

Chapitre 19

Approche neuropsychologique des syndromes génétiques associés aux chromosomes sexuels.

Annick Comblain & Jean-Adolphe Rondal

Université de Liège

Dans *Traité de Neuropsychologie de l'enfant* (pp.358-377). S. Majerus, I. Jambaqué, L. Mottron, M. Van Der Linden et M. Poncelet (Eds.). De Boeck, 2020.

Adresse pour correspondance

Annick Comblain (a.comblain@uliege.be)

Faculté de Psychologie de Logopédie et des Sciences de l'Éducation - Langage et déficience mentale

Place des Orateurs, 2 (B32) – Quartier Agora

B-4000 Liège

1. Introduction

Le chromosome X contient environ 1000 gènes soit environ 4% du génome humain (Zhao & Gong, 2017 ; Ross et al., 2005) contre 31 pour le chromosome Y. Chez les femmes (46, XX) un des deux chromosomes X est activé, et ce de manière aléatoire, l'autre étant inactivé, de telle sorte que les gènes du chromosome activé s'expriment de manière équivalente à ceux présents sur le chromosome X des hommes (46, XY). Cependant, certains gènes situés sur des portions dites pseudoautosomales du chromosome X (PARs – Pseudoautosomal regions) échappent à cette inactivation et peuvent être recombinaisonnés avec un gène d'une région homologue sur le chromosome Y. Ainsi, les individus de chaque sexe possèdent deux copies des gènes situés sur les régions pseudoautosomales (Carrel, Cottle, Goglin & Willard, 1999 ; Disteche, 1999 ; Heard & Disteche, 2006 cités par Zhao & Gong, 2017). Il semble, par ailleurs, que les gènes du chromosome X jouent un rôle important dans le codage des protéines post-synaptiques essentielles à la plasticité neuronale et au développement des processus cognitifs (Swingland et al., 2012).

En Août 2018, OMIM (Online-Medelian Inheritance in Man) répertoriait 2367 résultats pour les mots clés "mental retardation" ou "mental deficiency" parmi ces entrées, 908 concernaient le chromosome X (soit 38% des références) et seulement 31 le chromosome Y. Skuse, qui avait déjà fait la même opération en 2005, suggérait que cette forte représentation du chromosome X dans les cas de déficience intellectuelle pouvait sans doute s'expliquer par le rôle important joué par les gènes de ce chromosome dans le développement de l'intelligence humaine. Le Rapport d'Expertise Collective sur les Déficiences Intellectuelles, publié par l'INSERM en 2016, mentionne qu'environ 450 gènes sont impliqués dans la déficience intellectuelle. Ce chiffre monte à 600 si on considère les troubles neurodéveloppementaux dans leur ensemble.

Dans une étude sur le nombre de gènes du chromosome X impliqués dans les déficiences intellectuelles comparativement aux autres chromosomes, Zechner et collaborateurs (2001) soulignent qu'environ 10% des gènes présents sur ce chromosome, une fois mutés, conduisent à une

déficiences intellectuelles ce qui est bien supérieur au pourcentage répertorié pour les autres chromosomes. Ils expliquent cette implication disproportionnée du chromosome X dans le développement de l'intelligence humaine du point de vue de l'évolution. Ainsi, au cours des derniers 300 millions d'années la sélection naturelle aurait favorisé le développement des gènes liés au chromosome X associé au développement des habiletés cognitives supérieures avec comme probables conséquences, d'une part, que les cerveaux des hommes et des femmes diffèreraient non seulement par leur constitution génétique mais également par l'environnement hormonal spécifique de chacun d'entre eux et d'autre part, que les différences inter-sexes dans les habiletés cognitives et sociales seraient directement liées aux gènes présents sur le chromosome X.

Dans le présent chapitre, nous passerons en revue les syndromes les plus connus liés à une anomalie de structure ou de nombre de chromosomes X à savoir le syndrome du X-Fragile (SXF) et le syndrome de Rett (SR) pour les anomalies de structure liées à des patterns de transmission dominants liés au chromosome X et les syndromes de Turner (ST), la trisomie X (TriX) et le syndrome de Klinefelter (SK) pour les anomalies de nombre ou aneuploïdies des chromosomes sexuels. Nous ferons également une brève description du syndrome XYY en le comparant aux autres cas d'aneuploïdies des chromosomes sexuels mentionnés ci-avant.

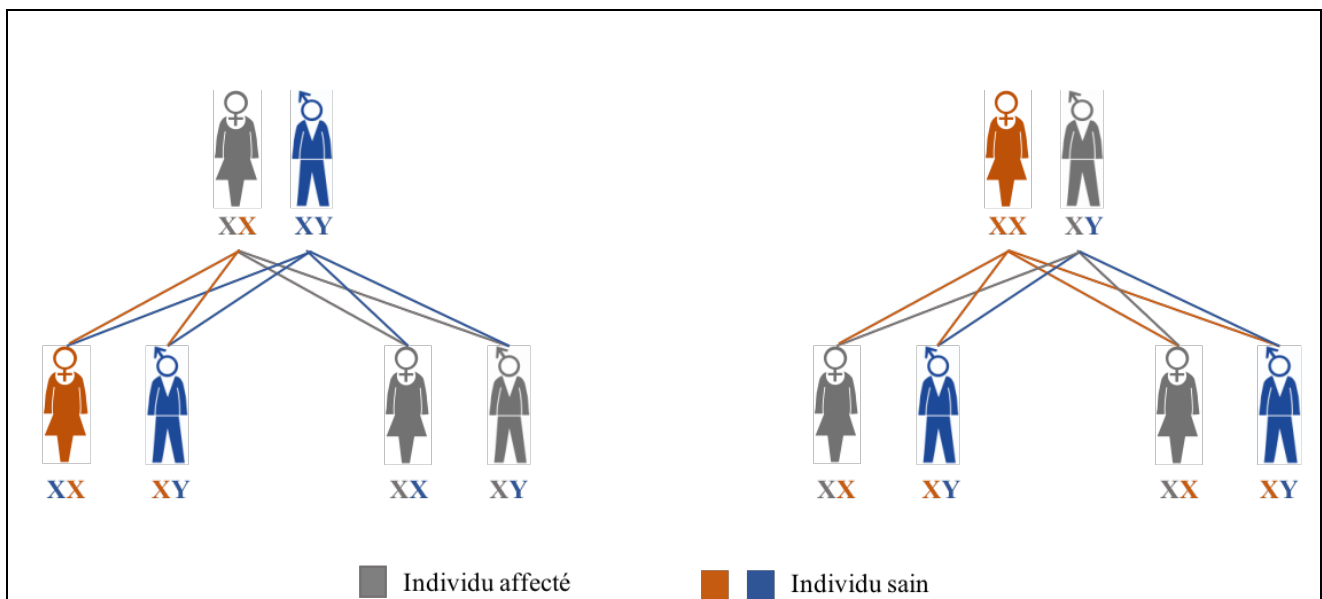
2. Les anomalies de structure

Le syndrome du X-Fragile

Le Syndrome du X-Fragile (SXF) renvoie, selon Hagerman (2008), à une famille de problèmes médicaux et développementaux liés à une réplication anormalement élevée d'une séquence de nucléotides (cytosine-guanine-guanine - CGG) au niveau de la portion Xq27.3 provoquant ainsi l'inhibition du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1). Le SXF, première cause de déficience intellectuelle héréditaire et seconde cause génétique après le syndrome de Down, représente environ 2% des cas de déficience intellectuelle chez les personnes de sexe masculin (Pulsifer, 1996) et 30%

des cas de déficience intellectuelle liée au chromosome X. Dès lors, lorsque deux individus mâles d'une même fratrie présentent une déficience intellectuelle, il s'agit, dans 30% des cas, d'un SXF. La mutation du gène FMR1 caractéristique du syndrome (voir supra et Encadré 1) est présente dans 2 à 6 % des cas d'autisme d'étiologie inconnue (Reddy, 2005).

Encadré 1. Patterns de transmission dominants liés au chromosome X – syndrome du X-Fragile



Adapté de U.S. National Library of Medicine (2018) <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/illustrations/therapyvector>

Pour qu'une maladie ou une pathologie soit liée au chromosome X, il faut que le(s) gène(s) responsables de la pathologie soi(en)t présent(s) sur le chromosome X hérité de la mère ou du père. Dans le cadre d'un mode de transmission dominant, comme c'est le cas pour le syndrome du X-Fragile, il suffit qu'une seule copie du (des) gène(s) altéré(s) soi(en)t présente(s) dans chaque cellule. De ce fait, les garçons (XY), ne possédant qu'un seul chromosome X, sont généralement atteints plus sévèrement que les filles (XX) possédant deux chromosomes X, un altéré et l'autre sain pouvant contrebalancer l'effet du premier.

Dans le cadre du syndrome du X-Fragile, dont l'expression cytogénétique est Xq27.3., la répétition anormale du trinucléotide CGG (cytosine-guanine-guanine) associée à l'hyperméthylation

et à la neutralisation subséquente de la transcription du gène FMR-1 (Verkerk et al. 1991) conduit inéluctablement à l'expression de la pathologie chez les garçons, et ce de manière plus sévère que chez les filles présentant la même mutation. Dans la population tout-venant, cette séquence CGG peut-être répétée entre 4 et 44 fois sans que cela n'entraîne de conséquences dommageables sur le développement de l'individu. Les individus présentant entre 45 et 54 répétitions de la séquence se situent dans une « zone grise » dite d'instabilité. De 55 à 200 répétitions, les personnes affectées sont définies comme présentant une phase prémutationnelle en d'autres termes, elles sont porteuses de la mutation du gène FMR-1 et la transmettent à leurs descendants bien qu'elles ne présentent pas la symptomatologie comportementale habituelle du SXF (ou seulement à un très faible degré). 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 (Hagerman, 2002). La prémutation est instable lorsqu'une femme la transmet à ses enfants. Une fois la barre des 100 répétitions franchie, le risque de passer à une mutation complète dans la descendance est de 100% (Hagerman, 2008).

Habituellement, une mutation complète conduit à une méthylation du gène FMR1, c'est-à-dire la modification des bases nucléotidiques du gène par l'addition d'un groupement méthyle (CH₃ dans ce cas). La méthylation réduit la production d'ARN messager (ARNm), une copie du gène normalement transformée en un produit protéinique du gène, soit la protéine FMR1 (FMRP). Dès lors, les individus porteurs d'une mutation complète ne produisent que peu, voire pas, de FMR1-ARNm et de FMRP (Hagerman, 2008). L'expression de la protéine FMRP, dont on pense qu'elle est essentielle pour le développement et le fonctionnement normal du cerveau, varie considérablement selon les cas individuels avec méthylation partielle, complète, ou de mosaïcisme. Cela explique une part de l'importante variance interindividuelle existant dans les niveaux de développement moteur, social, adaptatif général, langagier, et cognitif, atteints par les sujets mâles porteurs d'un SXF (Bailey, Hatton, & Skinner, 1998 ; Bailey, Hatton, Tassone, Skinner, & Taylor, 2001 cités par Rondal & Comblain, 2009).

L'incidence du SXF dans la population est estimée à 1/4000 naissances vivantes de sexe masculin et 1/8000 chez les sujets de sexe féminin (Turner, Webb, Wake, & Robinson, 1996 ; Mazzocco et al., 1997 ; Mazzocco, 2000). Les sujets masculins ne possédant qu'un seul chromosome X sont davantage affectés que les sujets de sexe féminin disposant de deux chromosomes X.

Une seconde mutation du même type ou d'un type proche de celle affectant le gène FMR-1 a été identifiée au niveau de la portion Xq28, affectant le gène FMR-2, et associée également à des difficultés et des retards développementaux bien que moins sévères 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 (Knight, Ritchie, & Chakrabarti, 1996). L'incidence du SXF de type FRAXE n'est pas connue car l'expansion du site concerné est plus rarement recherchée de manière systématique. Le phénotype associé semble être une déficience intellectuelle plus modérée et une dysmorphie moins marquée que dans le type FRAXA (Gérard-Blanluet, 2003).

Environ 15% des individus de sexe masculin porteur du SXF contre 75% des sujets de sexe féminin ont un QI supérieur à 70 (Hagerman, 2008). Il faut cependant noter que si le QI des sujets féminins est souvent dans les limites de la normale, on relève néanmoins des troubles de l'apprentissage, un déficit des fonctions exécutives et de l'attention ainsi que des troubles du langage (Cornish, Sudalter, & Turk ; 2004 ; Hagerman, 2008).

Si l'on excepte les rares cas de sujets masculins ne présentant pas ou peu de symptômes pathologiques (cas dits de non pénétrance), 85% des sujets affectés présentent une déficience intellectuelle modérée à sévère 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 peu près, à la moitié du rythme normal entre 24 et 72 mois (Bailey, Hatton, & Skinner, 1998). On rapporte également une tendance à un déclin du QI au-delà de l'adolescence (Dykens, Hodapp, Ort, Finucane, Shapiro, & Leckman, 1989). Une étude menée par Frolli, Piscopo et Conson en 2015, relativise les observations antérieures en rapportant une augmentation du QI verbal jusqu'à 3 points au cours de l'adolescence dans un groupe de 40 sujets masculins XF âgés de 9 à 15 ans, alors que le QI non verbal tend à diminuer, le QI global restant, quant à lui, stable dans le temps.

