

Le syndrome X fragile

- Le syndrome X fragile. Conférence internationale E. FOMBONNE
- Le syndrome du retard mental avec X fragile :
le gène FMR1 et ses mutations J.-L. MANDEL
- Le syndrome de l'X fragile : du diagnostic à la prise en charge R.J. HAGERMAN
- Études épidémiologiques du syndrome de l'X fragile E. FOMBONNE
- La recherche en neurogénétique comportementale : une méthode
pour analyser les liens entre gène, cerveau et comportement A.L. REISS
- Syndrome de l'X fragile. Symptômes précoces G. PONSOT
- Évaluation et rééducation des troubles de la communication
chez les enfants porteurs du syndrome de l'X fragile
C.-L. GÉRARD, E. GUILLOTE, F. SERVEL, M. BARBEAU
- Le syndrome de l'X fragile. Education spécialisée : le contexte français B. ROGÉ
- Traitements et services pour les personnes
avec le syndrome de l'X fragile et leurs familles J. TURK
- Être parents d'un enfant X fragile C. ROGERS

Fiche technique, Comptes-rendus, Agenda



ABONNEMENT 1998

Tarifs applicables à partir d'octobre 1997, valables jusqu'au 30 septembre 1998

TARIFS 1998	FRANCE DOM	CEE-TOM	TOUS AUTRES PAYS (*)	MODALITÉS DE RÈGLEMENT
ÉTABLISSEMENTS ASSOCIATIONS Personnes Morales	710 F	860 F	1220 F	Pour les établissements et personnes morales : <input type="checkbox"/> Règlement comptant ci-joint <input type="checkbox"/> Commande par bon administratif ci-joint
MÉDECINS-PSYCHOLOGUES ENSEIGNANTS-ORTHOPHONISTES(*) Commandes individuelles	495 F		610 F	
ÉTUDIANTS (***) INFIRMIERS (***)	340 F		495 F	Pour les individuels : Joignez votre chèque à l'ordre de : « ANAE » Pour recevoir en justificatif de votre règlement une facture « PAYÉE » dégageant la TVA : Cochez → <input type="checkbox"/>

(*) Tarifs « AVION » tous suppléments inclus. Joindre : (**) pour les médecins une ordonnance, ou apposez le cachet professionnel, (***) pour les étudiants et infirmiers joindre la photocopie d'un justificatif.
 COMMANDE d'un ABONNEMENT D'UN AN à la revue ANAE

POSTEZ A :
A.N.A.E.
 PDG COMMUNICATION
 Services Abonnements
 30, rue d'Armaillé
 75017 Paris

M. Mme Mlle _____
 Établissement/Service _____
 Adresse _____
 Code postal _____ Ville _____

NUMÉROS SPÉCIAUX OU THÉMATIQUES

- Autisme et communication - Congrès de Limoges 1994
- Autisme, neuropsychologie et apprentissage - O. Ramos (c)
- Apprentissage du calcul et dyscalculie - A. Van Hout (c)
- La sensorialité et la perception chez le nouveau-né - A. Picard (c)
- Informatique et orthophonie - A. Dumont (c)
- Neuropsychologie et épilepsie de l'enfant - O. Dulac (c), I. Jambaqué (c)
- L'hyperactivité de l'enfant et déficits associés ? - C. Billard (c), P. Messerschmitt (c)
- Troubles sévères du langage chez l'enfant - B. Echenne (c)
- Lire, écrire, compter : perspectives neuropsychologiques
- Le syndrome X fragile
- Textes fondamentaux en autisme

Prix unique : France et CEE : 195 F - Autres pays : 250 F
 Port et manutention 1 ou 2 numéros : + 15 FF - 3 numéros et plus : 25 FF

Payez facilement vos achats de l'étranger



Facilité réservée aux abonnés étrangers.
 Un justificatif est automatiquement expédié.

Je règle F (*) à A.N.A.E. - PDG COMMUNICATION
 sur ma carte bleue / Visa / Master Card, numéro :

_____ qui expire en fin

date : 19...

Signature :

La date d'expiration ne doit pas intervenir dans les trois prochains mois.

(*) Compléter selon les tarifs et montants indiqués ci-dessus

ÉDITEUR



PDG COMMUNICATION
 30, rue d'Armaillé
 75017 PARIS
 Tél. : 33 01.40.55.05.95

Président,
 directeur de la publication :
 Patrick de GAVRE
 Fax : 33 01 45 74 65 67
 Publicité : Liliane LEPERT
 Fax : 33 01 40 55 90 70

TARIFS 1998

Abonnement annuel (5 numéros)

- Établissements-Associations :
 France-DOM 710 F
 CEE-TOM 860 F
 Autres pays⁽¹⁾ 1 220 F
- Médecins et soignants⁽²⁾ :
 France-DOM-TOM-CEE⁽²⁾⁽³⁾ 495 F
 Autres pays⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ 610 F
- Étudiants⁽³⁾ :
 France-DOM-TOM-CEE⁽²⁾⁽³⁾ 360 F
 Autres pays⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ 610 F

(1) Expédition « AVION » : suppléments inclus.
 (2) Payant eux-mêmes leur abonnement.
 (3) Joindre un justificatif.

Modalités - Le paiement à facturation est accepté pour les établissements et associations. Dans tous les autres cas, joindre le règlement à la commande. Commande et chèque à rédiger à l'ordre de : « ANAE » (à l'exclusion de toute autre mention).
 Les règlements par sont acceptés pour l'étranger. Voir nos bulletins d'abonnements à l'intérieur de la publication.

Changement d'adresse - Pour tous les abonnés, joindre la dernière étiquette d'expédition, ou indiquer les références exactes de l'abonnement, avec votre nouvelle adresse et envoyer à : « ANAE ».

Adressez vos envois à : ANAE
 30, rue d'Armaillé - 75017 PARIS
 Tél. : 33 01 40 55 05 95
 Fax : 33 01 45 74 65 67

Ventes des numéros déjà parus

Prix unique de l'exemplaire (port inclus) numéros normaux 225 F
 (Métropole uniquement - étranger nous consulter)

Pour toute commande, joindre votre règlement à l'ordre de : « ANAE ».

Librairies - Réassort

Chez l'éditeur - Fax : 33 01 45 74 65 67
 N° d'inscription à la commission des publications et agences de presse : n° 71 554. Tirage : 2 600 ex. Composition : PPC, 36, av. des Ternes - 75017 Paris. Imprimerie : Soullisse et Cassegrain (Niort)

ANAE est analysée par :
 - l'INIST-CNRS, référencée dans la base de données PASCAL. Accès minitel : 01 36 29 36 01.
 - EXCEPTA MEDICA, base de données EMBASE.

Éditorial

Eric FOMBONNE*

Le syndrome X fragile Conférence internationale*

Le 22 mars 1997 une conférence internationale sur le syndrome de l'X fragile a réuni quelques-uns des spécialistes français et étrangers travaillant sur cette anomalie génétique qui est la cause la plus répandue de retard mental héréditaire dans nos populations et la deuxième cause, après la trisomie 21, de retard mental. C'est dire que les dimensions médicales, psychologiques, éducatives, financières aussi, et tout simplement humaines de la question abordée sont considérables. Alors qu'il était pratiquement inconnu il y a vingt ans, les progrès de la recherche médicale, et singulièrement ceux de la génétique moléculaire, ont conduit à la découverte du gène FMR1 par plusieurs laboratoires au début des années 90, au sein desquels celui du Pr Mandel qui retrace, dans sa contribution à ce numéro, les principales étapes de cette découverte fondamentale.

Tandis que la compréhension des mécanismes génétiques du syndrome de l'X fragile progressait, de nombreux travaux ont commencé à être consacrés au développement des enfants porteurs de l'anomalie génétique, décrivant les phénotypes variés qui y sont associés dans chaque sexe en fonction du statut génétique (prémutation ou mutation complète) des sujets, établissant des correspondances entre les aspects cliniques et le développement du cerveau étudié au moyen des techniques d'imagerie modernes, décrivant les profils psychométriques spécifiques associés au syndrome et documentant les obstacles aux apprentissages que seules des mesures éducatives vigoureuses, précoces et individualisées, permettent de contourner efficacement, et, enfin, démontrant l'efficacité du recours aux actions rééducatives, aux interventions thérapeutiques comportementales et aux médicaments pour combler certains retards de développement ou modifier des symptômes associés interférant avec l'adaptation générale de l'enfant. Loin d'être confinés à une sphère médicale ou psychopédagogique étroite, les problèmes soulevés par le syndrome de l'X fragile retentissent à l'évidence sur le contexte plus général, familial et social, dans lequel les enfants porteurs de cette

* University Reader at the Institute of Psychiatry, chercheur INSERM, Londres, 15 décembre 1997.

RÉDACTION

Fondateurs

B. Dreyfus-Madelin et C.J. Madelin

Directeur de la publication

P. de Gavre

Comité scientifique

C. Barthélémy (France) - M. Basquin (France) - C. Chevrier-Müller (France) - M. Dugas (France) - O. Dulac (France) - B. Échenne (France) - P. Évrard (France) - F. Gaillard (Suisse) - P. Lacert (France) - M. Lassonde (Québec) - Y. Lebrun (Belgique) - G.B. Mesibov (États-Unis) - M.-C. Mouren-Simeoni (France) - J. Narbona Garcia (Espagne) - G. Ponsot (France) - J.A. Rondal (Belgique) - R. de Villard (France) - P. Zesiger (Suisse).

Comité de rédaction

Rédacteurs en chef

C.J. Madelin et P. Messerschmitt

- C.J. Madelin

15, rue Lauriston, 75116 Paris

Tél. : 33 (1) 45 00 53 01

Fax : 01 45 00 12 37

- P. Messerschmitt

Hôpital Trousseau

Unité de Psychopathologie de l'enfant

26, av. du Dr-Arnold-Netter

75571 Paris Cedex 12

Tél. : + 33 1 44 73 64 10

Fax : + 33 1 44 73 60 61

Rédacteurs-associés

J.-L. Adrien - Ch.-L. Gérard - I. Jambaqué - A. Picard - O. Ramos - B. Rogé

Rédacteurs - J.-L. Adrien (Tours) - M. Ballanger (Châteauroux) - M. Barbeau (Paris) - C. Billard (Tours) - M.-P. Bouvard (Bordeaux) - A. Dumont (Paris) - A. Comblain (Belgique) - J. Éverett (Québec) - Ch.-L. Gérard (Paris) - I. Jambaqué (Paris) - M.-T. Le Normand (Paris) - I. Martins (Portugal) - P. Messerschmitt (Paris) - A. Picard (Garches) - O. Ramos (Villejuif) - B. Rogé (Toulouse) - S. Stonehouse (Poitiers) - H. Szliwowski (Belgique) - J. Thomas (Paris) - A. Van Hout (Belgique) - G. Willems (Belgique).

Coordination de la rédaction

C. de Gavre et S. Stonehouse

Rubriques • **Pathologies** - *Épilepsie* : I. Jambaqué, O. Dulac - *Autisme* : O. Ramos - *Aphasies acquises* : A. Van Hout - *Dysphasies* : C. Billard - *Dyslexies* - *Troubles de l'attention* : J. Thomas, M. Plaza - *Dyscalculies* : A. Van Hout • **Diagnostic précoce des troubles d'apprentissage** : G. Willems • **Dépistage des lésions cérébrales et prévention précoce** : A. Picard • **Développement normal et pathologique** : B. Rogé • **Techniques d'évaluation** : C. Chevrier-Müller / Ch.-L. Gérard • **Technologies, prothèses et programme de rééducation** : A. Dumont • **Traitements** : Ch.-L. Gérard • **Expertise et neuropsychologie** : M. Barbeau • **Neuropsychologie et psychiatrie** : P. Messerschmitt • **Histoire de la neuropsychologie** : M.-T. Le Normand • **Linguistique** : Y. Lebrun / S. Stonehouse • **Santé publique** : M. Ballanger • **Associations** : C.J. Madelin.

anomalie se développent. L'importance de promouvoir des systèmes adéquats de soutien aux enfants atteints de ce syndrome et à leurs familles n'est plus à démontrer, mais beaucoup reste à faire encore dans ce domaine.

L'identification du syndrome dans une famille a, on l'imagine bien, des répercussions immédiates pour l'ensemble du groupe familial, que les médecins généticiens faisant du conseil génétique connaissent bien. Mais une fois cette onde de choc passée, les difficultés pratiques de la vie de tous les jours s'accumulent dans des familles bien souvent débordées par plusieurs enfants porteurs de cette même anomalie génétique. En outre, la question de l'avenir, des transitions de l'enfance à l'adolescence, puis de l'adolescence à l'âge adulte constituent une toile de fond à l'anxiété parentale que l'ensemble des professionnels concernés par le handicap de l'enfant et de l'adulte se devrait d'essayer de réduire. Ici, la nécessité d'une action authentiquement transdisciplinaire et d'un esprit de partenariat entre professionnels de la santé et de l'éducation, administrateurs et usagers doit être soulignée avec force. C'est exactement dans cet esprit que l'Association Mosaïques a organisé la conférence du 22 mars 1997. Quatre cents personnes, venant d'horizons très divers, y ont assisté ; c'est beaucoup, mais c'est encore trop peu.

Comme l'ont souligné la plupart des orateurs et les débats avec la salle, une carence notoire d'information est à l'origine de l'ignorance persistante de certains professionnels de terrain sur le syndrome de l'X fragile. La publication, dans un numéro spécial d'A.N.A.E., des communications faites lors de la conférence du 22 mars devrait contribuer à combler le déficit en information, en fournissant un média aisé à diffuser, à jour des connaissances scientifiques, et qui devrait servir d'ambassadeur aux familles concernées par l'X fragile dans les nombreuses démarches qu'elles doivent effectuer ici et là. Il est remarquable que, comme ce fut le cas pour l'autisme il y a quelques années, les initiatives majeures pour la diffusion et la modernisation des connaissances dans notre pays ont été prises par des associations de familles, lassées de l'inertie des « structures » existantes. Il n'échappera à personne que, dans ces « structures », il y a des individus qui ont pourtant un devoir moral et individuel de se tenir informés, comme le leur prescrit généralement le code déontologique de leur profession⁽¹⁾.

Ce numéro d'A.N.A.E. comporte des articles traitant de la génétique de l'X fragile, de l'épidémiologie, du développement neurologique, du diagnostic et des traitements disponibles, des troubles du langage, de l'éducation spécialisée et de la coordination nécessaire entre les différentes interventions thérapeutiques et éducatives. Il était aussi naturel de refléter le point de vue et l'expérience des familles. Avec le bénéfice de son expérience de mère et aussi du rôle actif qu'elle joue dans l'association américaine des familles, le témoignage de Cindi Rogers conclut donc ce numéro. Comme moi, le lecteur ne manquera pas d'être touché par sa puissante métaphore sur le voyage en Italie qui se termine... non pas mal, mais qui commence autrement que prévu, ailleurs, dans un pays qui mérite lui aussi d'être connu.

⁽¹⁾ A.N.A.E. vient de publier un hors-série : « Textes fondamentaux en autisme ». Nov. 1997. 1, 68 (prix public 230 F, chez l'éditeur).

ÉDITEUR



PDG COMMUNICATION
30, rue d'Armaillé
75017 PARIS
Tél. : 33 01.40.55.05.95

Président,
directeur de la publication :
Patrick de GAVRE
Fax : 33 01 45 74 65 67
Publicité : Liliane LEPERT
Fax : 33 01 40 55 90 70

TARIFS 1998

Abonnement annuel (5 numéros)

- Établissements-Associations :
 - France-DOM 710 F
 - CEE-TOM 860 F
 - Autres pays⁽¹⁾ 1 220 F
- Médecins et soignants⁽²⁾ :
 - France-DOM-TOM-CEE⁽²⁾⁽³⁾ . 495 F
 - Autres pays⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ 610 F
- Étudiants⁽³⁾ :
 - France-DOM-TOM-CEE⁽²⁾⁽³⁾ . 360 F
 - Autres pays⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ 610 F

(1) Expédition « AVION » : suppléments inclus.
(2) Payant eux-mêmes leur abonnement.
(3) Joindre un justificatif.

Modalités - Le paiement à facturation est accepté pour les établissements et associations. Dans tous les autres cas, joindre le règlement à la commande. Commande et chèque à rédiger à l'ordre de : « ANAE » (à l'exclusion de toute autre mention).

Les règlements par sont acceptés pour l'étranger. Voir nos bulletins d'abonnements à l'intérieur de la publication.

Changement d'adresse - Pour tous les abonnés, joindre la dernière étiquette d'expédition, ou indiquer les références exactes de l'abonnement, avec votre nouvelle adresse et envoyer à : « ANAE ».

Adressez vos envois à : ANAE
30, rue d'Armaillé - 75017 PARIS
Tél. : 33 01 40 55 05 95
Fax : 33 01 45 74 65 67

Ventes des numéros déjà parus

Prix unique de l'exemplaire (port inclus) numéros normaux 225 F
(Métropole uniquement - étranger nous consulter)

Pour toute commande, joindre votre règlement à l'ordre de : « ANAE ».

Librairies - Réassort

Chez l'éditeur - Fax : 33 01 45 74 65 67
N° d'inscription à la commission des publications et agences de presse : n° 71 554. Tirage : 2 600 ex. Composition : PPC, 36, av. des Ternes - 75017 Paris. Imprimerie : Soulisse et Cassegrain (Niort)

ANAE est analysée par :
- l'INIST-CNRS, référencée dans la base de données PASCAL. Accès minitel : 01 36 29 36 01.
- EXCEPTA MEDICA, base de données EMBASE.

SOMMAIRE

EDITORIAL

Le syndrome X fragile. Conférence internationale
Éric FOMBONNE 191

LE SYNDROME X FRAGILE

Le syndrome du retard mental avec X fragile : le gène FMR1 et ses mutations
J.-L. MANDEL 195

Le syndrome de l'X fragile : du diagnostic à la prise en charge
R.J. HAGERMAN 202

Études épidémiologiques du syndrome de l'X fragile
E. FOMBONNE 209

La recherche en neurogénétique comportementale : une méthode pour analyser les liens entre gène, cerveau et comportement
A.L. REISS 213

Syndrome de l'X fragile. Symptômes précoces
G. PONSOT 221

Évaluation et rééducation des troubles de la communication chez les enfants porteurs du syndrome de l'X fragile
C.-L. GÉRARD, E. GUILLOTE, F. SERVEL, M. BARBEAU 224

Le syndrome de l'X fragile. Éducation spécialisée : le contexte français
B. ROGÉ 227

Traitements et services pour les personnes avec le syndrome de l'X fragile et leurs familles
J. TURK 232

Être parents d'un enfant X fragile
C. ROGERS 239

Livres, Agenda, Formation 242

Instructions aux auteurs 190

RÉDACTION

Fondateurs

B. Dreyfus-Madelin et C.J. Madelin

Directeur de la publication

P. de Gavre

Comité scientifique

C. Barthélémy (France) - M. Basquin (France) - C. Chevrie-Müller (France) - M. Dugas (France) - O. Dulac (France) - B. Échenne (France) - P. Évrard (France) - F. Gaillard (Suisse) - P. Lacert (France) - M. Lassonde (Québec) - Y. Lebrun (Belgique) - G.B. Mesibov (États-Unis) - M.-C. Mouren-Simeoni (France) - J. Narbona Garcia (Espagne) - G. Ponsot (France) - J.A. Rondal (Belgique) - R. de Villard (France) - P. Zesiger (Suisse).

Comité de rédaction

Rédacteurs en chef

C.J. Madelin et P. Messerschmitt

- C.J. Madelin

15, rue Lauriston, 75116 Paris

Tél. : 33 (1) 45 00 53 01

Fax : 01 45 00 12 37

- P. Messerschmitt

Hôpital Trousseau

Unité de Psychopathologie de l'enfant

26, av. du Dr-Arnold-Netter

75571 Paris Cedex 12

Tél. : + 33 1 44 73 64 10

Fax : + 33 1 44 73 60 61

Rédacteurs-associés

J.-L. Adrien - Ch.-L. Gérard - I. Jambaqué -

A. Picard - O. Ramos - B. Rogé

Rédacteurs - J.-L. Adrien (Tours) -

M. Ballanger (Châteauroux) - M. Barbeau (Paris) -

C. Billard (Tours) - M.-P. Bouvard (Bordeaux) -

A. Dumont (Paris) - A. Comblain (Belgique) -

J. Éverett (Québec) - Ch.-L. Gérard (Paris) -

I. Jambaqué (Paris) - M.-T. Le Normand (Paris) -

I. Martins (Portugal) - P. Messerschmitt (Paris) -

A. Picard (Garches) - O. Ramos (Villejuif) -

B. Rogé (Toulouse) - S. Stonehouse (Poitiers) -

H. Szwiliowski (Belgique) - J. Thomas (Paris) -

A. Van Hout (Belgique) - G. Willems (Belgique).

Coordination de la rédaction

C. de Gavre et S. Stonehouse

Rubriques • *Pathologies* - *Épilepsie* :

I. Jambaqué, O. Dulac - *Autisme* :

O. Ramos - *Aphasies acquises* : A. Van

Hout - *Dysphasies* : C. Billard - *Dyslexies* -

Troubles de l'attention : J. Thomas, M. Plaza -

Dyscalculies : A. Van Hout • *Diagnostic précoce des troubles d'apprentissage* :

G. Willems • *Dépistage des lésions cérébrales et prévention précoce* :

A. Picard • *Développement normal et pathologique* :

B. Rogé • *Techniques d'évaluation* :

C. Chevrie-Müller / Ch.-L. Gérard • *Technologies, prothèses et programme de rééducation* :

A. Dumont • *Traitements* :

Ch.-L. Gérard • *Expertise et neuropsychologie* :

M. Barbeau • *Neuropsychologie et psychiatrie* :

P. Messerschmitt • *Histoire de la neuropsychologie* :

M.-T. Le Normand • *Linguistique* :

Y. Lebrun / S. Stonehouse • *Santé publique* :

M. Ballanger • *Associations* :

C.J. Madelin.

CONTENTS

EDITORIAL

The fragile X syndrome

Éric FOMBONNE 191

THE FRAGILE X SYNDROME

The fragile X mental retardation syndrome: the FMR1 gene and its mutations

J.-L. MANDEL 195

Fragile X syndrome. Meeting the challenges of diagnosis and care

R.J. HAGERMAN 202

Epidemiological studies of fragile X syndrome

E. FOMBONNE 209

Behavioural neurogenetics research: a method for analyzing linkages among gene, brain and behavior

A.L. REISS 213

Fragile X syndrome. Early recognition

G. PONSOT 221

Assessment and remediation of communication disorders in children with fragile X syndrome

C.-L. GÉRARD, E. GUILLOTE, F. SERVEL, M. BARBEAU 224

Fragile X syndrome. Special education: the french context

B. ROGÉ 227

Treatments and services for individuals with fragile X syndrome and their families

J. TURK 232

To be parents of an X fragile child

C. ROGERS 239

Book Forthcoming, Training

..... 242

Instructions to publication

..... 190

Le syndrome du retard mental avec X fragile : le gène FMR1 et ses mutations

J.-L. MANDEL

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (CNRS/INSERM/Université Louis-Pasteur) et Hôpital Universitaire de Strasbourg (HUS). IGBMC, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, CU de Strasbourg.
Fax : 03 88 65 32 46.

RÉSUMÉ : *Le syndrome du retard mental avec X fragile : le gène FMR1 et ses mutations.*

Le syndrome du retard mental avec X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire. Il est dû, dans plus de 99 % des cas, à une expansion instable d'une répétition du trinucleotide CGG dans le gène FMR1, sur le chromosome X. On distingue deux types de mutation. La mutation complète comporte plus de 230 CGG, est associée à une méthylation anormale de l'ADN adjacent et abolit l'expression du gène, entraînant une absence de la protéine correspondante (FMRP). Un retard mental est présent chez 100 % des hommes et 60 % des femmes porteurs d'une mutation complète. Les prémutations sont des expansions plus modérées (60 à 200 CGG) non méthylées, qui n'entraînent pas de retard mental, mais qui ont un risque très important de transition en mutation complète, par transmission maternelle. On ne connaît pas la fonction exacte de la protéine FMRP, abondante dans les neurones. Des souris déficientes en cette protéine ont été obtenues, qui sont un modèle pour les études physiopathologiques du syndrome X fragile. La détection des expansions est un outil fiable et efficace pour le diagnostic du syndrome X fragile et pour le conseil génétique (dépistage des femmes vectrices et diagnostic prénatal dans les familles à risque). Un diagnostic souvent tardif témoigne de la relative méconnaissance de la maladie en France. Le retard mental léger associé à FRAXE est une affection beaucoup plus rare, présentant un mécanisme très similaire au syndrome X fragile.

Mots clés : X fragile — Gène FMR1 — Mutation — Génétique.

SUMMARY : *The fragile X mental retardation syndrome: the FMR1 gene and its mutations.*
The fragile X mental retardation syndrome is the most frequent cause of inherited mental retardation. In over 99% of the cases, it is due to an unstable expansion of a repetition of the CGG trinucleotide in the FMR1 gene on the X chromosome. Two kinds of mutation have been described. The full mutation contains over 230 CGG, is associated with an abnormal methylation of the surrounding DNA, and leads to an extinction of the expression of the FMR1 gene, leading to the absence of the corresponding protein (FMRP). Mental retardation is found in 100% of males and 60% of females with the full mutation. Premutations correspond to 60-200 CGG expansions which are not methylated. They are not associated with mental retardation but have a high risk of transition to full mutation by maternal transmission. The exact function of the FMRP protein is not known, although it is very abundant in the neuronal cells. Mice have been obtained which are deficient in this protein, and provide an animal model for pathophysiological studies of the fragile X syndrome. Detection of expansions is a reliable and efficient tool for the diagnosis of the fragile X syndrome and for genetic counseling. The fragile X syndrome is still insufficiently known in France, which leads to delays in its diagnosis. Mild mental retardation associated with FRAXE is a much rarer disorder, with a mechanism which is very similar to that of fragile X.

Key words: Fragile X — FMR1 gene — Mutation — Genetic.

On estime qu'un retard mental plus ou moins sévère est présent chez 2 à 3 % des individus dans la population. L'étiologie en est le plus souvent inconnue, et peut être d'ordre environnemental (souffrance fœtale, alcoolisme maternel, pour citer deux exemples importants), chromosomique (la trisomie 21 étant la plus fréquente des anomalies chromosomiques responsables d'un handicap mental), ou liée à une anomalie (mutation) d'un gène. On parle dans ce dernier cas de maladie monogénique. En fait, de très nombreuses maladies génétiques peuvent être associées à un retard mental. La plupart de ces maladies sont très rares, et leur diagnostic est en général difficile à établir (et elles sont donc souvent sous-diagnostiquées). Il faut souligner que les maladies génétiques se présentent très souvent sous forme de cas sporadiques, et que l'absence de notion de retard mental familial ne permet en aucun cas d'exclure une étiologie génétique. Par contre, si une telle étiologie peut être affirmée, il en résulte un risque de récurrence souvent important, qui peut s'étendre, dans le cas des maladies liées au chromosome X, aux branches collatérales de la famille. L'intérêt capital d'un tel diagnostic est donc de pouvoir informer la famille d'un tel risque, et des possibilités de prévention (notamment diagnostic prénatal), dans le cadre de consultations de conseil génétique. Dans des cas malheureusement beaucoup plus rares (à l'heure actuelle), il peut être possible de mettre en œuvre un traitement spécifique. Le meilleur exemple en est la phénylcétonurie, qui était responsable d'un retard mental très sévère, touchant un enfant sur 12 000. Un traitement diététique approprié permet un développement intellectuel normal, à condition que ce traitement soit institué très tôt après la naissance, ce qui justifie le dépistage systématique de cette maladie, pratiqué sur tous les nouveau-nés, dans les pays industrialisés. Le diagnostic exact d'une maladie génétique permet aussi de mieux prévoir et prévenir les problèmes médicaux intercurrents risquant de se développer, et une meilleure prise en charge tenant compte des spécificités de la maladie. Plusieurs études avaient, dans la première moitié de ce siècle, remarqué que, dans les institutions pour handicapés mentaux, il y avait un net excès de patients de sexe masculin. Une explication possible était un biais sociologique (supposant que les filles avec retard mental sont plus fréquemment gardées dans leur famille). On attribue généralement à Lehrke (en 1972) la proposition que cet excès pourrait être en partie dû à l'existence de retards mentaux liés au chromosome X (c'est-à-dire à des mutations de gènes situés sur ce chromosome) [1]. En effet, on sait que les maladies liées au chromosome X (telles que la myopathie de Duchenne ou les hémophilies A et B), touchent sélectivement les garçons (qui n'ont qu'un seul chromosome X), la maladie étant transmise par des femmes dites vectrices, cliniquement saines (les femmes ayant deux chromosomes X, la présence d'un X normal permet en général de compenser l'X porteur d'une mutation). Et, en effet, un petit nombre de familles avec présence de garçons atteints sur plusieurs générations, et avec transmission maternelle, avaient été décrites entre les années 1943 et 1970, notamment une famille publiée en 1943 par les auteurs anglais Martin et Bell, dont il sera montré quarante ans plus tard qu'elle correspondait au syndrome X fragile. La découverte de causes chromosomiques de retard mental, dans les années 60, a stimulé les analyses du caryotype en

cas de handicap mental. En 1969, l'auteur américain Lubs décrit une famille avec retard mental lié au X, et où les hommes atteints présentaient une anomalie cytogénétique, le chromosome X paraissant se casser près de l'extrémité du bras long. Cette observation est restée unique pendant de nombreuses années, et ce n'est qu'en 1976 qu'une équipe française (J.-F. Mattéi) a décrit des cas similaires. En 1977, un Australien, G. Sutherland, fait la découverte capitale que ce site fragile sur le chromosome X ne peut être mis en évidence que par l'utilisation de conditions particulières d'analyse du caryotype. Ceci permet la mise au point d'un test diagnostique reproductible (bien que délicat), et dès le début des années 80 plusieurs équipes mettent en évidence la grande fréquence du retard mental lié au chromosome X fragile (notamment les équipes de Turner en Australie, et de Fryns en Belgique), et décrivent les caractéristiques cliniques fréquemment retrouvées chez les patients atteints [1, 2]. Toutefois, le mode de transmission de la maladie montre des anomalies qui paraissent mystérieuses (transmission par des hommes sains, expression clinique chez une proportion importante des femmes vectrices, risque d'avoir des enfants atteints qui augmente dans les générations successives et qui dépend du sexe du parent transmetteur, etc.). D'autre part, le test cytogénétique est inadapté pour le conseil génétique, car incapable de détecter la majorité des femmes vectrices, et pour le diagnostic prénatal. Enfin, si à partir des années 80, la maladie est rapidement connue des généticiens médicaux (peu nombreux), elle reste pendant longtemps largement ignorée des autres spécialistes (pédiatres, neurologues, pédopsychiatres, éducateurs) intervenant dans le cadre du diagnostic et de la prise en charge d'un handicap mental.

Le développement de l'étude des gènes (génétique moléculaire) et du génome humain permet d'envisager, à partir du début des années 80, d'identifier les gènes et les mutations impliqués dans les maladies génétiques. Nous entreprenons, dès 1983, une stratégie de localisation (cartographie) du gène du syndrome X fragile, très vite rejoints par des laboratoires anglais, américains, australiens, hollandais, italiens... Cette recherche de longue haleine n'aboutit qu'en 1991, par la découverte quasi simultanée par trois équipes d'un étonnant mécanisme de mutation affectant le gène FMR1, et expliquant les caractéristiques de la transmission de la maladie. Cette découverte a révolutionné par ailleurs le diagnostic de la maladie et son conseil génétique.

LE SYNDROME X FRAGILE

Le syndrome du retard mental avec X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire (cf. [1-5] pour des revues des différents aspects de la maladie). Son incidence est estimée actuellement à environ 1/4 000 chez les hommes, mais il est également responsable de retard mental léger à modéré chez environ une femme sur 7 000. Les chiffres généralement cités dans la littérature correspondent à une incidence deux à trois fois plus élevée, mais des études épidémiologiques récentes, en Angleterre et en Australie, ont montré qu'ils étaient surestimés [6]. Toutefois, des effets fondateurs peuvent être responsables d'une fréquence plus élevée de la maladie dans certaines populations

homogènes (Finlande, Juifs d'origine tunisienne...). La trisomie 21 est beaucoup plus fréquente (un enfant sur 800), mais il s'agit presque toujours d'un accident ayant un risque de récurrence très faible dans une famille. Le risque de récurrence de l'X fragile est au contraire très élevé, y compris dans des branches collatérales (cousins, neveux ou nièces, etc. ; voir plus loin). On peut estimer (très approximativement) que le syndrome X fragile rend compte de 2-3 % des retards mentaux modérés à sévères, et d'environ un tiers des retards mentaux liés à l'X.

