychiatrie de l'enfant*, 1, 5-26.
- LOESH, D. Z. & HAY, D. A. (1988) Clinical features and reproductive patterns in FRAGILE X female heterozygotes. *Journal of medical genetics*, 25, 407-414.
- LOESH, D. Z., LAFRANCHI, M. & SCOTT, D. (1988) Anthropometry in Martin-Bell syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 30, 149-164.
- LOVAAS, O. I. (1987) Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Clinical and Consulting Psychology*, 55, 3-9.
- LUBS, H. A. (1969) A marker X-chromosome. *American Journal of Human Genetics*, 21, 231-244.
- MARTIN, G. & PEAR, J. (1999) *Behavior Modification: What it is and how to do it*. 6th edition. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- MARTIN, J. P. & BELL, J. (1943) A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 6, 154-157.

- MCGILLIVRAY, B. C., HERBST, D. S., DILL, F. J., SANDERCOCK, H. J. & TISCHLER, B. (1986) Infantile autism : an occasional manifestation of FRAGILE (X) Mental retardation. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 353-358.
- MUCUMECI, S. A., FERRI, R., ELIA, M., COLOGNOLA, R. M., BERGONZI, P. & TASSINARI, C. A. (1991) Epilepsy and FRAGILE X syndrome: a follow-up study. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 511-513.
- MUNIR, F., CORNISH, K. M. & WILDING, J. (2000) A neuropsychological profile of attention deficits in young males with FRAGILE X syndrome. *Neuropsychologia*, 38, 1261-1270.
- PEIPPO, A. M. & SIMOLA, M. (1997) Applicability of a checklist for clinical screening of the FRAGILE X syndrome. *Clinical Genetics*, 52, 211-215.
- REISS, A. L., FEINSTEINS, C., TOOMEY, K. E., GOLD-SMITH, B., ROSENBAUM, K. & CARUSO, M. A. (1986) Psychiatric disabilities associated with the FRAGILE X chromosome. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 393-401.
- REISS, A. L. & FREUND, L. (1990) FRAGILE X syndrome. *Biological Psychiatry*, 27, 223-240.
- REISS, A. L., HAGERMAN, R. J., VINOGRADOV, S., ABRAMS, M. & KING, R. (1988) Psychiatric disability in female carriers of the FRAGILE X chromosome. *Archives of General Psychiatry*, 45, 25-30.
- REISS, S. & AMAN, M. (1998) *Psychotropic medication and developmental disabilities: the International Consensus Handbook*. Columbus, OH: Nisonger Center for Mental Retardation and Developmental Disabilities.
- ROSENBERG, C., VIANNA-MORGANTE, A. M., OTTO, P. A. & NAVAJAS, L. (1991) Effect of X inactivation on FRAGILE X frequency en mental retardation. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 421-424.
- ROUSSEAU, F., HEITZ, D., BIANCALANA, V., BLUMENFELD, V., KRETZ, C., BOUE, J. & TOMMERUP, N. (1991a) Direct diagnosis by DNA analysis of the FRAGILE X syndrome of mental retardation. *New England Journal of Medicine*, 325, 1673-1681.
- SCHOPEMEYER & LOWE (1992) *The FRAGILE X child*. CA: Singular Publishing Group.
- SHERMAN, S. L., JACOBS, P. A., MORTON, N. E., FROSTER-ISKENIUS, U., HOWARD-PEEBLES, P. N., NIELSEN, K. B., PARTINGTON, M. W., SUTHERLAND, G. R., TURNER, G. & WATSON, M. (1995) Further segregation analysis of the FRAGILE X syndrome with special reference to transmitting males. *Human Genetics*, 69, 289-299.
- SPARROW, S. S., BALLA, D. & CICCETTI, D. (1984) *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- SUTHERLAND, G. R. (1977) FRAGILE sites on human chromosomes: demonstration of their dependance on the type of tissue culture medium. *Science*, 197, 265-66.
- SUTHERLAND, G. R. & ASHFORD, P. L. C. (1979) X-linked mental retardation with macro-orchidism and the FRAGILE site at Xq27 or 28. *Human Genetics*, 48, 117-120.
- TURK, J. (1992) The FRAGILE X syndrome: on the way to a behavioural phenotype. *British Journal of psychiatry*, 160, 24-35.
- TURK, J. (1997) *Traitements et services pour les personnes avec le syndrome de l'X FRAGILE et leurs familles. Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant (ANAE)*. Traduction de l'article par Stacey Callahan & Sandrine Cayrou.
- TURK, J. (1997) *Traitements et services pour les personnes avec le syndrome de l'X FRAGILE et leurs familles. Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant (ANAE)*, 45, 232-238.
- TURNER, G., DANIEL, A. & FROST, M. (1980) X-linked mental retardation with, macro-orchidism and the FRAGILE site at Xq27 FRAGILE site. *Journal of pediatrics*, 96, 837-41.
- TURNER, G., WEBB, T., WAKE, S. & ROBINSON, H. (1996) Prevalence of FRAGILE X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 64, 196-197.
- VAN LIESHOUT, C. F. M., DE MEYER, R. E., CURFS, L. M. G. & FRYNS, J. P. (1998) Family contexts, parental behavior, and personality profiles of children and adolescents with PRADER-WILLI, FRAGILE X, or WILLIAMS Syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 699-710.

- VERKERK, A. J. M. H., PIERRETI, M., SUTCLIFFE, J. S., FU, Y., KUHL, D. P. A., PIZZUTI, A., RIEMER, O., RICHARDS, S., VICTORIA, M. F., ZHANG, F., EUSSEN, B. E., OMMEN, G.-J. B. VAN, BLONDEN, L. A. J., RIGGINS, G. J., CHASTAIN, J. L., KUNST, C. B., GALIFAARD, H., CASKEY, C. T., NELSON, D. L., OOSTRA, B. A. & WARREN, S. T. (1991) Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a FRAGILE X breakpoint cluster region exhibiting length variation in FRAGILE X syndrome. *Cell*, 65, 905-914.
- WEBB, T. P., BUNDEY, S. E., THAKE, A. I. & TODD, J. (1986) Population incidence and segregation ratios in the MARTIN-BELL Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 573-80.
- WEBB, T. P. & BUNDEY, S. E. (1991) Prevalence of FRAGILE X syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 28, 358-360.
- WESCHLER, D. (1981) *Weschler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York : Psychological Corporation.
- WILLEMSEN, R., ANAR, B., DE DIEGO OTERO, Y., DEVRIES, B.B.A., HILHORST-HOFSTEE, Y., SMITS, A., VAN LOOVEREN, E., WILLEMS, P.J., GALJAARD, H. & OOSTRA, B. (1999) Noninvasive test for FRAGILE X syndrome, using hair root analysis. *American Journal of Human Genetics*, 65, 98-103.
- WILLEMSEN, R., SMITS, A., MOHKAMSING, S., VANBEERENDONK, H., DEHAAN, A., DEVRIES, B., VANDENOUWELAND, A. ET AL. (1997) Rapid antibody test for diagnosing FRAGILE X syndrome: a validation of the technique. *Human Genetics*, 99, 308-311.
- WRIGHT-TALAMANTE, C., CHEEMA, A., RIDDLE, J.E. ET AL. (1996) A controlled study of longitudinal IQ changes in females and males with FRAGILE X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 64, 350-355.