Des études récentes menées par Cornish, Cole, Longhi, Karmiloff-Smith et Scerif (2012, 2013) suggèrent que le déficit cognitif majeur dans le SXF consisterait, en fait, en un contrôle attentionnel inefficace entraînant des déficits en résolution de problème et dans les tâches de mémoire de travail. Ce déficit attentionnel toucherait la quasi-totalité des garçons alors que les filles présentant une mutation complète ne seraient touchées que dans environ un tiers des cas (Ehlers, Billstedt & Wahlstrom, 1999). Des comportements particuliers caractéristiques du SXF, tels que l'hyperexcitation et l'anxiété sociale sembleraient découler de ce déficit attentionnel marqué (Cornish, et al., 2004 ; Cornish, Scerif, & Karmiloff-Smith, 2007). Selon Hagerman (1996) 70 à 80% des individus de sexe masculin SXF présenteraient un trouble de type déficit de l'attention et

hyperactivité (TDAH). Larsson, Lichtenstein et Larsson (2006) notent que ces symptômes TDAH sont présents dès la petite enfance et persistent au moins jusqu'à l'adolescence.

Les études de neuroimagerie effectuées chez les sujets SXF mettent en évidence des différences dans les structures cérébrales comparativement à des sujets contrôles sains (Shaheen et al., 2012). On peut noter un vermis cérébelleux postérieur plus petit que la normale tant chez les sujets masculins que féminins alors que l'hippocampe, le noyau caudé, les ventricules latéraux ont un volume plus important (Eliez, Blasey, Freund, Hastie, & Reiss, 2001). Par ailleurs, il semble que la taille du vermis cérébelleux soit, chez les individus de sexe féminin, inversement corrélée avec les scores aux échelles de QI (tant résultats totaux que QI verbal et QI performance) ainsi qu'aux habiletés mnésiques et aux fonctions exécutives (Motofsky, Mazzocco, Aakalu, Warsofsky, Denckla, & Reiss, 1998). La taille du noyau caudé et des ventricules latéraux est, elle, inversement corrélée chez les sujets des deux sexes avec les scores de QI ; ce qui contraste avec ce qui est observé chez des individus tout-venant pour lesquels un volume élevé du noyau caudé prédit des scores de QI également élevés (Reiss, Abrams, Greenlax, Freund, & Denckla, 1995 cités par Hagerman, 2008). De manière générale, les données obtenues au moyen de la résonance magnétique mettent majoritairement en évidence une augmentation du volume du cervelet et des régions frontales (Shahin, Kim, Cornish, & Avi Chaudhuria, 2009 ; Munir, Cornish, & Wilding, 2000 ; Shaheen et al. 2012). On notera également des anomalies dans les zones temporales dont l'importance est centrale dans le traitement des stimuli auditifs complexes (Hayakawa, Nakajima, & Takagi, 2002). Selon Shaheen et collaborateurs (2012), le retard observé chez les sujets SXF dans toutes les composantes langagières serait directement lié aux anomalies cérébrales causées par l'absence de protéine FMRP. Les données de neuroimagerie fonctionnelle obtenue sur des individus SXF de sexe féminin mettent en évidence une altération dans la mobilisation du réseau neuronal impliqué dans la résolution de problèmes, la réalisation de tâches mathématiques (Rivera, Menon, White, Glaser, & Reiss, 2002) et de mémoire de travail visuo-spatiale (Kwon et al., 2001). Ces sujets ont également des performances inférieures à la normale dans les tâches d'inhibition (Tamm, Menon, Johnston, Hessel, & Reiss, 2002).

En dépit de la grande variabilité interindividuelle qui existe chez les individus SXF, on relève un retard de développement de la parole, du langage et de la communication (Sterling & Warren, 2008). Si aucune étude actuelle ne permet d'établir que l'audition ne se développe pas normalement chez les individus SXF, force est de noter que les infections du système auditif, notamment des otites à répétition, sont plus fréquentes que chez les enfants non atteints du SXF mais présentant un retard de développement ou une déficience intellectuelle d'étiologie différente ou par rapport aux autres membres de la fratrie non atteints par le syndrome (Hagerman, Altshul-Stark, & McBogg, 1987).

Les enfants atteints du SXF présentent également un grand nombre de problèmes oro-moteurs pouvant interférer avec la production de la parole comme une hypotonie originaire du tronc cérébral affectant les muscles oro-faciaux (Hagerman, 1996). Ces problèmes sont aggravés par les anomalies et la dysmorphie oro-faciale dont notamment l'anatomie du palais (étroit et arqué, Hagerman, 1996) ainsi que dans 5% des cas par une fente palatine. L'implantation dentaire au niveau de la mâchoire supérieure est souvent anarchique en raison de l'étroitesse du palais (Hagerman, 1996), la salivation est excessive avec une propension à baver en raison d'un réflexe salivaire insuffisant ou perturbé à mesure que le niveau de salive s'élève dans la bouche (Scharfenaker, O'Connor, & Stackhouse, 1996).

La parole est généralement 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; Abbeduto & Hagerman, 1997). Enfin, 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 (Borghgraef, Fryns, Dielkens, Pyck, & Van den Berghe, 1987).

Le développement langagier est retardé. On estime le rythme global ralenti d'environ deux fois pour les aspects réceptifs et trois fois pour les aspects productifs, par rapport au développement

normal ; l'apparition des premiers mots se faisant aux alentours de 28 mois (Roberts, Mirrett, & Burchinal, 2001). La compréhension lexicale est, quant à elle, plus précoce. Les données expérimentales ne sont pas unanimes sur le niveau lexical atteint par les garçons SXF. Ainsi, on relève, dans la littérature, des études concluant à un niveau de développement du vocabulaire expressif cohérent avec le niveau d'âge mental non verbal des sujets (Roberts, Hennon, Price, Dear, Anderson, & Vandergift, 2007) alors que d'autres annoncent un retard marqué par rapport à ce même âge de mental (Roberts, Martin, Moskowitz, Harri, Forman, & Nelson, 2007). Le travail longitudinal effectué par Martin, Losh, Etigarribia, Sideris et Roberts (2013) semble confirmer cette dernière hypothèse.

La morphosyntaxe, quant à elle, est généralement déficiente (Abbeduto & Hagerman, 1997). Dans une étude longitudinale de 2013, Martin et collaborateurs comparent le développement du versant productif de plusieurs domaines langagiers (vocabulaire, syntaxe et pragmatique) chez des garçons porteurs du SXF avec et sans traits autistiques, des garçons trisomiques 21 (T21), tous âgés en moyenne de 10 ans et début d'étude et de 13 ans en fin d'étude, et enfin des garçons en développement normal appariés sur la base de l'âge mental. Les trois groupes pathologiques présentent des scores significativement inférieurs aux enfants tout-venant dans toutes les épreuves. Les énoncés sont moins longs, moins riches et contiennent moins de formes syntaxiques diversifiées. On relève, notamment, moins de formes négatives et interrogatives. La comparaison des groupes pathologiques montre que les garçons SXF ont des résultats supérieurs aux T21 dans les épreuves de construction syntaxique et ce que les SXF présentent ou non des traits autistiques. Il s'avère par contre que les sujets SXF présentant des traits autistiques ont des performances inférieures aux autres groupes dans les épreuves faisant intervenir des compétences pragmatiques. Le langage des sujets mâles porteurs d'un SXF est, par ailleurs, caractérisé par des difficultés à maintenir le thème de la conversation et à respecter les prises de tours, avec souvent un évitement du regard de l'interlocuteur (Pulsifer, 1996). Le discours est souvent mal organisé, peu cohésif et peu cohérent (Madison, George, & Moeschler, 1986 ; Abbeduto, & Hagerman, 1997). Comblain et Elbouz (2002) notent, en outre, le

déficit important des adolescents SXF dans les tâches de communication référentielle, et ce particulièrement lorsque les messages comportent une information spatiale. La nature de l'interlocuteur de même que le type de message fourni influencent également la performance. Ainsi, les sujets de l'étude présentent davantage de difficultés face à des interlocuteurs adultes fournissant un message incomplet que face à des pairs fournissant le même type de message.

Tout comme les autres composantes cognitives, le développement mnésique est également impacté par le SXF. Les mémorisations explicites représentent une partie importante mais minoritaire des activités de mémorisation, le reste étant de l'ordre de la mémoire implicite intimement liée aux apprentissages implicites, soit une forme d'apprentissage en rapport avec un ou plusieurs aspects d'une situation sans intention d'apprendre et sans conscience claire des apprentissages effectués. La mémoire implicite sous-tend un grand nombre de nos activités. Elle inclut les connaissances procédurales tacites. On parle alors de mémoire procédurale implicite, soit d'un ensemble de dispositifs séquentiels impliqués dans les activités pouvant être décrites au moyen de systèmes de règles opérationnelles et d'effets d'amorçage, c'est-à-dire la facilitation d'une performance (perceptive ou conceptuelle) en fonction d'une expérience antérieure. Cette facilitation ne nécessite pas la récupération consciente de l'expérience. On en sait encore relativement peu sur le fonctionnement et le développement de la mémoire implicite malgré son importance, car, paradoxalement, elle a été assez peu étudiée. Il paraît bien exister une mémoire à court terme ou de travail procédant implicitement. Elle serait d'ailleurs impliquée dans les apprentissages procéduraux dont les aspects morphosyntaxiques du langage. Ullman (2004) a proposé un modèle déclaratif/procédural du fonctionnement langagier dans lequel les connaissances lexicales sont considérées comme étant en rapport principalement avec la mémoire déclarative (explicite) tandis que la morphosyntaxe est sous-tendue en ordre principal par la mémoire procédurale implicite. Le rôle de la mémoire procédurale est particulièrement important dans les apprentissages et les régulations séquentielles. Bussy, Charrin, Brun, Curie et Des Portes (2011) ont exploité un paradigme expérimental d'apprentissage implicite sériel visuo-spatial avec des adolescents porteurs d'un SXF.

Dans ce contexte, un stimulus visuel apparaît successivement à un endroit particulier parmi plusieurs emplacements possibles sur un écran d'ordinateur. Les participants doivent presser un bouton le plus vite possible lorsqu'ils ont détecté la présence du stimulus. Ce que les participants ignorent, c'est que les localisations successives des stimuli sur l'écran de l'ordinateur obéissent à une séquence particulière fixée par l'expérimentateur. Une diminution dans les temps de réaction est considérée comme une indication de la détection par les participants d'un patron séquentiel dans la présentation des stimuli et ce même s'ils sont incapables de verbaliser les règles transitionnelles. Les auteurs rapportent une diminution statistiquement significative des temps de réaction dans les blocs où les stimuli obéissent à une séquence de présentation précise par rapport aux blocs où les stimuli sont présentés au hasard. Cela suggère qu'une forme d'apprentissage et de mémorisation procédurale implicite visuo-spatiale existe chez les adolescents porteurs d'un SXF. Il conviendrait de pouvoir disposer de données comparables en matière d'apprentissages procéduraux implicites auditivo-verbaux de manière à approfondir la recherche des causes fondamentales des difficultés morphosyntaxiques des enfants et des adolescents SXF ; sachant que les apprentissages morphosyntaxiques interviennent largement de façon implicite (Rondal, 2011, 2018).

Une certaine forme de persévérations verbales est également caractéristique du syndrome. Dans une étude récente (Frère, 2018), on note des persévérations verbales fréquentes dans le discours des individus SXF avec et sans traits autistiques, et ce quel que soit le contexte, alors que chez des sujets atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA) appariés sur la base de l'AM, les persévérations ont tendance à survenir dans des contextes précis liés à la situation de testing. Ces derniers ont également tendance à entrer dans des comportements d'écholalie immédiate, répétant les propos de l'expérimentateur, ce que ne font pas les sujets SXF. Ces observations vont dans le sens de ce qui avait été antérieurement observé par Demark (2002), à savoir que les garçons atteints de TSA produisent davantage d'écholalies tandis que les garçons SXF produiraient davantage de persévérations. Dans la même optique, Belser et Sudhalter (2001) ont comparé les niveaux d'autorépétition durant une conversation dyadique libre avec un expérimentateur, chez des sujets

masculins avec SXF, déficients intellectuels non SXF, et TSA, appariées sur la base de l'âge chronologique, le niveau de fonctionnement adaptatif général, et le niveau langagier global. Les résultats indiquent une tendance marquée à l'autorépétition chez les sujets SXF pouvant 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 autorépétitions diffèrent des comportements écholaliques consistant principalement en la répétition des contributions linguistiques d'autres personnes.

Les troubles comportementaux importants dont sont atteints les sujets SXF constituent également un critère diagnostique majeur. Le SXF coexiste d'ailleurs souvent avec des symptômes de TSA (Doherty & Scerif, 2017) ; le diagnostic étant posé pour environ un tiers des individus SXF (European Fragile X Network). Les symptômes relevés comprennent des difficultés dans les relations avec autrui ainsi qu'un déficit déjà marqué au niveau de la communication sociale précoce (Hahn, Brady, McCary, & Rague, 2017), des comportements restreints et répétitifs tels que des battements de mains et un regard fuyant ou encore des persévérations verbales (Niu, Han, & Dy, 2017). Il semblerait néanmoins que ce type de comportements ne s'aggrave pas avec le temps et que l'amélioration des capacités attentionnelles ainsi que la diminution de la tendance hyperactive au cours de l'adolescence puissent jouer un rôle positif de ce point de vue (Frolli et al., 2015 ; Dennis & Thompson, 2013).