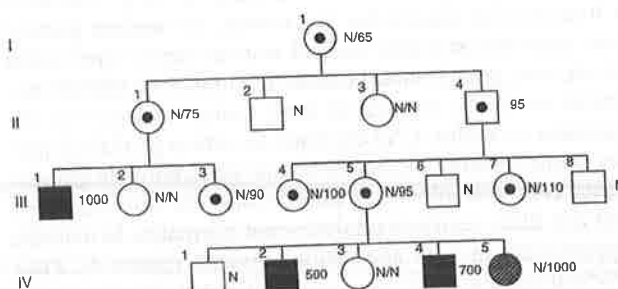
La maladie se manifeste initialement, chez les garçons, par un retard de langage et par des anomalies de comportement (hyperactivité, comportement de type autistique). Des signes cliniques évocateurs (visage allongé avec front haut, oreilles grandes et mal ourlées, macro-orchidisme post-pubertaire, etc.) ne sont ni suffisamment spécifiques, ni suffisamment constants (surtout chez le jeune enfant) pour établir ou réfuter le diagnostic. Certains patients peuvent même présenter un phénotype avec obésité évocateur du syndrome de Willi-Prader. Ce n'est qu'à partir de 1977 que l'importance de ce syndrome a commencé à être reconnue, grâce à la mise au point d'un test cytogénétique mettant en évidence le site fragile en Xq27.3 (dénommé FRAXA). Ce dernier n'est exprimé que dans des conditions particulières d'analyse du caryotype (milieu de culture pauvre en acide folique ou contenant des antifolates ou d'autres inhibiteurs de la synthèse des précurseurs de l'ADN).

L'analyse de la ségrégation de la maladie dans de très nombreuses familles avait montré un mode de transmission anormal pour une maladie liée au chromosome X, avec notamment l'existence de mâles normaux transmetteurs dont les filles cliniquement et cytogénétiquement normales ont un risque élevé d'avoir des enfants (garçons ou filles) atteints (figure 1). Le risque de développer la maladie (pénétrance) varie selon les fratries à l'intérieur d'une même famille, et paraît augmenter avec les générations successives [3, 4].

LES MUTATIONS X FRAGILE ET LEUR TRANSMISSION

Les mutations X fragile, découvertes en 1991, sont des expansions instables d'une répétition du trinucleotide CGG, localisée dans le premier exon (non traduit) du gène FMR1 (pour Fragile X Mental Retardation) [3, 4]. La répétition est polymorphique dans la population normale (n = 6 à ~ 50), et est en général interrompue par un ou deux trinucleotides AGG (la répétition interrompue est dite impure). Deux types principaux de mutation peuvent être observés dans les familles [7]. Les mutations complètes sont retrouvées chez les patients (hommes ou femmes) avec retard mental et correspondent à de larges expansions (230 à > 1 000 CGG) souvent hétérogènes (instabilité somatique), associées à une méthylation anormale de la répétition CGG et des séquences d'ADN environnantes. La présence d'une mutation complète, qui inactive la transcription du gène FMR1, entraîne une absence de la protéine correspondante (FMRP), et un retard mental, en général modéré à sévère, chez 100 % des hommes, et un retard mental moins prononcé (QI 50 à 80) chez environ 60 % des femmes hétérozygotes. Les pré-mutations sont des expansions plus modérées (60 à

Figure 1. Arbre généalogique illustrant le mode de transmission des mutations X fragile.



Le risque de transition de prémutation en mutation complète dépend de la taille de la prémutation chez la mère (comparer les enfants de I.1, II.1 et III.5). Toutes les filles d'un homme normal transmetteur sont porteuses d'une prémutation (cf. les filles de II.4), et sont cliniquement normales. A droite des symboles sont représentées les tailles des allèles au locus FRAXA (allèle normal N = 6 à 50 CGG). Symboles : individus avec mutation complète présentant un retard mental sévère (en noir) ou plus modéré (en gris) ; centre noir : individus normaux transmetteurs, porteurs d'une prémutation.

~ 200 CGG) non méthylées, qui sont retrouvées chez des mâles dits normaux transmetteurs et chez la majorité des femmes vectrices sans retard mental. Il existe une zone « grise » entre 50 et 60-65 CGG, d'allèles à instabilité très limitée, mais pour lesquels on ne dispose pas d'estimation précise du risque (en tout état de cause très faible, et qui dépend également de l'interruption variable par le motif AGG) de passage à la mutation complète en une génération [8].

Chez environ 15 % des porteurs de mutation complète, on constate la présence (par analyse d'ADN leucocytaire), d'une proportion variable de cellules ayant une prémutation. Ce phénomène est associé à une expression réduite, mais détectable, du gène FMR1. Les patients porteurs d'une telle mosaïque de mutation complète et prémutation sont en général aussi atteints que les autres, mais on retrouve parmi eux certains cas de mâles avec retard mental léger (« high functioning males »). Un autre type plus rare de mosaïcisme est constitué par des expansions de la taille d'une mutation complète, mais avec méthylation partielle (mosaïque de méthylation). Des cas exceptionnels ont été rapportés d'hommes porteurs d'une grande expansion non méthylée, et qui ne présentaient pas de retard mental. C'est donc la méthylation anormale qui est responsable de l'extinction de l'expression du gène FMR1, et du phénotype clinique qui en découle. Jusque très récemment, on pensait que les femmes avec prémutation avaient un phénotype complètement normal. Toutefois, il a été suggéré que la présence d'une prémutation pourrait prédisposer aux grossesses gémellaires, et surtout à la survenue d'une ménopause précoce [9]. Si ce dernier point se confirme, il faudra en tenir compte en conseil génétique, pour un éventuel projet parental.

La transition de prémutation à mutation complète ne survient que par transmission maternelle, avec une probabilité (jusqu'à 100 %) qui dépend de la taille de la prémutation : ainsi, une femme avec une prémutation de 60 CGG n'a qu'un risque faible d'avoir des enfants avec retard mental, alors que ce risque devient très important (40 % à chaque naissance) pour des prémutations de 90 CGG ou plus. En

l'absence de transition à la mutation complète, on observe en général une augmentation de la taille de la prémutation par transmission maternelle. Par contre, un homme porteur d'une prémutation (mâle normal transmetteur) transmettra celle-ci, sans grande modification de nombre de répétitions, à toutes ses filles, qui seront donc toutes vectrices et cliniquement normales. Ceci explique les arbres généalogiques assez fréquemment rencontrés, où une génération de grands-parents comporte plusieurs mâles normaux transmetteurs, ayant des filles vectrices cliniquement normales, la maladie n'apparaissant qu'à la génération suivante (figure 1). Pour le conseil génétique, il faut avoir à l'esprit que toutes les mères d'un enfant atteint sont vectrices (porteuses d'une prémutation ou d'une mutation complète), et ont donc un risque de récurrence élevé, d'environ 40 % à chaque naissance en tenant compte de la pénétrance partielle chez les filles. Une femme porteuse d'une prémutation peut l'avoir héritée de sa mère ou de son père.

Chez les hommes porteurs d'une mutation complète, on a observé (sur un petit nombre de cas) la présence sélective de prémutation dans les spermatozoïdes [10], et les rares hommes atteints d'X fragile s'étant reproduits ont des filles avec prémutation. Le moment où s'effectue la transition de prémutation à mutation complète, lors d'une transmission maternelle, reste controversé. L'hypothèse d'une transition lors de l'oogenèse nous paraît la plus plausible. Des événements de rétraction de la mutation complète chez le très jeune embryon seraient suivis d'une sélection en faveur de cellules porteuses de prémutations dans les spermatogonies [11].

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

De rares patients ont été décrits avec un phénotype très évocateur du syndrome X fragile, mais sans site fragile et sans expansion de la répétition CGG, et porteurs d'autres mutations (délétions ou mutations ponctuelles) entraînant une perte de fonction du gène FMR1 [11]. Ceci confirme donc que l'inactivation de ce gène est seule responsable de l'expression clinique dans le syndrome X fragile. La présence du site fragile est due à l'expansion massive de la répétition CGG, mais ne semble pas avoir de conséquences pathologiques spécifiques. Le gène FMR1 code pour une protéine cytoplasmique (FMRP) pouvant lier des ARN, particulièrement abondante dans les neurones, mais également présente dans de nombreux tissus épithéliaux [12]. Cette protéine est retrouvée associée aux ribosomes et possède des domaines fonctionnels (signal de localisation nucléaire, signal d'export nucléaire) suggérant un rôle de protéine navette entre le noyau et le cytoplasme, mais sa fonction exacte est inconnue (régulation de la traduction de certains ARN messagers, et donc de la production de certaines protéines dans les neurones ?) [13]. Deux protéines homologues sont codées par des gènes autosomiques (FXR1 et FXR2), et peuvent former in vitro des dimères avec FMRP, suggérant que ces trois protéines ont des rôles très similaires. Toutefois, il faut bien dire que les mécanismes conduisant de l'absence de la protéine FMRP au retard mental et aux caractéristiques assez spécifiques du comportement des patients atteints d'X fragile restent totalement mystérieux.

Certains neurones sont-ils plus sensibles que d'autres à l'absence de cette protéine, et lesquels ? Des analyses anatomopathologiques n'ont été effectuées que sur un très petit nombre de patients, et n'ont révélé que des anomalies discrètes (épines dendritiques immatures) et peu spécifiques. Les nouvelles techniques d'imagerie (résonance magnétique, imagerie fonctionnelle) seront susceptibles d'apporter des informations précieuses (cf. les travaux d'A. Reiss), mais probablement limitées.

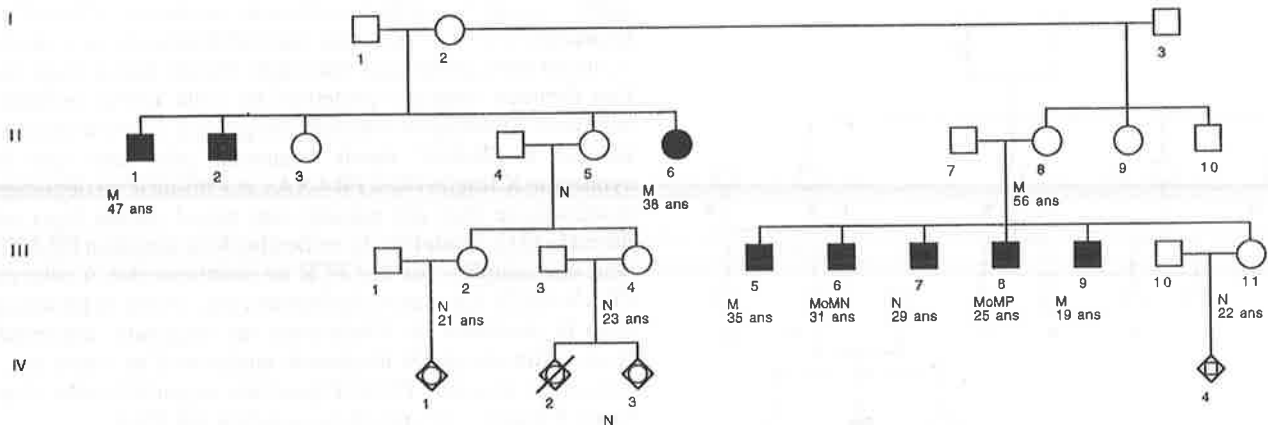
Le répertoire des gènes dans la souris étant très proche de celui de l'homme, une stratégie maintenant bien au point consiste à tenter de créer des modèles des diverses maladies génétiques humaines en inactivant (ou invalidant) chez la souris le gène homologue de celui impliqué dans une maladie humaine, par la technique dite de recombinaison homologue (knock-out). L'invalidation de l'homologue du gène FMR1 chez la souris entraîne l'apparition d'un phénotype qui peut évoquer certains aspects de la maladie humaine (augmentation du volume testiculaire, anomalies comportementales, avec notamment hyperactivité) [14]. Cette souris mutée constitue donc un modèle très intéressant pour analyser les conséquences de l'absence de protéine FMRP, et peut-être pour tester des thérapies pharmacologiques susceptibles d'améliorer certains troubles de comportement et déficits (mais évidemment le comportement ou l'« intelligence » d'une souris sont très différents de ceux de l'homme).

Bien que conceptuellement la thérapie génique paraisse être la meilleure alternative thérapeutique (puisque'il « suffirait » d'apporter dans les neurones le gène FMR1 normal permettant de produire la protéine FMRP), dans l'état actuel de nos connaissances et de nos possibilités, cela reste pratiquement du domaine de la science-fiction. En effet, il faudrait apporter ce gène à une fraction importante de neurones (au moins 50 %, si l'on tient compte de l'existence d'un retard mental chez une proportion importante de femmes avec mutation complète), ou bien arriver à identifier les neurones qui sont le plus dépendants de la présence de FMRP. D'autre part, il faut avouer que même dans les cas de maladies génétiques beaucoup plus favorables, où une correction dans une faible proportion de cellules facilement accessibles (globules blancs) corrigerait la maladie, la thérapie génique est encore loin d'avoir pu prouver son efficacité.

Une dernière alternative théorique serait de pouvoir inhiber la méthylation du gène FMR1, pour rétablir son activité. L'azacytidine est un produit chimique inhibant la méthylation (d'autres gènes) dans des cellules en culture, mais il est assez toxique chez l'homme, et il est extrêmement peu probable qu'il soit efficace in vivo sur une mutation complète (et notamment au niveau des neurones). Il faudrait en fait un modèle souris de la mutation pour tester une telle approche (le modèle knock-out est un bon modèle de l'absence de fonction, mais n'est pas un modèle de la mutation par expansion).

Il reste donc évident que, dans les années à venir, c'est au niveau de l'affinement de la prise en charge éducative, et éventuellement pharmacologique en ce qui concerne les troubles du comportement, que pourront se situer les approches thérapeutiques du syndrome X fragile. Seule une meilleure connaissance des mécanismes physiopatholo-

Figure 2. Une famille diagnostiquée très tardivement.



Dans cette famille, 8 personnes sur 2 générations (âgées de 19 à 47 ans) présentaient un retard mental sans diagnostic étiologique. L'analyse familiale a été réalisée à l'occasion d'une demande de conseil génétique au cours d'une grossesse chez une jeune femme (III.4), révélant la présence d'une mutation complète (M) ou en mosaïque (MoM) chez 7 membres de la famille (II.2 n'a pas été étudié) (les femmes avec mutation complète ont évidemment un second chromosome X normal, non indiqué sur la figure). On peut remarquer que III.7 n'est pas porteur de mutation, et son retard mental (plus modéré que chez ses frères) a donc une autre origine.

giques et des modèles animaux pourra permettre d'envisager à plus long terme des traitements plus spécifiques.

APPLICATIONS DIAGNOSTIQUES ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

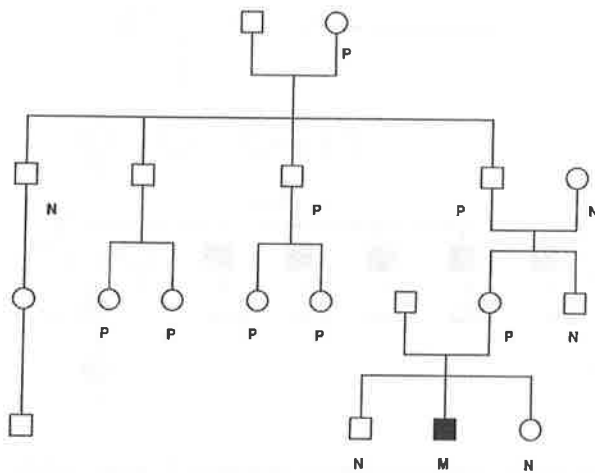
La découverte de la mutation responsable du syndrome X fragile a profondément transformé les possibilités du diagnostic de la maladie et son conseil génétique, en permettant la détection totalement fiable des personnes à risque de la transmettre et le diagnostic prénatal. La mise en évidence des mutations et prémutations est faite par la technique de Southern blot, documentant l'expansion, et l'état méthylé ou non (par l'utilisation d'une enzyme de restriction inhibée par la méthylation) [7]. Les allèles normaux et les petites prémutations peuvent être également analysés par la technique d'amplification d'ADN (PCR).

Les stratégies du diagnostic moléculaire sont discutées de manière plus approfondie dans des revues récentes [11, 15]. La recherche de la mutation doit être considérée comme un élément important de la démarche diagnostique d'un retard mental inexplicé, d'un retard important de l'acquisition du langage, ou d'une symptomatologie de type autistique. L'absence, chez un jeune enfant, de signes physiques évocateurs du syndrome, ou l'absence d'histoire familiale de retard mental, ne permettent en aucun cas d'exclure le diagnostic (leur présence en augmente évidemment la probabilité). Les indications du diagnostic chez les filles sont plus difficiles à définir, en l'absence d'histoire familiale, car beaucoup de porteuses de mutation complète ont un handicap mental « léger » [16, 17]. La recherche de la mutation ne doit pas dispenser de demander un caryotype pouvant détecter d'autres anomalies chromosomiques susceptibles de rendre compte d'un retard mental, ou de rechercher des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'autres étiologies.

Le diagnostic du syndrome X fragile est encore trop souvent porté très tardivement, témoignant d'une méconnaissance

de la maladie en France. Sur une période de quatre ans (1991 à 1994), où nous avons mis en œuvre la recherche systématique de la mutation X fragile chez des proposants avec retard mental sans cause connue, nous avons pu identifier 73 patients X fragile (sur 1 149 proposants testés), appartenant à 52 familles. L'âge moyen de ces 73 proposants était de 16 ± 14 ans, ce qui indique que dans une majorité des cas plus de dix ans s'étaient écoulés entre les premières manifestations de la maladie et l'établissement du diagnostic [18], intervalle pendant lequel était souvent survenue, dans la même famille, la naissance d'un ou plusieurs autres enfants atteints (figure 2). La situation s'est récemment améliorée, puisque, pour les années 1995-1996, l'âge moyen des proposants diagnostiqués dans notre laboratoire est de 9 ans (C. Moutou *et al.*, observations non publiées), mais ce résultat reste cependant nettement moins bon que pour la Belgique (J.-P. Fryns, communication personnelle). Un diagnostic précoce, suivi d'une étude familiale poussée, est capital pour une prise en charge adaptée des patients et de leur famille, et surtout pour le dépistage des femmes vectrices et la mise en œuvre d'un conseil génétique approprié, non seulement dans la famille initiale, mais également dans les branches collatérales à risque (figure 3). Ceci implique que les parents ayant un enfant atteint acceptent de prévenir le reste de la famille de l'éventualité d'un risque, et de l'intérêt d'un test de recherche de mutation ou prémutation, et d'une consultation chez un généticien. Cette démarche peut être très difficile à entreprendre par des parents déjà durement touchés par le handicap de leur(s) enfant(s), mais les règles éthiques et de déontologie médicale empêchent une intervention directe du médecin, même en cas de certitude de risque (par exemple, dans le cas des filles d'un homme normal transmetteur, qui sont toutes vectrices). Ce n'est que par l'établissement d'une relation suivie de confiance entre la famille et le généticien ou les autres intervenants qu'une telle démarche vers le reste de la famille pourra être effectuée.

Figure 3. Importance d'un diagnostic précoce pour le conseil génétique.



Dans cette famille, un seul enfant présentait un retard mental, et a été diagnostiqué comme porteur d'une mutation X fragile à l'âge de 3 ans. L'étude ultérieure a montré la présence de prémutations (P) chez plusieurs membres de la famille, et notamment chez la mère et chez 4 tantes au second degré du proposant, toutes en âge de procréer (20 à 30 ans), et donc à risque important d'avoir des enfants atteints.

Le conseil génétique dans les familles avec X fragile est particulièrement délicat, en raison du mode complexe de transmission, et l'information doit être apportée de manière personnalisée à chacune des personnes concernées de la famille (sans oublier, par exemple, un grand-père porteur de prémutation qui risque de se sentir responsable de l'atteinte de plusieurs petits-enfants). La recherche de prémutation chez les jeunes enfants à risque (garçons ou filles) sans déficit intellectuel ou retard psychomoteur ne nous paraît pas justifiée dans le cadre du conseil génétique. En ce qui concerne le diagnostic anténatal, les fœtus féminins porteurs d'une mutation complète posent le problème d'une décision difficile pour les parents, car le risque de retard mental (en général « léger », avec un QI entre 50 et 80) est d'environ 60 %, sans qu'il soit possible de lever l'incertitude.

L'existence d'un type unique de mutation et l'assez grande fréquence de la maladie pourraient justifier de proposer, en l'absence de traitement curatif, la recherche d'une prémutation chez les femmes en âge de procréer dans la population générale (on estime qu'une femme sur 500 est porteuse d'une prémutation). Une telle approche n'est toutefois pas envisageable en l'état actuel des techniques de détection, trop lourdes et coûteuses.

LE RETARD MENTAL LÉGER AVEC SITE FRAGILE FRAXE

Des familles avec retard mental léger et présence de site fragile en Xq27.3, mais sans expansion au niveau du gène FMR1, ont été récemment montrées porteuses d'une expansion au niveau d'un gène voisin (FMR2), définissant le locus FRAXE [19, 20]. Les propriétés des expansions FRAXE paraissent très similaires à celles de FRAXA (même répétition avec méthylation anormale abolissant la trans-

cription du gène FMR2, même biais maternel d'expansion). Les mâles porteurs de la mutation méthylée montrent en général un retard mental léger, avec un spectre allant d'un retard modéré à un phénotype dans les limites de la normale, et aucun autre phénotype spécifique n'a été décrit jusqu'ici. Les femmes vectrices porteuses de cette même mutation semblent d'intelligence normale en général. Le retard mental associé à FRAXE paraît beaucoup plus rare que le syndrome X fragile (lié à FRAXA), et l'utilité d'un dépistage systématique chez des enfants avec retard mental léger est discutée [21]. Toutefois, la recherche de la mutation FRAXE peut être couplée, par test PCR ou Southern blot, à celle de FRAXA [22]. La nature relativement peu sévère du handicap pose le problème de l'indication du diagnostic anténatal. Nous estimons que le diagnostic anténatal d'un fœtus masculin avec mutation FRAXE peut être assimilé à celui d'un fœtus féminin avec mutation complète FRAXA.

CONCLUSION

Le diagnostic du syndrome X fragile doit maintenant pouvoir être effectué précocement pour permettre une meilleure prise en charge de l'enfant et de sa famille, éviter des années d'incertitude culpabilisante pour les parents et des approches inadaptées (longues « cures » psychanalytiques pour la mère !). Mais il faut rappeler que le syndrome X fragile n'est qu'une des maladies génétiques responsables de retard mental, et qu'une démarche diagnostique systématique incluant un généticien clinicien devrait être la règle. Beaucoup reste à faire pour l'identification des gènes impliqués dans d'autres formes de retard mental (liées ou non au chromosome X) et dans l'élaboration de tests diagnostiques. Il est évident toutefois que nombre de retards mentaux resteront inexplicables. La traduction des connaissances sur les mécanismes génétiques en approches thérapeutiques utiles représentera un défi majeur pour la recherche.

Remerciements : Je remercie les Drs V. Biancalana, J.-C. Bouix, M. Cossée, D. Devys et C. Moutou pour leur contribution très précieuse au diagnostic et à la recherche sur le syndrome X fragile, les nombreux cliniciens avec qui nous collaborons depuis de nombreuses années, et tout particulièrement les Drs M.-F. Croquette et G. Plessis. Rien n'aurait pu être fait sans la coopération de très nombreuses familles, que je remercie vivement pour leurs encouragements, leur confiance, et pour nous rappeler la dimension humaine de l'X fragile. Les recherches dans mon laboratoire ont bénéficié du soutien du CNRS, de l'INSERM, du HU de Strasbourg et de la CNAMTS, et l'activité de diagnostic de l'X fragile a pu être développée, de 1992 à 1996, grâce à un programme élaboré par l'Association française pour le dépistage et la prévention des maladies héréditaires (AFDPHE).

RÉFÉRENCES

- [1] FRYNS (J.-P.) : « X-linked mental retardation and the fragile X syndrome : a clinical approach », in *The Fragile X syndrome*, Davies KE, editor, Oxford University Press, 1989.
- [2] *Fragile X syndrome : diagnosis, treatment and research*, 2nd edition, Hagerman (R.J.), Cronister (A.), editors, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1996.
- [3] X fragile : dossier. *JAMA Edition Française*, 1994, 19, pp. 7-21 (d'après *J. Am. Med. Ass.*, 271, 1994, pp. 507-514, 536-542 et 552-553).

- [4] WARREN (S.T.), ASHLEY (C.T., Jr.) : « Triplet repeat expansion mutations : the example of fragile X syndrome », *Annu. Rev. Neurosci.*, 18, 1995, pp. 77-99.
- [5] Fragile X syndrome, BAILEY (D.B. Jr.), NELSON (D.), editors : *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 1995, pp. 237-302.
- [6] TURNER (G.), WEBB (T.), WAKE (S.), ROBINSON (H.) : « Prevalence of the Fragile X syndrome », *Am. J. Med. Genet.*, 64, 1996, pp. 196-197.
- [7] ROUSSEAU (F.), HEITZ (D.), BIANCALANA (V.), BLUMENFELD (S.), KRETZ (C.), BOUÉ (J.), TOMMERUP (N.), VAN DER HAGEN (C.), DE LOZIER-BLANCHET (C.), CROQUETTE (M.-F.), GILGENKRANTZ (S.), JALBERT (P.), VOELCKEL (M.A.), OBERLÉ (I.), MANDEL (J.-L.) : « Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation », *N. Engl. J. Med.*, 325, 1991, pp. 1673-1681.
- [8] EICHLER (E.E.), HOLDEN (J.J.), POPOVICH (B.W.), REISS (A.L.), SNOW (K.), THIBODEAU (S.N.), RICHARDS (C.S.), WARD (P.A.), NELSON (D.L.) : « Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMR1 gene », *Nature Genet.*, 8, 1994, pp. 88-94.
- [9] CONWAY (G.S.), HETTIERACHCHI (S.), MURRAY (A.), JACOBS (P.A.) : « Fragile X premutations in familial premature ovarian failure (letter; comment) », *Lancet*, 346, 1995, pp. 309-310.
- [10] REYNIERS (E.), VITS (L.), DE BOULLE (K.), VAN ROY (B.), VAN VELZEN (D.), DE GRAAFF (E.), VERKERK (A.J.), JORENS (H.Z.), DARBY (J.K.), OOSTRA (B.), WILLEMS (P.J.) : « The full mutation in the FMR-1 gene of male fragile X patients is absent in their sperm », *Nature Genet.*, 4, 1993, pp. 143-146.
- [11] IMBERT (G.), MANDEL (J.-L.) : « The Fragile X mutation », *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 1, 1995, pp. 251-262.
- [12] DEVYS (D.), LUTZ (Y.), ROUYER (N.), BELLOCQ (J.-P.), MANDEL (J.-L.) : « The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation », *Nature Genet.*, 4, 1993, pp. 335-340.
- [13] EBERHART (D.E.), MALTER (H.E.), FENG (Y.), WARREN (S.T.) : « The Fragile X mental retardation protein is a ribonucleo-protein containing both nuclear localization and nuclear export signals », *Hum. Mol. Genet.*, 5, 1996, pp. 1083-1091.
- [14] The Dutch-Belgian fragile X consortium : « FMR1 knockout mice : a model to study fragile X mental retardation », *Cell*, 78, 1994, pp. 23-33.
- [15] MANDEL (J.-L.), BIANCALANA (V.) : « Le diagnostic anténatal du syndrome X fragile », in *Diagnostics prénatals et biologie moléculaire*, Forestier (F.), Schorderet (D.F.) (eds), Paris, Lavoisier TEC & DOC, 1997, pp. 81-90.
- [16] TAYLOR (A.K.), SAFANDA (J.F.), FALL (M.Z.), QUINCE (C.), LANG (K.A.), HULL (C.E.), CARPENTER (I.), STALEY (L.W.), HAGERMAN (R.J.) : « Molecular predictors of cognitive involvement in female carriers of fragile X syndrome (see comments) », *JAMA*, 271, 1994, pp. 507-514.
- [17] DE VRIES (B.B.), WIEGERS (A.M.), SMITS (A.P.), MOHKAMSING (S.), DUIVENVOORDEN (H.J.), FRYNS (J.P.), CURFS (L.M.), HALLEY (D.J.), OOSTRA (B.A.), VAN DEN OUWELAND (A.M.), NIERMEIJER (M.F.) : « Mental status of females with an FMR1 gene full mutation », *Am. J. Hum. Genet.*, 58, 1996, pp. 1025-1032.
- [18] COSSÉE (M.), MOUTOU (C.), BIANCALANA (V.), BOUIX (J.-C.), PLESSIS (G.), DELOBEL (B.), CROQUETTE (M.F.), GILGENKRANTZ (S.), LAMBERT (J.-C.), MALPUECH (G.), STOLL (C.), LANOE (J.-L.), PECHEVIS (M.), MANDEL (J.-L.) : « Le syndrome X fragile est encore méconnu : efficacité du diagnostic moléculaire chez les proposants avec retard mental », *Archives de pédiatrie*, 4, 1997, pp. 227-236.
- [19] GECZ (J.), GEDEON (A.K.), SUTHERLAND (G.R.), MULLEY (J.C.) : « Identification of the gene FMR2, associated with FRAXE mental retardation », *Nature Genet.*, 13, 1996, pp. 105-108.
- [20] GU (Y.), SHEN (Y.), GIBBS (R.A.), NELSON (D.L.) : « Identification of FMR2, a novel gene associated with the FRAXE CCG repeat and CpG island », *Nature Genet.*, 13, 1996, pp. 109-113.
- [21] BROWN (W.T.) : « The FRAXE Syndrome : is it time for routine screening ? (editorial) », *Am. J. Hum. Genet.*, 58, 1996, p. 903.
- [22] BIANCALANA (V.), TAINE (L.), BOUIX (J.-C.), FINCK (S.), CHAUVIN (A.), DE VERNEUIL (H.), KNIGHT (S.J.L.), STOLL (C.), LACOMBE (D.), MANDEL (J.-L.) : « Expansion and methylation status at FRAXE can be detected on EcoRI blots used for FRAXA diagnosis : analysis of four FRAXE families with mild mental retardation in males », *Am. J. Hum. Genet.*, 59, 1996, pp. 847-854.

Le syndrome de l'X fragile : du diagnostic à la prise en charge*

R.J. HAGERMAN

Professor of Pediatrics, Child Development Unit, The Children's Hospital, Denver, and Department of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center, Denver.

RÉSUMÉ : *Le syndrome de l'X fragile : du diagnostic à la prise en charge.*

Une revue des principales caractéristiques du syndrome de l'X fragile est faite. Les données génétiques sur les différents types de mutation sont résumées, ainsi que les différentes présentations cliniques, sur le plan physique, psychologique et comportemental. Les besoins éducatifs et les traitements médicaux disponibles sont brièvement passés en revue.

Mots clés : X Fragile — Phénotype — Psychopharmacologie — Education.

SUMMARY : *Fragile X Syndrom: meeting the challenges of diagnosis and care.*

We review the main characteristics of fragile X disorder. The different types of genetic (premutation and full mutation) are explained, and the main phenotypic presentations are described, including physical, psychological and behavioural features. The specific educational needs of children are stressed and other available interventions, including psychopharmacological ones, are summarized.

Key words: X Fragile — Phenotype — Psychopharmacology — Education.

Le dépistage des enfants atteints de maladies complexes et la coordination de leur soin reviennent souvent à la charge des pédiatres. C'est un défi mais aussi un effort riche en récompenses.

La découverte du syndrome de l'X fragile en 1969 et l'identification du gène en cause, appelé *fragile X mental retardation 1* (FMR1) en 1991, ont permis un grand bond dans nos connaissances sur les aspects génétiques du retard mental [1]. Le syndrome de l'X fragile correspond à la cause la plus fréquente des retards mentaux héréditaires, et il est responsable d'environ 30 % des retards liés au chromosome X. La gamme des signes manifestés par les enfants concernés s'étend des difficultés mineures d'apprentissage et de comportement jusqu'aux retards mentaux sévères. Les porteurs du gène de la maladie peuvent être sains ou ne présenter que des problèmes émotionnels légers.

De la prémutation à la mutation : une nouvelle conception des maladies génétiques

Chez les individus normaux, la séquence trinuécléotidique cytosine-guanine-guanine (CGG) qui se trouve à l'intérieur du gène FMR1 est répétée de 6 à 50 fois avec une moyenne de 30 répétitions. Les vecteurs de la mutation X fragile possèdent quant à eux de 50 à 200 répétitions CGG dans le gène. Cette petite expansion est appelée prémutation. La prémutation est instable, de sorte que l'expansion vers la mutation complète (plus de 200 répétitions) survient fréquemment lorsqu'une mère la transmet à ses enfants. Chez les individus portant la mutation complète, le nombre important des répétitions CGG déclenche un processus de méthylation, qui éteint l'expression du gène FMR1 en bloquant sa transcription. Ainsi, la protéine FMR1 normale n'est pas synthétisée et le syndrome de l'X fragile apparaît.

Il y a cinq ans, la découverte d'une mutation, expliquée par l'expansion d'une répétition intragénique de trinuécléotides, et à l'origine d'une maladie, était considérée comme une grande nouveauté. Depuis, d'autres expansions de trinuécléotides ont été recensées, responsables de la chorée de Huntington, de la dystrophie myotonique, de deux types d'ataxies spinocérébelleuses, de l'ataxie

*Article traduit de : « Fragile X syndrome : Meeting the challenges of diagnosis and care », par Randi Jenssen Hagerman, MD, Contemporary Pediatrics 14 (3) : 31 (March 1997). © 1997 Medical Economics Company. Traduction effectuée par Caroline Mertens.

de Friedreich, d'une forme rare d'atrophie musculaires-pinobulbaire, de l'atrophie Dentatorubral-pallidoluy-sienne, et du retard mental FRAXE, qui ressemble fortement à la mutation FMR1 [2]. La liste s'étendra sans doute encore avec les progrès du séquençage du génome humain. Un indice pour l'identification d'autres maladies génétiques pouvant être expliquées elles aussi par une expansion de répétitions trinuécléotidiques réside dans le phénomène d'anticipation : les symptômes apparaissent de plus en plus sévères au fur et à mesure des générations.

Le syndrome de l'X fragile apparaît lorsqu'une mutation du gène FMR1 inhibe la synthèse de la protéine correspondante. Chez certains enfants, cette inhibition n'est pas totale et la protéine est produite en quantités limitées. Une description de l'apparition des mutations au sein du gène FMR1 est donnée dans l'encadré.

LES CARACTÉRISTIQUES DU SYNDROME DE L'X FRAGILE

Le syndrome de l'X fragile se manifeste par une grande variété de symptômes :

Les caractéristiques physiques

Les enfants atteints du syndrome de l'X fragile ne présentent habituellement aucun dysmorphisme facial. Les principales particularités — des oreilles proéminentes, un large front, un visage allongé — figurent parmi les variations trouvées dans la population générale. De plus, elles peuvent ne devenir évidentes qu'à partir de l'adolescence. Lorsque les problèmes comportementaux et développementaux surviennent, ce sont donc le pédiatre ou le médecin de famille plus que le dysmorphologue ou le généticien qui voient le patient en consultation. Puisque 25 à 30 % des enfants atteints ne présentent aucun signe typique du visage, le médecin doit être alerté par d'autres caractéristiques propres au syndrome (tableau 1) [3].

Tableau 1. Les caractéristiques du syndrome de l'X fragile

Caractéristiques physiques	Caractéristiques comportementales
grandes oreilles	hyperactivité
visage allongé	troubles de l'attention
front haut	langage persévératif
palais ogival	battement des mains
macroorchidie	morsure des mains
macrocéphalie	fuite du regard
hyperlaxité des articulations des doigts	machouillage excessif des vêtements
pli palmaire unique	réaction défensive au toucher
pieds plats	vite débordé par les stimuli
mains calleuses	colères fréquentes
	sautes d'humeur
	timidité
	anxiété relationnelle

Les garçons développent fréquemment une macroorchidie, mais celle-ci n'est généralement pas notée avant l'âge de 8-9 ans. L'hyperlaxité des doigts (extension des articulations de 90° et plus, et pouce désarticulé), les pieds plats et une peau souple comme du velours sont rencontrés habituellement à la fois chez les garçons et chez les filles, et semblent résulter d'une dysplasie du tissu conjonctif.

Des études préliminaires suggèrent une anomalie au niveau des fibres d'élastine, bien que le rôle de la protéine FMR1 dans la formation de l'élastine ne soit pas connu à l'heure actuelle. La protéine FMR1 semble réguler la traduction de certains gènes au niveau du cytoplasme, en se fixant aux ribosomes 60s [4]. Il est possible que l'expression des gènes associés à l'élastine soit régulée par la protéine FMR1, de sorte que l'absence de cette protéine perturbe leur traduction. Le relâchement des tissus conjonctifs est associé à l'augmentation du risque de développer une otite, une sinusite, une hernie, un prolapsus mitral, et plus rarement une luxation [3].

Les anomalies de la croissance

Un périmètre crânien supérieur à la normale, une taille et un poids élevés sont couramment rencontrés avant la puberté. Cette dernière apparaît habituellement dans les temps attendus, mais la croissance pubertaire est plus lente que la normale, et environ 25 % des adultes atteints du syndrome de l'X fragile sont de petite taille [5]. Ces adultes sont fertiles, et il a été montré que leurs spermatozoïdes ne portaient que la prémutation, même si la mutation complète est présente dans tous les autres tissus [6].

Le retard mental et les problèmes d'apprentissage

Approximativement 85 % des garçons atteints d'X fragile présentent un retard mental, et la plupart ne se reproduisent pas à cause des difficultés sociales qui l'accompagnent. Les garçons qui ne manifestent pas de retard mental sont habituellement porteurs d'une forme variante de l'ADN, qui inclut une absence partielle ou totale de méthylation de la mutation complète. L'expression du gène FMR1 n'est alors pas complètement éteinte, permettant la synthèse d'une quantité limitée de la protéine correspondante [7]. Les individus porteurs d'une forme en mosaïque (certaines cellules portent la prémutation, et d'autres la mutation complète) peuvent bénéficier de facultés intellectuelles supérieures pour les mêmes raisons [8].

Les filles atteintes du syndrome de l'X fragile et porteuses de la mutation complète présentent habituellement certains problèmes d'apprentissage, comme des difficultés en mathématiques, des troubles du langage, et des problèmes d'attention [3]. Environ 50 à 70 % manifestent un déficit intellectuel, avec un QI inférieur à 85. Lorsque le retard mental est présent, il est généralement léger (QI de 50 à 70), alors que le QI moyen des garçons porteurs de la mutation complète et méthylée tourne autour de 40.

Les filles sont moins touchées puisqu'elles possèdent deux chromosomes X, de sorte que l'X normal peut compenser celui qui porte la mutation complète. Toutes les filles inactives un de leurs chromosomes X, et celles qui sont le moins atteintes par le syndrome de l'X fragile inactivent généralement l'X muté. Le chromosome X normal reste ainsi actif dans la plupart des cellules. Le rapport d'activation (la proportion des cellules portant l'X normal actif) peut être mesuré à partir de l'ADN testé pour le syndrome de l'X fragile comme expliqué plus loin.

Le comportement

Parce que les particularités physiques associées au syndrome de l'X fragile ne sont souvent pas évidentes au cours de l'enfance, particulièrement chez les filles, les analyses du

comportement peuvent être très utiles au diagnostic. Les jeunes filles atteintes d'X fragile sont très souvent timides et anxieuses socialement, alors que les garçons ont d'importants problèmes d'hyperactivité et d'attention [9, 3].

Les caractéristiques autistiques telles que le battement des mains, les morsures des mains, et les réactions défensives au toucher apparaissent chez la majorité des garçons et à peu près un tiers des filles. La plupart des enfants des deux sexes montrent peu ou pas de contact oculaire. Une parole rapide associée à des marmonnements, un bredouillement et une persévération fréquente se produisent chez la plupart des garçons, qui peuvent répéter une même question à longueur de journée, y compris après en avoir reçu la réponse. Filles et garçons font preuve d'anxiété, de sautes d'humeur et d'hypervigilance. Chez à peu près 30 % des garçons, ces problèmes peuvent mener à des crises d'agressivité, particulièrement au cours de la puberté. Les colères sont fréquentes chez les jeunes enfants, spécialement en périodes de transition, ou dans les environnements très stimulants, comme la foule ou les magasins.

Les compétences

Les patients atteints d'X fragile présentent aussi diverses qualités comme une excellente mémoire des événements et directions, une capacité d'imitation impressionnante concernant le langage et autres sons, une empathie remarquable, des intérêts très développés, et un fantastique sens de l'humour.

LE DIAGNOSTIC

Qui tester ?

Le *tableau 2* dresse la liste des personnes susceptibles de porter la mutation FMR1 avec un risque élevé. Les enfants montrant un retard mental d'étiologie inconnue devraient subir le test pour le syndrome de l'X fragile de manière systématique. Les individus montrant des syndromes autistiques ou un trouble global du développement devraient également être testés lorsque l'étiologie est inconnue. Les enfants dont l'histoire comporte déjà des cas de retard mental sont à risque encore supérieur, mais 25 % des patients n'ont pas d'antécédents familiaux.

Tableau 2. Qui tester pour le syndrome de l'X fragile ?

- Les individus présentant un retard mental, un syndrome autistique, ou un trouble global du développement d'étiologie inconnue.
- Les individus atteints du syndrome d'Asperger.
- Les individus manifestant un ADHD ou des troubles de l'apprentissage associés à certaines caractéristiques du syndrome de l'X fragile.
- Les femmes enceintes ayant une histoire familiale de retard mental.
- Les apparentés d'un patient atteint du syndrome de l'X fragile.

Entre 2 et 3 % des individus avec retard mental d'étiologie inconnue sont positifs pour le test de dépistage du syndrome de l'X fragile [10]. Environ 1 grossesse sur 40 dans une famille concernée par le retard mental porte la mutation FMR1. Dans la population générale, environ 1 femme sur 259 porte la prémutation [11]. Environ 6 à 7 % des garçons autistes sont atteints du syndrome de l'X fragile. La prévalence du retard mental issu du syndrome de l'X fragile

dans la population générale varie de 1/1 000 à 1/4 000 selon les populations étudiées et les techniques utilisées pour le diagnostic [12].

Les personnes possédant un QI limite ou des difficultés d'apprentissage en mathématiques avec les particularités physiques et comportementales de l'X fragile devraient aussi subir le test. Un diagnostic d'hyperactivité ou d'ADHD seul, sans déficits cognitifs ou sans caractéristiques physiques ou comportementales propres à l'X fragile, ne justifient pas le test. Mais une hyperactivité accompagnée par des battements de mains, des morsures des mains et des déficits cognitifs légers sont de bons arguments pour proposer le test.

La plupart des garçons avec X fragile présentent un retard du langage, et des symptômes de troubles déficitaires de l'attention évidents à l'âge de 3 ans. Les signes sont plus subtils chez les filles, dont la plupart ne sont pas diagnostiquées avant qu'une autre personne de la famille ne soit dépistée. Lorsque le proposant est diagnostiqué, tous les membres de la famille susceptibles d'être porteurs ou atteints devraient subir le test et recevoir un conseil génétique.

La réalisation du test

Le syndrome de l'X fragile est diagnostiqué par un test de l'ADN qui analyse la mutation du gène FMR1 à partir d'un échantillon sanguin (5 ml dans un tube à bouchon violet). Les laboratoires universitaires et la plupart des laboratoires privés peuvent réaliser ces tests avec un degré élevé de précision. Ils consistent habituellement en des techniques de biologie moléculaire : Southern blot et PCR (polymerase chain reaction), réalisées sur chaque échantillon pour rechercher une expansion de codons CGG — un nombre anormalement grand de répétitions trinuécléotidiques à l'intérieur du gène — pour un coût approximatif de 200 à 280 dollars (1 200 à 1 700 francs). Le laboratoire doit rapporter le nombre de répétitions CGG en précisant si la méthylation est complète ou non. Des études spécialisées sont nécessaires pour connaître le rapport d'activation chez les filles. A l'heure actuelle, la majorité des laboratoires n'effectueront ces tests que dans le cadre d'une activité de recherche.

Une analyse cytogénétique peut aussi être utilisée pour diagnostiquer les individus atteints du syndrome de l'X fragile puisque le site fragile est visible en Xq27.3 chez la plupart (mais pas tous) des enfants atteints. Les garçons moins atteints et certaines filles porteuses de la mutation complète peuvent être négatifs au test cytogénétique. Il est possible également que le syndrome de l'X fragile s'explique par une délétion du gène FMR1. Ces individus seront cytogénétiquement négatifs, mais le test de l'ADN permet généralement de révéler la délétion.

Les enfants diagnostiqués à l'aide d'un examen cytogénétique devraient subir le test de l'ADN pour confirmer le résultat, car deux autres mutations : FRAXE et FRAXF, correspondent à des sites fragiles de la région Xq27-q28 et pourraient être confondus avec la mutation du gène FMR1. Puisque l'analyse cytogénétique donne un résultat négatif pour les porteurs de la prémutation, toute la famille devrait être analysée par un test de l'ADN, une fois qu'un premier individu est dépisté.

Bien que le test cytogénétique soit onéreux (environ 700 dollars), il est utile pour l'étude du retard mental. En analysant chaque chromosome à la recherche de délétions

ou duplications, il est fréquent que d'autres diagnostics apparaissent au cours du dépistage de l'X fragile.

A la demande, beaucoup de laboratoires combineront un test de l'ADN pour l'X fragile à une analyse chromosomique complète, permettant ainsi une recherche étiologique poussée du retard mental.

LES RÉSULTATS NEUROLOGIQUES

Environ 20 % des individus avec X fragile présentent des crises d'épilepsie. Celles-ci apparaissent généralement dans la petite enfance et peuvent être complexes, partiellement motrices, ou généralisées. Habituellement, elles peuvent être facilement traitées par la carbamazépine ou l'acide valproïque, et elles disparaissent souvent au cours de l'adolescence. Un EEG devrait être réalisé si une crise est suspectée. Une consultation neurologique est recommandée si ces crises ne peuvent être maîtrisées facilement.

L'IRM n'est pas pratiquée en routine dans le cas du syndrome de l'X fragile, mais des études en IRM ont montré des résultats intéressants. Le cerveau est habituellement plus large que les contrôles chez les patients avec X fragile, en particulier chez les enfants présentant une macrocéphalie, et certaines régions du cerveau apparaissent particulièrement concernées. Il s'agit de l'hippocampe, du noyau caudé, du thalamus et des ventricules latéraux. Le vermis cérébelleux postérieur est, par contre, plus réduit chez ces patients [13]. Ces résultats pourraient expliquer les déficits d'intégration sensorielle qui sont retrouvés dans le syndrome de l'X fragile.

La découverte du développement excessif de certaines régions du cerveau chez les patients atteints d'X fragile suggère une implication de la protéine FMR1 dans la réduction normale des connexions neuronales qui survient au cours du développement précoce. En absence de la protéine FMR1, la densité des connexions neuronales est accrue, ce qui pourrait sous-tendre le problème d'hypersensibilité aux stimuli.

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

Une fois le diagnostic établi, la famille devrait consulter un conseiller spécialisé en génétique ou un généticien, qui lui expliquera le mode héréditaire du syndrome de l'X fragile, dressera un arbre généalogique détaillé, discutera la gamme des problèmes cognitifs et émotionnels rencontrés, présentera les techniques de diagnostic prénatal disponibles pour la prévention. Le généticien peut également contacter les autres membres de la famille dans le but de leur expliquer le diagnostic, ou bien leur envoyer une lettre d'information sur le syndrome de l'X fragile [14]. Le généticien établit souvent une relation à long terme avec la famille, ce qui permet à ses membres de bénéficier d'un diagnostic prénatal et d'explications des résultats pour les grossesses suivantes. Le pédiatre devrait présenter quelques concepts de base à la famille [15].

• Les mères des garçons atteints sont toujours vectrices. L'analyse de l'ADN de ces mères peut révéler une mutation complète ou une prémutation. Bien que les femmes pré-

mutées ne soient pas atteintes intellectuellement, elles peuvent présenter des problèmes d'anxiété ou de labilité de l'humeur, une ménopause précoce, et une probabilité élevée d'avoir des jumeaux [3, 16].

• Les enfants d'une mère porteuse ont un risque de 50 % de recevoir la mutation FMR1. Plus le nombre de codons CGG de la prémutation est élevé, plus le risque d'expansion vers la mutation complète est important lorsque la mère transmet son X muté. Les femmes prémutees portant un minimum de 100 répétitions CGG ont un risque d'expansion de 100 % vers la mutation complète quand elles transmettent leur chromosome X à la génération suivante.

• Les hommes porteurs de la prémutation la transmettent à toutes leurs filles.

LE TRAITEMENT DE L'X FRAGILE

Le traitement des enfants atteints d'X fragile comprend :

• Un suivi pour les complications de dysplasie du tissu conjonctif, et les autres problèmes médicaux associés au syndrome, comme des crises convulsives, les otites à répétition, le prolapsus mitral et le strabisme.

• La coordination d'une équipe multidisciplinaire incluant les orthophonistes, les psychologues, les enseignants spécialisés et éducateurs, les psychomotriciens.

• Le traitement des problèmes comportementaux et d'ADHD, ce qui nécessite souvent un traitement médicamenteux [17, 18].

• Un conseil génétique comme décrit plus haut.

Le suivi médical inclut le traitement intensif des otites à répétition à l'aide de yoyos pour normaliser l'audition et faciliter le développement du langage [3, 17]. Le strabisme concerne 30 % des garçons et nécessite un suivi ophtalmologique. Un contrôle de la vue doit être proposé avant 4 ans pour tous les enfants atteints du syndrome de l'X fragile, même si aucun problème n'apparaît évident. Le prolapsus mitral survient surtout chez l'adulte, mais si un bruit ou un murmure cardiaque est entendu, il est recommandé de demander à un cardiologue de pratiquer un échocardiogramme [3, 17].

Les hernies et luxations sont rares chez les enfants X fragile, mais elles devraient être recherchées au cours de l'examen. Les pieds plats avec pronation sévère sont courants, et peuvent justifier le port de semelles. Dans la petite enfance, le reflux gastro-œsophagien est fréquent et répond habituellement bien au traitement médical [17]. Occasionnellement, des vomissements à répétition peuvent continuer dans l'enfance, et ils sont souvent associés à des problèmes comportementaux, de l'anxiété et à une réaction tactile de défense de la zone orale. L'orthophonie et d'autres interventions (décrites plus bas) peuvent être bénéfiques pour ce type de problèmes.

Les éducateurs et thérapeutes font souvent appel au médecin pour les guider dans leurs démarches thérapeutiques et les aider à mettre en place une éducation spécialisée. L'orthophonie et l'ergothérapie tout au long de l'enfance sont utiles aux patients X fragile. Malgré leur bonne maîtrise du langage au niveau du vocabulaire, de la structure grammaticale et de la syntaxe, ils éprouvent souvent des difficultés à raisonner dans l'abstrait, dans la pragmatique de la commu-

nication, dans le traitement auditif des informations, et dans la coordination des muscles de la parole [19].

L'hypersensibilité à certains stimuli sensoriels et l'hyperexcitabilité peuvent être traitées avec une thérapie d'intégration sensorielle, qui peut aussi aider en cas de problèmes comportementaux [19, 20]. La psychomotricité peut aussi se révéler utile pour certaines particularités du syndrome de l'X fragile comme les problèmes de planification motrice (difficulté à mener un mouvement complexe dans sa totalité), la motricité fine et globale, et l'hypotonie.

Environ 10 % des enfants atteints d'X fragile présentent un retard sévère dans le développement du langage et restent non verbaux durant leurs six à huit premières années, et même plus longtemps pour de rares cas. La psychomotricité et l'orthophonie combinées peuvent se servir des rythmes et des mouvements pour faciliter la verbalisation [19]. Parallèlement, le développement des dispositifs de communication comme les ordinateurs parlants ou les tableaux de bord imagés sont essentiels pour les enfants peu ou non verbaux [19].

Certains enfants atteints d'X fragile présentent de sérieux problèmes comportementaux, incluant les colères et l'agressivité qui peuvent être particulièrement pénibles pour les familles. L'utilisation combinée du conseil et des médicaments (voir ci-dessous) peut être profitable à l'enfant tout comme à sa famille de façon parfois remarquable. Le conseil peut consister en techniques de modification du comportement, en guidance des parents pour faire face au comportement difficile à la maison, en une thérapie familiale, et en une thérapie individuelle ou par le jeu. Bien que le conseil soit parfois disponible au sein de l'école, une consultation privée se révèle souvent plus approfondie.

À l'école, les enfants atteints d'X fragile devraient être placés dans une classe régulière le plus possible — bien qu'une aide soit souvent nécessaire pour aider ces enfants à maintenir leur attention, ainsi qu'une adaptation des devoirs ou des consignes de la classe pour obtenir une compréhension maximale [21]. Des difficultés sévères surviennent fréquemment en mathématiques, mais les enfants les moins atteints peuvent faire preuve de grandes compétences pour la lecture et l'orthographe. Les problèmes d'attention, l'hyperexcitabilité et les difficultés dues aux transitions sont souvent un défi pour les éducateurs. Même dans des classes spéciales, l'attention individuelle profite aux enfants atteints d'X fragile.

Plusieurs approches éducatives sont utiles à ces enfants. Elles comprennent des approches visuelles à l'apprentissage, l'utilisation d'ordinateurs avec les logiciels éducatifs et les traitements de texte parlants, et l'incorporation dans le curriculum des centres d'intérêt particuliers de l'enfant [19-21].

L'ACTION DES MÉDICAMENTS

Les médicaments peuvent soulager les problèmes d'attention, l'impulsivité et l'hyperactivité chez environ 60 % des enfants avec ADHD et syndrome de l'X fragile (tableau 3) [17]. Les stimulants tels que le méthylphénidate, la dextroamphétamine et la pémoline sont très utilisés. Ces médicaments peuvent agir en synergie avec les thérapies comportementales et les interventions du milieu scolaire

visant à améliorer l'attention et la concentration, et à réduire la distraction et l'impulsivité.

Il est important de commencer les stimulants avec des doses faibles car les doses élevées peuvent provoquer une irritabilité ou des colères, particulièrement chez les jeunes enfants. Si une réaction adverse au traitement survient chez un enfant de moins de 5 ans, les stimulants peuvent néanmoins être réessayés après 6 ou 7 ans, souvent avec un effet bénéfique. Si un patient devient irritable avec une dose faible de méthylphénidate ou de dextroamphétamine, la pémoline peut être essayée, mais un suivi des transaminases SGOT au moins deux fois par an est indispensable, car une toxicité hépatique peut survenir dans de rares cas.

Tableau 3. Médicaments utilisés pour traiter les enfants X fragile

Médicaments	Formes disponibles	Dosages	Effets indésirables
Stimulants pour traiter l'ADHD			
Méthylphénidate	Comprimés à 5, 10, 20 mg Comprimés à 20 mg à libération prolongée	2,5-60 mg/j 0,1-1,0 mg/kg/dose	Baisse d'appétit, perte de poids, céphalées, maux d'estomac, stimulation cardiovasculaire (tension artérielle et rythme cardiaque augmentés), insomnie, tics, labilité de l'humeur
Dextro-amphétamine	Comprimés à libération prolongée à 5, 10 et 20 mg ou comprimés standard	2,5-30 mg	Voir ci-dessus
Pémoline	Comprimés à 18,75, 37,5 et 75 mg	18,75-112,5 mg/j	Voir ci-dessus plus : élévation des transaminases, hépatite/jaunisse, anémie aplastique
Autres médicaments			
Clonidine	Comprimés 0,1, 0,2, et 0,3 mg Timbres	0,025-0,4 mg/j ou 1/4 de timbre q5d (TTS-1 ou TTS-2 en général)	Sédation, hypotension, tachycardie/bradycardie, céphalées sévères si arrêt brutal
Fluoxetine	Gélules à 10 mg et 20 mg préparation liquide	2,5-60 mg/j	Nausées, vomissements, anxiété, insomnie, gain de poids
Sertraline	50 et 100 mg	12,5-200 mg/j	Diarrhée, encoprésie
Imipramine	Gélules à 10, 25, 50 mg	10-100 mg/j	Augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, bouche sèche, constipation, modification de l'appétit, arythmies cardiaques
Désipramine	Gélules à 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg	10-150 mg/j	Voir ci-dessus
Rispéridone	Comprimés à 1 et 2 mg	0,5-6 mg/j	Gain de poids, sédation, akathisie, faible risque de dyskinésie tardive, hypotension orthostatique
Thioridazine	Gélules à 10, 15, 25, 50, 100 mg	10-100 mg/j	Voir ci-dessus

La clonidine peut aider 60 à 80 % des enfants avec hyperactivité sévère grâce à ses propriétés calmantes [22]. En tant qu'agent antihypertenseur qui abaisse les taux de norépinéphrine et diminue l'hyperactivité et hyperexcitabilité, la clonidine n'améliore pas autant l'attention que les stimulants. L'effet secondaire principal de la clonidine est la sédation, bien que des vertiges et l'hypotension peuvent apparaître avec des doses élevées. Parce que de rares cas de dysrythmie ont été décrits, les enfants traités par la clonidine devraient être suivis par des ECG de contrôle, particulièrement si la clonidine est utilisée en association avec d'autres médicaments. Un ECG avant traitement est aussi préconisé chez les enfants ayant une histoire de problème cardiaque.

La sédation associée à la clonidine est souvent très utile au moment du coucher. Le médicament améliore en général les problèmes d'endormissement et les réveils nocturnes, fréquents chez les X fragile. Occasionnellement, cependant, l'insomnie est empirée par la clonidine, surtout entre 1 heure et 3 heures du matin, lorsque la dose du coucher ne fait plus d'effet. Si ceci se produit, ou si la sédation est un problème dans la journée, le passage à la guanfacine peut aider, car celle-ci agit plus longuement par sa fonction d'agoniste α_2 présynaptique plus spécifique que la clonidine [17].

La clonidine peut aussi être administrée par l'intermédiaire d'un timbre cutané. Le timbre le plus souvent utilisé chez les enfants est équivalent à la moitié d'un comprimé de 0,1 mg pris deux fois par jour. Il est placé au milieu du dos, de préférence hors de portée de l'enfant, et il reste efficace à peu près cinq jours. Le timbre est alors retiré et un autre est posé en un endroit différent du dos ou sur les fesses. Le timbre a l'avantage d'être généralement moins sédatif que le comprimé, mais il peut irriter la peau chez 30 à 40 % des patients. En cas d'irritations significatives, un spray à base de stéroïdes solubles peut être utilisé dans le dos avant de disposer un nouveau timbre après séchage. Un surdosage de clonidine, par exemple si un jeune enfant arrache son timbre et l'avale, peut entraîner un coma, et nécessite une admission dans une unité de soin intensif. Les timbres ne doivent être utilisés que chez les enfants qui ne risquent pas de les retirer, et les parents doivent être avertis de ce danger.

En alternative à la clonidine, la mélatonine peut traiter les insomnies. Les déficiences en mélatonine sont mal documentées chez les garçons atteints d'X fragile, et des études anecdotiques ont suggéré le soulagement des insomnies par la mélatonine chez les enfants X fragile, mais aussi d'autres problèmes comportementaux. La mélatonine peut être trouvée en comprimés de 3 mg en pharmacie ou dans des magasins de produits biologiques. Les doses utilisées en pédiatrie vont de 2,5 à 5 mg par jour, prises à l'heure du coucher, bien que la quantité efficace minimale ne soit pas encore bien définie. Jusqu'à présent, les recherches n'ont pas répertorié d'effets secondaires significatifs associés à son utilisation, mais la qualité du produit peut varier puisqu'il n'est pas contrôlé de la même manière que les médicaments [23].

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (SSRIs) ont été un bienfait pour les patients X fragile. Ils agissent à plusieurs niveaux, incluant l'amélioration de l'anxiété, du comportement obsessionnel et compulsif, les sautes

d'humeur, et les colères. Ils aident aussi à contrôler l'agressivité, surtout lorsque les crises agressives sont déclenchées par l'anxiété. Les SSRIs semblent aider 70 % des filles et garçons sujets à une anxiété sévère, une agressivité, une dépression, un comportement obsessionnel-compulsif, ou des fluctuations importantes de l'humeur [24].

Les SSRIs soulagent aussi l'anxiété et la dépression des femmes préménopausées. Une anxiété significative ou une inquiétude excessive peuvent souvent perturber le sommeil de ces femmes, qui peuvent aussi être sujettes à des sautes d'humeur ou des dépressions. L'association d'un SSRI comme la fluoxétine avec des entretiens de soutien peuvent être très profitables aux femmes présentant ces symptômes [17]. Occasionnellement, le SSRI peut rendre un individu portant la mutation complète plus agressif ou même maniaque. Une telle réaction peut aussi se produire avec les tricycliques utilisés pour traiter l'ADHD. Si le comportement n'est pas amélioré par l'arrêt du médicament, un thymorégulateur comme la carbamazépine, l'acide valproïque ou le lithium est indiqué. Les thymorégulateurs sont aussi utiles pour les sautes d'humeur sérieuses, les colères ou l'agressivité, qui peuvent survenir à tout moment de l'enfance et de l'adolescence.

Étant donné que les anticonvulsivants comme la carbamazépine et l'acide valproïque nécessitent de contrôler le niveau plasmatique, la numération de la formule sanguine, l'ionogramme et les transaminases, il est préférable d'essayer les stimulants, la clonidine et les SSRIs pour commencer. Le lithium est moins souvent utilisé que les anticonvulsivants en tant que thymorégulateur en raison de sa toxicité rénale.

En cas de sévère instabilité de l'humeur, d'agressivité, de symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations ou paranoïa), il peut être utile d'ajouter au traitement la rispéridone, un nouvel agent antipsychotique. Celle-ci possède à la fois des propriétés anti-dopamine et anti-sérotonine, et risque moins de provoquer une dyskinésie tardive que les autres antipsychotiques. La thioridazine, un antipsychotique moins puissant et plus ancien, peut aussi être bénéfique dans ce type de situation. La consultation d'un psychiatre ou d'un pédiatre spécialiste de la psychopharmacologie est souvent utile.

UNE EXPÉRIENCE ENRICHISSANTE

Le diagnostic et le traitement des patients atteints du syndrome de l'X fragile peuvent être complexes mais sont sources de récompenses. Bien que les problèmes cognitifs et de comportement soient abondants, ces patients possèdent une personnalité unique, avec un sens de l'humour fort apprécié et des capacités d'imitation très développées. La résistance et le dévouement des familles affectées par le syndrome de l'X fragile sont remarquables, et elles apprécient généralement beaucoup les informations qui accompagnent le diagnostic, le conseil génétique et les efforts thérapeutiques.

Vous pouvez aider les familles en les mettant en contact avec un centre local d'information par l'intermédiaire de la Fondation nationale des X fragile aux États-Unis (tél. : 800-688-8765 ou 303-333-6155), qui organise aussi des confé-

rences et met du matériel éducatif à disposition. Lorsque les familles sont informées, elles peuvent apporter des renseignements utiles au médecin, ce qui permet une discussion et des recommandations. Les médecins peuvent obtenir de plus amples informations au sujet du diagnostic ou du traitement des enfants X fragile en contactant le Centre de recherches de la santé de l'Université du Colorado, à Denver (303-861-6036) ou bien leur correspondant local de la Fondation nationale des X fragile.

Élever un enfant atteint d'X fragile peut être très difficile et épuisant à certains moments. Il est important d'encourager les parents à obtenir des solutions d'accueil et de garde temporaires pour leur permettre de se ressourcer régulièrement.

Travailler avec des enfants atteints d'X fragile et leur famille représente toujours une expérience enrichissante en raison de la rapidité avec laquelle les connaissances avancent dans les domaines psychopharmacologique et moléculaire. Dans le futur, la thérapie génique ou une thérapie par remplacement protéique deviendront réalité pour guérir ou prévenir le syndrome de l'X fragile, mais pour l'instant des obstacles significatifs doivent être surmontés dans les domaines de la sécurité et de la fabrication [25].