Le syndrome de Rett

Le syndrome de Rett (SR) est une entité pathologique particulière dans ce sens qu'il s'agit d'un syndrome dégénératif précoce ne touchant que les filles. 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). Son incidence est estimée à 1/10.000 à 15.000 naissances vivantes (Von Tetzchner, Jacobson, Smith, Skjeldal, Heiberg, & Fagan 1996). Il serait notamment lié, mais sans doute pas uniquement, à des mutations au niveau du gène

MECP2 situé sur le locus Xq28. Quatre-vingts 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 codant la protéine de liage methyl-CpG-2 serait essentiel dans le développement postnatal du cerveau (Marschik et al., 2012). 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 (Dunn, 2001). La pathogenèse évolutive du SR est caractérisée par quatre stades : un premier stade dit de stagnation développementale entre 6 et 18 mois, un stade de déconstruction relativement rapide entre approximativement 1 et 3 ans, un stade « pseudo-stationnaire » des années préscolaires à l'âge scolaire primaire, et, enfin une période de détérioration motrice tardive entre approximativement 18 et 30 ans ou davantage. Après quoi, on observe une stabilité relative pendant plusieurs décennies. Cette trajectoire évolutive est observée dans les diverses formes de SR (Marschik et al., 2012).

On distingue deux sous-conditions à l'intérieur du SR. Le SR classique (SR-C où des mutations du gène MECP2 sont présentes dans 100% des cas) et le SR atypique avec préservation de la parole (« speech preserved variant » -SPV- ou Zapella variant). Cette forme, plus bénigne, est caractérisée par une certaine préservation de la motricité manuelle ainsi que de la parole et du langage (Ker, Archer, Evans & Gibson, 2006). Elle concernerait entre 5 et 15% de la population Rett où la prévalence de ces mêmes mutations est encore incertaine (Yamashita et al., 2001). Les individus SR-C et SR-SPV passent par les mêmes stades de développement et présentent un certain nombre de caractéristiques symptomatiques communes telles que les stéréotypies manuelles (Marschik et al., 2012). Outre la préservation d'une certaine forme de langage dans le SR-SPV, la différence majeure avec le SR-C résiderait dans l'absence de décélération globale de la croissance et en particulier du périmètre crânien, ainsi que dans l'absence de symptômes épileptiques et d'hyperventilation (Zapella, Meloni, Longo, Hayek, & Renieri, 2001).

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 SR-C (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 des collisions volontaires avec des objets de l'environnement (Sansom, Krishnan, & Corbett, 1993 ; Deb, 1998).

Les sujets SR-C présentent en général une déficience intellectuelle sévère. Le développement de la dextérité manuelle atteint son maximum 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). Dans le SR-C, la perte, totale ou partielle, du langage constitue un des principaux critères diagnostiques (Neul et al., 2010). On constate, en fait, que beaucoup de filles SR commencent à parler mais dès l'entrée dans le stade de régression, les quelques savoir-faire communicationnels acquis se dégradent considérablement voire se perdent totalement avant d'entrer dans une éventuelle période de « récupération » partielle (Uchino, Suzuki, Hoschino, Nomura, & Segawa, 2001). Au cours de ce dernier stade, il n'est pas rare d'observer une série de comportements généralement relevés dans la période prélinguistique chez l'enfant tou-venant et destinés à remplir une fonction de communication telle que des mouvements du corps ou des fixations du regard (Sigafos et al., 2011 ; Marschik et al., 2012).

Le SR-SPV est, quant à lui caractérisé par une capacité, au moins minimale, d'utiliser un certain lexique et certaines formes grammaticales bien que d'importantes difficultés articulatoires soient observées et diminuent l'intelligibilité des productions (Zappella, 1997). Dans une étude longitudinale menée sur 6 filles SR-SPV entre l'âge de 7 et 24 mois, Marschik et collaborateurs (2012) rapportent des anomalies vocales dans les premières vocalisations signe précoce, selon les auteurs, du mauvais contrôle du rythme respiratoire ainsi que de la présence de mouvements oro-faciaux involontaires affectant l'articulation. Les données de neuroimagerie fonctionnelle montrent d'ailleurs des anomalies au niveau de l'aire de Broca (Willems & Hagoort, 2007). La mutation du gène MECP2 pourrait, en outre, avoir un effet très précoce sur le processus de spécification du cortex fronto-operculaire affectant dès lors l'acquisition du langage avant toute régression (Marschik et al., 2012).

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 âgés d'un an (Olsson & Rett, 1987 ; Garber & Veydt, 1990). Notons cependant que l'évaluation des sujets tant SR-C que SR-SPV est extrêmement difficile en raison de leurs difficultés de communication et l'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). Il est donc intéressant, afin d'effectuer une évaluation plus pertinente de leurs capacités cognitives, d'utiliser des modalités alternatives de communication mobilisant notamment le regard. C'est dans cette perspective que Von Tetzchner, Jacobsen, Smith, Skjeldal, Heiberg et Fagan (1996) ont administré diverses tâches visuelles à un échantillon de 42 sujets SR âgées de 2 à 47 ans. Parmi ces tâches, les cartes d'acuité visuelle de Teller (1990) et le Fagan Test of Infant Intelligence (test de mémoire de reconnaissance visuelle) ont été proposés. 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 cependant considérablement entre les sous-groupes SR-C et SR-SVP en faveur du second. La fixité du regard dans le SR semble étroitement corrélée avec une efficacité cognitive faible.

Enfin, les comportements de type autistique sont fréquents dans le SR. On décrit généralement des mouvements stéréotypés des mains occupant la majeure partie du temps de l'enfant et relevant souvent de l'auto-mutilation. Ces comportements ont une fonctionnalité aux yeux de l'enfant comme de mettre un terme à une stimulation aversive, amenant souvent l'adulte à laisser l'enfant seul. L'humeur peut être affectée et des épisodes de hurlements longs et excessifs peuvent survenir. La musique semble être un élément apaisant pour ces enfants (International Rett Syndrome Association). Les traits autistiques s'estompent généralement avec le temps. Notons enfin que l'âge d'apparition

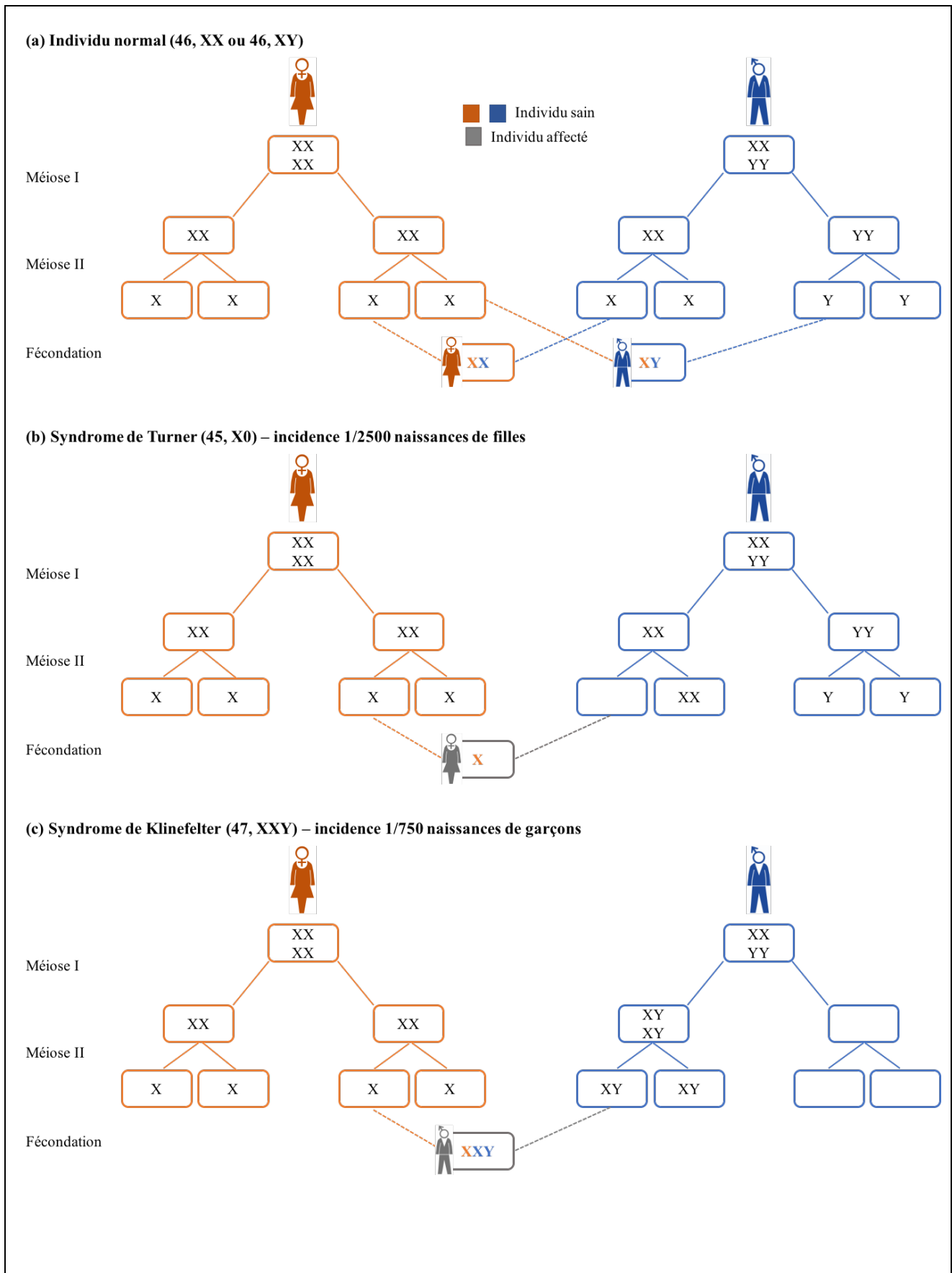
des premières manifestations du SR est déterminant pour le pronostic. En effet, plus tard ces manifestations apparaissent et meilleures seront l'autonomie et la qualité de vie.

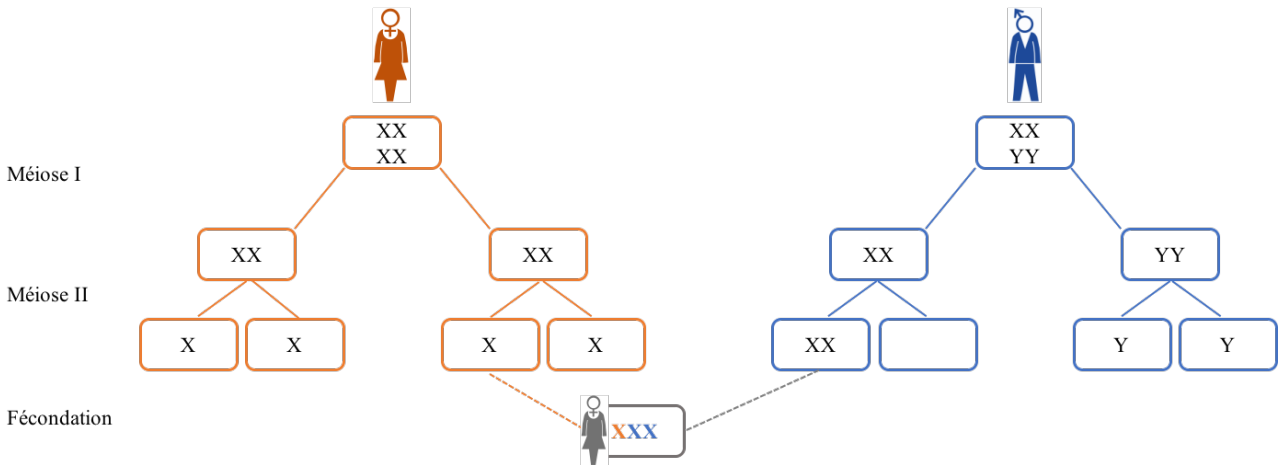
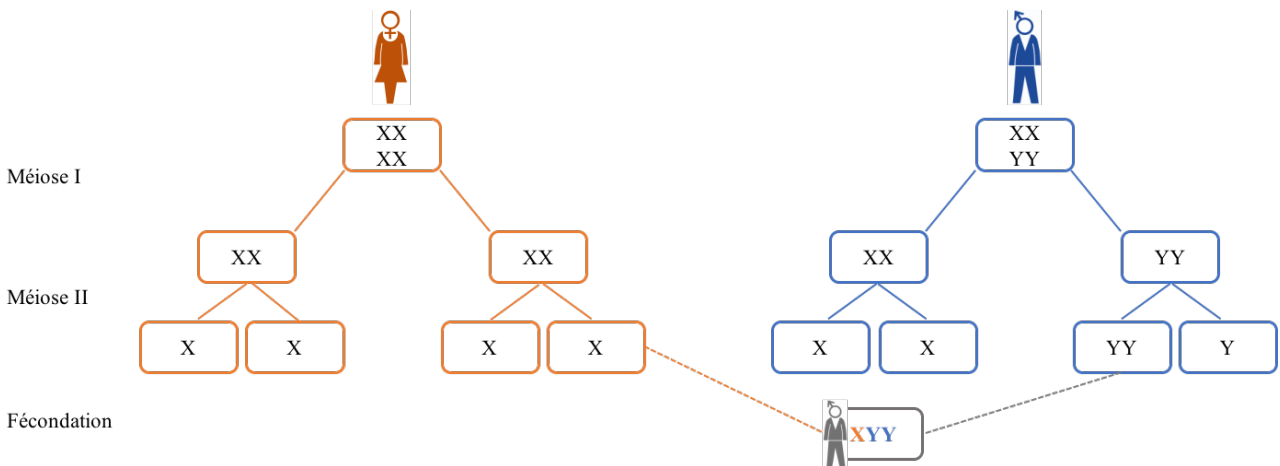
3. Les aneuploïdies des chromosomes sexuels

Les aneuploïdies des chromosomes sexuels constituent les anomalies génétiques les plus fréquentes chez l'être humain (Hong & Reiss, 2014; Skuse, Printzlau, & Wolstencroft, 2018). Contrairement à d'autres syndromes génétiques impliquant un nombre anormal de chromosomes (par exemple, trisomie 21), les individus porteurs d'une délétion ou d'un ajout d'un ou plusieurs chromosomes sexuels ne sont pas toujours dépistés et leur profil psychologique, cognitif, langagier et neuropsychologique est moins bien connu. Cependant, ces dernières années, la recherche en neurologie et en neuropsychologie a fortement progressé dans le domaine considérant que les cas d'aneuploïdies des chromosomes sexuels, en raison de leur base génétique bien définie et de leurs caractéristiques phénotypiques relativement bien décrites, constituaient un modèle idéal d'exploration des liens génotypes-phénotypes (Hong & Reiss, 2014). Dans cette section, nous traiterons de manière séparée le syndrome de Turner (45,X0) caractérisée par une monosomie du chromosome X et les cas de trisomies des chromosomes sexuels à savoir la trisomie X (47,XXX), le syndrome de Klinefelter (47,XXY) et le syndrome XYY (47,XYY).