RÉFÉRENCES

- [1] VERKER K. (A.J.), PIERETTI (M.), SUTCLIFFE (J.S.) *et al.* : « Identification of a gene (*FMRI*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome », *Cell* 65, 1991, p. 905.
- [2] WARREN (S.T.) : « The expanding world of trinucleotide repeats », *Science*, 271, 1996, p. 1374.
- [3] HAGERMAN (R.J.) : « Physical and behavioral phenotype », in Hagerman (R.J.), Cronister (A.) (eds) : *Fragile X Syndrome : Diagnosis, Treatment, and Research*, ed 2, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1996.
- [4] KHANDJIAN (E.W.), CORBIN (E.), WOERLY (S.) *et al.* : « The fragile X mental retardation protein is associated with ribosomes », *Nature Genetics*, 12, 1996, p. 91.
- [5] LOESCH (D.Z.), HUGGINS (R.M.), HOANG (N.H.) : « Growth in stature in fragile X families : A mixed longitudinal study », *Am J Med Genet*, 58, 1995, p. 249.
- [6] REYNIERS (E.), VITS (L.), DeBOULLE (K.) *et al.* : « The full mutation in the *FRM1* gene of male fragile X patients is absent in their sperm », *Nature Genetics*, 4, 1993, p. 143.
- [7] HAGERMAN (R.J.), HULL (C.E.), SAFANDA (J.F.) *et al.* : « High functioning fragile X males : Demonstration of an unmethylated, fully expanded *FMRI* : mutation associated with protein expression », *Am J Med Genet*, 51, 1994, p. 298.
- [8] MERENSTEIN (S.A.), SOBESKY (W.E.), TAYLOR (A.K.) *et al.* : « Molecular-clinical correlations in males with an expanded *FMRI* mutation », *Am J Med Genet*, 64, 1996, p. 389.
- [9] FREUND (L.S.), REISS (A.L.), ABRAMS (M.T.) : « Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female », *Pediatrics*, 91, 1993, p. 321.
- [10] BROWN (W.T.), HOUCK (G.E.), JEZIOROWSKA (A.) *et al.* : « Rapid fragile X carrier screening and prenatal diagnosis using a nonradioactive PCR test », *JAMA*, 270, 1993, p. 1569.
- [11] ROUSSEAU (F.), ROUILLARD (P.), MOREL (M.-L.) *et al.* : « Prevalence of carriers of premutation-sized alleles of the *FMRI* gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome », *Am J Hum Genet*, 57, 1995, p. 1006.
- [12] SHERMAN (S.) : « Epidemiology », in Hagerman (R.J.), Cronister (A.) (eds) : *Fragile X Syndrome : Diagnosis, Treatment, and Research*, ed 2, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1996.
- [13] ABRAMS (M.T.), REISS (A.L.) : « The neurobiology of fragile X syndrome », *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, 1, 1995, p. 269.
- [14] McCONKIE-ROSELL (A.), ROBINSON (H.), WAKE (S.) *et al.* : « Dissemination of genetic risk information to relatives in the fragile X syndrome : Guidelines for genetic counselors », *Am J Med Genet*, 59, 1995, p. 426.
- [15] CRONISTER (A.) : « Genetic Counseling », in Hagerman (R.J.), Cronister (A.) (eds) : *Fragile X Syndrome : Diagnosis, Treatment and Research*, ed 2, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1996.
- [16] FRANKE (P.), MAIER (W.), IWERS (B.) *et al.* : « Fragile X carrier females : Evidence for a distinct psychopathological phenotype ? », *Am J Med Genet*, 64, 1996, p. 334.
- [17] HAGERMAN (R.J.) : Medical follow-up and psychopharmacology, in Hagerman (R.J.), Cronister (A.) (eds) : *Fragile X Syndrome : Diagnosis, Treatment and Research*, ed 2, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1996.
- [18] « American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics : Health supervision for children with fragile X syndrome », *Pediatrics*, 98, 1996, p. 297.
- [19] SCHARFENAKER (S.), O'CONNOR (R.), BRADEN (M.) *et al.* : « An integrated approach to intervention », in Hagerman (R.J.), Cronister (A.) (eds) : *Fragile X Syndrome : Diagnosis, Treatment and Research*, ed 2, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1996.
- [20] SCHOPMEYER (B.B.), LOWE (F.) (eds) : *The Fragile X Child*, San Diego, Singular Publishing Company, 1992.
- [21] SPIRIDIGLIOZZI (G.), LACHIEWICZ (A.), MacMORDO (C.) *et al.* : *Educating Boys with Fragile X Syndrome : A Guide for Parents and Professionals*, Durham, NC, Duke University Medical Center, 1994.
- [22] HAGERMAN (R.J.), RIDDLE (J.), ROBERTS (L.S.) *et al.* : « Survey of the efficacy of clonidine in fragile X syndrome », *Developmental Brain Dysfunction*, 8, 1995, p. 336.
- [23] CAVALLO (A.) : « Melatonin : Myth vs. fact », *Contemporary Pediatrics*, 14 (1), 1997, p. 71.
- [24] HAGERMAN (R.J.), FULTON (M.J.), LEAMAN (A.) *et al.* : « Fluoxetine Therapy in Fragile X Syndrome », *Developmental Brain Dysfunction*, 7, 1994, p. 155.
- [25] RATTAZZI (M.C.), IOANNOU (Y.A.) : « Molecular approaches to therapy », in Hagerman (R.J.), Cronister (A.) (eds) : *Fragile X Syndrome : Diagnosis, Treatment and Research*, ed 2, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1996.

Études épidémiologiques du syndrome de l'X fragile

E. FOMBONNE

Reader in Epidemiological Child Psychiatry, Institute of Psychiatry, University of London.

RÉSUMÉ : *Études épidémiologiques du syndrome de l'X fragile*

Les résultats des principales études épidémiologiques sur la prévalence du syndrome de l'X fragile sont passés en revue. Les études fondées sur le caryotype ont fourni des estimations variant de 1 à 2/1 000 enfants environ, tandis que les études les plus récentes fondées sur le diagnostic en biologie moléculaire donnent des estimations plus conservatrices de 1/4 000 chez le garçon et de 1/7 000 chez la fille. Ces estimations sont appliquées à la population française dans laquelle la prévalence de ce syndrome est encore très sous-estimée.

Mots clés : X fragile — Prévalence — Épidémiologie — Dépistage.

SUMMARY : *Epidemiological studies of fragile X syndrome.*

The results of the main epidemiological surveys of fragile X syndrome are reviewed. Studies using cytogenetic methods have typically yielded estimates in the 1/1000 to 2000 range whereas more recent investigations relying on molecular biology techniques have provided more conservative estimates of 1/4000 for males and of 1/7000 for females. We then provide estimates of the numbers of French children with the condition. Available French studies suggest that fragile X syndrome is still underrecognized.

Key words: Fragile X — Prevalence studies — Epidemiology — Screening.

L'épidémiologie est définie comme l'étude de la répartition des maladies dans les populations humaines et des facteurs qui influencent cette répartition. Une tâche majeure des études épidémiologiques est d'estimer la fréquence de la maladie (prévalence ou incidence) dans une population donnée, et dans des sous-groupes de cette population, et de pouvoir ainsi comparer cette fréquence à celle observée dans d'autres pays ou à d'autres périodes de l'histoire. Ces comparaisons sont cruciales en épidémiologie génétique afin de comprendre les mécanismes de transmission de la maladie. Une autre application des études épidémiologiques est d'asseoir les décisions de santé publique sur des données objectives et quantitatives qui sont nécessaires pour une bonne estimation des besoins, la planification des services et des actions de dépistage.

Plusieurs problèmes méthodologiques surgissent pour étudier la fréquence du syndrome de l'X fragile dans les populations. En premier lieu, il faut d'abord définir ce qui va être étudié, et, dans le cas de l'X fragile, les études se sont centrées soit sur le phénotype du syndrome soit sur la fréquence du gène dans la population. Les études mesurant la fréquence du phénotype sont nécessairement limitées par le fait que le syndrome de l'X fragile a une pénétrance incomplète et un phénotype variable qui en rend la mesure difficile. Le phénotype des sujets porteurs de l'anomalie génétique est même

parfois très discret, comme l'indique par exemple l'absence de retard mental chez une proportion relativement élevée de sujets porteurs de la mutation, notamment chez les filles. Les études portant sur la fréquence de la mutation ont été rendues difficiles en raison des problèmes inhérents à l'imprécision des techniques de laboratoire lorsque le diagnostic n'était possible que par des méthodes cytogénétiques. Des taux élevés de faux positifs et de faux négatifs sont ainsi à l'origine d'erreurs dans l'estimation de la prévalence de l'X fragile dans plusieurs études. Dans d'autres cas, le syndrome clinique peut résulter d'autres sites fragiles sur le chromosome X (comme le site fragile E) ou de mutations ponctuelles ou microdélétions qui ne sont pas détectées par les techniques de biologie moléculaire, encore que la fréquence de ce type d'erreurs avec le test en biologie moléculaire soit rare (< 2 % ; voir Sherman, 1996). Peu d'études épidémiologiques ont été à ce jour conduites sur des échantillons aléatoires sélectionnés dans la population générale, à cause des difficultés logistiques (obtention des échantillons de sang) et éthiques inhérentes à ces enquêtes.

En raison des difficultés de mise en œuvre du diagnostic biologique par les méthodes cytogénétiques ou de biologie moléculaire, des approches indirectes ont été utilisées initialement pour estimer la contribution de l'X fragile au retard

mental, dans des populations sélectionnées selon des caractéristiques physiques et/ou intellectuelles.

PRÉVALENCE DU RETARD MENTAL LIÉ AU CHROMOSOME X

On a longtemps constaté que la proportion d'hommes dans les populations de sujets atteints de retard mental était plus élevée que celle des femmes. Ce n'est que vers la fin des années 60 que les premières hypothèses explicatives de ce phénomène faisant appel à la génétique se sont fait jour. L'estimation de la proportion exacte de retard mental liée au chromosome X chez les hommes retardés intellectuellement est néanmoins difficile à obtenir puisque le mode de transmission familial n'est pas toujours évident, surtout dans les familles de petite taille. Cependant, la prévalence du retard mental lié à l'X est estimée proche de 1/1 000 (0,5 à 1,8/1 000), et jusqu'à 20 gènes liés au chromosome X pourraient en être responsables (Sherman, 1996).

PRÉVALENCE DU SYNDROME DE L'X FRAGILE (DIAGNOSTIC CYTOGÉNÉTIQUE)

Lorsqu'il a été possible d'extraire du retard mental lié à l'X celui qui était attribuable à l'X fragile, on a estimé qu'un tiers à la moitié des cas était attribuable à l'X fragile. Au milieu des années 80, quatre études ont examiné, dans des populations bien définies dont la taille variait de 6 500 à 58 000 personnes, la fréquence du site X fragile systématiquement recherché chez les personnes retardées intellectuellement de cette population (Kähkonen *et al.*, 1987 ; Gustavson *et al.*, 1986 ; Turner *et al.*, 1986 ; Webb *et al.*, 1986). Les sujets inclus dans ces études étaient soit inscrits sur des registres, soit identifiés lors d'un dépistage systématique des enfants d'âge scolaire. La prévalence de l'X fragile variait de 0,4/1 000 dans l'étude australienne (Turner *et al.*, 1986) à 0,8/1 000 dans l'étude finlandaise (Kähkonen *et al.*, 1987) chez les hommes, et de 0,2/1 000 dans l'étude australienne (Turner *et al.*, 1986) à 0,6/1 000 dans l'étude anglaise (Webb *et al.*, 1986). Par définition, ces études sous-estiment la fréquence réelle de l'anomalie génétique puisque les sujets vecteurs sans déficit intellectuel ne pouvaient pas être dénombrés.

PRÉVALENCE DE L'X FRAGILE AVEC LE TEST EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Les données de deux des enquêtes précédentes (Webb *et al.*, 1986 ; Turner *et al.*, 1986) ont été réanalysées avec le test en biologie moléculaire (Turner *et al.*, 1996) ; les résultats montrent qu'un taux élevé de faux positifs avec le diagnostic cytogénétique avait conduit à une probable surestimation des taux de prévalence. Combinées aux résultats d'une autre enquête aux résultats également plus conservateurs (Jacobs *et al.*, 1993), les estimations actuelles convergent vers un taux de 1/4 000 pour le sexe masculin et de 1/7 000 pour le sexe féminin. D'autres études de plus grande envergure sont nécessaires pour estimer avec une

plus grande précision la prévalence de l'X fragile. On peut cependant calculer à titre indicatif le nombre d'enfants atteints en France, selon deux hypothèses plus ou moins conservatrices (voir *tableau I*). Il est aussi important de noter que, dans les pays où un dépistage systématique, suivi d'un conseil génétique, est entrepris, la prévalence du syndrome pourrait diminuer rapidement. Ainsi, dans la population de New South Wales, en Australie, la prévalence du syndrome de l'X fragile a été divisée par 10 après l'introduction en 1990 du diagnostic moléculaire et d'une politique de dépistage systématique (Robinson *et al.*, 1996).

Tableau I. Fréquence estimée de l'X fragile en France (deux hypothèses)

Age	Population générale ¹		Nombre avec X fragile ²		Nombre avec X fragile ³	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles
0 à 4 ans	1 616 042	1 527 312	808	382	404	218
5 à 19 ans	6 065 665	5 801 493	3 033	1 450	1 516	829
0 à 19 ans	7 681 707	7 328 805	3 841	1 832	1 920	1 047

- ¹ Recensement de la population de 1990 - Résultats du sondage au 1/20 (INSEE).
² Sous l'hypothèse d'un taux de prévalence de 1/2 000 chez le garçon et de 1/4 000 chez la fille.
³ Sous l'hypothèse d'un taux de prévalence de 1/4 000 chez le garçon et de 1/7 000 chez la fille.

La prévalence de la prémutation est encore moins bien connue. Une étude réalisée au Québec (Rousseau *et al.*, 1995) sur un grand échantillon de plus de 10 000 femmes dont les échantillons de sang étaient disponibles a conduit à une estimation de 1/259 femmes ayant de 50 à 200 trinuécléotides CGG. Toutefois, il est prématuré de généraliser les résultats de cette étude à d'autres populations compte tenu des particularités de la population québécoise et d'un effet « fondateur » probable (Sherman, 1995).

PRÉVALENCE DE L'X FRAGILE DANS DES GROUPES SPÉCIFIQUES

La fréquence de l'X fragile dans des populations de retardés mentaux a été analysée dans de nombreuses études (Sherman, 1996) et les estimations varient de 2 % à 10 % pour la plupart. Pour les sujets de sexe masculin, cette fréquence est particulièrement élevée dans le cas d'un retard mental sévère tandis que chez les filles la fréquence de l'X fragile est plus élevée dans le cas d'un retard intellectuel mineur. La présence d'anomalies congénitales chez les sujets étudiés n'est pas associée à l'X fragile. La présence d'une macroorchidie, au contraire, est associée à une élévation de la fréquence de l'X fragile.

Avec un taux de prévalence de 5,5/10 000 (Fombonne, 1998), l'autisme est un trouble sévère du développement pour lequel une forte contribution de facteurs génétiques est désormais établie. La fréquence de l'X fragile dans les populations d'autistes a été évaluée dans de nombreuses études, mais avec des résultats contradictoires. Ainsi, des taux de 15 à 20 % de l'X fragile chez les autistes ont été décrits au début des années 80, mais les études les plus récentes donnent des estimations oscillant entre 2 et 7 %. Comme l'autisme est associé à un

retard intellectuel dans 80 % des cas environ, la fréquence de l'X fragile chez les autistes n'apparaît donc pas différente de ce qu'elle est dans les populations de sujets retardés mais non autistes. En revanche, en prenant le point de départ de l'X fragile, il semble que 20 à 40 % des enfants atteints de l'X fragile présentent un syndrome autistique associé. Les caractéristiques phénoménologiques de ce syndrome sont toutefois différentes des cas d'autisme typique. Par exemple, les difficultés d'interaction sociale sont marquées, chez les enfants X fragile autistes, par une grande anxiété sociale, un évitement du regard, une phobie du contact et des comportements d'attachement souvent intense avec les figures parentales, qui ne sont pas caractéristiques des enfants autistes sans X fragile. La nature des liens entre X fragile et autisme est en cours d'étude dans plusieurs centres. Enfin, la présence d'une histoire familiale de retard mental lié au chromosome X est expliquée, dans environ 33 % des cas, par l'X fragile.

Tableau II. Prévalence de quelques handicaps chez 325 000 enfants français^a.

	N	Taux/1 000
Trisomie 21	320	0,98
Autisme infantile	174	0,53
X fragile	13	0,04
		0,08 ^c

^a Enfants nés entre 1976 et 1985, résidant dans les départements de Haute-Garonne, Isère, Saône-et-Loire, et inclus dans une enquête INSERM (voir Fombonne *et al.*, 1997).

^c Chez les garçons seulement.

Dans une enquête récente de l'INSERM conduite dans trois départements sur 6 100 enfants (âge moyen : 12 ans) nés de 1976 à 1985 et enregistrés auprès des CDES à la date de l'enquête (1992/1993) parmi les 325 000 enfants résidant dans ces départements (Fombonne *et al.*, 1997), nous avons estimé la fréquence de l'X fragile telle qu'elle était connue par les professionnels locaux. Les résultats montrent (voir *tableau II*) que la détection de cette anomalie est très insuffisante en France et conduit à des taux fortement sous-estimés, alors que les taux de prévalence obtenus pour la trisomie 21 et l'autisme sont acceptables.

DÉPISTAGE DE L'X FRAGILE

Fondées sur les résultats des études épidémiologiques résumés auparavant, des recommandations ont été faites sur la promotion du dépistage de l'X fragile qui sont acceptées par une majorité de professionnels (Park *et al.*, 1994). Un dépistage individuel doit être instauré :

- si un sujet présente un retard intellectuel inexplicable quel que soit le sexe, un syndrome autistique ou un autre trouble du développement, surtout s'il existe des signes physiques et/ou comportementaux évocateurs, ou s'il existe une histoire familiale de retard mental ;
- dans les consultations de conseil génétique chez les individus ayant une histoire familiale positive pour le retard intellectuel ;

- chez les fœtus de mères vectrices ;
- chez les sujets ayant un phénotype et un caryotype discordants.

Il est moins évident de développer des politiques de dépistage systématique au niveau de la population, en raison des problèmes de logistique et d'éthique associés à de telles entreprises. Les programmes de dépistage en cascade des apparentés de la première à la seconde puis la troisième génération de sujets atteints ont été testés en Australie avec des résultats substantiels, tant sur le plan de l'acceptabilité et de la satisfaction des familles que sur la réduction observée en dix ans du taux de prévalence (Turner *et al.*, 1997 ; Barnicoat, 1997).

La stratégie à utiliser dans le choix des tests de dépistage, compte tenu de leur sensibilité et spécificité imparfaite, peut être discutée selon les cas, les délais et les coûts. Une étude comparative de la séquence optimale de tests à utiliser a conclu que le test en biologie moléculaire devait être instauré d'abord, et suivi, en cas de résultat négatif, d'un test par le caryotype (Hirtzlin *et al.*, 1995). Toutefois, les modifications récentes dans la politique de remboursement et de prise en charge de ces tests par les organismes de sécurité sociale pourraient modifier ces conclusions. Il est toutefois de première importance qu'aucun obstacle financier ne vienne peser sur le choix des individus pour lesquels un test de l'X fragile paraît indiqué.

RÉFÉRENCES

- BARNICOAT (A.) : « Screening for fragile X syndrome : a model for genetic disorders ? », *British Medical Journal*, 315, 1997, pp. 1174-1175.
- FOMBONNE (E.), DU MAZABRUN (C.), CANS (C.), GRANDJEAN (H.) : « Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey », *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 1997, pp. 1561-1569.
- FOMBONNE (E.) : The epidemiology of autism. In Autism and pervasive developmental disorders, F. Volkmar (Edr), Cambridge University Press, 1998, pp. 32-62.
- GUSTAVSON (K.H.), BLOMQUIST (H.K.), HOLMGREN (G.) : « Prevalence of the fragile X syndrome in mentally retarded boys in a Swedish county », *American Journal of Medical Genetics*, 23, 1986, pp. 581-587.
- HIRTZLIN (I.), MANDEL (J.-L.), LANOË (J.-L.), FARDEAU-GAUTIER (M.) : « Analyse comparée du coût des techniques cytogénétiques et de biologie moléculaire dans le diagnostic de la maladie de l'X fragile », *Rev. Épidém. et Santé Publ.*, 43, 1995, pp. 205-214.
- JACOBS (P.A.), BULLMAN (H.), MACPHERSON (J.), YOUNGS (S.), ROONEY (V.), WATSON (A.), DENNIS (M.R.) : « Population studies of the fragile X : A molecular approach », *Journal of Medical Genetics*, 30, 1993, pp. 454-459.
- KÄHKONEN (M.), ALITALO (T.), AIRAKSINEN (E.), MATILAINEN (R.), LAUNIALA (K.), AUTIO (S.), LEISTI (J.) : « Prevalence of the fragile X syndrome in four birth cohorts of children of school age », *Human Genetics*, 77, 1987, pp. 85-87.
- PARK (V.), HOWARD-PEEBLES (P.), SHERMAN (S.), TAYLOR (A.), WULFSBERG (E.) : « Policy Statement : American College of Medical Genetics - Fragile X syndrome : diagnostic and carrier testing », *American Journal of Medical Genetics*, 53, 1994, pp. 380-381.
- ROBINSON (H.), WAKE (S.), WRIGHT (F.), LAING (S.), TURNER (G.) : « Informed Choice in fragile X syndrome and its effects on prevalence », *American Journal of Medical Genetics*, 64, 1996, pp. 198-202.

- ROUSSEAU (F.), ROUILLARD (P.), MOREL (M.-L.), KHANDJIAN (E.W.), MORGAN (K.) : « Prevalence of carriers of premutation-sized alleles of the FMRI gene - and implications for the population genetics of the fragile X syndrome », *American Journal of Human Genetics*, 57, 1995, pp. 1006-1018.
- SHERMAN (S.) : « The high prevalence of fragile X premutation carrier females : is this frequency unique to the French Canadian population ? », *American Journal of Human Genetics*, 57, 1995, pp. 991-993.
- SHERMAN (S.) : *Epidemiology : Fragile X syndrome : diagnosis, treatment and research*, Hagerman R.J., Cronister A. (Eds.), John Hopkins University Press, Baltimore, 1996.
- TURNER (G.), ROBINSON (H.), LAING (S.), PURVIS-SMITH (S.) : « Preventive screening for the fragile X syndrome », *New England Medical Journal*, 315, 1986, pp. 607-609.
- TURNER (G.), WEBB (T.), WAKE (S.), ROBINSON (H.) : « Prevalence of fragile X syndrome », *American Journal of Medical Genetics*, 64, 1996, pp. 196-197.
- TURNER (G.), ROBINSON (H.), WAKE (S.), LAING (S.), PARTINGTON (M.) : « Case finding for the fragile X syndrome and its consequences », *British Medical Journal*, 315, 1997, pp. 1223-1226.
- WEBB (T.P.), BUNDEY (S.), THAKE (A.), TODD (J.) : « The frequency of the fragile X chromosome among school children in Coventry », *Journal of Medical Genetics*, 23, 1986, pp. 396-399.

La recherche en neurogénétique comportementale : une méthode pour analyser les liens entre gène, cerveau et comportement

A. L. REISS

Division of child and adolescent psychiatry and child development, Departments of psychiatry and pediatrics, Stanford University School of Medicine, California, USA.

RÉSUMÉ : *La recherche en neurogénétique comportementale : une méthode pour analyser les liens entre gène, cerveau et comportement.*

Afin d'étudier les liens entre gène, cerveau et comportement, nous avons développé une stratégie de recherche qui repose sur l'investigation de plusieurs niveaux de fonctionnement chez des sujets atteints de maladies génétiques connues. Pour illustrer cette approche dite de neurogénétique du comportement, nous donnons un résumé des principaux travaux entrepris par notre équipe sur l'X fragile. Les résultats de plusieurs études montrant une association entre différents indices de l'activité du gène FMR1, des performances cognitives, des profils comportementaux et le fonctionnement du cerveau étudié en imagerie cérébrale sont résumés. Cette stratégie prometteuse pourra s'appliquer dans l'avenir à d'autres troubles du développement.

Mots clés : X fragile — Neurogénétique comportementale — Imagerie cérébrale — Gène FMR1.

SUMMARY : *Behavioural neurogenetics research: a method for analyzing linkages among gene, brain and behavior.*

In order to study the links between gene, brain and behaviour, we have developed a research strategy which consists of the multilevel study of individuals affected with the same genetic defect. In order to illustrate the advantages of behavioural neurogenetics, we review the advances which were made possible in the particular case of fragile X syndrome. This paper summarises the results of several studies which provide clear evidence of an association between indices of the FMR1 gene activity, intellectual functioning, neuroimaging, and environmental factors. This strategy will be applied to other disorders in the future.

Key words: Fragile X — Behavioural neurogenetics — Neuroimaging — FMR1 gene.

INTRODUCTION ET REVUE

Les mécanismes génétiques et neurobiologiques, qui mènent à des troubles sérieux de la cognition et du comportement chez les enfants, sont souvent dissimulés par l'hétérogénéité étiologique du groupe de sujets étudié. Par exemple, l'histoire de la recherche sur les syndromes « définis » par le comportement (comme l'autisme, l'ADHD, le retard mental et les troubles de l'apprentissage) indique que le progrès vers la compréhension des facteurs génétiques et neurobiologiques sous-jacents peut être empêché par l'hétérogénéité étiologique des personnes qui remplissent les critères diagnostiques reconnus pour ces troubles.

Des efforts continus de recherche vers une subdivision de ces syndromes définis comportementalement en sous-groupes étiologiquement homogènes sont nécessaires pour améliorer la connaissance de la pathogenèse des troubles cognitifs et comportementaux des enfants. Cependant, un protocole de recherche complémentaire, promu par le Behavioral Neurogenetics and Neuroimaging Research Center (BNNRC) de l'Institut Kenney Krieger/Johns Hopkins, se consacre à l'étude scientifique sur plusieurs niveaux d'individus partageant la même étiologie génétique homogène, connue ou suspectée, de leurs troubles cognitifs, comportementaux ou développementaux. Cette approche est semblable aux études classiques des lésions en neuroanatomie,

à l'exception d'un point : la « lésion » commence, ici, au niveau de l'ADN. Par conséquent, nous avons inventé le terme « neurogénétique comportementale » pour définir cette nouvelle approche.

Deux hypothèses principales sous-tendent la recherche en neurogénétique comportementale. Premièrement, la voie complexe, qui débute par un ou plusieurs facteurs génétiques, qui affecte ensuite le développement ou la fonction du cerveau et amène finalement à des déficits comportementaux ou cognitifs, est plus accessible si on l'étudie dans des groupes génétiquement homogènes. Deuxièmement, l'information issue des recherches effectuées sur ces anomalies génétiques « prototypes » est pertinente pour comprendre les associations cerveau-comportement chez les individus de la population générale qui présentent des patterns similaires de dysfonctionnements cognitifs, comportementaux ou développementaux. Bien que la neurogénétique comportementale soit une conséquence directe de l'explosion relativement récente des connaissances en génétique, les recherches du BNNRC et d'autres centres soutiennent déjà la première de ces deux hypothèses.

Dans cet article, la recherche de notre groupe sur la maladie génétique spécifique du syndrome de l'X fragile sera exposée afin de démontrer le concept de recherche génétique comportementale. Les données issues de la génétique moléculaire, de l'imagerie cérébrale et de la recherche neuro-comportementale sur des individus avec la mutation de l'X fragile illustreront comment cette méthode de recherche peut amorcer une première compréhension de la complexité des liens entre les variables génétiques, neuroanatomiques et comportementales. La mise en relation des événements moléculaires fondamentaux avec les corrélats neurobiologiques et les caractéristiques phénotypiques permet d'établir des liens directs entre l'étiologie génétique et le devenir neurocomportemental. Le contenu de cet article mettra l'accent sur cet aspect de la recherche de notre centre.

LE SYNDROME DE L'X FRAGILE ET LA RECHERCHE AU BNNRC

Depuis environ vingt ans, les connaissances sur les causes héréditaires les plus connues de troubles neurocomportementaux ont progressé du niveau de la description clinique relativement non spécifique à l'identification du gène impliqué et à des hypothèses sur la fonction probable de la protéine concernée (Kersten et Stephen, 1995). Le syndrome de l'X fragile, provoqué par des mutations du gène FMR1, se retrouve dans toutes les parties du monde, toutes les ethnies, et tous les niveaux socio-économiques. Les deux sexes sont touchés, le phénotype masculin le plus sévère résultant de l'absence de protéine FMR1. Le degré de sévérité des traits neurocomportementaux, reflétant probablement des taux variés de protéines cérébrales, est plus variable chez les femmes, bien que leur phénotype soit qualitativement similaire au phénotype masculin. Etant donné une fréquence dans la population de 1 sur 1 200 à 1 sur 2 000, et la présence de troubles cognitifs et comportementaux graves chez la plupart des individus atteints, le syndrome de l'X fragile a des conséquences importantes pour la santé publique.

Notre groupe a consacré dix ans de travail de recherche pour élucider les traits comportementaux et cognitifs associés à l'X fragile. Nous avons également concentré d'énormes efforts sur une méthodologie d'imagerie quantitative pour identifier les régions du cerveau qui sont affectées par les mutations du gène FMR1. Ces études ont réussi à établir un phénotype « neuroanatomique » préalable associé au syndrome de l'X fragile (voir ci-dessous). Des études récentes, destinées à décrire la façon dont s'exprime le gène FMR1 dans le cerveau mammifère en cours de développement ou adulte, soutiennent fortement la validité de ce phénotype anatomique (Abitbol *et al.*, 1993 ; Hergersberg *et al.*, 1995 ; Hinds *et al.*, 1993). Ces données d'imagerie quantitative sont aussi confirmées par l'implication, connue ou hypothétique, des régions du cerveau en circuits neurofonctionnels, qui sous-tendent les processus comportementaux/cognitifs reconnus comme déficitaires chez les individus souffrant du syndrome de l'X fragile (Abrams et Reiss, 1995 ; Abrams, 1995).

Le troisième but de notre laboratoire de recherche clinique porte sur le développement et l'utilisation de mesures de l'activation du gène FMR1 (Abrams *et al.*, 1994 ; Freund, Baumgardner, Abrams, Denckla, 1995). Des tentatives pour comprendre la manière dont ces mesures peuvent être corrélées avec le fonctionnement neurocomportemental et l'anatomie cérébrale ont révélé des mécanismes pathogènes probables qui amènent les troubles neurocomportementaux du syndrome de l'X fragile (Reiss, Abrams, Greenlaw, Freund, Denckla, 1995). Ces études suggèrent que le gène FMR1 a son effet le plus important sur des domaines spécifiques du fonctionnement cérébral alors que d'autres domaines sont *relativement* épargnés.

Le but à long terme du BNNRC est de recueillir, d'analyser et d'interpréter des données scientifiques provenant de plusieurs niveaux fondamentaux d'investigation. Nous pensons que l'information provenant de ce travail contribuera à une connaissance plus approfondie des enjeux complexes entre le gène, le fonctionnement cérébral et les influences environnementales dans le syndrome X fragile. L'étude de cette maladie monogénique importante contribuera également aux connaissances fondamentales sur les liens entre les gènes, l'environnement, le cerveau et le comportement, pour les enfants de la population générale.

LE GÉNÉTIQUE DU SYNDROME DE L'X FRAGILE

Le syndrome de l'X fragile est provoqué par des mutations du gène FMR1, situé sur le bras long (q27.3) du chromosome X. Bien que la fonction précise de la protéine FMR1 (FMRP) ne soit pas encore connue, des données récentes montrent sa présence dans les dendrites neuronales et son rôle possible dans la régulation des activités de traduction cellulaires par sa liaison au complexe ribosome cytoplasmique (Khandjian, Corbin, Woerly, Rousseau, 1995 ; Witt *et al.*, 1995). La mutation la plus courante du gène FMR1 implique une expansion du triplet de nucléotides CGG dans la région promoteur du gène (Verkerk *et al.*, 1991). Le nombre des répétitions du codon CGG au niveau du gène FMR1 chez un individu normal de la population générale

varie de 6 à 54 (Fu *et al.*, 1991). Quand la répétition du codon CGG est supérieure ou égale à 200, l'expansion de la séquence répétée CGG et du segment CpG contigu sont généralement sous forme hyperméthylée, un phénomène qui empêche la transcription du gène, conduit à l'absence de protéine FMRP et à la survenue des manifestations cliniques du syndrome de l'X fragile (Hansen, Gartler, Scott, Chen, Laird, 1992 ; Pai *et al.*, 1994 ; Pieretti *et al.*, 1991). Cet état moléculaire est généralement décrit comme la mutation complète de FMR1. Un nombre intermédiaire de répétitions (d'environ 50 à 200 CGG) est appelé « prémutation » et se caractérise par l'absence de méthylation dans la région promoteur du gène, par une production de protéine FMRP et par un phénotype présumé normal (Reiss, Freund, Abrams, Boeh, Kazazian, 1993 ; Rousseau *et al.*, 1994). En raison d'une instabilité mitotique au niveau de la séquence trinuécléotidique tôt dans la phase postconceptionnelle, les individus ayant une expansion du gène FMR1 peuvent avoir des allèles de taille variable (Wohrle, Hennig, Vogel, Steinbach, 1993). Certains sujets ont une combinaison d'allèles méthylés et non méthylés de tailles différentes (correspondant à la fois à la mutation complète et à la prémutation) et sont dits posséder un statut de *mosaïque* pour le gène FMR1. Un petit nombre d'individus ont été également décrits avec un grand nombre de répétitions (> 600 répétitions) qui peuvent être partiellement non méthylées (Hagerman *et al.*, 1994). Cet état est appelé une mosaïque méthylée. Les caractéristiques moléculaires de la mutation complète du gène FMR1 permettent que le degré d'activation du gène (méthylation) et la taille de la répétition du trinuécléotide soient mesurés et quantifiés par des méthodes assistées par ordinateur (Abrams *et al.*, 1994 ; Reiss *et al.*, 1995). Plus récemment, des méthodes d'évaluation quantitative des taux de protéines FMR1 ont été développées. Ainsi, les conséquences de la mutation de FMR1 au niveau des troubles cognitifs, comportementaux et de l'anatomie cérébrale peuvent être évaluées de façon plus directe.