Les aneuploïdies de plus de trois chromosomes sexuels (e.g., 48,XXXX ; 48,XXXY ; 49,XXXXY ou encore 49,XXXYY) étant excessivement rares (on relève une incidence variant entre 18000 et 100000 naissances vivantes ; Kleczkowska, Fryns, & Van den Bergh, 1988 ; Tartaglia, Ayri, Howall, D'Espagnier, & Zeitler, 2011, Hong & Reiss, 2014), peu de recherches sont disponibles dans la littérature et nous ne nous étendrons donc pas sur ces cas qui constituent des entités pathologiques en tant que telles non simplement assimilables aux cas de trisomies des chromosomes sexuels (Tartaglia et al., 2011).

Encadré 2. Aneuploïdies des chromosomes sexuels par non-disjonction au cours du développement intra-utérin.



(d) Trisomie X (47, XXX) – incidence 1/1000 naissances de filles**(e) Syndrome XYY – incidence 1/850 naissances de garçons**

Adapté de Hong & Reiss (2014)

La fécondation d'un ovule par un spermatozoïde donne lieu à un individu femelle (46,XX) ou mâle (46,XY). Lors des différentes étapes de division cellulaire précédant la fécondation, des accidents peuvent se produire donnant lieu à des individus femelles ou mâle porteur d'un nombre atypique de chromosomes sexuels. Dans les exemples développés dans cet encart, nous avons illustré des cas de non-disjonctions paternelles, les plus fréquentes, survenant lors des phases I et II de la méiose (la méiose est un processus de double division cellulaire prenant place dans les cellules diploïdes de la lignée germinale (meiose I) pour former des gamètes (meiose II)). Notons, cependant que les non-disjonctions peuvent également être d'origine maternelle sauf en ce qui concerne le syndrome XYY dans lequel elles ne peuvent être que d'origine paternelle. Les syndromes de Turner (45,X0) et de Klinefelter (47,XXY) sont les plus décrits dans la littérature portant sur les aneuploïdies

des chromosomes sexuels car les plus clairement associés à des troubles de l'apprentissage et/ou du développement de la parole et du langage.

Monosomie du chromosome X ou syndrome de Turner

Le syndrome de Turner (ST) est le résultat d'une anomalie génétique touchant exclusivement les femmes et caractérisée par l'absence totale ou partielle d'un chromosome X. Son incidence est d'approximativement d'un cas sur 2500 naissances vivantes (Ross, Roeltgen, Feuillan, Kushner, & Cutler, 2000). Chez environ 50% des individus porteurs, un chromosome X entier fait défaut dans toutes les cellules du corps (45,X0 ou monosomie du X) (Kuntsi, Skuse, Elgar, Morris, & Turner, 2000). Chez les 50% restant, on relève plusieurs types d'anomalies dont l'absence du bras court ou du bras long du chromosome X, des cas de mosaïcisme où une partie des cellules sont de type 45,X0 et l'autre partie de type 46,XX ou encore 47,XXX enfin dans environ 15% des cas de mosaïcisme, une lignée cellulaire existe qui contient un anneau, habituellement dérivé du chromosome X,r(X) (Jacobs et al., 1997 ; Hong & Reiss, 2014). Notons que dans ce dernier cas, les individus présentent un plus grand risque de déficience intellectuelle que dans les cas plus « classiques ». En outre, il se peut que, dans très rares cas, des individus soient porteurs de lignées cellulaires contenant du matériel chromosomique issu du chromosome Y. Comme la Figure (b) de l'Encadré 2 l'illustre, le ST est le résultat d'une non-disjonction des chromosomes sexuels au cours de la méiose ou au cours des stades post-zygotiques précoces ; le moment de survenue de la non-disjonction détermine une monosomie complète ou mosaïque. Dans 70 à 80% des cas, la non-disjonction est d'origine paternelle ; le chromosome X étant alors hérité de la mère (Hall, Hunt, & Hassold, 2006). Le fait que le ST soit le seul cas de monosomie viable s'explique par le fait même que chez les filles typiques (46,XX), un chromosome X est inactivé ce qui permet une équivalence de l'influence des gènes entre filles et garçons (chez lesquels l'influence du chromosome Y est relativement faible) (Hong & Reiss, 2014). Cependant, comme ils le rappellent, certains gènes situés sur les portions pseudoautosomales du

chromosome X (sur les portions distales du bras court –PAR1- et du bras long –PAR2-) échappent à cette inactivation et peuvent être recombinaisonnés avec les gènes des régions homologues sur le chromosome Y. Dès lors, les individus ST seront haploinsuffisantes pour ces gènes (puisque un chromosome est manquant pour la recombinaison). Par ailleurs, toujours selon Hong et Reiss (2014), on peut penser que les gènes ayant échappé à l'inactivation sont relativement sous-exprimés chez les filles ST. Enfin, le ST est caractérisé par un fonctionnement défectueux des ovaires intervenant très tôt après la naissance (Stanhope, Massarano, & Brook, 1993) et entraînant une diminution de la production d'hormones sexuelles dont l'influence serait directement exprimée dans le développement neuronal des individus, et ce plus particulièrement dans les régions corticales sensibles à ce type d'hormones (Modi, Sane, & Bhartiya, 2009).

Une importante variabilité phénotypique existe dans le ST. Cependant, on peut dégager des indications statistiquement dominantes. Les filles ST sont très souvent de petite stature avec un rapport anormal entre les parties supérieure et inférieure du corps. Le retard de croissance se marque déjà in utero (Ganou & Grouios, 2008). Le dysfonctionnement ovarien freine le développement des caractères sexuels secondaires si aucune thérapie sexuelle n'est administrée et conduit, dans la majorité des cas, à une infertilité (Jones, 1988). Elles présentent par ailleurs également des atteintes diverses des systèmes rénal et cardiovasculaire, et occasionnellement un strabisme. Les individus porteurs d'un ST 45,X0 ont également un développement et un fonctionnement moteur (motricité globale et fine motricité) perturbé se marquant déjà au moment de l'acquisition de la marche bipède (Salbenblatt, Meyers, Bender, Linden, & Robinson, 1989 ; Nijhuis-Van der Landen, Smits-Engelsman, & Eling, 2000). En outre, selon une étude de Güngör, Böke, Belgin et Tuncbilek (2000), environ 60% des sujets porteurs d'un ST 45,X0 ont des pertes auditives bilatérales de type sensoriel ou mixte (sensoriel-neural) de 30 à 40 décibels en moyenne sur les fréquences langagières de base (500 à 4000 Hertz) et 99% des mêmes sujets ont 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).

Les études de neuroimagerie structurale mettent en évidence, d'une part, une diminution du volume de matière grise dans les régions pariéto-occipitale et frontale du cortex (Marzelli, Hoeft, Hong, & Reiss, 2011) et, d'autre part, une augmentation du volume de cette même matière grise dans les régions des lobes temporaux y compris l'insula, l'amygdale, l'hippocampe et les gyri temporaux supérieurs (Good et al., 2003). Ces anomalies dans la formation de la matière grise surviennent durant des fenêtres développementales sensibles et se concrétisent par des modifications structurales spécifiques du cerveau débutant pendant la petite enfance (Hong & Reiss, 2014). Il est intéressant de noter des différences structurales entre individus ST selon que le chromosome X hérité provient du père ou de la mère (Lepage, Mazaika, Hong, Raman, & Reiss 2013).

Le profil du ST est caractérisé par un développement cognitif atypique. Les filles ST, bien qu'ayant un niveau intellectuel moyen réduit (Ross, Stefanatos, Roeltgen, Kushner, & Cutler, 1995 ; Romans, Stefanatos, Roeltgen, Kushner, & Ross, 1998 ; Ganou & Grouios, 2008) ne présentent généralement pas de déficience intellectuelle. Cependant, comme Shaffer le relevait déjà en 1962 dans la première description détaillée du profil cognitif du ST, le QI performance est en moyenne inférieur de 19 points au QI verbal. Ces données ont été confirmées ultérieurement dans plusieurs études relevant, par ailleurs, un déficit marqué dans les habiletés visuo-spatiales et arithmétiques (Butterworth, 2008 ; Mazzocco & Hanich, 2010 ; Skuse, Printzlau, & Wolstencroft, 2018). Les difficultés d'apprentissage des concepts mathématiques présentes dès l'acquisition de la notion de nombre elle-même, sont un trait caractéristique du profil cognitif du ST (Deffrennes, de Clercq, Vallée, & Lemaître, 2018). On note un risque accru (50% de cas) de troubles spécifiques de l'apprentissage des mathématiques ou dyscalculie par rapport à la population tout venant (6 à 10% de cas) (Mazzocco & Hanich, 2010).

La manipulation des nombres lors d'opérations arithmétiques simples telles que les additions, soustractions et divisions est plus lente et moins précise que dans la population tout-venant de même que l'estimation rapide de quantités (Bruandet, Molko, Cohen, & Dehaene, 2004). Mazzocco et Hanich (2010) notent que les résultats aux tâches de résolution de calculs mathématiques simples

sans contrainte temporelle sont dans les limites de la normale. Par contre, dans des tâches de composition et de décomposition de nombres, le profil des personnes ST est similaire à celui de sujets féminins non ST (46,XX) dyscalculiques appariés sur la base de l'âge chronologique et significativement inférieur à celles de sujets féminins 46,XX sans troubles de l'apprentissage appariés sur la base du niveau scolaire. La comparaison de l'activation des aires cérébrales de sujets ST et non ST lors de la réalisation de tâches arithmétiques peut aider à comprendre l'origine des troubles spécifiques de l'apprentissage des mathématiques dans la population ST. Ainsi, les études d'imagerie fonctionnelle (fMRI) montrent que tant chez les sujets ST que chez les contrôles normaux, une activation caractéristique des régions frontales et pariétales est observée lors de la vérification du résultat d'équations mathématiques à 2 opérateurs du type « $2 + 4 = 6$ » (Kesler, Menon, & Reiss, 2005, Rosenberg-Lee, Chang, Young, Wu & Menon, 2011) ; cependant, elle est supérieure en intensité chez les sujets ST qui présentent également une activation plus importante du lobe temporal indiquant l'utilisation de stratégies verbales pour résoudre les problèmes arithmétiques. On peut dès lors se poser la question du caractère facilitateur ou non de la médiation verbale dans la réalisation de tâches arithmétiques ; en d'autres termes, s'agit-il d'une stratégie de compensation en réponse au déficit de traitement numérique afin de l'automatiser ou, au contraire, les habiletés numériques ne seraient-elles justement pas automatisées en raison de l'utilisation d'une médiation verbale qui interférerait avec le traitement numérique ? La réponse à cette question n'est pas tranchée. Si on se réfère à la littérature sur les enfants en développement normal et les enfants présentant des troubles spécifiques de l'apprentissage des mathématiques, on constate des différences entre les groupes dans les performances en dictée de nombres allant de 1 à 9. Chez l'enfant en développement normal, le temps de planification resterait constant lors de la dictée et ce quel que soit le nombre alors qu'il augmenterait chez l'enfant présentant un trouble spécifique de l'apprentissage des mathématiques parallèlement à l'augmentation numérique (Vanhoosbroek et al., 2009). En d'autres termes chez les enfants présentant un trouble d'apprentissage, le temps de planification serait supérieur lors de la dictée du chiffre 9 que lors de la dictée du chiffre 2 indiquant une voie davantage

sémantique à l'information numérique qu'une voie directe. Selon Mazzocco et Hanich (2010) si le profil des sujets ST est bien similaire à celui de sujets présentant un trouble spécifique de l'apprentissage des mathématiques, nous devrions observer le même profil de performances.

Une première hypothèse explicative de la fréquence des troubles spécifiques de l'apprentissage des mathématiques dans le ST, réfutée par Rovet et collaborateurs (1994) lie ces troubles à des déficits de la sphère visuo-spatiale. A l'heure actuelle, une seconde hypothèse attribue ces troubles à un déficit des fonctions exécutives fréquent dans le ST quel que soit l'âge (Rovet et al., 1994 ; Temple & Marriot, 2004 ; Kirk, Mazzocco, & Kover, 2005 ; Temple & Marriot, 1998 ; Temple, 2002 ; Tamm, Menon, & Reiss, 2003). Les études récentes mettent, en effet, en évidence des déficits significatifs des fonctions exécutives chez les enfants et adolescentes ST (voir Mauger, Lancelot, Roy, Coutant, Cantisano & Le Gall, 2018 pour une méta-analyse) allant d'un déficit des fonctions d'inhibition ou de la flexibilité cognitive à une altération plus importante de la mémoire de travail et des fonctions exécutives supérieures, bien qu'une grande variabilité inter-individuelle soit néanmoins observée dans le syndrome.

La mémoire de travail, généralement évaluée via le sub-test d'empan de chiffres à l'endroit et à rebours de la WISC-R et le SPOT (Self-Ordered Pointing Test) dans les différentes études rapportées par Mauger et al. (2018), est déficitaire chez les sujets ST par rapport aux sujets contrôles de même âge chronologique. A la tâche d'empan de chiffres, les performances des ST sont inférieures à celles des contrôles plus particulièrement lorsque la séquence de chiffres doit être rappelée à rebours (Mauger et al., 2018). Les performances au SPOT sont également déficitaires et ce quelle que soit la modalité proposée (la plus simple utilisant des images d'objets familiers et la seconde, plus complexe, impliquant la verbalisation de designs abstraits). La réussite de cette épreuve nécessitant une intégrité des capacités exécutives afin, d'une part, d'organiser et de générer une séquence de réponses (pointage d'images organisées de manières différentes à chaque essai) et, d'autre part, la capacité de retenir et de constamment contrôler les réponses fournies, elle semble particulièrement difficile pour

tous les sujets ST et plus particulièrement dans sa modalité impliquant des patterns de stimuli abstraits.

Classiquement, dans les différentes études sur le ST, la flexibilité cognitive est évaluée par le biais du Wisconsin Card Sorting Test (WCST) et de tâches de fluence verbale (phonémique ou sémantique). Au WCST les sujets ST ne font pas plus d'erreurs de persévérations que les sujets contrôles. Par contre, des différences de performances sont mises en évidence dans les épreuves de fluence verbale, les performances les plus déficitaires étant relevées au niveau de la fluence sémantique (Mauger et al., 2018). Les scores aux épreuves d'évaluation des fonctions exécutives de haut niveau, notamment la Figure complexe de Rey-Osterrieth ou encore la Tour de Hanoï, sont déficitaires. Mauger et collaborateurs rapportent, dans les études utilisant cette dernière, un temps de réalisation de la tâche significativement supérieur à celui des sujets contrôles en développement normal.

Au terme d'une revue fouillée de la littérature, il apparaît donc que le ST est effectivement caractérisé par un déficit des fonctions exécutives ; plus particulièrement de la mémoire de travail et des fonctions exécutives de haut niveau alors que certains aspects comme l'inhibition (cf. le test de Stroop) et la flexibilité cognitive (cf. WCST) peuvent être relativement préservées. Au vu de ce profil cognitif, il n'est donc pas exclu que les performances des ST dans les tâches d'arithmétiques soient négativement influencées par la demande croissante sur la mémoire de travail. Enfin, on note chez environ la moitié des pré-adolescentes des traits de trouble de l'attention et d'hyperactivité (Green et al., 2015) pouvant être associés aux troubles des fonctions exécutives.

Dans un autre registre, l'adaptation sociale peut faire problème. Il n'est pas rare que des traits autistiques soient mis en évidence. Par ailleurs, le langage formel plutôt bien développé et l'intelligence verbale dans les limites de la normale contrastent avec des capacités communicationnelles et de réciprocité sociale déficitaires (Skuse et al., 2017 ; Hong & Reis, 2014). Les difficultés d'ajustement social pourraient être imputables à des déficits de traitement socio-perceptifs révélés par leur difficulté à reconnaître les visages et les expressions faciales des émotions

(Skuse, 2005). Un déficit dans la perception de la direction du regard, rappelant ce qui est observé chez les personnes atteintes de troubles du spectre autistique, est généralement observé chez les sujets ST (Elgar et al., 2002). On note, par ailleurs, un risque d'autisme multiplié par 500 chez les filles ST par rapport aux filles ne présentant aucune anomalie chromosomique (Creswell & Skuse, 1999). Les troubles d'adaptation sociale survenant généralement à l'adolescence peuvent s'expliquer, d'une part, par le déficit en hormones sexuelles perturbant l'apparition des caractères sexuels secondaires, et, d'autre part, par des déficits spécifiques au niveau de la cognition sociale et de la théorie de l'esprit, plus particulièrement dans les tâches d'attribution d'un état mental à autrui (Lawrence et al., 2003 ; Hong, Kent, & Kesler, 2009). Les études de neuroimagerie fonctionnelle montrant un déficit dans l'activité du cerveau social, sont tout à fait cohérentes avec l'observation des déficits de communication sociale observés chez les sujets ST (Skuse et al. 2005).

Les trisomies des chromosomes sexuels

Les trisomies des chromosomes sexuels recouvrent les pathologies dans lesquelles on peut relever un chromosome X ou un chromosome Y excédentaire. En raison de caractéristiques cognitives et neuropsychologiques souvent similaires, elles sont souvent traitées ensemble dans la littérature scientifique, leurs caractéristiques étant alors mises en parallèle. On relèvera ainsi le Syndrome de Klinefelter (SK - 47,XXY), la trisomie X (TriX – 47,XXX) et le syndrome XYY ou disomie Y (S-XYY - 47,XYY).

Génotypes et caractéristiques phénotypiques générales

Le SK résulte d'une anomalie génétique touchant exclusivement les garçons et caractérisée par un caryotype de type 47,XXY (voire 48,XXXY) ; le (ou les) chromosome(s) X excédentaire(s) pouvant être d'origine maternelle ou paternelle (voir la Figure c de l'Encadré 2 pour le mode de transmission). Son incidence est de 1 cas sur 500 naissances de sexe masculin vivantes (Morris et al., 2008). Le risque semble augmenter avec l'augmentation en âge de la mère ou, dans une moindre

mesure, avec celle du père. Le SK est la seule anomalie chromosomique dans laquelle un nombre significatif de cas, soit environ la moitié, provient d'une non-disjonction lors de la première division méiotique paternelle (Morris, Alberman, Scott, & Jacobs, 2008). Les sujets SK sont souvent plus grands que le reste de la fratrie. On relève des testicules de petite taille et, dans 50% des cas, une augmentation du volume des glandes mammaires d'un ou des deux côtés. Beaucoup de cas de SK ne sont donc pas détectés avant l'adolescence, c'est-à-dire lorsque les anomalies de croissance des organes sexuels mâles deviennent évidentes (Smyth & Brenemer, 1998). Il est important de noter que la plupart des cas restent non identifiés (Bojesen, Jull, & Gravholt, 2003) rendant dès lors les conclusions sur le syndrome difficiles à établir avec précision. Depuis les années 2000, la littérature concernant le SK ne cesse cependant de croître, sans doute en raison notamment, du risque élevé de schizophrénie et de troubles affectifs associés (Skuse et al. 2018). Chez la majorité des individus identifiés, on note en effet des difficultés à entrer dans les relations sociales, des traits d'anxiété, d'impulsivité ou, au contraire, une tendance à l'introversion et au retrait social (Geschwind, Boone, Miller, & Swerdloff, 2000) ainsi qu'une faible estime de soi et des signes de dépression (Bishop & Scerif, 2011).

La TriX résulte d'une triplication du chromosome X. Elle touche uniquement les filles avec une incidence d'un individu sur 1000 naissances de sexe féminin en vie. Par rapport aux autres syndromes impliquant une aneuploïdie des chromosomes sexuels, on trouve peu d'études dans la littérature scientifique, les sujets touchés n'étant pas systématiquement identifiés en l'absence de traits physiques caractéristiques autres qu'une taille plus élevée que la moyenne (Hong & Reiss, 2014). Les quelques études neuropsychologiques répertoriées décrivent un profil cognitif et comportemental similaire à celui des autres trisomies des chromosomes sexuels caractérisé, notamment, par un QI dans les limites de la normale, une altération des fonctions exécutives, des troubles des apprentissages (Bender, Linden, & Robinson, 1993 ; Linden & Bender, 2002), un déficit des fonctions sociales et adaptatives ainsi qu'un risque accru de psychopathologies (Pennington, Bender, Puck, Salbenblatt, & Robinson, 1982).

Le syndrome XYY est le résultat d'une non-disjonction des chromosomes sexuels d'origine exclusivement paternelle et ce plus particulièrement lors du second stade de la méiose (Hall, Hunt, & Hassold, 2003). L'incidence est estimée à 1/1000 naissances de sexe masculin vivantes (Abramsky, & Chapple, 1997). Très peu d'études sont répertoriées dans la littérature scientifique sur ce syndrome. On relève tout de même quelques traits physiques caractéristiques tels qu'une grande taille, une augmentation du volume des testicules, un hypertélorisme orbital et, dans certains cas, une macrocéphalie (Bradsley, 2013 cités par Hong & Reiss, 2014).

Phénotypes neurocognitifs et langagiers

Bien que le SK ne soit pas caractérisé par une déficience intellectuelle, la majorité des sujets atteints présentent une intelligence normale inférieure voire normale. Ross et collaborateurs (2017) rapportent un phénotype neurocognitif incluant des difficultés langagières, de mémoire de travail, des fonctions exécutives et de l'attention. Environ 50 à 75% des individus présentent des troubles spécifiques du langage, des troubles de la fluence verbale (Geschwind et al., 2007) ainsi que des habiletés de lecture déficitaires (Hong & Reiss, 2014). Ce profil explique pourquoi en l'absence de toute déficience intellectuelle, 60 à 86% des jeunes enfants SK fréquentent l'enseignement spécialisé (Close et al., 2015). Les déficits langagiers rapportés touchent principalement l'encodage de l'information verbale, le traitement auditif ainsi que la vitesse de traitement. Des troubles de la fluence verbale sont également fréquemment rapportés (Ross et al., (2008) ; Fales, Knowlton Holyoak, Ggeschwind, Swerdloff, & Gonzalo, 2003 ; Geschwind & Dykens, 2004). Dans une étude de 2007 portant sur la mise en relation du profil génétique des sujets SK et de son expression phénotypique langagière en comparaison à des individus tout-venant 46,XY, Vawter, Harvey et DeLisi relèvent 129 gènes s'exprimant différemment entre les deux groupes. Parmi ces gènes, 14 sont sur le chromosome X alors qu'aucun n'est présent sur le chromosome Y. Selon Vawter et collaborateurs, l'expression de 12 de ces gènes semble clairement corrélée avec les mesures verbales.

Les études de neuroimagerie mettent en évidence des différences neuro-anatomiques et neuro-fonctionnelles par rapport aux sujets contrôles ; différences influençant le fonctionnement cognitif des patients SK (Hong & Reiss, 2014). On notera tout particulièrement une plus grande densité du volume de matière grise dans les régions pariéto-occipitales et les aires sensorimotrices alors que le volume de cette même matière grise est réduit dans les régions temporales, y compris dans les structures sous-corticales (amygdale et hippocampe) et l'insula (Bryant et al., 2011 ; Lentini, Kasahara, Arver, & Savic, 2013). Hong et Reiss (2014) soulignent que ce profil anatomique est l'inverse de celui observé dans le ST. Par ailleurs, il semblerait que les asymétries cérébrales habituelles ne soient pas observées chez les individus SK comme le montrent les patterns d'activations cérébrales lors de la réalisation de tâches verbales (Van Rijn, Aleman, Swaab, Vink, Sommer, & Kahn, 2008 ; Itti et al., 2008). Le profil clinique des sujets SK est caractérisé par des troubles d'apprentissage apparaissant relativement tôt dans le cursus scolaire et clairement liés aux difficultés langagières. Geschwind et collaborateurs (1998) notent, d'ailleurs, que 80% des individus SK rencontrent les critères diagnostiques des troubles spécifiques de l'apprentissage. Des troubles de l'attention ainsi qu'une hyperactivité sont rapportés dans près de 50% de la population SK (Ross et al., 2012). Le risque de schizophrénie est, quant à lui, 4 fois supérieur au risque relevé dans la population normale (Bruining, Swaab, Kas, & van England, 2009). Il n'est pas exclu que les troubles psychotiques ou encore le haut taux de dépressions, de troubles du spectre de l'autisme et de troubles de type bipolaire mis en évidence chez les SK puissent être liés aux anomalies cérébrales observées dans les études de neuroimagerie. (Gould, Bakalov, Tankersley, & Bondy, 2013 ; Turriff, Levy, & Biesecker, 2011 ; Cederlöf et al., 2014 ; van Rijn et al., 2013).