UN PHÉNOTYPE NEUROCOMPORTEMENTAL ASSOCIÉ AU SYNDROME DE L'X FRAGILE

Dans ce paragraphe, les troubles cognitifs et comportementaux des enfants avec le syndrome de l'X fragile seront brièvement résumés. (Pour la suite de cet article, le terme « neurocomportemental » remplacera « cognitif et comportemental ».)

La plupart des études comparant les filles et les garçons avec le syndrome de l'X fragile à des témoins, appariés en fonction de l'âge, du sexe et du QI, rapportent un ensemble caractéristique de comportements mal adaptés associés à l'X fragile et qui comprennent une hypervigilance, une anxiété sociale et des troubles de l'attention (Baumgardner, Reiss, Freund, Abrams, 1995 ; Cohen, 1995 ; Freund, Baumgardner, Mazzocco, Denckla, Reiss, soumis). Chez les garçons, ces comportements comprennent des difficultés sociales avec les pairs, des anomalies qualitatives au niveau de la communication, des réponses atypiques aux stimuli sensoriels, des stéréotypies, de l'évitement social, un évitement du regard, de l'inattention, de l'impulsivité et de l'hyperactivité (Baumgardner *et al.*, 1995 ; Bregman, Leckman, Ort,

1988 ; Cohen *et al.*, 1988 ; Cohen, Vietze, Sudhalter, Jenkins, Brown, 1989 ; Cohen, Vietze, Sudhalter, Jenkins, Brown, 1991 ; Freund *et al.*, soumis ; Hagerman, 1991 ; Reiss et Freund, 1992 ; Sudhalter, Cohen, Silverman, Wolf, 1990). Comparées tant aux normes de la population qu'à des témoins appariés, les jeunes filles avec l'X fragile manifestent aussi des comportements mal adaptés incluant la dépression, le retrait social et l'hyperactivité (Freund, Reiss, Abrams, 1993 ; Lachiewicz, 1992 ; Lachiewicz et Dawson, 1994). Les femmes adultes avec l'X fragile ont aussi un taux élevé de dépression et d'anomalies dans l'interaction sociale et la communication (Freund, Reiss, Hagerman, Vinogradov, 1992). Elles remplissent souvent les critères pour le trouble de la personnalité schizotypique (Reiss, Hagerman, Vinogradov, Abrams, King, 1988 ; Sobesky, Hull, Hagerman, 1994).

La composante cognitive du phénotype associé à l'X fragile consiste en un profil caractéristique de ressources et de faiblesses intellectuelles. Ce profil est similaire pour les deux genres bien que les filles avec une mutation totale aient un niveau intellectuel global généralement supérieur et manifestent moins de déficits que les garçons. Le profil cognitif type associé à une mutation complète comprend des déficits de la mémoire et de la perception visuelles, de la manipulation mentale des relations visio-spatiales entre les objets, de la coordination visio-motrice, du traitement séquentiel de l'information et des aspects exécutifs de l'attention (Freund *et al.*, soumis ; Freund, Peebles, Aylward, Reiss, 1995 ; Freund et Reiss, 1991 ; Grigsby, Kemper, Hagerman, 1987 ; Hinton *et al.*, 1992 ; Kovar, Pennington, Mazzocco, Hagerman, soumis ; Mazzocco, Pennington, Hagerman, 1993 ; Theobald, Hay, Judge, 1987). Par contre, les études sur les capacités verbales des individus avec l'X fragile montrent que les filles et les garçons ont de relatives ressources ou au moins des capacités relativement épargnées dans ce domaine (Chudley *et al.*, 1983 ; Freund *et al.*, soumis ; Freund *et al.*, 1995 ; Freund et Reiss, 1991 ; Grigsby *et al.*, 1987 ; Hinton *et al.*, 1992 ; Kovar *et al.*, soumis ; Mazzocco *et al.*, 1993 ; Theobald *et al.*, 1987).

Ainsi, comme le montre cette brève récapitulation, un profil cohérent de traits neurocomportementaux apparaît à la fois chez les filles et les garçons ayant une mutation complète de l'X fragile. Ce profil englobe des domaines de compétences relativement épargnés aussi bien que des dysfonctionnements neurocomportementaux. L'hypothèse d'un profil commun pour les deux sexes est corroborée par les résultats récemment obtenus par notre groupe, ainsi que par d'autres groupes, et qui suggèrent que le *profil* neurocomportemental associé à l'X fragile est largement indépendant du niveau cognitif global (Freund *et al.*, soumis ; Kovar *et al.*, soumis ; Mazzocco, Freund, Baumgardner, Reiss, 1995 ; Mazzocco *et al.*, 1993), qu'il devient manifeste chez les garçons dès l'âge de 3-5 ans (Freund *et al.*, 1995) et chez les filles au début de l'âge scolaire (Kovar *et al.*, soumis).

IMAGERIE CÉRÉBRALE DANS LE SYNDROME DE L'X FRAGILE

Une composante essentielle de la recherche en neurogénétique comportementale consiste en l'évaluation des fonctions neurobiologiques, touchées par les facteurs génétiques

étudiés, et de l'origine des anomalies neurocomportementales observées chez les sujets atteints. Des résultats préliminaires issus des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) effectuées dans notre laboratoire montrent une association entre la mutation du gène FMR1 et des anomalies dans des régions neuroanatomiques spécifiques. Comparés à des témoins appariés, les individus avec l'X fragile ont plus d'anomalies morphologiques du vermis cérébelleux, des ventricules latéraux et du IV^e ventricule, de l'hippocampe, de l'amygdale et du noyau caudé (Reiss *et al.*, 1995 ; Reiss, Aylward, Freund, Joshi, Bryan, 1991 ; Reiss, Freund, Tseng, Joshi, 1991 ; Reiss, Lee, Freund, 1994). Le dysfonctionnement probable de ces régions cérébrales chez les sujets avec l'X fragile est confirmé par les résultats des études neurocomportementales (Abrams et Reiss, 1995 ; Abrams, 1995) et dans la recherche en génétique moléculaire étudiant les différences régionales relatives à l'activité du gène FMR1 dans le cerveau mammifère adulte ou en voie de développement (Abitbol *et al.*, 1993 ; Hergersberg *et al.*, 1995 ; Hinds *et al.*, 1993). Des régions cérébrales spécifiques, comme le gyrus temporal supérieur et l'hippocampe (Reiss *et al.*, 1994), montrent également des changements de volume avec l'âge chez les individus avec l'X fragile qui ne sont pas retrouvés chez les témoins (Reiss *et al.*, 1995 ; Reiss *et al.*, 1994).

Des études en génétique moléculaire et en imagerie ont montré une localisation des régions cérébrales où l'absence de la protéine FMR1 paraît avoir l'effet le plus important. Bien que nous puissions proposer des hypothèses sur le dysfonctionnement de ces régions et leur rôle dans la pathogenèse des anomalies neurocomportementales chez les individus avec l'X fragile, il est essentiel que le lien entre la neuroanatomie et le neurocomportement soit confirmé par des études sur le fonctionnement cérébral. Pourtant, à ce jour, seulement une étude d'imagerie cérébrale fonctionnelle a été effectuée chez les sujets avec l'X fragile (Schapiro *et al.*, 1995). Cette étude a employé la tomographie par émission de positrons (PET) pour mesurer les taux métaboliques régionaux au repos chez des sujets avec l'X fragile, comparés à des sujets normaux et à des sujets avec trisomie 21 (syndrome de Down). Par rapport aux deux groupes de comparaison, le groupe avec l'X fragile a manifesté une activité métabolique plus importante dans le lobe pariétal droit, dans la région calcarine droite et dans le noyau caudé droit. L'activité du vermis cérébelleux était aussi significativement élevée chez les sujets avec l'X fragile.

Au total, l'unique étude en imagerie fonctionnelle sur les individus avec l'X fragile trouve ses limites dans le petit effectif des sujets étudiés et le manque de stimuli ou de tâches suscitant l'activation régionale. Nous avons donc lancé des études en imagerie cérébrale fonctionnelle qui porteront sur des effectifs plus grands, et emploieront des paradigmes d'activation spécifiques pour étudier le fonctionnement cérébral normal et anormal chez les sujets atteints, avec un groupe de comparaison unique qui comprendra des individus avec la prémutation du gène FMR1 (ainsi que des témoins normaux) et produiront des données obtenues avec un même paradigme d'activation chez tous les sujets étudiés avec deux modalités différentes d'imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle, PET).

Il est essentiel que des données supplémentaires soient obtenues sur les mécanismes par lesquels la mutation du gène

FMR1 altère le fonctionnement et le développement du cerveau. Ces données seront nécessaires pour acquérir une meilleure connaissance des bases neurobiologiques du dysfonctionnement neurocomportemental chez les individus affectés ainsi que des séquences du développement neuronal pendant lesquelles la protéine FMR1 s'avère la plus cruciale, et pour le développement et l'évaluation d'interventions pharmacologiques, et finalement, génétiques, pour les enfants et les adultes atteints du syndrome de l'X fragile.

LES INFLUENCES GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTALES DANS LE SYNDROME DE L'X FRAGILE

Les effets indépendants et interactifs des influences génétiques et environnementales sur la cognition et le comportement humain sont complexes, et comprennent les questions d'environnement partagé et non partagé, d'interaction gène-environnement, de la variance génétique non additive, et de l'évolution de la part prise par les facteurs génétiques dans le développement de l'enfant, dans sa capacité cognitive et neuropsychologique (Plomin et Neiderhiser, 1991). Les avancées de la génétique moléculaire ont favorisé la recherche génétique quantitative en mettant l'accent sur l'identification de gènes spécifiques qui contribuent à la variabilité dans la cognition et le comportement humain normal (Plomin *et al.*, 1994).

Bien que controversée, la recherche sur l'évaluation des influences génétiques et environnementales chez les enfants avec un QI normal est devenue de plus en plus importante ces vingt dernières années. De même, dans le cas du syndrome de l'X fragile, où une anomalie génétique connue entraîne des anomalies de la cognition et du comportement, il est très important d'identifier les domaines du fonctionnement qui sont le plus sensibles aux facteurs environnementaux et génétiques. Connaître les domaines neurocomportementaux et neurobiologiques où le gène FMR1 produit son impact le plus important permettra de confirmer la spécificité des caractéristiques du *phénotype* de l'X fragile par rapport à celles associées aux retards globaux non spécifiques du développement. Connaître les domaines du fonctionnement neurocomportemental qui sont le plus influencés par la mutation de FMR1 est pertinent pour identifier les troubles de l'apprentissage et du comportement qui peuvent être bien compensés par des méthodes alternatives d'analyse ou de traitement de l'information. Les domaines neurocomportementaux qui sont hautement influencés par les facteurs génétiques pourraient aussi devenir prioritaires dans la surveillance des effets des interventions biologiques telles la pharmacologie (par exemple les anxiolytiques ou les agents facilitateurs de la cognition) et les thérapies génétiques spécifiques qui seront mises au point dans l'avenir.

Il est aussi important de connaître les aspects cognitifs et comportementaux qui sont le plus directement influencés par les caractéristiques environnementales (au foyer ou à l'école) chez les enfants avec le syndrome de l'X fragile. Ces renseignements peuvent être utilisés pour ajuster les caractéristiques du foyer et de l'école afin d'optimiser l'évolution neurocomportementale des enfants atteints. Par exemple, si l'éducation a un impact important sur l'évolution

neurocomportementale, des investissements dans les programmes intensifs d'intervention éducative spécialisée précoce pourraient diminuer significativement la morbidité ultérieure chez les enfants avec le syndrome de l'X fragile. De même, l'identification de facteurs liés au fonctionnement familial, ayant un effet négatif sur le comportement de l'enfant, peut permettre de cibler les domaines qui, s'ils font l'objet d'une intervention thérapeutique, peuvent améliorer considérablement le fonctionnement de l'enfant avec l'X fragile et celui de sa famille.

LES LIENS ENTRE LES VARIABLES GÉNÉTIQUES, LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX, LA STRUCTURE NEUROANATOMIQUE ET LE FONCTIONNEMENT NEUROCOMPORTEMENTAL DANS LE SYNDROME DE L'X FRAGILE

Gène, environnement et fonctionnement neurocomportemental

Dans un travail préliminaire conçu pour étudier l'association entre l'activation du gène FMR1, le QI parental et le fonctionnement neurocomportemental chez les enfants avec l'X fragile (Abrams *et al.*, 1994), des jeunes filles avec une mutation complète de l'X fragile ont été évaluées par des mesures quantitatives de la taille de l'amplification (Amp) au niveau de la mutation et du rapport entre les chromosomes X normaux et actifs et le nombre total de chromosomes X normaux (rapport d'activation Ract). Pour étudier les associations moléculaires-comportementales, les variables Amp et Ract ont été utilisées comme variables indépendantes pour prédire les QI observés. Des corrélations significatives ont été trouvées entre les variables moléculaires et les mesures du fonctionnement intellectuel, le rapport d'activation Ract montrant les corrélations les plus constantes et les plus robustes avec le QI parental. Plus le ratio d'activation Ract a augmenté, plus les scores de QI global et des sous-tests cognitifs spécifiques se sont élevés. Dans une étude de suivi longitudinal (Reiss *et al.*, 1995), nous avons pu démontrer que la proportion de variance prédite par la moyenne du QI parental décroît pour toutes les mesures cognitives chez un groupe de filles avec une mutation complète de l'X fragile comparé à un groupe apparié sans X fragile. La contribution du rapport d'activation Ract au fonctionnement intellectuel de filles avec la mutation complète du gène FMR1 semble être proportionnelle, surtout pour les mesures cognitives qui distinguent le groupe X fragile du groupe non X fragile (par exemple, les capacités visio-spatiales et l'attention). À l'inverse, la taille de la mutation Amp ne montre qu'une corrélation faible ou nulle avec le niveau cognitif. Ces données suggèrent que l'activation du gène FMR1 est directement liée à la sévérité du dysfonctionnement intellectuel chez les filles porteuses de la mutation complète du gène FMR1, surtout dans les domaines du fonctionnement visuo-perceptif et attentionnel/organisationnel.

Des analyses préliminaires ont été aussi menées afin d'étudier la relation entre l'environnement familial et la catégorie socioprofessionnelle (CSP) sur les résultats cognitifs de

30 filles avec l'X fragile appariées à 30 filles témoins en fonction de l'âge, du QI et de la CSP (Reiss, 1996). Des analyses de régression hiérarchique ont été effectuées pour évaluer les contributions respectives de variables prédictives aux résultats cognitifs observés dans les deux groupes. Les variables prédictives utilisées dans ces analyses incluaient le QI parental moyen, la CSP, le rapport d'activation Ract, et les trois scores des sous-échelles de la Family Environment Scale (FES) (Moos et Moos, 1994). Les résultats de ces analyses montrent que le profil et l'ampleur des influences environnementales sur les résultats cognitifs peuvent être différents dans les familles qui ont un enfant avec l'X fragile et celles avec un enfant sans X fragile. Les facteurs de l'échelle FES considérés comme correspondant à un environnement familial propice au succès scolaire étaient significativement corrélés aux scores cognitifs dans le groupe de comparaison, mais pas dans le groupe avec l'X fragile. Par comparaison, la CSP prédisait une petite, mais significative, proportion de la variance des scores verbaux du groupe avec l'X fragile. Comme les compétences verbales des enfants sont très influencées par les facteurs éducatifs, ces résultats pourraient partiellement refléter de meilleures opportunités éducatives associées à un milieu social et une CSP favorisés (par exemple, accès à un meilleur dispositif d'éducation spécialisée). La corrélation entre la CSP et les scores verbaux chez les enfants avec l'X fragile peut aussi s'expliquer par le fait que les effets délétères de la mutation complète sont relativement moindres dans ce domaine en comparaison aux domaines représentés par les deux autres facteurs ou les scores composites (Reiss *et al.*, 1995).

Bien que les données présentées ici soient préliminaires, les résultats indiquent qu'une analyse plus approfondie de l'association des facteurs génétiques et environnementaux avec le fonctionnement neurocomportemental est souhaitable chez les enfants porteurs de cette maladie génétique courante. Pour accomplir cette tâche, nous prévoyons d'évaluer un nombre plus important de sujets avec un protocole qui nous permettra d'utiliser des techniques de modélisation plus sophistiquées (équations structurales). Comme nous l'avons souligné plus haut, les informations issues de cette étude peuvent être directement bénéfiques à la planification de stratégies thérapeutiques biologiques et environnementales plus spécifiques.

Gène, cerveau et comportement

Dans une étude récente (Reiss *et al.*, 1995), nous avons montré que les volumes des ventricules latéraux et du noyau caudé étaient augmentés chez les groupes avec une mutation complète de l'X fragile, par comparaison aux groupes témoins appariés sur l'âge, le sexe et le QI. Ainsi, nous avons analysé les corrélations entre la taille de ces régions et les mesures de l'activité du gène FMR1 et du fonctionnement neurocomportemental, afin de tester la validité des résultats montrant des anomalies sélectives dans la morphologie du cerveau des individus avec le syndrome de l'X fragile. Ces analyses ont montré qu'à la fois le volume du noyau caudé et le volume ventriculaire étaient corrélés avec le degré de méthylation du gène FMR1 dans le sens attendu : un volume plus important (c'est-à-dire plus anormal) était associé avec une diminution de l'activation des

chromosomes X non atteints (rapport d'activation Ract plus bas). Les volumes du noyau caudé et du ventricule latéral étaient aussi négativement corrélés avec le QI.

Dans un autre travail sur les liens du cerveau et du gène avec le comportement, nous avons montré que la taille du vermis cérébelleux postéro-inférieur chez les filles ayant une mutation complète du gène FMR1 était significativement (négativement) corrélée avec la sévérité des comportements autistiques évalués par le DSM-III-R, particulièrement pour les critères du DSM-III-R correspondant à un langage aberrant, aux stéréotypies et réponses inhabituelles face à des stimuli sensoriels (Mazzocco, 1996). L'analyse de l'association entre le rapport d'activation Ract et la sévérité des réponses autistiques à des stimuli sensoriels a aussi révélé que la diminution de l'activation du gène normal FMR1 était significativement associée à une sévérité plus importante du comportement autistique.

Notre premier essai pour décrire les associations gène-comportement, gène-cerveau et cerveau-comportement chez les individus avec une mutation complète de l'X fragile indique clairement que de telles études sont faisables et intéressantes. Les résultats préliminaires décrits ci-dessus suggèrent que des corrélations statistiquement significatives, et fascinantes au plan biologique, existent entre une mesure de l'activation du gène FMR1 (rapport d'activation Ract), la morphologie de régions particulières du cerveau et les mesures du fonctionnement cognitif ou du comportement. A ce jour, la plupart des données génétiques concernent des femmes avec l'X fragile, chez lesquelles le degré d'activation du gène FMR1 est en grande partie dépendant du processus normal d'inactivation du chromosome X (lyonisation). Bien que ce processus ne survienne pas chez les garçons avec l'X fragile, les différences génotypiques dans les formes variées de répétition de la séquence CGG et dans la proportion d'allèles méthylés (mosaïque) fournissent une base potentielle pour une variabilité phénotypique. Les études en cours dans notre centre de recherche aideront à combler un vide important dans nos connaissances concernant les effets variables de la mutation de FMR1 chez les jeunes garçons. Bien que la longueur de répétition CGG et le degré de méthylation ont été des indices utiles pour les analyses menées à ce jour, des mesures plus directes de la fonction du gène FMR1 sont aussi nécessaires. C'est d'autant plus important qu'il devient de plus en plus évident que de nombreux, sinon la plupart, des mâles avec le syndrome de l'X fragile sont des mosaïques génétiques, porteurs d'allèles à la fois prémutés et avec la mutation complète (Oostra et Verkerk, 1992). En conséquence, nous mesurons actuellement les taux de protéines FMR1 chez nos sujets avec l'X fragile, en complément de nos autres variables moléculaires.

En ce qui concerne le fonctionnement cognitif, l'organisation du cerveau de l'X fragile apparaît différente des enfants normaux. Cependant, à cause du manque de données sur les enfants les plus jeunes identifiés avec une mutation du gène FMR1, le moment de l'apparition de cette différence est actuellement inconnu. Les recherches en cours dans notre centre de recherche nous aideront à clarifier le moment où le cerveau dans l'X fragile devient structurellement et fonctionnellement différent des contrôles.

CONCLUSION

L'étude des troubles homogènes, comme le syndrome de l'X fragile, fournit une méthode puissante de recherche scientifique sur les liens entre gène-cerveau-comportement chez l'humain, méthode qui complète les approches plus traditionnelles. En particulier, l'utilisation de ces troubles, comme modèles de troubles cognitifs et comportementaux communs dans la population générale, peut suggérer des idées sur les mécanismes neurodéveloppementaux impliqués qui seraient masquées dans des recherches portant sur des groupes de sujets plus hétérogènes.

Un principe de base de la recherche en neurogénétique comportementale consiste à investiguer de multiples niveaux scientifiques, incluant l'évaluation quantitative des facteurs génétiques, la structure et le fonctionnement du cerveau, et les processus neurocomportementaux. Une telle recherche demande une expertise interne de chacun de ces niveaux ou des collaborations productives avec des collègues intéressés par des stratégies similaires de recherche. En plus de l'étude sur l'X fragile, les recherches menées dans notre centre incluent l'étude de sujets atteints du syndrome de Turner, de neurofibromatoses, de syndrome de Down, d'aneuploïdies des chromosomes sexuels ou d'autres maladies génétiques.

Remerciements : Ce texte a été traduit par Stacey Callahan et Sandrine Cayrou.

RÉFÉRENCES

- ABITBOL (M.), MENINI (C.), DELEZOIDE (A.L.), RHYNER (T.), VEKEMANS (M.), MALLETT (J.) : « Nucleus basalis magnocellularis and hippocampus are the major sites of FMR-1 expression in the human fetal brain », *Nat. Genet.*, 4, 1993, pp. 147-153.
- ABRAMS (M.T.), REISS (A.L.) : « Quantitative brain imaging studies of fragile X syndrome », *Dev. Brain. Dysfunct.*, 8, 1995, pp. 187-198.
- ABRAMS (M.T.), REISS (A.L.) : « The neurobiology of fragile X syndrome », *Ment. Retard. Dev. Dis. Res. Rev.*, 1, 1995, pp. 269-275.
- ABRAMS (M.T.), REISS (A.L.), FREUND (L.S.), BAUMGARTNER (T.L.), CHASE (G.A.), DENCKLA (M.B.) : « Molecular-neurobehavioral associations in females with the fragile X full mutation », *Am. J. Med. Genet.*, 51, 1994, pp. 317-327.
- BAUMGARTNER (T.), REISS (A.L.), FREUND (L.), ABRAMS (M.T.) : « Specification of the neurobehavioral phenotype in males with fragile X syndrome », *Pediatrics*, 95 (5), 1995, pp. 744-752.
- BREGMAN (J.D.), LECKMAN (J.F.), ORT (S.I.) : « Fragile X syndrome: genetic predisposition to psychopathology », *J. Autism. Dev. Disord.*, 18, 1988, pp. 343-354.
- CHUDLEY (A.E.), KNOLL (J.), GERRARD (J.W.), SHEPEL (L.), MCGAHEY (E.), ANDERSON (J.) : « Fragile (X) X-linked mental retardation I: relationship between age and intelligence and the frequency of expression of fragile (X) (q28) », *Am. J. Med. Genet.*, 14, 1983, pp. 699-712.
- COHEN (I.L.) : « A theoretical analysis of the role of hyperarousal in the learning and behavior of fragile X males », *Ment. Retard. Dev. Dis. Res. Rev.*, 1, 1995, pp. 286-291.
- COHEN (I.L.), FISCH (G.S.), SUDHALTER (V.), WOLF (S.E.), HANSON (D.), HAGERMAN (R.J.), JENKINS (E.C.), BROWN (W.T.) : « Social gaze, social avoidance, and repetitive behavior in fragile X males: a controlled study », *Am. J. Ment. Retard.*, 92, 1988, pp. 436-446.

- COHEN (I.L.), VIETZE (P.M.), SUDHALTER (V.), JENKINS (E.C.), BROWN (W.T.) : « Parent-child dyadic gaze patterns in fragile X males and in non-fragile X males with autistic disorder », *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 30, 1989, pp. 845-856.
- COHEN (I.L.), VIETZE (P.M.), SUDHALTER (V.), JENKINS (E.C.), BROWN (W.T.) : « Effects of age and communication level on eye contact in fragile X males and non-fragile X autistic males », *Am. J. Med. Genet.*, 38, 1991, pp. 498-502.
- FREUND (L.S.), BAUMGARTNER (T.), MAZZOCCO (M.M.), DENCKLA (M.B.), REISS (A.L.) : *The influence of X chromosome genes on neurobehavioral function in females: fragile X and Turner syndromes* (submitted).
- FREUND (L.S.), PEEBLES (C.D.), AYLWARD (E.), REISS (A.L.) : « Preliminary report on cognitive and adaptive behaviors of preschool-aged males with fragile X », *Dev. Brain. Dysfunc.*, 8, 1995, pp. 242-251.
- FREUND (L.S.), REISS (A.L.) : « Cognitive profiles associated with the fra(X) syndrome in males and females », *Am. J. Med. Genet.*, 38, 1991, pp. 542-557.
- FREUND (L.S.), REISS (A.L.), ABRAMS (M.T.) : « Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female », *Pediatrics*, 91, 1993, pp. 321-329.
- FREUND (L.S.), REISS (A.L.), HAGERMAN (R.J.), VINOGRADOV (S.) : « Chromosome fragility and psychopathology in obligate female carriers of the fragile X chromosome », *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 1992, pp. 54-60.
- FU (Y.H.), KUHL (D.P.), PIZZUTI (A.), PIERETTI (M.), SUTCLIFFE (J.S.), RICHARDS (S.), VERKERK (A.J.), HOLDEN (J.J.), FENWICK (R.G.), WARREN (S.T.), OOSTRA (B.A.), NELSON (D.L.), CASKEY (C.T.) : « Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox », *Cell*, 67, 1991, pp. 1047-1058.
- GRIGSBY (J.), KEMPER (M.), HAGERMAN (R.J.) : « Developmental Gerstmann syndrome without aphasia in the fra X syndrome », *Neuropsychologia*, 25, 1987, pp. 881-891.
- HAGERMAN (R.J.) : « Physical and behavioral phenotype », in : R.J. Hagerman and A.C. Cronister (Eds), *Fragile X Syndrome*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1991, pp. 3-68.
- HAGERMAN (R.J.), HULL (C.E.), SAFANDA (J.F.), CARPENTER (I.), STALEY (L.W.), O'CONNOR (R.A.), SEYDEL (C.), MAZZOCCO (M.M.), SNOW (K.), THIBODEAU (S.N.) *et al.* : « High functioning fragile X males: demonstration of an unmethylated fully expanded FMR-1 mutation associated with protein expression », *Am. J. Med. Genet.*, 51, 1994, pp. 298-308.
- HANSEN (R.S.), GARTLER (S.M.), SCOTT (C.R.), CHEN (S.H.), LAIRD (C.D.) : « Methylation analysis of CGG sites in the CpG island of the human FMR1 gene », *Hum. Mol. Genet.*, 1, 1992, pp. 571-578.
- HERGERSBERG (M.), MATSUO (K.), GASSMANN (M.), SCHAFFNER (W.), LUSCHER (B.), RULICKE (T.), AGUZZI (A.) : « Tissue-specific expression of a FMR1/beta-galactosidase fusion gene in transgenic mice », *Hum. Mol. Genet.*, 4 (3), 1995, pp. 359-366.
- HINDS (H.L.), ASHLEY (C.T.), SUTCLIFFE (J.S.), NELSON (D.L.), WARREN (S.T.), HOUSMAN (D.E.), SCHALLING (M.) : « Tissue specific expression of FMR-1 provides evidence for a functional role in fragile X syndrome », *Nat. Genet.*, 3, 1993, pp. 36-43.
- HINTON (V.J.), DOBKIN (C.S.), HALPERIN (J.M.), JENKINS (E.C.), BROWN (W.T.), DING (X.H.), COHEN (I.L.), ROUSSEAU (R.), MIEZEJESKI (C.M.) : « Mode of inheritance influences behavioral expression and molecular control of cognitive deficits in female carriers of the fragile X syndrome », *Am. J. Med. Genet.*, 43, 1992, pp. 87-95.
- KERSTEN (S.), STEPHEN (T.W.) : « Analysis of FMRP, the protein deficient in fragile X syndrome », *Ment. Retard. Dev. Dis. Res. Rev.*, 1, 1995, pp. 245-250.
- KHANDJIAN (E.W.), CORBIN (F.), WOERLY (S.), ROUSSEAU (F.) : « The fragile X mental retardation protein is associated with ribosomes », *Nat. Genet.*, 12 (1), 1996, pp. 91-93.
- KOVAR (C.G.), PENNINGTON (B.F.), MAZZOCCO (M.M.), HAGERMAN (R.J.) : « The neurocognitive and psychosocial phenotype of fragile X syndrome in school age girls » (submitted).
- LACHIEWICZ (A.M.) : « Abnormal behaviors of young girls with fragile X syndrome », *Am. J. Med. Genet.*, 43, 1992, pp. 72-77.
- LACHIEWICZ (A.M.), DAWSON (D.V.) : « Behavior problems of young girls with fragile X syndrome: factor scores on the Conners'Parent's Questionnaire », *Am. J. Med. Genet.*, 51, 1994, pp. 364-369.
- MAZZOCCO (M.M.), KATES (W.R.), FREUND (L.S.), BAUMGARTNER (T.L.), REISS (A.L.) : « Autistic behavior among girls with fragile X syndrome », *J. Autism. Dev. Dis.*, 27 (4), 1997, pp. 415-435.
- MAZZOCCO (M.M.), FREUND (L.F.), BAUMGARTNER (T.L.), REISS (A.L.) : « Neuropsychological and psychosocial effects of the FMR-1 full mutation: monozygotic twins discordant for the fragile X syndrome », *Neuropsychology*, 9 (4), 1995, pp. 470-480.
- MAZZOCCO (M.M.), PENNINGTON (B.F.), HAGERMAN (R.J.) : « The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: additional evidence for specificity », *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 14, 1993, pp. 328-335.
- MOOS (R.), MOOS (B.) : *Family Environment Scale Manual*, Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press, Inc., 1994.
- OOSTRA (B.A.), VERKERK (A.J.) : « The fragile X syndrome: isolation of the FMR-1 gene and characterization of the fragile X mutation », *Chromosoma*, 101, 1992, pp. 381-387.
- PAI (J.T.), TSAI (S.F.), HORNG (C.J.), CHIU (P.C.), CHENG (M.Y.), HSIAO (K.J.), WUU (K.D.) : « Absence of FMR-1 gene expression can be detected with RNA extracted from dried blood specimens », *Hum. Genet.*, 93, 1994, pp. 488-493.
- PIERETTI (M.), ZHANG (F.P.), FU (Y.H.), WARREN (S.T.), OOSTRA (B.A.), CASKEY (C.T.), NELSON (D.L.) : « Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome », *Cell*, 66, 1991, pp. 817-822.
- PLOMIN (R.), McCLEAM (G.E.), SMITH (D.L.), VIGNETTI (S.), CHORNEY (M.J.), CHORNEY (K.), VENDITTI (C.P.), KASARDA (S.), THOMPSON (L.A.), DETTERMAN (D.K.) *et al.* : « DNA markers associated with high versus low IQ: the IQ Quantitative Trait Loci (QTL) Project », *Behav. Genet.*, 24, 1994, pp. 107-118.
- PLOMIN (R.), NEIDERHISER (J.) : « Quantitative genetics, molecular genetics, and intelligence », *Intelligence*, 15, 1991, pp. 369-387.
- REISS (A.L.) : « Behavioral neurogenetics: genetic conditions as models for understanding brain development, cognition, and behavior in children. » Paper presented at the Models for Advancing Research on Developmental Plasticity: Integrating the Behavioral Science and the Neuroscience of Mental Health, 1996, Chantilly, VA.
- REISS (A.L.), ABRAMS (M.T.), GREENLAW (R.), FREUND (L.), DENCKLA (M.B.) : « Neurodevelopmental effects of the FMR-1 full mutation in humans », *Nature Med.*, 1, 1995, pp. 159-167.
- REISS (A.L.), AYLWARD (E.), FREUND (L.S.), JOSHI (P.K.), BRYAN (R.N.) : « Neuroanatomy of fragile X syndrome: the posterior fossa », *Ann. Neurol.*, 29, 1991, pp. 26-32.
- REISS (A.L.), FREUND (L.) : « Behavioral phenotype of fragile X syndrome: DSM-III-R autistic behavior in male children », *Am. J. Med. Genet.*, 43, 1992, pp. 35-46.
- REISS (A.L.), FREUND (L.), ABRAMS (M.T.), BOEHM (C.), KAZAZIAN (H.) : « Neurobehavioral effects of the fragile X pre-mutation in adult women: a controlled study », *Am. J. Hum. Genet.*, 52, 1993, pp. 884-894.
- REISS (A.L.), FREUND (L.), TSENG (J.E.), JOSHI (P.K.) : « Neuroanatomy in fragile X females: the posterior fossa », *Am. J. Hum. Genet.*, 49, 1991, pp. 279-288.
- REISS (A.L.), FREUND (L.F.), BAUMGARTNER (T.L.), ABRAMS (M.T.), DENCKLA (M.B.) : « Contribution of the FMR1 gene mutation to human intellectual dysfunction », *Nat. Genet.*, 11, 1995, pp. 331-334.

- REISS (A.L.), HAGERMAN (R.J.), VINOGRADOV (S.), ABRAMS (M.T.), KING (R.J.) : « Psychiatric disability in female carriers of the fragile X chromosome », *Arch. Gen. Psychiatr.*, 45, 1988, pp. 25-30.
- REISS (A.L.), LEE (J.), FREUND (L.) : « Neuroanatomy of fragile X syndrome: the temporal lobe », *Neurology*, 44, 1994, pp. 1317-1324.
- ROUSSEAU (F.), HEITZ (D.), TARLETON (J.), MACPHERSON (J.), MALMGREN (H.), DAHL (N.), BARNICOAT (A.), MATHEW (C.), MORNET (E.), TEJADA (I.), MADDALENA (A.), SPIEGEL (R.), SCHINZEL (A.), MARCOS (J.A.G.), SCHWARTZ (C.), MANDEL (J.L.) : « A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: the first 2,253 cases », *Am. J. Hum. Genet.*, 55, 1994, pp. 225-237.
- SCHAPIRO (M.B.), MURPHY (D.G.M.), HAGERMAN (R.J.), AZARI (N.P.), ALEXANDER (G.E.), MIEZEJESKI (C.M.), HINTON (V.J.), HORWITZ (B.), HAXBY (J.V.), KUMAR (A.), WHITE (B.), GRADY (C.L.) : « Adult fragile X syndrome : neuropsychology, brain anatomy and metabolism », *Am. J. Med. Genet.*, 60, 1995, pp. 480-493.
- SOBESKY (W.E.), HULL (C.E.), HAGERMAN (R.J.) : « Symptoms of schizotypal personality disorder in fragile X women », *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.*, 33, 1994, pp. 247-255.
- SUDHALTER (V.), COHEN (I.L.), SILVERMAN (W.), WOLF (S.E.) : « Conversational analyses of males with fragile X, Down syndrome, and autism: comparison of the emergence of deviant language », *Am. J. Ment. Retard.*, 94, 1990, pp. 431-441.
- THEOBALD (T.M.), HAY (D.A.), JUDGE (C.) : « Individual variation and specific cognitive deficits in the fra(X) syndrome », *Am. J. Med. Genet.*, 28, 1987, pp. 1-11.
- VERKERK (A.J.), PIERETTI (M.), SUTCLIFFE (J.S.), FU (Y.H.), KUHL (D.P.), PIZZUTI (A.), REINER (O.), RICHARDS (S.), VICTORIA (M.F.), FUPING ZHANG (M.F.V.), EUSSEN (B.E.), VAN OMMEN (G.J.B.), BLONDEN (L.A.J.), RIGGINS (G.J.), CHASTAIN (J.L.), KUNST (C.B.), GALJAARD (H.), CASKEY (C.T.), NELSON (D.L.), OOSTRA (B.A.), WARREN (S.T.) : « Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome », *Cell*, 65, 1991, pp. 905-914.
- WITT (R.M.), KASPAR (B.K.), BRAZELTON (A.D.), COMERY (T.A.), CRAIG (A.M.), WEILER (I.J.), GRENNOUGH (W.T.) : « Developmental localization of fragile X mRNA in rat brain », *Society for Neuroscience Abstracts*, 1995.
- WOHRLE (D.), HENNIG (I.), VOGEL (W.), STEINBACH (P.) : « Mitotic stability of fragile X mutations in differentiated cells indicates early post-conceptual trinucleotide repeat expansion », *Nat. Genet.*, 4, 1993, pp. 140-142.

Syndrome de l'X fragile. Symptômes précoces

G. PONSOT

Service de neuropédiatrie, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris.

RÉSUMÉ : *Syndrome de l'X fragile. Symptômes précoces.*

Le syndrome de l'X fragile est la deuxième cause de retard mental après la trisomie 21. Sa fréquence et l'importance des conséquences neuropsychologiques de ce retard mental justifient de le rechercher devant tout retard mental isolé inexplicé touchant aussi bien le garçon que la fille, même si n'existent pas les caractéristiques morphologiques qui n'apparaissent souvent qu'à un âge plus avancé. On dispose de techniques génétiques simples et fiables qui permettent d'identifier les différents statuts (prémulé et muté) de ce syndrome. La reconnaissance précoce du retard mental lié à l'Xq Fra est essentielle pour pouvoir proposer une éducation et une rééducation adaptées aux déficits neuropsychologiques, qui ont d'autant plus de chance d'être efficaces si elles sont instituées tôt dans l'évolution.

Mots clés : X fragile — Diagnostic précoce — Retard mental.

SUMMARY : *Fragile X syndrome. Early Recognition.*

The fragile X syndrome is the second cause of mental retardation after trisomie 21. Because it is a relatively frequent disorder with serious neuropsychological consequences, it should be systematically looked for in any case of unexplained isolated mental retardation in either a boy or girl, even though typical morphological characteristics do not usually appear before adolescence. Simple and reliable laboratory techniques exist to detect the various genetic forms (premutation of full mutation) of this syndrome. Early recognition of the mental retardation associated with fragile X disorder is crucial in order to implement appropriate medical and educational interventions geared at compensating the neuropsychological deficits. The impact of these interventions is more likely to be beneficial at a very early stage.

Key words: Fragile X — Early diagnosis — Mental retardation.

Le syndrome de l'X fragile est la première cause de retard mental héréditaire et la deuxième cause de retard mental après la trisomie 21 [2].

La prévalence actuellement retenue pour ce syndrome chez le garçon est de 1/4 000 [7, 9].

Il s'agit d'un retard mental où les connaissances génétiques sont les plus avancées [6]. L'énigme de la transmission génétique de ce syndrome a été résolue en 1991 avec la découverte du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation). C'est une amplification anormale d'une séquence répétitive de triplets CGG hyperméthylés. Cette mutation instable est dynamique et s'amplifie au cours des générations, expliquant le phénomène d'anticipation. C'est la première décrite des dix maladies génétiques à « mutation dynamique » (tableau 1). La transmission est dominante, avec une pénétrance incomplète.

Tableau 1. Les dix maladies à mutations dynamiques

	Chromosome	Nature du triplet
Syndrome de l'X fragile	X	(CGG) _n
Dystrophie myotonique de Steinert	19	(CTG) _n
Chorée de Huntington	4	(CAG) _n
Ataxie spino-cérébelleuse de type I	6	(CAG) _n
Retard mental associé à FRAXE	X	(CGG) _n
Syndrome de Kennedy	X	(GAG) _n
Atrophie dentato-pallidoluysienne	12	(CAG) _n
Syndrome de Machado et Joseph	14	(CAG) _n
Syndrome de Jacobsen	11	(CGG) _n
Ataxie de Friedreich	9	(CAA) _n

Les retards mentaux sont plus fréquents chez les garçons et on recense actuellement environ 150 syndromes liés au chromosome X comprenant une déficience mentale [5]. Le syndrome de l'Xq Fra fait partie des retards mentaux syndromiques liés à l'X (RML X syndromique), où le retard mental est associé à un nombre variable d'anomalies morphogénétiques bien définies (près de 60 RML X syndromiques actuellement décrits [5]).

La série personnelle de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul illustre l'importance du problème des retards mentaux isolés en général et de l'X fragile en particulier : entre 1991 et 1996 nous avons observé 691 retards mentaux isolés, avec parfois quelques signes dysmorphiques comprenant 561 garçons (81 %) et 130 filles (19 %) parmi lesquels on a trouvé 31 syndromes Xq Fra (4,4 %) comprenant 25 garçons (25/561 = 4,5 %) et 6 filles (6/130 = 4,6 %).

La fréquence de ce retard mental, les connaissances très complètes que l'on a maintenant sur sa génétique rendent encore plus impératif d'en faire le diagnostic précocement pour proposer une prise en charge éducative adaptée aux enfants atteints et donner une information génétique précise aux familles.

Le syndrome de l'X fragile doit être principalement suspecté chez tout enfant, garçon ou fille, qui présente un retard mental « inexplicable » isolé ou associé à de légères dysmorphies touchant principalement la face.

La démarche générale la plus appropriée pour parvenir à un diagnostic précoce est proposée dans le *tableau 2*.

Tableau 2. Retard mental. Démarche diagnostique

- Enquête généalogique précise
- Histoire de l'enfant et de son développement psychomoteur
- Courbes de croissance statur pondérale et du périmètre crânien
- Examen dysmorphologique :
 - Face ++
 - Evolution avec l'âge
 - Photos à des âges différents
- Signes neurologiques associés
- Déterminations :
 - du phénotype cognitif
 - du phénotype comportemental
- Au terme de cette démarche clinique
Examens complémentaires :
 - cytogénétiques
 - moléculaires
 - autres

En neurologie pédiatrique un retard mental peut se présenter avec des phénotypes variés (*tableau 3*).

Le diagnostic d'Xq Fra, « même » précoce, est rarement fait avant 4 à 5 ans [2]. Le motif « habituel » pour lequel l'enfant est amené en consultation par ses parents sont des troubles de l'apprentissage et en particulier des troubles du langage ayant certaines particularités : persévérations, écholalies, rythme de la parole rapide, fluctuant, associés à des troubles du comportement : hyperkinésie, troubles de l'attention, agressivité, anxiété, évitement du regard et stéréotypies. Un véritable comportement autistique est rare. Le syndrome dysmorphique évocateur à un âge plus avancé (*tableau 4*) [2] est absent au début ou modéré : macrocrânie, front haut et large, grandes oreilles, un palais ogival, des doigts hype-

restensibles et une légère avance statur pondérale. L'histoire du développement moteur de l'enfant peut être normale ou révéler une hypotonie dans les premiers mois avec retard modéré des acquisitions motrices. Des crises épileptiques, le plus souvent généralisées, sont présentes dans 20 % des cas [8].

Tableau 4. Phénotype morphologique Xq Fra « complet »

- | |
|---|
| Dysmorphies (tardives : ♂ > ♀) <ul style="list-style-type: none"> - macrocrânie, - visage allongé, - front haut - mâchoire proéminente, lèvres épaisses - palais ogival - grandes oreilles - macroorchidie (80 % adolescents et adultes) |
|---|

Le phénotype clinique chez la fille atteinte de la mutation complète est plus modéré (inactivation de l'X) et le diagnostic plus difficile. Il faut savoir le rechercher devant certains déficits cognitifs particuliers et surtout des troubles du comportement [1, 3].

Il existe d'autres situations beaucoup plus rares où le diagnostic d'X fragile doit être suspecté :

- devant certains phénotypes : phénotype type Willy-Prader et phénotype syndrome de Sotos ;
- devant tout tableau neurologique où le retard mental est inhabituel ;

- chez des enfants ayant des difficultés d'apprentissage associées à des troubles de l'attention, à une hyperkinésie (ne pas se contenter du diagnostic « troubles de l'attention - hyperkinésie »), car quelques sujets (atteints de prémutations, mutations non méthylées ou de mosaïques) [4] peuvent avoir un niveau intellectuel proche de la normale avec ce profil cognitif et comportemental ;

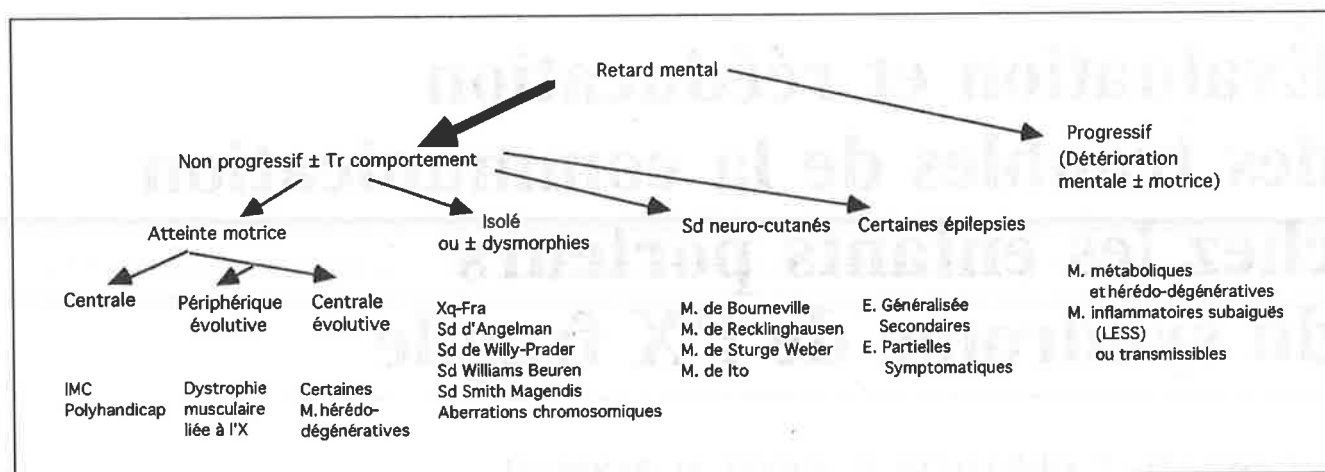
- sur un arbre généalogique évocateur (plusieurs cas de retards mentaux inexplicables). Parfois ce diagnostic est recherché à l'occasion d'un diagnostic prénatal pour un âge maternel, après enquête familiale.

Une fois le diagnostic du syndrome Xq Fra suspecté, il faut éliminer les autres causes de retard mental isolé ou largement prédominant comme la dystrophie myotonique de Steinert congénitale qui peut se présenter comme un retard mental isolé, et déclencher l'enquête génétique.

Les examens de génétique moléculaire (technique de Southern avec utilisation de deux enzymes de restriction dont l'un est sensible à la méthylation et/ou la méthode PCR) permettent maintenant le diagnostic génétique de la maladie dans des conditions très satisfaisantes puisqu'ils arrivent à distinguer l'ensemble des « statuts possibles » normal, pré-muté, muté dans les deux sexes [6]. Un pourcentage non négligeable de femmes (50 %) mais aussi d'hommes (20 %) ayant une mutation complète ont un quotient intellectuel normal (mosaïcisme somatique, inactivation de l'X) et peuvent donc avoir une insertion sociale tout à fait convenable [2, 6].

Pour les raisons données au-dessus, les indications du diagnostic prénatal ne sont pas simples même si l'on sait maintenant que seules les femmes prémutées ou mutées (méiose maternelle obligatoire) peuvent transmettre la mutation complète.

Tableau 3. Retards mentaux « en pratique pédiatrique »



Le meilleur moyen de suspecter précocement un syndrome X fragile est de le rechercher devant tout retard mental, isolé ou non, inexpliqué aussi bien chez le garçon que la fille, en suivant la démarche indiquée dans le *tableau 3*. L'information génétique doit tenir compte non seulement de l'ensemble des données de la génétique moléculaire, maintenant beaucoup mieux connues, mais également de la situation familiale et psychologique de chaque sujet en se rappelant qu'il n'y a pas de corrélation génotype/phénotype en cas de mutation complète. Enfin, il est indispensable de proposer à ces enfants une prise en charge rééducative précoce adaptée à leurs troubles cognitifs et de comportement.

RÉFÉRENCES

- [1] FREUND (L.S.), REISS (A.L.), ABRAMS (M.T.) : « Psychiatric disorders associated with Fragile X in the young female », *Pediatrics*, 91, 1993, pp. 321-329.
- [2] GOLDSON (E.), HAGERMAN (R.J.) : « The Fragile X Syndrome », *Dev. Med. Child. Neurol.*, 34, 1992, pp. 826-832.
- [3] HAGERMAN (R.J.), JACKSON (C.), AMIRI (K.) *et al.* : « Girls with Fragile X Syndrome: physical and neurocognitive status and outcome », *Pediatrics*, 89, 1992, pp. 395-400.
- [4] HAGERMAN (R.J.), STALEY (L.W.), O'CONNOR (R.) : « Learning-disabled males with a Fragile X CGG expansion in the upper premutation size range », *Pediatrics*, 1996, pp. 122-125.
- [5] LUBS (A.H.), CHIRAZZI (P.), ARENA (J.) : « Fetal XLMR genes: update 1996 », *Am. J. Hum. Genet.*, 64, 1996, pp. 147-157.
- [6] MORNET (E.), SIMON-BOUY (B.) : « Biologie moléculaire du syndrome de l'X fragile : données récentes et applications diagnostiques », *Arch. Pédiatr.*, 3, 1996, pp. 814-821.
- [7] MORTON (J.E.), BUNDEY (S.), WEBB (T.P.) *et al.* : « Fragile X Syndrome is less common than previously estimated », *J. Med. Genet.*, 34, 1997, pp. 1-5.
- [8] MUSUMECI (S.A.), COLOGNELA (R.M.), FERRI (M.) *et al.* : « Fragile X Syndrome: a particular epileptogenic EEG pattern », *Epilepsia*, 29, 1988, pp. 41-47.
- [9] TURNER (G.), WEBB (T.), WAKE (S.) *et al.* : « Prevalence of Fragile X Syndrome », *Am. J. Med. Genet.*, 64, 1986, pp. 196-197.

Évaluation et rééducation des troubles de la communication chez les enfants porteurs du syndrome de l'X fragile

C.-L. GÉRARD, E. GUILLOTTE, F. SERVEL, M. BARBEAU

Unité de médecine de rééducation, Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris.

RÉSUMÉ : *Evaluation et rééducation des troubles de la communication chez les enfants porteurs du syndrome de l'X fragile.*

Il n'y a pas de consensus sur la nature des difficultés de communication des enfants présentant le syndrome de l'X fragile et leur substratum neuropsychologique. Les auteurs proposent un protocole d'évaluation clinique de ces troubles de la communication dont ils ont apprécié la faisabilité sur une population de 19 enfants. L'étude fait ressortir les particularités des troubles pragmatiques particulièrement évidents avec le test de B. Shulman.

Mots clés : Syndrome de l'X fragile — Neuropsychologie — Troubles du langage — Pragmatique.

SUMMARY : *Assessment and Remediation of Communication disorders in children with fragile X syndrome.*

There is currently no agreement on the nature and the neuropsychological basis of communication difficulties in children with fragile X disorder. In this article, we present a detailed clinical assessment procedure for the communication problems of these children. We report on the results of a pilot study of this procedure on a first sample of 19 children. The study underlines the particular pragmatic difficulties of these children which are well documented on the test of B. Shulman.

Key words: Fragile X syndrome — Neuropsychology — Language disorder — Pragmatic.

Les troubles de la communication sont un motif fréquent de consultation en pédiatrie ou en psychiatrie de l'enfant. Ces troubles de la communication n'ont pas la plupart du temps d'explication simple. Beaucoup de temps a été passé pour tenter d'analyser les rapports entre comportement et trouble de la communication (Rutter et Lord, 1987). La neuropsychologie du développement dans une perspective non étiologique a essayé de séparer dans ces situations des syndromes où, suivant les cas, prédominent des facteurs cognitifs généraux, des troubles dits socio-cognitifs et des troubles spécifiques affectant l'équipement linguistique. Les cloisons entre ces syndromes tombent depuis la mise en évidence de profils cognitivo-linguistiques particuliers dans certains syndromes à déterminisme génétique (syndrome de Williams, syndrome de Prader-Willi). Parmi ces syndromes, le syndrome de l'X fragile représente une occasion d'analyser des tableaux où les facteurs sociaux, cognitifs, linguistiques sont particulièrement intriqués.

L'analyse des troubles de la communication chez l'enfant ayant le syndrome de l'X fragile n'a pas que des intérêts fondamentaux : ceux-ci représentent un mode de révélation fréquent du syndrome ; ils peuvent être l'enjeu de programmes rééducatifs spécifiques. On distingue trois types d'approche de ces troubles dans la littérature : des observations empiriques des symptômes, des observations psychométriques, des observations psycholinguistiques.

OBSERVATIONS EMPIRIQUES

L'utilisation déviante de la parole et du langage est observée de façon récurrente dans toutes les descriptions cliniques du syndrome Xq Fra au même titre que les différents comportements affectant le contact oculaire et les stéréotypies motrices. Mais il n'apparaît pas toujours très facile de mesurer dans ces observations en quoi ces comportements déviants se distinguent de ceux qui peuvent être observés

dans les populations d'enfants autistes ou dans d'autres catégories impliquant un retard mental. On ne peut que relever que les enfants ayant un syndrome Xq Fra par rapport à des populations autistiques sont moins écholaliques mais plus persévératifs. Cette utilisation déviante du langage est plus marquée chez les garçons que les filles présentant la mutation complète. Chez ces dernières les perturbations de la communication semblent plus subtiles. On parle alors souvent de persévérations idéiques, de pensée tangentielle. Le syndrome décrit par Martin et Bell faisait déjà référence aux irrégularités de la parole. D'autres observations ont insisté sur les anomalies de l'intonation et du rythme. Cette approche « impressionniste » ne permet pas de donner une signification fonctionnelle et donc des implications éducatives à ces comportements ni de dire ce qui n'est pas utilisé dans le potentiel pour communiquer avec des enfants présentant le syndrome.

APPROCHES PSYCHOMÉTRIQUES

De larges cohortes d'enfants présentant le syndrome ont été étudiées avec des tests globaux du fonctionnement cognitif et adaptatif. Une grande partie de ces recherches s'est intéressée à l'évolution des performances recueillies avec des méthodes psychométriques. Une partie plus restreinte a essayé d'isoler des profils particuliers dans les retards de développement. On insiste ainsi sur la grande fréquence des dissociations verbal-performance au détriment des échelles de performance, mais aussi sur le résultat supérieur aux tests évaluant les capacités adaptatives et sociales par rapport aux tests évaluant de façon standardisée les performances cognitives. Ces dissociations ne donnent pas une idée directe de la nature des difficultés linguistiques de ces enfants. Par contre, elles permettent de décrire les difficultés processuelles qui perburbent l'échange structuré tel qu'il est impliqué dans des tests psychométriques directs. Simon et coll. (1996) ont critiqué ces approches par profil en montrant la variabilité suivant les niveaux cognitifs et selon le sexe. Ces tests sont souvent trop globaux pour donner une idée fiable de la qualité de l'outil de communication mais ils attirent l'attention sur des difficultés supramodales du traitement de l'information. Ils permettent en particulier de montrer l'importance des difficultés attentionnelles. On oppose ainsi la supériorité relative de l'intelligence cristallisée par rapport à l'intelligence opératoire, ou du traitement holistique par rapport au traitement séquentiel. On peut relever que dans les études qui portent sur les conditions de traitement de l'information, on ne retrouve pas chez les enfants Xq Fra les difficultés de mémoire de travail phonologique habituellement retrouvées chez des enfants ayant des troubles du langage.

APPROCHES PSYCHOLINGUISTIQUES

Les examens portant directement sur les outils linguistiques sont rares : ces méthodes en général impliquent la définition de populations contrôles et on a beaucoup de mal à choisir de façon pertinente ces populations, qui sont en général des enfants ayant des syndromes de Down ou des populations autistiques. D'autre part, il est très difficile en isolant les performances linguistiques de leur contexte développemental d'interpréter les déficits observés : s'agit-il de déficits

tenant à l'équipement même linguistique ou de difficultés tenant à la situation de test, les déficits processuels dont on a parlé plus haut agissant aussi bien dans les épreuves psycholinguistiques que dans les tests psychométriques traditionnels ? Rondal (1997) a revu les quelques études existantes et ne peut que constater : l'existence de données concernant les anomalies du rythme de la parole, les difficultés pour la répétition de syllabes non dupliquées, la préservation relative des capacités lexicales, l'inconsistance des données portant sur la maîtrise de la syntaxe, l'inconsistance des données portant sur un déficit pragmatique. Nous proposons ici une procédure d'évaluation des troubles de la communication qui n'a pas pour objet de résoudre toutes les inconnues issues de la littérature mais d'aider dans un contexte de programmation éducative à analyser les difficultés de communication verbale en tenant compte de la variabilité de présentation de ces troubles, selon le niveau cognitif, l'âge, et le sexe.

ÉVALUATION DES TROUBLES DE LA COMMUNICATION

Trois principes ont présidé à l'élaboration de ce protocole : 1) intégrer les troubles de la communication dans un tableau décrivant les difficultés cognitives et comportementales ; 2) évaluer les troubles de la communication tant au niveau de la compétence linguistique qu'au niveau de l'utilisation de celle-ci ; 3) multiplier les sources de renseignements de façon à tenir compte de l'influence des difficultés de nature processuelle. La première partie concerne donc la description des capacités cognitives et adaptatives de l'enfant : deux tests sont utilisés, les épreuves de Wechsler, quand elles sont possibles, et les Vineland behavioral adaptive scales (survey form). En ce qui concerne le comportement, l'échelle CARS-T permet de recueillir les symptômes de nature autistique et les échelles de Conners (48 items) permettent d'évaluer l'importance des troubles attentionnels dans leur expression comportementale. Deux questionnaires résument les observations non structurées des comportements linguistiques : un questionnaire est rempli par les parents, l'autre par les examinateurs à partir d'un protocole d'évaluation vidéo qui a été élaboré pour l'évaluation des troubles de la pragmatique (Ojardias, 1995). Chacun de ces questionnaires étudie des items portant sur la communication non verbale et ceux portant sur la communication verbale.

Le questionnaire parents a ainsi 15 items pour la communication non verbale, 29 items pour la communication verbale ; le questionnaire destiné aux cliniciens comporte 17 items pour la communication non verbale, 37 items pour la communication verbale. Ces données sont confrontées aux résultats standardisés portant sur les différentes dimensions du développement psycholinguistique : phonologie, lexique, syntaxe, pragmatique (voir *tableau 1*). Le test de B. Shulman, test des habiletés pragmatiques, met l'enfant dans quatre situations structurées de dialogue. La première tâche est un échange entre deux marionnettes qui parlent de leur émission préférée. La deuxième situation consiste à amener l'enfant à copier des dessins de formes géométriques, et l'utilisation d'intentions de communication est de première importance. La troisième tâche est un dialogue

Tableau 1. Tests composant l'évaluation psycholinguistique

Praxies bucco-faciales
Articulation
Phonologie
Stock lexical : test EVIP A (Dunn <i>et al.</i> , 1993)
Syntaxe : test de closure grammaticale (Deltour, 1991)
Compréhension : test de compréhension verbale (Khomsy, 1987) test de Reynell
Langage élaboré : test of language competence (Wiig <i>et al.</i> , 1989)
Pragmatique : test de Shulman (Montpetit, 1993)

avec un téléphone-jouet. La quatrième situation est une discussion entre le clinicien et l'enfant par le biais de constructions de cubes de bois.

RÉSULTATS PORTANT SUR UNE POPULATION DE 19 ENFANTS PRÉSENTANT LA MUTATION COMPLÈTE

Nous avons testé la faisabilité d'un tel protocole sur 19 enfants issus de 16 familles (16 garçons, 3 filles) âgés de 3 ans 6 à 17 ans 4 (moyenne : 9 ans 4). Les troubles cognitifs associés chez ces enfants se répartissaient de la manière suivante : 2 enfants avaient un fonctionnement intellectuel limite, 4 un déficit léger, 9 un déficit moyen, et 4 un déficit grave. Une symptomatologie autistique évaluée avec la CARS n'a été significative que dans 1 cas. 5 enfants enfin présentaient une hyperactivité significative aux échelles de Conners. La plupart de ces enfants avaient une prise en charge orthophonique. Seuls les plus jeunes avaient en plus une action psychomotrice. La confrontation des questionnaires remplis par les parents et par les examinateurs révélait beaucoup de divergences, qui ont donné l'occasion aux parents de mieux cerner la nature des troubles de la communication rencontrés par leurs enfants. Quatre enfants sont non oralisants ; il s'agit des cas les plus jeunes. Pour ces enfants on remarque une atteinte diffuse des capacités expressives et réceptives, et pour ceux qui ont été suivis sur plusieurs mois, on a pu observer une évolution rapide de l'accès à l'oralisation ou à une communication médiatisée dès lors que l'on pouvait réaménager l'espace de communication. Nous avons pu retrouver la préservation relative des capacités lexicales évaluées en situation de désignation. Sur le plan phonologique, les difficultés praxiques sont rarement limitantes. Par contre la plupart des enfants présentent une atteinte des capacités supra-segmentales gênant la régulation de l'intonation, de l'amplitude vocale, du rythme, de la parole. Les tests standardisés peuvent rarement déceler chez ces enfants ce qui revient dans les échecs de compréhension au trouble de la compréhension verbale pure et au trouble pragmatique. Il a été aussi difficile par des tests standardisés de mettre en évidence des difficultés dans l'encodage syntaxique, mais en général les capacités syntaxiques sont en rapport avec les difficultés cognitives. Les difficultés les plus régulièrement rencontrées, et ceci de façon indépendante par rapport au niveau cognitif, sont dans le domaine pragmatique et particulièrement illustrées par les déficits observés au test de B. Shulman.

Les difficultés pragmatiques observées concernent moins le contenu du discours que les aspects dynamiques de la mise en acte de la communication : difficultés majeures d'initia-

tion, incapacité de prise de tour qui se manifeste par les persévérations, pauvreté de l'investissement physique dans l'échange interpersonnel. On observe aussi dans ces comportements physiques beaucoup de réactions paradoxales comme si ces enfants avaient une impossibilité à coordonner les différents modes verbaux et non verbaux composant l'échange médiatisé. Ces enfants ont une difficulté particulière pour investir l'espace interpersonnel, s'adapter à lui. Ils donnent très souvent l'impression lorsqu'ils entrent en communication verbale d'agir sur un terrain mouvant, d'où le refuge dans le retrait, la persévération.

CONCLUSION : IMPLICATIONS ÉDUCATIVES ET RÉÉDUCATIVES

Ces observations ont plusieurs implications sur le plan éducatif et rééducatif. La réhabilitation de la communication ne peut passer que par un abord individuel qui permet de doser, grâce à un conditionnement très progressif tenant compte de tous les phénomènes distracteurs, les vellétés d'échange de ces enfants. L'interaction ne doit pas être forcée mais facilitée. La prise de conscience de l'environnement dans lequel doit se dérouler l'échange doit faire l'objet de procédures de conscientisation.

Nous insistons aussi beaucoup sur l'intérêt des programmes d'intégration sensorielle qui permettent à l'enfant d'établir un référentiel stable à partir duquel il peut ensuite organiser l'échange interpersonnel. Les systèmes de communication augmentée doivent être utilisés avec beaucoup de prudence. Les systèmes pictographiques sont préférés aux systèmes gestuels. Ceux-ci permettent de mieux canaliser, surtout lorsqu'ils sont présentés sur écran, l'attention de l'enfant. La rétroaction verbale phonatoire peut être un moyen aussi de contrôler les déficits supra-segmentaux.

RÉFÉRENCES

- EINFELD (S.L.), TONGE (B.J.), FLORIO (T.) : « Behavioral and emotional disturbance in fragile X syndrome », *American Journal of Medical Genetics*, 51 (4), 1994, pp. 364-369.
- HAY (D.A.) : « Does IQ declines with age in fragile-X ? A methodological critique », *American Journal of Medical Genetics*, 51 (4), 1994, pp. 358-363.
- LACHIEWICZ (A.M.), SPIRIDIGLIOZZI (G.A.), GULLION (C.M.), RANSFORD (S.N.), RAO (K.) : « Aberrant behaviors of young boys with fragile X syndrome », *American Journal of Mental Retardation*, 98 (5), 1994, pp. 567-579.
- RONDAL (J.A.) : *Language in Mental Retardation*, London, Whurr Publishers Ltd, 1997.
- SIMON (E.W.), RAPPAPORT (D.A.), PAPKA (M.), WOODRUFF-PAK (D.S.) : « Fragile-X syndrome and Down's syndrome : are there syndrome-specific cognitive profiles at low IQ levels ? », *Journal of Intellectual Disability Research*, 39, 1995, pp. 326-330.
- SIMON (E.W.), FINUCANE (B.M.) : « Facial emotion identification in males with fragile-X syndrome », *American Journal of Medical Genetics*, 67 (1), 1996, pp. 7-80.
- SMITH (S.E.) : « Cognitive deficits associated with fragile-X syndrome », *Mental Retardation*, 31 (5), 1993, pp. 279-283.
- SPINELLI (M.), ROCHA (A.C.), GIACHETI (C.M.), RICHIERI-COSTA (A.) : « Wordfinding difficulties, verbal paraphasias, and verbal dyspraxia in ten individuals with fragile-X syndrome », *American Journal of Medical Genetics*, 60 (1), 1995, pp. 39-43.
- TURK (J.) : « Fragile X syndrome », *Arch. Dis. Child*, 72 (1), 1995, pp. 3-5.