Comme dans le SK, on note dans le syndrome XYY une intelligence généralement dans les limites de la normale. Les résultats aux tests de QI sont également caractérisés par des faiblesses au niveau des mesures de l'efficacité verbale (Ross, Zeger, Kushner, Zinn, & Roeltgen, 2009 ; Ross et al., 2012). Des difficultés langagières sont plus spécifiquement relevées au niveau de la dénomination, du vocabulaire réceptif ainsi que de la fluence verbale (Ross et al., 2009, 2012 ;

Bradsley et al., 2013). Les caractéristiques neurologiques des sujets XYY sont également similaires à celles des sujets SK (Hong & Reiss, 2014). Au niveau comportemental, on note une nette tendance à l'impulsivité. Un déficit attentionnel ainsi qu'une tendance à l'hyperactivité sont rapportés dans 62% des cas (Ross et al., 2012). On relève également une fréquence accrue de troubles du spectre de l'autisme par rapport à ce qui est observé dans la population masculine normale (Cordeiro, Tartaglia, Roeltgen, & Ross, 2012).

L'étude comparative de Bishop et Scerif (2011) sur le phénotype langagier de sujets présentant un trouble spécifique de l'acquisition du langage (sans particularité de caryotype) et de sujets atteints de trisomies des chromosomes sexuels à savoir le SK (47,XXY), la TriX (47,XXX) et le S-XYY (47,XYY) permet de mieux cerner le profil neuropsychologique des sujets porteurs d'une trisomie des chromosomes sexuels. Les auteurs rapportent que ces derniers ont beaucoup de points communs avec les sujets présentant un trouble spécifique du développement du langage. On notera donc un QI performance (QIP) supérieur au QI verbal (QIV), des capacités d'expression inférieures à la compréhension et ce même si celle-ci semble également touchée et une mémoire à court terme verbale déficitaire. Tout comme chez les enfants dysphasiques on note des capacités de traitement grammatical et de traitement phonologique altérées ainsi que des difficultés de langage écrit, des troubles attentionnels et d'hyperactivité de type TDAH et enfin des troubles de certaines habiletés motrices globales ainsi qu'une certaine maladresse (Ross et al., 2012.).

Comparativement aux sujets SK, les filles atteintes de trisomie X ont également une intelligence normale mais présentent, quant à elles, une altération similaire des versants expressif et réceptif du langage. Les garçons atteints du S-XYY, quant à eux, présentent contrairement aux SK un léger déficit intellectuel mais avec le même profil de QIP supérieur au QIV. Tout comme dans le SK on relève des difficultés attentionnelles, un déficit des fonctions exécutives, ainsi qu'un risque plus élevé de troubles du spectre de l'autisme. Ce qui est intéressant dans l'étude de Bishop et Scerif (2011), c'est moins la description du profil langagier des trois cas de trisomie des chromosomes sexuels que l'impact relativement faible que peut avoir une trisomie des chromosomes sexuels sur les

fonctions langagières comparativement aux autres cas de trisomies autosomales. Selon ces auteurs deux facteurs peuvent entrer en ligne de compte. Le premier réside dans le fait qu'un chromosome Y supplémentaire a relativement peu d'impact sur le développement cognitif des individus ; les gènes du chromosome Y étant principalement impliqués dans les caractéristiques sexuelles. Le second facteur met en jeu l'inactivation du chromosome X chez les filles 46,XX, 47,XXX et les garçons XXY. Comme nous l'avons déjà signalé précédemment, seul un chromosome X est pleinement activé et fonctionnel ; la plupart des gènes du second chromosome X, et par conséquent donc, des chromosomes X surnuméraires, étant inactifs excepté ceux des régions PARs (Pseudoautosomal regions, voir supra). Néanmoins, le matériel génétique contenu dans ces régions se trouve, dans les cas de trisomie des chromosomes sexuels, en quantité excédentaire avec, selon Bishop et Scerif des conséquences potentiellement négatives sur le phénotype cognitif et langagier des individus. Dans ce contexte, l'identification des gènes inactivés des régions PARs du chromosome X pouvant, de surcroît, avoir un homologue sur le chromosome Y apparaît cruciale (Bishop & Scerif, 2011). Ainsi, les deux gènes neurologines du chromosome X semblent être particulièrement concernés par cette inactivation et plus particulièrement le gène NLGN4-X localisé sur la portion Xp22 où la majorité des gènes sont exprimés à partir du X actif et du X inactif (Newbury, Simpson, Thompson, & Bishop, 2018). Une protéine homologue à cette dernière (NLGN4-Y) est, par ailleurs, située sur le chromosome Y et s'exprime dans le cerveau (Carrel & Brown, 2017). Ces protéines neurologines sont en fait des protéines d'adhésion synaptique de type I-like présentes dans le système nerveux. Depuis quelques années, leur rôle présumé dans l'ontogenèse et le fonctionnement du cerveau fait l'objet nombreuses études. En effet, il semble qu'elles soient non seulement impliquées dans la régulation de la plasticité synaptique mais qu'elles jouent également un rôle dans les troubles neurodéveloppementaux et plus particulièrement lorsque ceux-ci impliquent le langage et les interactions sociales. Un déséquilibre dans l'expression de ces gènes, dans le sens d'une sous- ou d'une sur-expression, pourrait donc perturber de manière considérable le fonctionnement cérébral (Newbury et al., 2018).

Les explications de la variabilité phénotypique observée dans les trisomies des chromosomes sexuels sont nombreuses. Le phénotype peut, en effet, dépendre d'allèles spécifiques présents dans le triple dosage. Ainsi, le fait que les chromosomes X excédentaires (dans la trisomie X et le SK) soient hérités de la mère ou du père, ou un éventuel mosaïcisme, jouent un rôle déterminant (Bishop et al., 2011). Reprenant l'hypothèse dite Neurexine-Neuroligine (NN hypothesis, Ramocki & Zoghbi, 2008) postulant que la sur- ou la sous-expression des gènes interfère avec l'homéostasie des réseaux neuronaux nécessaire au bon fonctionnement neuronal au cours du développement, Bishop et Scerif (2011) tentent d'expliquer les troubles langagiers dans les cas de trisomie des chromosomes sexuels. Selon eux, l'interaction des gènes neurixines et neuroligines jouerait un rôle déterminant dans la régulation des épines dendritiques d'une part et dans la structure synaptique d'autre part. Selon l'hypothèse N-N, la sur-expression des neuroligines chez l'enfant porteur d'une trisomie des chromosomes sexuels serait néfaste pour le développement du langage, et ce plus particulièrement, lorsqu'elle se produit conjointement à l'expression de mutations des neurixines (plus précisément, le gène neurixine CNTNAP2 sur le chromosome 7) dont on sait déjà qu'elles constituent un facteur de risque pour les troubles neurodéveloppementaux dont les troubles du spectre de l'autisme ou encore les troubles spécifiques du langage (Vernes et al., 2008 ; Alarcon, Cantor, Liu, Gilliam, & Geschwind, 2002). Le risque de mutations de CNTNAP2 est assez fréquent et elles n'ont, de manière isolée, que peu d'impact sur le développement de l'enfant ne constituant pas dès lors la cause des troubles spécifiques du développement du langage ou des troubles du spectre de l'autisme. Cependant, combinées avec d'autres facteurs de risques elles peuvent conduire à des signes cliniques caractéristiques de troubles neurodéveloppementaux. C'est donc sur cette base que Bishop & Scerif (2011) émettent l'hypothèse que la sur-expression des neuroligines, en présence d'une mutation du gène neurixine CNTNAP2, peut impacter significativement le développement du langage. Ce qui semble être le cas chez les individus présentant une trisomie des chromosomes sexuels.

4. Conclusion

Malgré la variabilité phénotypique observée dans les aneuploïdies des chromosomes sexuels, une certaine constance dans les patterns cognitifs et comportementaux peut être relevée. Ainsi, les différents syndromes ci-dessus ont en commun un déficit majeur des fonctions exécutives et des fonctions cognitives de haut niveau, un déficit langagier ainsi que des troubles moteurs et une altération des habiletés sociales. Les troubles de l'apprentissage sont également un point commun entre ces syndromes. Eu égard à la rareté de ces différents syndromes dans la population générale, peu d'études sur de grands groupes sont disponibles dans la littérature. Dès lors, des conclusions générales quant à la fréquence des troubles et les interventions cliniques pouvant être mises en place sont difficiles à poser.

D'un point de vue thérapeutique, les avancées dans la recherche en génétique permettent d'entrevoir des perspectives prometteuses au niveau de la prise en charge des troubles liés à des mutations sur le chromosome X. Ainsi, l'insertion ou la modification de gènes particuliers au sein du génome des cellules d'un être humain afin de traiter une pathologie ou de corriger une mutation, est aujourd'hui possible et sécurisée dans une série de cas (par exemple, l'hémophilie de type B et certaines déficiences immunitaires liées à des gènes présents sur le chromosome X ; Sepa, 2000). Les vecteurs sont des virus modifiés de manière à ne pas propager une infection au niveau des cellules où ils délivrent la charge génétique extrinsèque qu'ils sont amenés à transporter. De grands progrès sont intervenus dans les techniques d'ingénierie génétique, à commencer par l'isolation des gènes par excision à même le tissu chromosomique. Diverses techniques de nucléase, dites familièrement « ciseau génétique », sont utilisables. Elles font appel à des enzymes qui catalysent la scission des grosses molécules que sont les acides nucléiques ADN ou ARN. Par exemple, le ciseau génétique appelé CRISPR/Cas9 a été employé dans des essais cliniques d'immunothérapie.

Les choses sont donc prometteuses à moyen terme pour les syndromes dont l'étiologie primaire répond à une unique modification génique, comme c'est le cas pour le SXF. Des expérimentations menées avec des souris dont le génotype a été modifié suggèrent qu'il est possible

d'annihiler ou de réduire notablement les effets délétères de la mutation du gène FMR-1, en agissant sur un autre gène qui code un enzyme facilitateur de l'expression du gène FMR-1 (Hayashi et al., 2007).

Un travail de Fillat et collaborateurs (2014) ouvre également une perspective thérapeutique curative pour le SR pour lequel il n'existe encore aucun traitement à visée étiologique. Ces chercheurs ont utilisé un lentivirus (virus à action lente de la famille des rétrovirus) pour augmenter l'expression du gène MECP2 et ont observé une amélioration notable des apprentissages chez les souris génétiquement modifiées.

Références

- Abbeduto, L., & Hagerman, R. (1997). Language and communication in fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 3, 313-322. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2779\(1997\)3:4%3C313::AID-MRDD6%3E3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2779(1997)3:4%3C313::AID-MRDD6%3E3.0.CO;2-O)
- Abramsky, L., & Chapple, J. (1997). 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY estimated rates and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling? *Prenatal Diagnosis*, 17, 363-368. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199704\)17:4%3C363::AID-PD79%3E3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199704)17:4%3C363::AID-PD79%3E3.0.CO;2-O)
- Alarcon, M., Cantor, R., Liu, J., Gilliam, T., & Geschwind, D. (2002). The autism genetic resource exchange consortium. Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families. *American Journal of Human Genetics*, 70, 60-71. <https://doi.org/10.1086/338241>
- Bailey, D., Hatton, D., & Skinner, M. (1998). Early developmental trajectories of males with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 103, 29-39. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(1998\)103%3C0029:EDTOMW%3E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(1998)103%3C0029:EDTOMW%3E2.0.CO;2)
- 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. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2001\)106%3C0016:VIFAED%3E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2001)106%3C0016:VIFAED%3E2.0.CO;2)
- Bardsley, M.Z., Kowal, K., Levy, C., Gosek, B.A., Ayari, N., Tartaglia, N., ..., & Ross, J.L. (2013). 47, XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *Journal of Pediatrics*, 163, 1085-1094. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.037>
- Belser, R., & Sudhalter, V. (2001). Conversational characteristics of children with fragile X syndrome: Repetitive speech. *American Journal on Mental Retardation*, 106, 28-38. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2001\)106%3C0028:CCOCWF%3E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2001)106%3C0028:CCOCWF%3E2.0.CO;2)

- Bender, B., Linden, M., & Robinson, A. (1993). Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetic*, *48*, 169-173. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320480312>
- Bishop, D.V., & Scerif, G. (2011). Klinefelter syndrome as a window on the aetiology of language and communication impairments in children: the neuroligin–neurexin hypothesis. *Acta Paediatrica*, *100*, 903–907. [https://doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02150.x](https://doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02150.x)
- Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C.H. (2003). Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *88*, 622–26. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021491>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1987.tb03351.x>
- Bruandet, M., Molko, N., Cohen, L., & Dehaene, S. (2004). A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*, *42*, 288–298. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.007>
- Bruining, H., Swaab, H., Kas, M., & van England, H. (2009). Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, *123*, 865-870. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1954>
- Bryant, D.M., Hoeft, F., Lai, S., Lai, S., Roeltgen, D., Ross, J., & Reiss, A. (2011). Neuroanatomical phenotype of Klinefelter syndrome in childhood: a voxel-based morphometry study. *Journal of Neuroscience*, *31*, 6654-6660. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5899-10.2011>
- Bussy, G., Charrin, E., Brun, A., Curie, A., & Des Portes, V. (2011). Implicit procedural learning in Fragile X and Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *2011*, *55*, 521-528. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01410.x>

- Carrel, L., & Brown, C. (2017). When the Lyon(ized chromosome)roars: ongoing expression from an d inactive X chromosome. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, 372(1733). <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0355>
- Carrel, L., Cottle, A.A., Goglin, K.C., & Willard, H.F. (1999). A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *PNAS*, 96, 14440-14444. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.25.14440>
- Cederlöf, M., Ohlsson Gotby, A., Larsson, H., et al. (2014). Klinefelter syndrome and risk of psychosism autism and ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 48, 128-130. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.001>
- Close, S., Fennoy, I., Smaldone, A., & Reame, N. (2015). Phenotype and adverse quality of life in boys with Klinefelter syndrome. *Journal of Pediatrics*, 167, 650-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.037>
- 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*, 2(3), 29-58. <https://doi:10.1891/194589502787383227>
- Cordeiro, L., Tartaglia, N., Roeltgen, D., & Ross, J. (2012). Social deficits in male children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: a comparison of XXY, XYY and XXYY syndromes. *Research in Developmental Disability*, 33, 1254-1263. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.02.013>
- Cornish K., Cole V., Longhi E., Karmiloff-Smith A., & Scerif G. (2013) Mapping developmental trajectories of attention and working memory in fragile X syndrome: developmental freeze or developmental change? *Development and Psychopathology*, 25, 365–76. <https://doi.org/10.1017/S0954579412001113>
- Cornish K., Cole V., Longhi E., Karmiloff-Smith A., & Scerif G. (2012) Does attention constrain developmental trajectories in fragile x syndrome? A 3-year prospective longitudinal study.