Le syndrome de l'X fragile. Éducation spécialisée : le contexte français

B. ROGÉ

Professeur des Universités.

UFR de psychologie, CERPP, Université de Toulouse Le Mirail, 5, allée Antonio-Machado, 31058 Toulouse Cedex.

Unité de diagnostic et évaluation de l'autisme, hôpital La Grave, Place Lange, 31052 Toulouse Cedex.

RÉSUMÉ : *Le syndrome de l'X fragile. Éducation spécialisée : le contexte français.*

Des caractéristiques cognitives et comportementales spécifiques sont liées au syndrome de l'X fragile. Une approche pluridisciplinaire est nécessaire. En fait, l'éducation représente l'axe principal de la prise en charge. Les conditions de cette éducation sont rappelées et le point sur la situation française est réalisé.

Mots clés : X fragile — Éducation spécialisée.

SUMMARY : *Fragile X syndrome. Special education : the french context.*

Specific cognitive and behavior features are linked to fragile X syndrome. A pluridisciplinary approach is essential and special education is indicated. Education is, in fact, the most important element of the child's care. Conditions of such education are discussed and the situation in France examined.

Key words : *Fragile X syndrome — Special education.*

L'X fragile est une pathologie du développement entraînant le plus souvent, mais pas systématiquement, une déficience mentale. Ce syndrome comporte aussi des particularités cognitives, sensorielles et comportementales spécifiques qui doivent être repérées et comprises pour répondre de la manière la plus ajustée possible aux besoins des enfants atteints et de leur famille (Dykens et coll., 1993, 1994, 1996 ; Hagerman et Silverman, 1991 ; Schopmeyer et Lowe, 1992 ; Turk, 1992 ; Turk et coll., 1994).

L'organisation de services adaptés passe dans un premier temps par le repérage diagnostique. Les caractéristiques morphologiques et comportementales de même que leur présence répétée dans une même famille doivent mettre sur la piste de ce type d'anomalie génétique et orienter vers les tests spécifiques. Au-delà du diagnostic, l'approche médicale s'impose aussi en raison des nombreuses pathologies associées qui nécessitent un suivi.

La dimension décisive pour l'évolution de l'enfant est ensuite celle de l'éducation, qui permettra de soutenir le développement, d'organiser les apprentissages et d'accroître ainsi les chances d'adaptation, d'épanouissement et d'insertion sociale. La mise en place d'une telle démarche éducative passe d'abord par l'évaluation. Celle-ci a pour but

d'établir le niveau des capacités intellectuelles de l'enfant, de repérer ses points forts et ses difficultés spécifiques et de comprendre ses modes d'adaptation. Au travers des observations réalisées durant l'évaluation se définissent également les stratégies permettant de faciliter les apprentissages et les aménagements de l'environnement destinés à accroître le confort de l'enfant et à susciter son intérêt. L'utilisation de toutes ces données se fera ensuite dans un cadre éducatif approprié, dans lequel seront prises en compte les particularités de chaque enfant.

Cette démarche de l'éducation individualisée suppose l'existence d'un accueil organisé en fonction des besoins de la population concernée. L'adéquation des pratiques émane à la fois du cadre proposé pour l'éducation et des attitudes pédagogiques qui y sont développées. Ces différents éléments dépendent d'une bonne connaissance du syndrome et d'une coordination des ressources qui ne semblent pas encore exister en France. Beaucoup de familles restent en effet insatisfaites et estiment que leurs enfants ne sont pas aidés avec des moyens suffisamment spécifiques.

Qu'en est-il du système français d'éducation spécialisée et de sa capacité à répondre aux besoins des enfants porteurs de l'X fragile ?

LE DIAGNOSTIC ET L'ORIENTATION

Bien que les aspects médicaux ne fassent pas à proprement parler partie du système d'éducation spécialisée, ils jouent un rôle déterminant dans l'efficacité des solutions proposées aux familles. L'étape du diagnostic se situe en amont de l'orientation vers la structure à vocation éducative et devrait en fait la déterminer largement. Le syndrome de l'X fragile, facilement identifié dans certains milieux médicaux comme les services universitaires de génétique ou de pédiatrie, demeure peu connu dans d'autres disciplines médicales. Un tel diagnostic reste donc trop rarement réalisé dans les pratiques médicales courantes. C'est ainsi que bon nombre d'enfants vus pour des problèmes de retard de développement psychomoteur ou pour retard mental dans des services spécialisés ne sont pas identifiés comme porteurs de cette anomalie génétique. Certains d'entre eux qui présentent des signes d'allure autistique sont assimilés à la catégorie diagnostique des troubles envahissants du développement. Quant aux enfants sans retard intellectuel, ils sont encore moins facilement repérés car leurs difficultés d'apprentissage scolaire ou leurs problèmes de comportement sont le plus souvent interprétés dans un contexte psychopathologique.

L'absence de diagnostic conduit donc à une orientation ou à la mise en place de mesures d'aide pas toujours appropriées. L'insertion des enfants présentant une déficience mentale dans les établissements du secteur médicosocial se fait en fonction du niveau intellectuel, qui reste l'un des critères importants d'orientation, et leur profil particulier n'est pas pris en compte pour l'élaboration des objectifs et la mise en œuvre des moyens pédagogiques. En ce qui concerne les enfants sans retard mental, ils sont maintenus dans le système scolaire traditionnel où ils connaissent le plus souvent l'échec en l'absence d'une compréhension de leurs difficultés spécifiques.

L'ÉVALUATION ET LA MISE EN ŒUVRE D'UNE PÉDAGOGIE ADAPTÉE

Nous ne rappelons ici que très brièvement les particularités cognitives et comportementales des enfants X fragile pour les mettre en relation avec les difficultés d'apprentissage et souligner les besoins spécifiques qui en découlent du point de vue de l'éducation.

Le niveau intellectuel varie beaucoup mais il se situe le plus souvent dans une zone de déficience légère à modérée (QI = 35-40). Plus de 30 % des enfants sont sévèrement à profondément affectés. Des QI moyens ou proches de la moyenne ont été signalés mais le plus souvent avec des retards cognitifs. Certains garçons fonctionnent à la limite de la normale, avec un développement psychomoteur précoce relativement normal.

D'une manière générale, tous les enfants porteurs de l'X fragile présentent donc des troubles des apprentissages liés aux particularités du syndrome et le plus souvent à la déficience intellectuelle. Le profil des compétences est en conséquence hétérogène, et l'évaluation du niveau intellectuel doit donc s'appuyer sur des techniques susceptibles de saisir le fonctionnement cognitif dans ses différents aspects.

L'utilisation de tests comme le WISC n'a pas permis de révéler des profils bien spécifiques. Par contre, le K-ABC de Kaufman, qui est plus informatif au niveau des variations d'un subtest à l'autre, apporte des éléments importants sur le mode d'appréhension des situations. Ce test comporte en effet un score de traitement de l'information qui repose sur deux échelles : une échelle séquentielle dans laquelle l'information doit être organisée selon un mode temporel ou sériel pour résoudre des problèmes, et une échelle de traitement simultané qui requiert une intégration d'ensemble, sur un mode spatial. Une autre échelle permet de tester les acquisitions relatives à l'environnement et dans le domaine scolaire. Cette batterie de tests a permis de montrer des différences significatives dans l'intégration de l'information, le traitement simultané étant meilleur chez les enfants X fragile que le traitement séquentiel.

Les performances sont relativement pauvres aux épreuves de mémoire à court terme (répétition de chiffres, reproduction de rythmes de couleur). Cependant la mémoire visuelle est souvent signalée comme un point fort. D'autres facteurs contribuent donc à la mémorisation et au rappel. A ce niveau, le mode de traitement est déterminant. Les enfants X fragile mémorisent mieux des éléments placés dans un contexte qui leur donne du sens et qui revêt un intérêt particulier pour le sujet. Ainsi, l'enfant qui traite difficilement une succession d'items, comme une série de chiffres, peut n'avoir en plus aucun intérêt pour ce type d'activité dans laquelle l'information est extraite de tout contexte. Par contre, il est capable d'accéder au souvenir d'événements qui l'ont frappé et il manifeste une mémoire parfois étonnante des détails dans les domaines qui l'intéressent particulièrement.

Les capacités visuo-spatiales et visuo-constructives sont généralement altérées. Au K-ABC, les subtests de mouvements des mains (reproduire une série de mouvements des mains) et la mémoire spatiale (se rappeler la localisation d'images dans un espace en deux dimensions) sont significativement moins bien réussis que les autres épreuves. Les tâches spatiales en deux dimensions comportent souvent une composante séquentielle. L'activité courante qui illustre bien ce point est l'écriture, qui demande à la fois une planification motrice et un traitement cognitif séquentiel de l'information. Dans le domaine des mathématiques, les difficultés sont systématiques. Ici encore les habiletés visuo-spatiales et l'organisation séquentielle sont requises et les enfants porteurs de l'X fragile rencontrent de grandes difficultés dans ce type d'apprentissages.

Le développement du langage est retardé et les productions verbales présentent une faible intelligibilité. Le langage est persévératif, et l'enfant X fragile est en difficulté pour répondre directement à des questions à cause du problème d'évocation des mots et de l'anxiété. La relation entre les difficultés de langage et les problèmes cognitifs n'est pas claire. Le langage persévératif peut en effet renvoyer à plusieurs explications. Il peut s'agir de gagner du temps pour retrouver un mot ou une phrase. La répétition peut être liée au désordre de la pensée et refléter le niveau cognitif ou un trouble neuropsychologique spécifique.

Des points forts sont également relevés dans le profil des enfants X fragile. Les garçons atteints se montrent généralement à l'aise dans les imitations liées à des situations de la vie quotidienne et, de ce fait, ils apprennent plus facilement toutes les tâches leur permettant d'accéder à

l'adaptation domestique (nettoyage, cuisine) et à l'autonomie personnelle (toilette).

DE L'ÉVALUATION À LA PROGRAMMATION DES APPRENTISSAGES

Les difficultés mises à jour dans le groupe des enfants X fragile déterminent un style particulier d'apprentissage qui nécessite donc des aménagements du cadre dans lequel il se fera et la mise en place de stratégies aptes à contourner les problèmes ou à développer des compétences de substitution.

L'activité séquentielle, qui est peu développée chez les enfants X fragile, se trouve constamment sollicitée dans les tâches de type scolaire, et la compréhension de cette difficulté spécifique conduit à des adaptations qui rendent l'apprentissage plus accessible à l'enfant : lorsqu'il s'agit de suivre une consigne en plusieurs étapes, l'enfant exécute la première partie puis s'arrête. En s'appuyant sur les compétences visuelles des enfants X fragile, on peut atténuer l'aspect séquentiel ou tout au moins lui donner un support concret en fournissant des images ou une consigne écrite dont le découpage s'appuie sur des informations spatiales. Chaque séquence de la consigne étant présentée sur une page différente, on peut apprendre à l'enfant à suivre les indications de la première page puis à la tourner pour aborder les indications qui suivent. Cette stratégie permet à l'enfant de devenir plus autonome dans la mesure où la généralisation à différents types de consignes est relativement facilitée.

Au niveau de l'organisation du temps, des aides spécifiques sont requises car l'enfant peut mémoriser un emploi du temps, mais il se trouve alors dans l'incapacité de le modifier. Il peut aussi essayer de suivre l'emploi du temps dans lequel il ne se retrouve pas car il perçoit difficilement le déroulement des événements. La matérialisation des activités par des cartes sur lesquelles sont présentées une image ou un mot permet d'apprendre à faire l'activité puis à retourner la carte pour enchaîner avec ce qui suit. Cette stratégie permet de changer le contenu des activités sans perturber l'enfant puisque l'enchaînement est toujours indiqué concrètement par la succession des cartes portant une représentation imagée ou un mot lié à l'activité. D'une manière générale, lorsqu'il s'agit d'organiser une activité, les images ou une liste de mots peuvent guider l'enfant dans sa recherche du matériel pour une activité, ou peuvent lui donner la marche à suivre pour aller à la maison ou pour se préparer à aller en classe.

Dans le domaine de la lecture, l'enfant apprend à apparier les sons et les lettres mais il est incapable d'agencer les sons en mots et l'apprentissage des mots de manière globale est le plus souvent souhaitable.

Les difficultés à agencer les informations dans le temps peuvent sous-tendre la résistance au changement et la difficulté à assumer des transitions. L'anxiété liée à cette difficulté d'anticipation peut être atténuée par le fait de rendre les changements moins abrupts et par la préparation aux modifications par des supports présentant concrètement l'activité à venir. Pour les enfants les plus évolués, l'explication verbale peut être utile. Cependant, il ne faut pas oublier les problèmes de mémorisation, même chez les

enfants dont le niveau intellectuel est bon, et, dans ce cas, le rappel par des indices concrets est une mesure simple et directement efficace pour l'enfant puisqu'elle atténue sensiblement ses réactions émotionnelles et accroît donc son confort et sa disponibilité pour les apprentissages.

La difficulté d'évocation d'une information à la demande est, nous l'avons vu précédemment, courante et cette caractéristique entraîne un appauvrissement de l'expression des informations pourtant acquises et, d'une manière générale, réduit les possibilités d'échanges verbaux au cours de conversations. Ce blocage lors de questions directes peut renvoyer à des difficultés neuropsychologiques évoquant par certains aspects le fonctionnement aphasique. Des stratégies de facilitation comme le recours à des indices sous forme de questions indirectes ou l'utilisation de l'amorce de la réponse peuvent aider le sujet à s'exprimer verbalement. Cependant, il est plus utile d'apprendre des stratégies d'accès à l'information que de vouloir à tout prix faire mémoriser et restituer verbalement, car la dimension émotionnelle intervient alors pour parasiter la réalisation.

Ce type de problème doit donc être traité à plusieurs niveaux. Lorsque c'est la communication verbale qui est requise, il convient de faciliter l'expression par les stratégies que nous avons déjà évoquées. Il est également possible de travailler plus spécifiquement les capacités conversationnelles en entraînant l'enfant à des situations qu'il retrouvera de manière régulière. Des exercices par jeu de rôle peuvent aider l'enfant à se préparer aux situations sociales. Les supports concrets sont une fois de plus souvent indispensables. On peut ainsi avoir recours au carnet de conversation dans lequel des thèmes et des exemples d'enchaînements possibles sont proposés. Il est aussi utile et souvent plus efficace de ne pas axer tous les efforts sur le verbal, qui représente un point faible, mais de fournir à l'enfant un accès à l'information sur des modes non verbaux. Les indices visuels comme les images, le pointé du doigt, la démonstration, associés à une demande verbale, permettent souvent d'obtenir une bonne réponse qui ne viendrait pas avec la seule sollicitation verbale. Le langage signé représente parfois une aide même chez ceux qui parlent. Chez les jeunes enfants, le langage signé peut être utilisé avant l'apparition du langage.

Les problèmes visuo-constructifs interfèrent généralement avec l'apprentissage de l'écriture, qui requiert une planification motrice et un traitement séquentiel de l'information. S'il reste intéressant pour l'enfant de progresser dans la maîtrise du geste graphique, il est important pour lui d'accéder aussi à l'utilisation d'outils lui permettant de court-circuiter sa difficulté. L'ordinateur peut ainsi faciliter les apprentissages cognitifs auxquels l'enfant est prêt à accéder en le soulageant de l'effort souvent considérable qu'il est amené à produire dans l'écriture.

Les mathématiques représentent l'une des difficultés majeures pour les enfants X fragile et la pédagogie doit donc s'adapter à leurs particularités dans ce domaine. Le début des opérations mathématiques se construit sur des relations entre objets avec une correspondance terme à terme. Pour résoudre des problèmes, l'enfant doit percevoir des relations, décider du déroulement, puis suivre une procédure étape par étape pour arriver à la solution. Les enfants X fragile ont besoin du support concret des objets pour comprendre les relations. Des programmes spécifiques,

conçus pour les enfants en difficulté, peuvent parfaitement s'adapter à cette population. Dans le PACE-Maths (Grumblatt et Mc Clennen, 1991) les enfants apprennent à manipuler des objets réels pour résoudre les problèmes. La difficulté est croissante. On commence par les correspondances un à un pour arriver à l'addition simple. L'accent est porté sur la résolution du problème plutôt que sur de la mémorisation non liée au contexte. La manipulation de l'argent et toutes les capacités à mettre en œuvre dans la vie quotidienne sont incluses dans ce type de programme.

Les enfants X fragile apparaissent souvent socialement inappropriés. Ils semblent avoir peu de capacités pour identifier les indices non verbaux et y répondre. Ils disent des choses qui sont inappropriées dans le cours de la conversation. Ils évitent parfois le contact social et sont repliés ou timides. Paradoxalement ils peuvent être de bons imitateurs lorsque le modèle est fourni dans son contexte et une amélioration des interactions sociales peut être obtenue par apprentissage. Le contact avec des pairs ayant de bonnes capacités relationnelles est précieux. Il est important de leur procurer des modèles adéquats.

La bonne capacité à imiter des actions situées dans leur contexte habituel permet probablement d'expliquer le bon niveau fréquemment atteint par les enfants X fragiles dans les activités de la vie quotidienne. Il convient de s'appuyer sur la compétence de l'enfant à la reproduction, pour développer chez lui tous les enchaînements de gestes qui feront de lui une personne autonome au sein de la famille ou dans d'autres cadres. Si l'apprentissage peut être relativement efficace au niveau du geste, la résolution de problèmes de la vie quotidienne est quant à elle moins aisée et demande à être travaillée car la compréhension du problème posé et l'initiative qui doit être prise pour le résoudre sont plus difficiles à atteindre.

L'objectif d'une éducation spécialisée pour les personnes porteuses de l'X fragile est donc le développement des compétences et l'apprentissage des comportements indispensables à l'autonomisation. Cette éducation spécialisée doit s'appuyer sur des stratégies tenant compte des difficultés spécifiques à cette population. Le système français dispose-t-il de cette capacité à s'adapter ? Disposons-nous des éléments pour organiser cette éducation ajustée aux besoins des personnes X fragile ?

LE CADRE DE L'ÉDUCATION

Le système d'éducation comporte en France de nombreuses options susceptibles de s'adapter au niveau de fonctionnement et aux particularités des enfants en difficulté (Rogé et coll., 1994 ; Rogé, 1996). L'école ordinaire accueille en intégration des enfants porteurs de handicap. L'intégration individuelle est surtout pratiquée dans les classes maternelles et répond plus à une démarche de socialisation qu'à un projet éducatif complet. Il reste en effet particulièrement difficile pour un maître ayant la charge de toute une classe de personnaliser les apprentissages pour chaque élève. La présence d'un accompagnateur extérieur, lorsque cela est possible, permet à la fois la mise en présence des enfants ordinaires et le soutien individuel dans le cadre des apprentissages. Les CLIS (Classe d'intégration scolaire)

comportent des effectifs plus réduits mais le taux d'encadrement reste faible pour une véritable individualisation. La formule des classes intégrées, développée depuis une dizaine d'années pour les enfants autistes, représente le cadre probablement le mieux adapté car il existe ici une réelle possibilité d'individualisation et d'adaptation de la pédagogie. La situation de ces classes en milieu ordinaire permet par ailleurs de réaliser un travail d'intégration préparé et accompagné en fonction des besoins de chaque enfant. Même si les enfants X fragile ont des particularités propres, ils partagent pour une bonne part les difficultés cognitives rencontrées dans l'autisme. Certains enfants X fragile présentent d'ailleurs un tableau autistique complet. Le modèle TEACCH qui sert généralement de référence à ces classes prévoit la mise en place d'un programme éducatif individualisé à partir d'une évaluation des compétences et des difficultés de chaque enfant. Ce type de structure peut donc accueillir des enfants porteurs de handicaps divers et leur proposer des apprentissages correspondant à leur niveau, des stratégies spécifiques, et une intégration sociale à la mesure de leur motivation et de leur faculté d'adaptation. Les enfants X fragile qui bénéficient de ce dispositif évoluent généralement de manière satisfaisante pour peu que cette formule de scolarisation soit complétée par les rééducations spécifiques.

Dans l'éducation spécialisée, les établissements de type IME (Institut médico-éducatif) peuvent également proposer différentes formules d'accueil. Le plus souvent, la pédagogie est adaptée en fonction du degré de déficience mentale mais peu au type particulier de handicap. Cependant, certains IME ont aussi développé de petites structures destinées à l'accueil d'enfants présentant différents troubles du développement et de la communication. Comme dans les classes intégrées, le projet pédagogique prévoit l'individualisation et l'ajustement des pratiques éducatives.

Enfin, les structures du dispositif sanitaire comme les hôpitaux de jour ont également pour mission la prise en charge d'enfants porteurs de troubles du développement. Si certains hôpitaux de jour s'orientent actuellement vers un renforcement des projets éducatifs spécifiques, la plupart d'entre eux préconisent préférentiellement une pédagogie de groupe et privilégient les soins par rapport aux actions éducatives et rééducatives.

CONCLUSION

La France possède donc de nombreuses ressources en matière d'éducation. Pourtant, les familles d'enfants X fragile se sentent peu épaulées et gardent le sentiment que les besoins de leurs enfants sont peu pris en compte. Les manques sont constatés dès le niveau du diagnostic et se confirment pour l'évaluation, l'orientation et la prise en charge. Le problème réside en fait au niveau de la méconnaissance du syndrome de l'X fragile et de ses conséquences sur le développement. Une meilleure information dans les milieux médicaux devrait permettre de développer le dépistage et d'organiser une prise en charge pluridisciplinaire. Aucun des spécialistes ne répond en effet entièrement aux besoins d'enfants dont les différents troubles nécessitent un suivi coordonné. En matière d'éducation, il existe des

compétences et des motivations mais un manque d'information et de formation sans laquelle la pédagogie ne peut être adaptée correctement. La reconnaissance des spécificités de l'X fragile doit conduire à un accueil personnalisé des enfants, que ce soit dans le milieu scolaire ordinaire ou dans les structures de l'éducation spécialisée. La prise en compte des besoins de chaque enfant doit s'inscrire dans une démarche de partenariat avec les familles dont les demandes correspondent à la nécessité d'accompagner le développement de l'enfant avec l'aide de professionnels avertis. De cette approche éclairée dépend l'évolution vers une plus grande autonomie, une meilleure insertion sociale et une meilleure qualité de vie.

RÉFÉRENCES

- DYKENS (E.M.), HODAPP (R.M.), LECKMAN (J.F.) : *Behavior and development in fragile X syndrome*, Sage Publications, Thousand Oaks, London, 1994.
- DYKENS (E.), HODAPP (R.M.), LECKMAN (J.F.) : « Trajectory of adaptative behavior in males with fragile X syndrome », *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 1993, pp. 135-145.
- DYKENS (E.), ORT (S.), COHEN (I.), FINUCANE (B.), SPIRIDIGLIOZZI (G.), LACHIEWICZ (A.), REISS (A.), FREUND (L.), HAGERMAN (R.J.), O'CONNOR (R.) : « Trajectories and profiles of adaptative behavior in males with fragile X syndrome: multicenter studies », *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 1996, pp. 287-301.
- GRUMBLATT (L.), Mc CLENNEN (S.) : « Math is more than counting », in Mc Clennen (S.), *Cognitive skills for community living : Teaching students with moderate to severe disabilities*, Austin, TX, PRO-ED, 1991.
- HAGERMAN (R.J.), SILVERMAN (A.C.) : *Fragile X syndrome: diagnosis, research and treatment*, Baltimore, John Hopkins University Press, 1991.
- ROGÉ (B.), PHILIP (C.), REBOURG (A.) : « Etat de l'intégration scolaire en France », in Grubar et coll. (Eds), *Autisme et intégration*, Presses Universitaires de Lille, 1994, pp. 83-104.
- ROGÉ (B.) : *Educatisme, Module « Enfance »*, CNEFEL, Suresnes, 1996.
- SCHOPMEYER (B.B.), LOWE (F.) : *The Fragile X Child*, San Diego, Singular Publishing Group, 1992.
- TURK (J.) : « The fragile X syndrome : on the way to a behavioural phenotype », *British Journal of Psychiatry*, 160, 1992, pp. 24-35.
- TURK (J.), HAGERMAN (R.J.), BARNICOAT (A.), Mc EVOY (J.) : *In Mental Heath and Mental Retardation - Recent Advances and Practices* (ed. Bouras N.), Cambridge : Cambridge University Press, 1994, pp. 135-153.

Traitements et services pour les personnes avec le syndrome de l'X fragile et leurs familles

J. TURK*

Senior Lecturer in Child & Adolescent Psychiatry, Department of General Psychiatry, St. George's Hospital Medical School, University of London.

RÉSUMÉ : *Traitements et services pour les personnes avec le syndrome de l'X fragile et leurs familles.*

Dans cet article, les besoins des enfants ayant le syndrome de l'X fragile et ceux de leur famille sont passés en revue. Les évaluations et interventions doivent être organisées par des équipes multidisciplinaires, et le travail des professionnels doit être orienté vers l'analyse et la solution de problèmes pratiques. Les programmes d'aide doivent être individualisés en fonction des besoins particuliers d'un enfant et ils doivent prendre en considération l'ensemble du contexte biopsychosocial. Certaines interventions spécifiques sont ensuite discutées, comprenant le rôle du diagnostic initial et des médecins, l'importance du conseil génétique ainsi que les traitements médicaux, les besoins en éducation spécialisée, les programmes d'intervention précoces, les problèmes associés de comportement, les aides psychothérapeutiques et les thérapies comportementales, et les interventions sociales.

Mots clés : X fragile — Conseil génétique — Psychothérapie — Education spéciale — Thérapie comportementale.

SUMMARY : *Treatments and services for individuals with fragile X syndrome and their families.*

In this article, the assessment and intervention needs for patients with fragile X and their families are summarised. A multidisciplinary approach is advocated, which focuses on practical solutions, problem-focused intervention, and individualised treatment programmes which take into consideration the broader biopsychosocial context. Specific suggestions are made in terms of genetic counselling, medical interventions, educational requirements, early intervention programmes, associated behavioural problems, individual psychotherapy, and social interventions.

Key words: Fragile X — Treatment — Genetic counselling — Psychotherapy — Special education — Behavioural therapy.

INTRODUCTION

Il n'existe actuellement pas de remèdes pour le syndrome de l'X fragile. Cependant, on dispose de plusieurs traitements — biologique, psychologique, éducatif et social — qui ont des bienfaits établis pour aider à maximiser le potentiel de chaque individu, à minimiser ses handicaps et à améliorer sa qualité de vie et celle de sa famille. En dépit

de la grande variété de traitements disponibles, il y a quelques principes importants, communs à l'ensemble de ces traitements, qui sont essentiels à respecter pour obtenir un maximum de bénéfices (Turk 1996a).

Le travail d'évaluation et d'intervention devrait toujours avoir lieu dans un cadre **multidisciplinaire** avec la contribution de différents professionnels. Le syndrome de l'X fragile est une maladie complexe qui produit des besoins dans différents secteurs ; ce qui signifie qu'aucun individu ne peut y répondre à lui seul. Le travail doit être mené dans un contexte **biopsychosocial**, qui reconnaît la contribution des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux, aux besoins développementaux, émotionnels et comportementaux des personnes avec le syndrome de l'X fragile. Ceci devrait se retrouver dans tout travail d'évaluation ou d'in-

* Correspondance : Department of General Psychiatry, St. George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, United Kingdom.

Tél. : 0181-725-2618 - Fax : 0181-725-3592

email : j.turk@sghms.ac.uk

tervention. Le but d'un tel travail devrait être l'émergence de solutions **pratiques** à des problèmes pratiques. La sympathie et la compréhension sont essentielles mais pas suffisantes. Les attributs essentiels du thérapeute devraient être aussi accompagnés d'une capacité à fournir des suggestions et des instructions pratiques et appropriées. Le travail entre les cliniciens et les familles devrait par conséquent être **centré sur un problème**, avec une clarification préliminaire des objectifs à atteindre, dans quel ordre et avec quels moyens. Une surveillance active et planifiée d'avance des interventions est essentielle pour être sûr qu'elles continuent d'apporter un bénéfice. Finalement, tout travail doit être **individualisé**. Qu'est-ce qui est important pour la personne avec le syndrome de l'X fragile ? Qu'est-ce qui la motive pour développer un comportement plus adapté ? Quelle sera sa réponse probable à l'attention sociale, la solitude, l'exigence de conformité ou la frustration ?

Dans un tel travail, nous devons nous souvenir que les problèmes développementaux et comportementaux à résoudre apparaissent suite à un ensemble hétérogène de raisons :

- comme un élément normal d'un stade de développement de l'individu ;
- comme une réponse compréhensible à certaines expériences ;
- comme le résultat de vulnérabilités résultant de troubles intellectuels ;
- comme le résultat du syndrome de l'X fragile.

Un problème peut surgir pour une ou plusieurs des raisons ci-dessus, ce qui influencera le choix d'interventions les plus appropriées.

TEST ET CONSEIL GÉNÉTIQUES

Le seul test pertinent pour le syndrome de l'X fragile est basé sur l'analyse de l'ADN et plus spécifiquement sur l'identification de l'expansion anormale du matériel génétique juste au-dessus de l'extrémité du long bras du chromosome X (Verkerk *et al.*, 1991). Un test chromosomique de routine (caryotype) n'inclura pas cette procédure spéciale, qu'il faut donc demander spécifiquement. Ainsi, il est possible que des individus avec un test négatif à l'analyse chromosomique aient en fait un syndrome de l'X fragile non détecté. Une des raisons pour lesquelles il est important de faire le diagnostic de l'X fragile réside dans les conséquences, en termes de conseil génétique, pour l'ensemble du groupe familial. Le mode de transmission est compliqué, et les familles dont un nouveau membre vient d'être diagnostiqué avec un X fragile devraient toujours avoir accès au conseil génétique, afin d'informer les autres membres de la famille du risque d'avoir des enfants atteints, et, le cas échéant, pour tester d'autres membres de la famille (Gardner et Sutherland, 1996).

La question du conseil génétique illustre bien comment différentes interprétations du même terme, et différents niveaux d'expertise dans les centres médicaux locaux, produisent en pratique une grande variabilité dans la nature et le niveau du soutien reçu par les familles. La notion de conseil recouvre un concept large, avec des composantes à la fois éducatives et psychothérapeutiques. Les aspects éducatifs devraient inclure un partage d'information à propos

de la nature génétique de l'X fragile et de son mode de transmission. Les familles sont, hélas, moins souvent informées de la masse croissante de connaissances sur les aspects développementaux et comportementaux, et elles n'acquiescent ce savoir qu'après-coup par leurs propres lectures et en parlant avec les autres familles ou les groupes de soutien. On a pourtant montré que les familles veulent en savoir autant que possible et le plus tôt possible (Turk, 1996b). Les vieilles idées que trop de connaissances peuvent produire une vision négative et fataliste de l'enfant ont bien heureusement été remplacées par la reconnaissance de l'importance d'avertir les familles des défis qu'elles auront à affronter afin de leur permettre de s'y préparer.

Les composantes psychothérapeutiques du conseil devraient inclure à la fois des aspects non directifs et directifs. La psychothérapie non directive repose sur des caractéristiques établies du thérapeute connues pour être importantes pour faciliter l'adhésion du patient et son changement : chaleur émotionnelle, authenticité, empathie et une attitude positive inconditionnelle. Ces attributs sont importants pour aider les familles à réfléchir sur leur situation nouvelle et comprendre les difficultés qui se présentent ainsi que les adaptations personnelles qu'elle nécessite. Outre ces prérequis essentiels, le thérapeute doit aussi être capable d'avoir une approche directive et orientée vers la résolution de problèmes. Ceci est nécessaire pour affronter les nombreux problèmes pratiques auxquels les familles ont à faire face, par exemple pour encourager le développement précoce, pour aider à l'organisation de mesures éducatives adaptées, ou pour changer les comportements inappropriés comme les difficultés sociales, l'hyperactivité, l'automutilation et les comportements agressifs. Ainsi, le conseil devient un processus complexe aux multiples facettes qui demande la participation de nombreux professionnels, et qui se déroule sur une longue période.