American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, 117, 103–20.
<https://doi.org/10.1352/1944-7558-117.2.103>

Cornish K. M., Scerif G., & Karmiloff-Smith A. (2007). Tracing syndrome-specific trajectories of attention across the lifespan. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 43, 672–85. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70497-0](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70497-0)

Cornish, K., Sudhalter, V., & Turk, J. (2004). Attention and language in Fragile X. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10, 11-16.
<https://doi.org/10.1002/mrdd.20003>

Cornish K. M., Turk J., Wilding J., Sudhalter V., Kooy, F., Munir F., & Hagerman, R.. (2004) Deconstructing the attention deficit in Fragile X syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1042–53. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.t01-1-00297.x>

Creswell, C., & Skuse, D., (1999). Autism in association with Turner syndrome: Genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders. *Neurocase*, 5, 511-518.
<https://doi.org/10.1080/13554799908402746>

Deb, S. (1998). Self injurious behaviour as part of genetic syndromes. *British Journal of Psychiatry*, 172, 385-388. <https://doi.org/10.1192/bjp.172.5.385>

Demark, J.L. (2002). The relationship between autism and Fragile X syndrome : A review of the research. *Journal of Developmental Disabilities*, 9(2), 29-43. Retrieved from : <http://oadd.org/wp-content/uploads/2016/12/art2Demark.pdf>

Defrennes, C., De Clercq, M., Vallée, L., & Lemaître, M-P. (2018). Troubles en mathématiques : une origine multiple ? L'exemple des syndromes de Turner et de l'X Fragile. *Archives de Pédiatrie*, 25, 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.01.001>

Dennis E. L., & Thompson P. M. (2013) Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15, 359–84. Retrieved from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811107/>

- Disteche, C.M. (1999). Escapees on the X chromosome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 14180-14182. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.25.14180>
- Doherty, B.R., & Scerif, G. (2017). Genetic syndrome and developmental risk for autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders: Insights from Fragile X syndrome. *Child Development Perspectives*, 11, 161-166. <https://doi.org/10.1111/cdep.12227>
- Dunn, M. (2001). Importance of Rett syndrome in child neurology. *Brain and Development*, 23, S38-S43. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00335-7)
- 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. <https://doi.org/10.1097/00004583-198905000-00020>
- 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. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1610>
- European Fragile X Network.
<http://www.fragilex.eu/?fbclid=IwAR3IqenFnBeJqh7Cyx4C9eUj3LLqivhcTpdKtc45hmfYVQYHiHT2RcbmQx8>
- Fagan, J., & Detterman, D. (1992). The Fagan Test of Infant Intelligence: A technical summary. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 13, 173-193. [https://doi.org/10.1016/0193-3973\(92\)90028-G](https://doi.org/10.1016/0193-3973(92)90028-G)
- Fales, C.L., Knowlton, B.J., Holoyak, K.J., Geschwind, D.H., Swerdloff, R.S., & Gonzalo, I.G. (2003). Working memory and relational reasoning in Klinefelter syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 839-846. <https://doi.org/10.1017/S1355617703960036>

- Fillat, C., Bofill-De Ros, X., Santos, M., Martin, E., Andreu, N., Villanueva, E., ... & Altafaj, X. (2014). Identification de genes clave implicados en el síndrome de Down mediante terapia genética. *Revista Medica Internacional sobre el Síndrome de Down*, 18(2), 21-28. [https://doi.org/10.1016/S1138-2074\(14\)70049-1](https://doi.org/10.1016/S1138-2074(14)70049-1)
- Frère, E. (2018). Les capacités de compréhension des fausses croyances et des émotions chez des enfants autistes et des enfants avec un syndrome de l’X-fragile ayant des symptômes autistiques : étude qualitative exploratoire. Mémoire de Master en Logopédie (non publié). Université de Liège.
- Frolli, A., Piscopo, H., & Conson, M. (2015). Developmental changes in cognitive and behavioural functioning of adolescents with fragile-X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 59(7), 613-621. <https://doi.org/10.1111/jir.12165>
- Ganou, M., & Grouios, G. (2008). Cerebral laterality in Turner syndrome: a critical review of the literature. *Child Neuropsychology*, 14, 135-147. <https://doi.org/10.1080/09297040701346099>
- Gerard-Blanluet, M. (2003). Le syndrome de l’X-Fragile, pourquoi le rechercher, quand faut-il y penser ? *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 6(3), 59-65.
- Geschwind, D.H., & Dykens, E. (2004). Neurobehavioral and psychosocial issues in Klinefelter syndrome. *Learning Disabilities Research Practices*, 19, 166-173. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5826.2004.00100.x>
- Geschwind, D.H., Boone, K.B., Miller, B.L., & Swerdloff, R.S. (2000). Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(2), 107-116. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(2000\)6:2%3C107::AID-MRDD4%3E3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:2%3C107::AID-MRDD4%3E3.0.CO;2-2)
- Geschwind, D.H., Gregg, J., Boone, K., Karim, J., Pawlikowska-Haddal, A., Rao, J., ... & Nelson, S. (1998). Klinefelter’s syndrome as a model of anomalous cerebral laterality: testing gene dosage in the X chromosome pseudoautosomal region using a DNA microarray. *Developmental Genetics*, 23, 215-229. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6408\(1998\)23:3%3C215::AID-DVG7%3E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6408(1998)23:3%3C215::AID-DVG7%3E3.0.CO;2-X)

- Good, C.D., Lawrence, K., Thomas, N.S., Price, C., Ashburner, J., Friston, K., ..., & Skuse, H. (2003). Dosage-sensitive X-linked locus influences the development of amygdala and orbitofrontal cortex, and fear recognition in humans. *Brain*, *126*, 2431–46. <https://doi.org/10.1093/brain/awg242>
- Gould, H.N., Bakalov, V.K., Tankersley, C., & Bondy, C.A. (2013). High levels of education and employment among women with Turner syndrome. *Journal of Women Health*, *22*, 230-235. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3931>
- Green, T., Sherstha, S., Chromik, L., Rutledge, K., Pennington, B., Hong, D., & Reiss, A. (2015). Elucidating X chromosome influences on attention deficit hyperactivity disorder and executive function. *Journal of Psychiatric Research*, *68*, 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.06.021>
- Güngör, N., Böke, B., Belgin, E., & Tuncbilek, E. (2000). High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. *Syndrome Journal of Pediatrics*, *159*, 740-744. <https://doi.org/10.1007/pl00008338>
- Haebing, E., Sterling, A., & Hoover, J. (2016). Examining the language phenotype in children with typical development, specific language impairment and FragileX syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *59*, 1046-1058. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-L-15-0185
- Hagerman, P.J. (2008). The fragile X prevalence paradox. *Journal of Medical Genetics*, *45*(8), 498-499.
- 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., Altshul-Stark, D., & McBogg, P. (1987). Recurrent otitis media in boys with the fragile X syndrome. *American Journal of Disability in Children*, *141*, 283-331. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1987.04460020074031>

- Hahn, L.J., Brady, N.C., MacCary, L., Rague, L., & Roberts, J.E. (2017). Early social communication in infants with fragile X syndrome and infant sibling of children with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities, 71*, 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.10.004>
- Hall, H., Hun, T., & Hassold, T. (2006). Meiosis and sex chromosome aneuploidy : how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Current Opinion in Genetic Development, 16*, 323-329. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.04.011>
- Hayakawa, Y., Nakajima, T., & Takagi, M. (2002). Human cerebellard activation in relation to saccadic eye movements : a functional magnetic resonance imaging study. *Ophthalmologia, 216*, 399-405. <https://doi.org/10.1159/000067551>
- Hayashi, M., Rao, B., Seo, J., Choi, H., Dolan, B., Choi, S., ... & Tonegawa, S. (2007). Inhibition of p21-activated kinase rescues symptoms of fragile X syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104*, 11489-11494. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705003104>
- Heard, Z., & Disteché, C.M. (2006). Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome. *Genes Development, 20*, 1848-1867. <https://doi.org/10.1101/gad.1422906>
- Hong, D.S., & Reiss, A.L. (2014). Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurology, 13*, 306-318. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70302-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70302-8)
- Hong, D.S., Kent, J.S., & Kesler, S. (2009). Cognitive profile of Turner syndrome. *Developmental Disability Researches Review, 15*(4), 270-278. <https://doi.org/10.1002/ddrr.79>
- 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. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1369>
- INSERM (2016). *Déficiences intellectuelles*. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences.

International Rett Syndrome Association

(https://www.aucd.org/docs/ddrc/resources/rett_syndrome_percy2007.pdf)

Iti, E., Gaw Gonzalo, I.T., Boone, K.B., Geshwind, D., Berman, N., Pawlikowska-Haddal, A., ..., & Swerdloff, R. (2003). Functional neuroimaging provides evidence of anomalous cerebral laterality in adults with Klinefelter's syndrome. *Ann. Neurol.*, *54*, 669-673.

<https://doi.org/10.1002/ana.10735>

Jones, K.L. (1988). XO syndrome (Turner syndrome). In K.L. Jones (Ed.), *Smith's recognizable patterns of human malformation* (pp.74-79). Philadelphia: Saunders.

Kau, 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.

[https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2000\)105%3C0286:EBSOPP%3E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2000)105%3C0286:EBSOPP%3E2.0.CO;2)

Kerr, A.M., Archer, H.L., Evans, J.C., & Gibbon, F. (2006). People with mutation positive Rett disorder who converse. *Journal of Intellectual Disability Research*, *50*, 386-394.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00786.x>

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.

[https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(87\)80070-0](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(87)80070-0)

Kesler, S. R., Menon, V., & Reiss, A. L. (2005). Neurofunctional differences associated with arithmetic processing in Turner syndrome. *Cerebral Cortex*, *16*, 849-856.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj028>

Kirk, J. W., Mazzocco, M. M. M., & Kover, S. T. (2005). Assessing executive dysfunction in girls with fragile X or Turner syndrome using the Contingency Naming Test (CNT). *Developmental Neuropsychology*, *28*, 755-777.

https://doi.org/10.1207/s15326942dn2803_2

Kleczkowska, A., Fryns, J.PJ., & Van den Bergh, H. (1988). X chromosome polysomie in male. The Leuven experience 1966-1987. *Human Genetics*, *80*, 16-22. Retrieved from :

<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00451449>

- 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. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914619/>
- 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. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2000.6440295.x>
- Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Warsofsky, I., White, C., Dyer-Friedman, J., ... & 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. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1040>
- Larsson, H., Lichtenstein, P., & Larsson, J.O. (2006). Genetic contributions to the development of ADHD subtypes from childhood to adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*, 973–81. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000222787.57100.d8>
- Lawrence, K., Campbell, R., Swettenham, J., Terstegge, J, Akers, R., Coleman, M., & Skuse, D. (2003). Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing. *Neuropsychologia*, *41*, 894–905. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00002-2)
- Linden, M., & Bender, B. (2002). Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetic*, *110*, 11-18. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10394>
- Lentini, E., Kasahara, M., Arver, S., & Savic, I. (2013). Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. *Cerebral Cortex*, *23*, 2322-2336. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs222>

- Lepage, J.F., Mazaika, P.K., Hong, D.S., Raman, M., & Reiss, A.L. (2013). Cortical brain morphology in young, estrogen-naive, and adolescent, estrogen-treated girls with turner syndrome. *Cerebral Cortex*, 23, 2159–68. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs195>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1986.tb01306.x>
- Marschik, P.B., Pini, G., Bartl-Pokorny, K.D., Duckworth, M., Gugatschka, M., Vollmann, R., Zapella, M., & Einspieler, C. (2012). Early speech-language development in females with Rett syndrome focusing on the preserved speech variant. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54, 451-456. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04123.x>
- Martin, G. E., Losh, M., Estigarribia, B., Sideris, J., & Roberts, J. E. (2013). Longitudinal profiles of expressive vocabulary, syntax and pragmatic language in boys with fragile X syndrome or Down syndrome. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 48, 432–443. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12019>
- Marzelli, M.J., Hoeft, F., Hong, D.S., & Reiss A.L. (2011) Neuroanatomical spatial patterns in Turner syndrome. *Neuroimage*, 55, 439–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.054>
- Mauger, C., Lancelot, C., Roy, A., Coutant, R., Cantisano, N., & Le Gall, D. (2018). Executive functions in children and adolescents with Turner syndrome : A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychological Review*, 28, 188-215. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9372-x>
- Mazzocco, M. (2000). Advances in research on the fragile X syndrome. *Mental Retardation on Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 96-106. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(2000\)6:2%3C96::AID-MRDD3%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:2%3C96::AID-MRDD3%3E3.0.CO;2-H)
- Mazzocco, M.M.M., & Hanich, L.B. (2010). Math achievement, numerical processing, and executive functions in girls with Turner syndrome: Do girls with Turner syndrome have math learning disabilities ? *Learning and Individual Differences*, 20, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2009.10.011>

- Mazzocco, M. M. M., & McCloskey, M. (2005). Math performance in girls with Turner or fragile X syndrome. In J. Campbell (Ed.), *Handbook of mathematical cognition* (pp. 269–297). New York: Psychology Press.
- 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. <https://doi.org/10.1097/00004703-199712000-00004>
- Modi, D., Sane, S., Bhartiya, D. (2009). Over-expression of Müllerian inhibiting substance mRNA in the Turner syndrome ovary. *Sex Development, 3*(5), 245-252. <https://doi.org/10.1159/000261659>
- Morris, J.K., Alberman, E., Scott, C., & Jacobs, P. (2008). Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *European Journal of Human Genetics, 16*, 163-170. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201956>
- 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.1.121>
- Munir, F., Cornish, K., & Wilding, J. (2000). Nature of the working memory deficit in fragile-X syndrome. *Brain and Cognition, 44*, 387-401. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1200>
- National Library of Medicine (US). Genetic Home reference. Bethesda (MD): The Library. Illustration X-linked dominant inheritance. (cited 2018 Aug 21). Available from <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/illustrations/therapyvector>.
- Neul, J.L., Kaufmann, W.E., Glaze, D.G., Christodoulou, J., Clarke, A., Bahi-Buisson, N., ..., & Percy, A. (2010). Rett syndrome revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology, 68*, 944-950. <https://doi.org/10.1002/ana.22124>
- Newbury, D., Simpson, N., Thompson, P., & Bishop, D. (2018). Variation in neurodevelopmental outcomes in children with sex chromosome trisomies: protocol for a test of the double hit

hypothesis. *Welcome Open research*, Jul 2018, 3:85. [https://doi:10.12688/welcomeopenres.14677.1](https://doi.org/10.12688/welcomeopenres.14677.1)

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.

Niu, M., Han, Y., & Dy, A.B. (2017). Autism in Fragile X syndrome. *Journal of Child Neurology*, 32(10), 903-909. <https://doi.org/10.1177/0883073817712875>

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.

Online Medelian Inheritance in Man – OMIM (août, 2018). <https://omim.org/>.

Olsson, B., & Rett, A. (1987). Autism and Rett syndrome: Behavioural investigations and differential diagnosis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 29, 429-441. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1987.tb02503.x>

Penington, B., Bender, B., Puck, M., Salbenblatt, J., & Robison, A. (1982). Learning disabilities in children with sex chromosome anomalies. *Child Development*, 53, 1182-1192. [https://doi:10.2307/1129006](https://doi.org/10.2307/1129006)

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. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1007/BF02206877>

Pulsifer, M. (1996). The neuropsychology of mental retardation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 159-176. <https://doi.org/10.1017/S1355617700001016>

Ramocki, M., & Zoghbi, H (2008). Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes. *Nature*, 455, 912-918. <https://doi.org/10.1038/nature07457>

Reddy, K.S. (2005). Cytogenetic abnormalities and Fragile-X syndrome in autism spectrum disorder. *Medical Genetics*, 6, 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-6-3>

- 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. <https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1763>
- 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. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2001\)106%3C0216:RAECDO%3E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2001)106%3C0216:RAECDO%3E2.0.CO;2)
- Roberts, J.E., Martin, G.E., Moskowitz, L., Harris A.A., Foreman, J. & Nelson. L (2007). Discourse skills of boys with fragile X syndrome in comparison to boys with Down syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *50*, 475–492. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2007/033\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2007/033))
- Roberts, J. E., Hennon, E. A., Price, J. R., Dear, E., Anderson, K., & Vandergrift, N. A. (2007). Expressive language during conversational speech in boys with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, *112*, 1–17. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2007\)112\[1:ELDCSI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2007)112[1:ELDCSI]2.0.CO;2)
- 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. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980901\)79:2%3C140::AID-AJMG10%3E3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980901)79:2%3C140::AID-AJMG10%3E3.0.CO;2-J)
- Rondal, J.A. (2018). *Le mythe de l'innéité du langage*. Bruxelles: Mardaga.
- Rondal, J.A. (2011). *L'apprentissage implicite du langage*. Wavre, Belgique : Mardaga.
- Rondal, J.A., & Comblain, A. (2009). Approche neuropsychologique des syndromes génétiques liés aux chromosomes X et Y. In M. Poncelet, S. Majerus et M. Van Der Linden (Eds), *Traité de neuropsychologie de l'enfant*, pp. 491-524. Marseille : Solal.
- Rosenberg-Lee, M., Chang, T.T., Young, C., Wu, S., & Menon, V. (2011). Functional dissociations between four basic arithmetic operation in the human posterior parietal cortex: A cytoarchitectonic

mapping study, *Neuropsychologia*, 49(9), 2592-2608.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.035>

Ross, J.L., Roeltgen, D.P., Kushner, H., G., Kushner, H., Zinn, A., Reiss, A., ..., & Tartaglia, N. (2012). Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome? *Pediatrics*, 129, 769-778. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0719>

Ross, J.L., Roeltgen, D.P., Stefanatos, G., Benecke, R., Zeger, M., Kushner, H., ..., & Zinn, A.. (2008). Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 14A, 708-719. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32232>

Ross, J., Roeltgen, D., Feuillan, P., Kushner, H., & Cutler, G. (2000). Use of estrogen in young girls with Turner syndrome. *Neurology*, 54, 164-170. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.1.164>

Ross, M.T., Grafham, D.V., Coffey, A.J., Scherer, S., McLay, K., Munzy, D., ..., & Bentley, D. (2005). The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*, 434, 325-337. <https://doi.org/10.1038/nature03440>

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. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320580115>

Ross, J.L. Zeger, M.P., Kushner, H., Zinn, A.R., & Roeltgen, D.P. (2009). An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Developmental Disability Research Review*, 15, 309-317. <https://doi.org/10.1002/ddrr.85>

Rovet, J. F. (1993). The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, 26, 333–341. <https://doi.org/10.1177%2F002221949302600506>

Rovet, J. F., Szekely, C., & Hockenberry, M. N. (1994). Specific arithmetic calculation deficits in children with Turner syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 820–839. <https://doi.org/10.1080/01688639408402696>

- 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. Retrieved from : <https://pediatrics.aappublications.org/content/84/4/678>
- Sansom, D., Krishnan, V., & Corbett, J. (1993). Emotional and behavioural aspects of Rett syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *35*, 340-345. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1993.tb11646.x>
- 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.
- Sepa, N. (2000, 29 avril). Bubble babies thrive on gene therapy. *Science News Online* (repris de www.scienceonline.org).
- Segawa, M. (2001). Pathophysiology of Rett syndrome from the standpoint of clinical characteristics. *Brain and Development*, *23*, S94-S98. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00352-7](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00352-7)
- Shahin, Z., Kim, M., Cornish, B., & A. Chaudhuria (2009). Whole-brain expression analysis of FMRP in adult monkey and its relationship to cognitive deficits in Fragile X syndrome. *Brain Research*, *1264*, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.059>
- Shaheen, A.A., El-Dessouky, H.M., Meguidb, N.A., Abdel Azizb, R.S., Fahim, C., & Samir, A. (2012). Relation between language profile and brain morphology in Fragile X syndrome. *Medical Journal of Cairo University*, *80*(1), 111-119. Retrieved from : <http://medicaljournalofcairouniversity.net/home2/images/pdf/2012/march/16.pdf>
- Shprintzen, R. (1997). *Genetics syndrome and communication disorders*. San Diego, CA: Singular.
- Sigafoos, J., Kagohara, D., van der Meer, L., et al. (2011). Communication assessment for individuals with Rett syndrome: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorder*, *5*, 692-700. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.10.006>
- Skuse, D. (2005). X-linked genes and mental functioning. *Human Molecular Genetics*, *14* (1), 27-32. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi112>

- Skuse, D., Printzlau, F., & Wolstencroft, J. (2018). Sex chromosome aneuploidies. In D.H Geswind, H.L. Paulson and C. Klein (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 147 (3rd series) Neurogenetics, Part I*, pp.355-376. Elsevier.
- Smyth, C.M., & Bremner, W.J. (1998). Klinefelter syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1309–14. [https://doi: doi:10.1001/archinte.158.12.1309](https://doi.org/10.1001/archinte.158.12.1309)
- Stanhope, R., Massarano, A., & Brook, C.G.D. (1993). Natural history of ovarian demise in Turner syndrome. In I. Hibi and K. Takano (Eds.), *Basic clinical approach to Turner syndrome*, pp. 93-100. Elsevier. Amsterdam.
- Sterling, A.M., & Warren S.F (2008). Communication and language development in infants and toddlers with Down syndrome and fragile X syndrome. In J. Roberts, C. Chapman, & S. Warren (Eds.), *Speech and language development and intervention in Down syndrome and fragile X syndrome*, pp. 53–76. Baltimore: Brookes..
- 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. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320380270>
- Swingland, J.T., Durrenberger, P.F., Reynolds, R., Dexter, D.T., Pombo, A., Deprez, M., ... & Turkheimer, F.E. (2012). Mean expression of the X-chromosome is associated with neural density. *Front. Neurosciences*, 6, 161. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00161>
- Tamm, L., Menon, V., & Reiss, A. L. (2003). Abnormal prefrontal cortex function during response inhibition in Turner syndrome: Functional magnetic resonance imaging evidence. *Biological Psychiatry*, 53, 107–111. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01488-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01488-9)
- Taylor, H. G., Albo, V. C., Phebus, C. K., Sachs, B. R., & Bierl, P. (1987). Postirradiation Treatment Outcomes for Children with Acute Lymphocytic Leukemia: Clarification of Risks. *Journal of Pediatric Psychology*, 12(3), 395–411. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/12.3.395>

- Tartaglia, N., Ayari, N., Howall, S., D'Espagnier, C., & Zeitler, P. (2011). 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes : not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica*, *100*, 851-860. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02235.x>
- Teller, D. (1990). *Teller Acuity Card Handbook*. Washington, DF: University of Washington.
- Temple, C. M. (2002). Oral fluency and narrative production in children with Turner's syndrome. *Neuropsychologia*, *40*, 1419–1427. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00201-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00201-9)
- Temple, C. M., & Marriott, A. J. (1998). Arithmetical ability and disability in Turner's syndrome: A cognitive neuropsychological analysis. *Developmental Neuropsychology*, *14*, 47–67. <https://doi.org/10.1080/87565649809540700>
- Turner, G., Webb, T., Wake, S., & Robinson, H. (1996). Prevalence of the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *64*, 196-197. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960712\)64:1%3C196::AID-AJMG35%3E3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960712)64:1%3C196::AID-AJMG35%3E3.0.CO;2-G)
- Turriff, A., Levy, H.P., & Biesecker, B. (2011). Prevalence and psychosocial correlates of depressive symptoms among adolescents and adults with Klinefelter syndrome. *Genetics in Medicine*, *13*, 966-972. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182227576>
- Uchino, J., Suzuki, M., Hoshino, K., Nomura, Y., & Segawa, M. (2001). Development of language in Rett syndrome. *Brain and Development*, *23*, S233-S235. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00367-9](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00367-9)
- Ullman, M. (2004). Contributions of memory circuits to language: The declarative-procedural model. *Cognition*, *92*, 231-270. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.008>
- Van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H., Vink, M., Sommer, I., & Kahn, R.S. (2008). Effects of an extra X chromosome on language lateralization: an fMRI study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophrenia Research*, *101*, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.02.001>
- Van Rijn, S., Stockmann, L., Borghgraef, M., Bruining, H., Van Ravenswaaij-Arts, C., Govarets, L, ..., & Swaab, H. (2013). The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome (Klinefelter syndrome and trisomy X): a comparison with autism spectrum disorder.

Journal of Autism and Developmental Disorders, publish online July4.

<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1860-5>

Vawter, M.P., Harvey, P.D., & DeLisi, L.E. (2007). Dysregulation of X-linked gene expression in Klinefelter's syndrome and association with verbal cognition. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *114B*, 728-734.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30454>

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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1996.tb15083.x>

Vernes, S., Newbury, D., Abrahams, B., Winchester, L., Nicod, J., Groszer, M., ..., & Fisher, S. (2008). A functional genetic link between distinct developmental language disorders.

New England Journal of Medicine, *359*, 2337-2345. <https://doi:10.1056/NEJMoa0802828>

Willems, R.M., & Hagoort, P. (2007). Neural evidence for the interplay between language, gesture, and action: a review. *Brain Language*, *101*, 278-289. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2007.03.004>

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.

<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.37.4.250>

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. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00378-3](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00378-3)

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. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10005>
- Zechner, U., Wilda, M., Kehrer-Sawatzki, H., Vogel, W., Fundele, R., & Hameister, H. (2001). A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends in Genetics*, *17*, 697-701. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(01\)02446-5](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02446-5)
- Zhao, C., & Gong, G. (2017). Mapping the effect of the X chromosome on the human brain: neuroimaging evidence from Turner chromosome. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, *80*, 263-275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.023>

Crédit pictogrammes publicdomainvector.org