ASPECTS MÉDICAUX

(Simko *et al.*, 1989 ; Hagerman, 1996)

Le syndrome de l'X fragile se caractérise par un ensemble de traits physiques comme un visage allongé avec une augmentation du périmètre crânien, une grande arête nasale, une mâchoire élargie, un palais ogival, des oreilles décollées, une hyperlaxité articulaire, une macro-orchidie postpubertaire, une peau douce et veloutée, un risque accru de problèmes valvulaires cardiaques, des plis cutanés anormaux de la main et du pied (dermatoglyphiques), une prévalence accrue des grossesses gémellaires et de ménopauses précoces chez les femmes porteuses, des otites séreuses et des problèmes visuels. Cependant, aucun de ces critères n'est nécessaire pour le diagnostic du syndrome de l'X fragile, puisque ces traits sont rencontrés chez des personnes ayant d'autres maladies génétiques et même chez de nombreux individus de la population générale. Leur présence est quand même importante à connaître. Premièrement, ils peuvent indiquer la présence de l'X fragile et conduire ainsi aux tests génétiques. Deuxièmement, ils peuvent avoir des conséquences thérapeutiques importantes.

Les complications orthopédiques (Davids *et al.*, 1990) comprennent les pieds plats et l'hypermobilité articulaire,

avec un certain degré de maladresse qui en résulte. Plus rarement, quelques individus peuvent avoir des luxations et des déviations de la colonne vertébrale (scoliose).

Les problèmes cardiovasculaires (Puzzo *et al.*, 1990) se manifestent sous la forme d'un prolapsus de la valve mitrale et d'une dilatation de la base de l'aorte. Il est important de les connaître à cause du besoin de prophylaxie antibiotique lors des interventions chirurgicales ou dentaires pour prévenir le risque accru d'infection d'une valve cardiaque anormale (endocardite) qui peut être extrêmement difficile à traiter. Pour ces raisons, certains professionnels recommandent un bilan cardiaque précoce et approfondi de tous les enfants avec l'X fragile.

Les troubles gastro-intestinaux incluent le reflux gastro-œsophagien lié à une atonie particulière du cardia, le sphincter qui sépare l'œsophage de l'estomac. Ces reflux sont aussi bien responsables de douleurs importantes induites par les brûlures d'estomac que de comportements explosifs inexplicables chez un individu en souffrant mais incapable d'exprimer ce qu'il ressent. Cet état répond généralement bien aux médicaments antiacides et à une position allongée plus relevée. Un risque accru d'hernies a aussi été rapporté à cause de l'hyperlaxité ligamentaire généralisée.

L'épilepsie (Musumeci *et al.*, 1991) se manifeste chez 10 % à 30 % des individus avec le syndrome de l'X fragile. Les crises sont généralement tonico-cloniques généralisées, de type grand-mal, et elles répondent bien aux anticonvulsivants standard tels que la carbamazépine ou l'acide valproïque. Cependant, l'épilepsie peut parfois être sévère et difficile à contrôler. Plus rarement, elle peut prendre la forme de crises complexes partielles, qui résultent de foyers dans le lobe temporal. Ces dernières peuvent être la cause de comportements ou émotions soudains, imprévisibles et inexplicables, pour lesquels aucun antécédent ou renforcement ne peut être identifié en dépit d'une analyse fonctionnelle complète du comportement (voir plus bas). Il peut être nécessaire de recourir à des enregistrements électroencéphalographiques continus en ambulatoire ou pendant le sommeil pour identifier de tels états. Ils répondent aussi généralement bien aux anticonvulsivants standard.

L'audition et la vue doivent être évaluées tôt et régulièrement pour identifier des problèmes tels que les otites séreuses, et les erreurs de réfraction visuelle (vision de près et de loin), le strabisme et le nystagmus, et pour permettre un traitement précoce et intensif (Hagerman *et al.*, 1987 ; Maino *et al.*, 1991).

FONCTIONNEMENT INTELLECTUEL

Le fonctionnement intellectuel dans le syndrome de l'X fragile est très variable mais se situe généralement dans la catégorie de l'insuffisance intellectuelle légère à modérée (QI de 35 à 70) (Curfs *et al.*, 1989). Ainsi, une forme d'éducation spécialisée est en général nécessaire, qui s'organiserait soit dans des classes spéciales d'écoles normales, soit dans des écoles spéciales, le plus souvent celles qui accueillent les enfants atteints de retard intellectuel léger à modéré. Quel que soit le lieu éducatif, les enseignants doivent prendre conscience des écarts significatifs fréquents entre les compétences verbales et les performances non

verbales. Certains sujets peuvent s'exprimer de façon extrêmement claire avec un vocabulaire riche et d'excellentes capacités de conversation, mais avoir par ailleurs des besoins importants en mathématiques, en calcul et pour l'orientation visuo-spatiale. Il est important que les difficultés spécifiques dans ces domaines soient reconnues comme telles, et que la mauvaise performance d'un sujet ou son aversion pour certaines tâches ne soient pas attribuées à de la mauvaise volonté, de la paresse ou de l'opposition.

Il faut aussi se rappeler les caractéristiques de la trajectoire développementale qui montre que la progression du fonctionnement intellectuel, chez les individus avec le syndrome de l'X fragile, tend à atteindre un plateau vers la puberté, accroissant ensuite de ce fait la divergence entre leur niveau de fonctionnement intellectuel et celui de leurs pairs ayant des retards intellectuels d'autres origines (Dykens *et al.*, 1989). On sait que les difficultés d'apprentissage dans l'X fragile s'expliquent par des problèmes spécifiques dans le traitement séquentiel de l'information — une compétence de plus en plus utilisée au fur et à mesure du développement (Kemper *et al.*, 1988). L'enseignement doit donc être modifié pour réduire les besoins en stratégies de traitement séquentiel de l'information et reposer davantage sur les capacités de traitement simultané de l'information. On sait maintenant également que les femmes vectrices, au moins celles avec la mutation complète, montrent les tendances décrites ci-dessus, même si leur niveau de fonctionnement intellectuel est dans la moyenne (Mazzocco *et al.*, 1993). En outre, elles rapportent souvent des difficultés de fonctions exécutives relatives à l'organisation de l'information, à l'anticipation, à la résolution de problèmes, et à la capacité de passer d'un thème idéique à un autre avec facilité. De nombreux sujets transmetteurs disent souvent avoir développé plusieurs stratégies pour compenser ces difficultés, comme, par exemple, l'utilisation d'agendas ou de listes, de réveils pour inciter à l'action à certains moments, et l'adhérence étroite à des routines pour augmenter la familiarité.

INTERVENTIONS PRÉCOCES

Les interventions préscolaires précoces chez l'enfant avec le syndrome de l'X fragile ont pour but de satisfaire aux besoins médicaux et intellectuels décrits ci-dessus, qui sont déjà évidents à ce stade. Une **évaluation médicale et développementale** minutieuse par une équipe multidisciplinaire du développement de l'enfant est impérative. Il en est de même pour le **traitement** intensif et immédiat **de tout problème médical** qui pourrait compliquer les troubles développementaux, par exemple les otites séreuses ou les troubles de l'acuité visuelle. Les **interventions à domicile** peuvent permettre de structurer les efforts des parents d'une manière qui peut aider le développement et faciliter l'évaluation des progrès. Outre les bénéfices directs pour les actions techniques entreprises auprès des enfants, il y a fort à gagner dans tous les domaines d'un partenariat réel entre parents et professionnels. Ces interventions viennent en complément des jardins d'enfants, crèches, ou maternelles spécialisées, et contribuent à l'évaluation des besoins en éducation spécialisée de l'enfant et à son orientation scolaire ultérieure.

BESOINS ÉDUCATIFS

(Gibb, 1992)

Les besoins éducatifs des enfants avec le syndrome de l'X fragile sont pour la plupart similaires à ceux des enfants ayant des retards de développement d'autres origines. Ainsi, une classe avec peu d'élèves est essentielle pour s'assurer qu'une proportion importante de temps est passée par l'enseignant avec chaque élève. Les enseignants sont souvent aidés par des assistants pour garantir un rapport enseignant/élèves élevé, et cette aide permet plus d'enseignement individuel. L'attention doit être portée sur le niveau de bruit et l'éclairage dans le souci constant de minimiser les distractions et d'améliorer les capacités de concentration. Ceci est également facilité par un environnement hautement structuré et prévisible, et par un haut degré de routine dans la classe. Une augmentation graduée, progressive de l'enseignement en groupe (par opposition à l'enseignement en individuel) permet d'encourager l'indépendance et l'apprentissage autonome, de même que les interactions avec des élèves plus avancés. Quelquefois, des unités d'enseignement spécialisé sont rattachées aux écoles normales. Cela permet d'associer la contribution d'un enseignement hautement spécialisé et d'un accès à un environnement riche en pairs qui peuvent servir de modèles tant sur le plan académique ou scolaire que sur celui du comportement. Le respect des besoins spécifiques particuliers à l'enfant doit cependant être toujours préservé. La reconnaissance des difficultés de traitement séquentiel de l'information et le recours aux techniques de traitement simultané d'informations concrètes doivent prendre en considération l'évitement du regard qui est un problème fréquent. Ainsi, la technique pédagogique habituelle qui insiste sur un contact visuel direct avant de débiter l'enseignement nécessite des modifications ; par exemple, le professeur se placera derrière l'élève pour assurer la proximité et la guidance nécessaire tout en évitant les contacts visuels désagréables et parfois perturbateurs pour l'enfant. Les besoins particuliers en arithmétique et intégration visuo-spatiale doivent faire l'objet de mesures spécifiques tandis que les compétences verbales doivent être encouragées pour développer l'estime de soi et le sens de la réussite (Braden, 1996).

En organisant un cadre adapté pour l'enseignement, il faut considérer à la fois l'environnement physique, l'emploi du temps, les questions de personnel et de communication (voir *tableau I*). Les considérations d'environnement physique comprennent la taille de la classe et le nombre d'élèves, le niveau sonore, le chauffage, la nature et l'intensité de la lumière, et les autres sources de distraction éventuelles, comme des décorations inutilement voyantes, ou une disposition des sièges qui peut attirer l'attention vers d'autres choses que l'enseignant ou le sujet enseigné. L'emploi du temps doit être très structuré et prévisible, avec une routine régulière et de fréquents changements de thèmes destinés à maintenir l'intérêt et la concentration. Sinon, il doit y avoir un minimum de changements et pas de surprises. Le personnel doit également être stable et prévisible. Autant que possible, la même équipe enseignera au même groupe d'enfants et on s'assurera que les techniques pédagogiques et de maintien de la discipline sont les mêmes d'un enseignant à l'autre. Les échanges entre le personnel et les élèves

Tableau I

PLANIFIER UN CADRE D'ENSEIGNEMENT ADAPTÉ	
Environnement <ul style="list-style-type: none"> • taille • bruit • chauffage • éclairage • distractions 	Equipe <ul style="list-style-type: none"> • stable • prévisible
Horaires <ul style="list-style-type: none"> • structurés • routiniers • prévisibles 	Communication <ul style="list-style-type: none"> • simple • concrète • basée sur des résultats et des règles • contact visuel • expression faciale

doivent être simples, concrets, et organisés autour de règles établies et centrés sur les résultats. Les mêmes expressions devraient à chaque fois être utilisées pour transmettre le même message et elles devraient être associées aux mêmes demandes et résultats. Le personnel doit être conscient du contexte élargi de la communication, qui n'inclut pas seulement la parole mais aussi le contact visuel, l'expression faciale, la posture et les gestes.

TRAITS AUTISTIQUES

Une controverse persiste quant à la nature de l'association entre l'autisme et le syndrome de l'X fragile (Turk, 1992 ; Turk et Graham, 1997). Environ 2 à 3 % des personnes avec autisme ont le syndrome de l'X fragile (Bailey *et al.*, 1993). Ce constat souligne la nécessité pour tous les individus avec autisme d'être testés pour le syndrome de l'X fragile. Une minorité importante de personnes avec le syndrome de l'X fragile sont atteintes d'autisme. Cependant, davantage encore de sujets ont un profil caractéristique de symptômes de type autistique dans les domaines de la communication et des activités stéréotypées — qui font une partie de ce qui est communément appelé un *phénotype comportemental*. Il y a plusieurs traits comportementaux qui distinguent les personnes avec le syndrome de l'X fragile des personnes autistes, qui sont importants à repérer pour le diagnostic et les indications thérapeutiques. L'indifférence pour les interactions sociales souvent rapportée dans l'autisme typique est rarement rencontrée dans l'X fragile. À la place, il y a souvent une tendance à l'anxiété dans les situations sociales, en présence d'une personne amicale et sociable, avec une conscience évidente de la nécessité et de l'importance des interactions sociales. Cette anxiété sociale est potentiellement traitable par des groupes thérapeutiques centrés sur l'entraînement aux compétences sociales et par les techniques de désensibilisation comportementale. L'aversion pour le contact visuel, si caractéristique du syndrome de l'X fragile, contraste avec l'habituelle indifférence au contact visuel de l'autisme typique. L'automutilation peut apparaître dans les deux troubles. Dans le syndrome de l'X fragile, l'automutilation prend souvent la forme de morsures à la main, à la base du pouce, en réponse à l'anxiété ou la frustration. La pauvreté du jeu symbolique et imitatif est une caractéristique des jeunes enfants avec l'X fragile, mais la plupart d'entre eux semblent développer ces compétences plus tard, à la différence des enfants autistes. Les compor-

Tableau II

TRAITS COMPORTEMENTAUX QUI DISTINGUENT LA PLUPART DES ENFANTS AVEC LE SYNDROME DE L'X FRAGILE DE CEUX AVEC DES RETARDS D'AUTRES ORIGINES

- écholalie différée
- langage répétitif
- battements de mains
- évitement du regard
- bonne compréhension des expressions faciales
- amical et sociable mais peut être timide

tements stéréotypés et répétitifs se manifestent aussi dans les deux troubles. Dans le syndrome de l'X fragile, cela prend habituellement la forme de battements des mains en cas d'excitation ou d'anxiété. Les travaux de recherche ont identifié une liste de traits comportementaux distinctifs qui aident à différencier la majorité des enfants avec le syndrome de l'X fragile de la majorité des enfants avec des retards intellectuels associés à d'autres causes (voir *tableau 2*). Il faut toutefois insister sur le fait que le syndrome de l'X fragile et l'autisme peuvent se manifester ensemble ; de même, il existe une grande variabilité des comportements dans chacun des deux groupes.

DÉFICITS DE L'ATTENTION

Si beaucoup d'efforts et de temps ont été consacrés à l'association entre le syndrome de l'X fragile et l'autisme, relativement peu de travaux ont été faits dans le domaine des déficits de l'attention et de l'hyperactivité. Ceci est surprenant étant donné la fréquence de ces derniers dans l'expérience des parents, des enseignants et des cliniciens, qui les décrivent comme les plus courantes et les plus problématiques des difficultés comportementales de l'X fragile. C'est peut-être lié au fait que les déficits de l'attention sont courants dans la population générale de toute façon, et particulièrement chez les jeunes ayant des retards intellectuels. Des recherches initiales rapportant une fréquence très élevée des troubles déficitaires de l'attention chez les garçons avec l'X fragile (Hagerman, 1987) ont été ensuite réfutées par des études ultérieures, qui n'ont montré aucune différence entre des enfants avec l'X fragile et un groupe de comparaison sur des questionnaires de comportements structurés (Einfeld *et al.*, 1991). Une recherche plus récente (Turk, 1995) suggère cependant que les garçons avec le syndrome de l'X fragile sont en effet plus inattentifs, remuants et agités que d'autres garçons appariés par rapport à l'âge chronologique, au niveau développemental et aux variables sociales. Ces traits sont souvent accompagnés de tendances marquées à l'impulsivité et à la distractibilité. L'hyperactivité est fréquente mais n'est peut-être pas un caractère si distinctif par rapport aux autres enfants, même si ce symptôme est par ailleurs central dans la pratique thérapeutique quotidienne. Le trouble hyperkinétique, au sens où il est défini dans la CIM-10, n'est peut-être pas plus fréquent chez les garçons avec le syndrome de l'X fragile que chez les garçons avec d'autres troubles intellectuels. Néanmoins, le profil des déficits de l'attention (avec inattention, turbulence et agitation marquées) est peut-être plus caractéristique de beaucoup d'enfants avec le syndrome de l'X fragile.

INTERVENTIONS MÉDICALES

Les problèmes physiques doivent être identifiés le plus tôt possible et traités vigoureusement. L'évaluation multidisciplinaire doit inclure des bilans complets de l'audition et de la vue, accompagnés de mesures thérapeutiques si nécessaire. Les médicaments ont un rôle mineur à jouer, mais qui devient important dans le traitement de l'épilepsie, de l'hyperactivité, des déficits de l'attention, et aussi parfois dans celui des comportements agressifs, de l'automutilation ou des symptômes obsessionnels-compulsifs (voir l'article de Hagerman pp. 202-208).

INTERVENTIONS PSYCHOLOGIQUES

Les approches psychologiques sont centrales dans l'approche des réactions de deuil non résolutes lors du diagnostic, de l'adaptation de la famille, dans la gestion des comportements difficiles et dans la facilitation des processus de développement normal. Le **conseil non directif** est souvent nécessaire pour aider les familles à réfléchir sur les difficultés de leur situation, sur comment elles en sont arrivées là, et sur quelles étapes doivent être désormais parcourues pour optimiser davantage le développement individuel et familial ainsi que l'épanouissement de chacun. La **thérapie familiale** peut être nécessaire pour faciliter l'adaptation initiale aux sentiments de deuil, et pour répondre aux besoins des parents et de la fratrie. Parfois, l'enfant atteint de troubles peut être traité en bouc émissaire et tenu pour responsable des problèmes familiaux, puis exclu du fonctionnement de la famille. Plus souvent, il devient le centre privilégié de l'attention et des activités familiales au point que les besoins des autres membres de la famille risquent d'être ignorés, avec toutes les conséquences préjudiciables pour les individus eux-mêmes mais aussi pour l'enfant avec les troubles. Ainsi, le travail avec la famille revient souvent à augmenter la prise de conscience, chez les membres de la famille, des besoins de tous les individus qui la composent, comme moyen d'assurer le meilleur possible pour chacun, et y compris l'enfant avec les troubles.

La **psychothérapie cognitive** (Turk, 1997) se préoccupe des pensées des personnes — ce qu'ils pensent et pourquoi, et si de telles croyances et attentes sont utiles ou non. Les cognitions inappropriées ou mal adaptées sous-tendent parfois les perturbations émotionnelles et peuvent affecter les efforts de la famille ou de l'individu à s'accomplir le mieux possible. Elles peuvent être mises à l'épreuve et testées dans la relation thérapeutique. Le travail thérapeutique inclut aussi des approches par la résolution de problèmes et le développement de stratégies de coping utiles.

La **psychothérapie et les interventions comportementales** ont révolutionné la façon de faire face aux symptômes les plus pénibles et destructeurs comme l'automutilation et l'agression. Une approche comportementale détaillée devrait commencer par une analyse fonctionnelle approfondie du comportement dans laquelle une observation et un enregistrement écrit méthodiques des antécédents et des conséquences d'un comportement-cible spécifique peuvent permettre d'identifier des régularités qui pointent vers tel ou tel déclencheur ou renforcement. Cela permet le développement de stratégies d'intervention pratiques et appropriées, qui peuvent se baser sur une :

- récompense des comportements adaptés (*renforcement positif*) ;

- ignorance des comportements inappropriés (*extinction*) ;

- punition des comportements inappropriés (*techniques aversives*) ;

- suppression des stimuli désagréables et aversifs en réponse aux comportements adaptés (*renforcement négatif*).

En pratique, les techniques aversives sont rarement utilisées, en grande partie en raison des objections éthiques et morales qu'elles soulèvent et de l'existence d'options alternatives moins punitives. Ainsi, en dépit de leur efficacité souvent rapide, leurs bénéfices sont souvent à court terme et de telles approches nécessitent des punitions de plus en plus intenses et fréquentes pour que l'amélioration soit maintenue. Les programmes de renforcement positif sont fréquemment utilisés sous la forme d'autocollants ou d'images pour récompenser, par exemple, les bons comportements, la réussite scolaire ou la continence nocturne. L'extinction est une approche populaire et efficace pour les pleurs nocturnes ou les tendances à accaparer l'attention, à condition que l'on soit ferme et cohérent dans son application. Le renforcement négatif est utile, par exemple dans les cas où des routines quotidiennes conduisent à des conséquences désagréables comme dans le cas de l'exposition d'un individu autiste à une réunion sociale, ou l'insistance sur le contact visuel pour un enfant avec le syndrome de l'X fragile qui présente une aversion marquée pour le contact oculaire. Dans ces deux exemples, la suppression des stimuli aversifs accroîtra les comportements adaptés. Par la suite, un programme de désensibilisation peut être développé pour atteindre des niveaux de tolérance plus acceptables. Les parents et les professionnels sont souvent les victimes de comportements consciemment ou inconsciemment développés par l'enfant ; par exemple, les parents qui donnent des bonbons à un enfant qui crie et pleure pour le calmer renforcent négativement ce comportement indésirable. La relaxation est aussi un moyen d'apprendre à un individu à mieux apprécier son état musculaire et l'état d'esprit qui accompagne un état de relaxation, et à développer un meilleur contrôle sur ces états à l'aide d'images et de phrases relaxantes.

Dans toutes les approches comportementales, il est nécessaire de considérer toutes les personnes et réseaux avec lesquels l'enfant est en contact, en particulier la famille, les amis et l'école. Le niveau développemental de l'enfant doit être considéré en fonction de son niveau de compréhension et du caractère approprié ou non à l'âge du programme. Une approche trop complexe peut amener une détérioration du comportement. Une approche trop simpliste peut être vue comme infantilisante par le sujet. Il est constamment nécessaire de protéger la dignité de l'enfant et son sens de maîtrise. Les récompenses doivent être adaptées à l'enfant, significatives pour lui, fréquentes et faciles à obtenir, et aisées à retirer. Le programme doit être personnalisé pour prendre en compte les besoins et les souhaits de l'enfant, ce qu'il aime et ce qu'il déteste — et non ceux du thérapeute ou de l'enseignant. A tout moment, les antécédents et les conséquences du comportement de l'enfant doivent être considérés pour discerner quels sont les facteurs qui ont prédisposé l'enfant à développer ce comportement, et lesquels contribuent à le précipiter (déclencheurs), et à le perpétuer (renforceurs) (voir Oliver, 1995).

AUTRES INTERVENTIONS THÉRAPEUTIQUES

Il faut ajouter aux thérapies citées ci-dessus un ensemble d'autres mesures auxquelles il est fait appel pour faire face aux problèmes variés qui se posent aux personnes avec l'X fragile. La **rééducation orthophonique** est utile pour évaluer les besoins et compétences communicatives et doit se dérouler en collaboration avec la famille et l'école. Certaines particularités du langage peuvent être mal adaptées mais d'autres, comme l'écholalie ou la tendance au langage répétitif, servent en fait d'importantes fonctions compensatoires pour les difficultés de traitement de l'information ou pour d'autres déficits spécifiques (Ferrier *et al.*, 1991). Les orthophonistes donnent aussi des conseils utiles sur d'autres techniques de communication telles que la langue des signes (e.g. Makaton) ou les systèmes de communication par les images (e.g. symboles de Bliss). Une **évaluation en psychomotricité** peut fournir des informations précieuses sur la motricité fine et la coordination visuo-motrice. Les approches d'intégration sensorielle sont de plus en plus populaires dans la gestion des réactions de défense sensorielles généralisées et pour améliorer la tolérance à la frustration (Scharfenaker *et al.*, 1996). La **kinésithérapie** peut aider à pallier les retards de développement moteur, les problèmes d'hypermobilité articulaire et les difficultés de coordination.

INTERVENTIONS SOCIALES

L'attention portée aux aspects sociaux est une composante essentielle de l'intervention multidisciplinaire. Les allocations et aides financières procurent un soutien inestimable à certaines familles et peuvent, dans certains cas, être placées pour être utilisées ultérieurement par le sujet handicapé dans sa vie ultérieure. Les séjours de rupture offrent des pauses importantes aux familles et fournissent aussi aux individus des occasions de se confronter à d'autres environnements que celui de leur propre foyer — ce qui peut contribuer de manière importante à la socialisation. Des avantages analogues découlent des séjours en centre de vacances spécialisés. Des organisations de volontaires existent fréquemment dans le secteur privé ou public qui favorisent les rencontres entre familles dont les enfants ont des difficultés similaires, et permettent ainsi de développer des systèmes de soutien mutuel.

Les associations de familles, comme l'Association Mosaïque, la société anglaise de l'X fragile, et la Fédération américaine de l'X fragile, offrent un excellent réseau de soutien mutuel ainsi qu'un système de diffusion de l'information et de pression sur les pouvoirs publics pour améliorer les systèmes de prise en charge. Enfin, il est aussi nécessaire de planifier à long terme les modes d'hébergement futurs, l'insertion socioprofessionnelle, l'éducation continue et la sécurité financière.

L'IMPORTANCE DU DIAGNOSTIC

Malheureusement, il existe encore des professionnels qui remettent en question la pertinence de déterminer les causes sous-jacentes aux troubles psychologiques et du développe-

ment d'une personne. Cette position est l'héritage d'idées dépassées selon lesquelles une étiquette diagnostique risquerait d'induire une acceptation fataliste des problèmes et un manque de motivation au changement. Rien n'est plus loin de la vérité. Les familles les plus malheureuses sont généralement celles pour lesquelles on n'a pas trouvé de cause aux troubles de leurs enfants. Ces familles sont les plus à risque de présenter une réaction de deuil non fait, avec ses corollaires que sont le déni, la colère, la culpabilité, la dépression et l'incertitude. Un diagnostic est important à cause du droit humain fondamental pour l'individu de savoir pourquoi il est ce qu'il est. Ce droit s'étend à toute sa famille. Beaucoup d'individus témoignent de l'importance d'une telle connaissance, même en l'absence de cure définitive des problèmes. Avoir un diagnostic soulage aussi de l'incertitude quant à la cause des problèmes. Cela facilite la résolution de la réaction de deuil initiale et permet de porter toute son attention sur le futur. Le passé est important, mais si nous continuons à regarder derrière nous, il devient difficile de voir la route devant soi. Le conseil génétique est un avantage évident et important d'avoir un diagnostic, particulièrement pour une maladie fréquente et héritée comme le syndrome de l'X fragile, où beaucoup de porteurs sont asymptomatiques. Il y a désormais beaucoup d'informations disponibles qui permettent aux parents et aux autres d'être prévenus et armés devant les problèmes à venir. Cela devrait inciter à des interventions appropriées très précoces. Enfin, le fait d'avoir un diagnostic donne aux familles la possibilité de se regrouper dans des réseaux de soutien adaptés.

Remerciements : ce texte a été traduit par Stacey Callahan et Sandrine Cayrou.

RÉFÉRENCES

- BAILEY (A.), BOLTON (P.), BULTER (L.), LE COUTEUR (A.), MURPHY (M.), SCOTT (S.), WEBB (T.), RUTTER (M.) : « Prevalence of the fragile X anomaly amongst autistic twins and singletons », *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 34, 1993, pp. 673-688.
- BRADEN (M.L.) : « School », in *Fragile Handle With Care : Understanding Fragile X Syndrome*, Chapel Hill, Avanta, 1996, pp. 67-93.
- CURFS (L.M.G.), BORGHGRAEF (M.), WIEGERS (A.), SCHREPPERS-TIJNDINK (G.A.J.), FRYNS (J.P.) : « Strengths and weaknesses in the cognitive profile of Fra (X) patients », *Clinical Genetics*, 36, 1989, pp. 405-410.
- DAVIDS (J.R.), HAGERMAN (R.J.), EILERT (R.E.) : « Orthopaedic aspects of fragile-X syndrome », *Journal of Bone & Joint Surgery*, 72-A (6), 1990, pp. 889-896.
- DYKENS (E.M.), HODAPP (R.M.), ORT (S.), FINUCANE (B.), SHAPIRO (L.R.), LECKMAN (J.F.) : « The trajectory of cognitive development in males with fragile X syndrome », *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 28, 1989, pp. 422-426.
- EINFELD (S.), HALL (W.), LEVY (F.) : « Hyperactivity and the fragile X syndrome », *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 1991, pp. 253-262.
- FERRIER (L.J.), BASHIR (A.S.), MERYASH (D.L.), JOHNSTON (J.), WOLFF (P.) : « Conversational skills of individuals with fragile-X syndrome: a comparison with autism and Down syndrome », *Developmental Medicine & Child Neurology*, 33, 1991, pp. 776-788.
- GARDNER (R.J.M.), SUTHERLAND (G.R.) : « The fragile X syndromes », in *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling* (eds : Gardner, R.J.M. & Sutherland G.R.), Oxford, Oxford University Press, 1996, pp. 209-227.
- GIBB (C.) : « The most common cause of learning difficulties: a profile of fragile-X syndrome and its implications for education », *Educational Research*, 34, 1992, pp. 221-228.
- HAGERMAN (R.J.) : « Fragile X syndrome », *Current Problems in Pediatrics*, 17 (11), 1987, pp. 627-674.
- HAGERMAN (R.J.) : « Physical and behavioral phenotype », in *Fragile X syndrome: Diagnosis, Treatment and Research* (eds : Hagerman R.J. & Cronister A.), Baltimore, London, Johns Hopkins University Press, 1996, pp. 3-87.
- HAGERMAN (R.J.), ALTSHUL (D.), McBOGG (P.) : « Recurrent otitis media in boys with the fragile X syndrome », *American Journal of Diseases in Children*, 141, 1987, pp. 184-187.
- KEMPER (M.B.), HAGERMAN (R.J.), ALTSHUL-STARK (D.) : « Cognitive profiles of boys with the fragile X syndrome », *American Journal of Medical Genetics*, 30, 1988, pp. 191-200.
- MAINO (D.M.), WESSON (M.), SCHLANGE (D.), CIBIS (G.), MAINO (J.H.) : « Optometric findings in the fragile X syndrome », *Optometry & Vision Science*, 68, 1991, pp. 634-640.
- MAZZOCCO (M.M.), PENNINGTON (B.F.), HAGERMAN (R.J.) : « The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: additional evidence for specificity », *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 14, 1993, pp. 328-335.
- MUSUMECI (S.A.), FERRI (R.), ELIA (M.), COLOGNOLA (R.M.), BERGONZI (P.), TASSINARI (C.A.) : « Epilepsy and fragile X syndrome: a follow-up study », *American Journal of Medical Genetics*, 38, 1991, pp. 511-513.
- OLIVER (C.) : « Annotation: self-injurious behaviour in children with learning disabilities: recent advances in assessment and intervention », *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 30, 1995, pp. 909-927.
- PUZZO (A.), FIAMMA (G.), RUBINO (V.E.), GAGLIANO (P.A.), GIORDANO (G.), RUSSO (L.), ALOISI (B.), MANZOLI (U.) : « Cardiovascular aspects of Martin-Bell syndrome », *Cardiologia*, 35, 1990, pp. 857-862.
- SCHARFENAKER (S.), O'CONNOR (R.), STACKHOUSE (T.), BRADEN (M.), HICKMAN (L.), GRAY (K.) : « An integrated approach to intervention », in *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research* (eds : Hagerman R.J. & Cronister A.), Baltimore, London, Johns Hopkins University Press, 1996, pp. 349-411.
- SIMKO (A.), HORNSTEIN (L.), SOUKUP (S.), BAGAMERY (N.) : « Fragile X syndrome: recognition in young children », *Pediatrics*, 83, 1989, pp. 547-552.
- TURK (J.) : « The fragile X syndrome: on the way to a behavioural phenotype », *British Journal of Psychiatry*, 160, 1992, pp. 24-35.
- TURK (J.) : *The Psychiatric, Psychological and Behavioural Functioning of a British Sample of Boys with the Fragile X Syndrome*, MD Thesis : University of London, 1995.
- TURK (J.) : « Working with parents of children who have severe learning disabilities », *Clinical Child Psychology & Psychiatry*, 1, 1996a, pp. 581-596.
- TURK (J.) : « Tertiary prevention of childhood mental health problems », in *The Prevention of Mental Illness in Primary Care* (eds : Kendrick T., Tylle A., Feeling P.), Cambridge, Cambridge University Press, 1996b, pp. 265-280.
- TURK (J.) : « Children with learning difficulties and their parents », in *Cognitive Behaviour Therapy for Children and Families* (ed : Graham P.), Cambridge, Cambridge University Press, 1997.
- TURK (J.), GRAHAM (P.J.) : « Fragile X syndrome, Autism and autistic features », *Autism*, 1, 1997 (in press).
- VERKERK (A.J.M.H.), PIERETTI (M.), SUTCLIFFE (J.S.), FU (Y.H.), KUHL (D.P.A.), PIZZUTI (A.), REINER (O.), RICHARDS (S.), VICTORIA (M.F.), ZHANG (F.), EUSSEN (B.E.), VAN OMMEN (G.J.B.), BLONDEN (L.A.J.), RIGGINS (G.J.), CHASTAIN (J.L.), KUNST (C.B.), GALJAARD (H.), CASKEY (C.T.), NELSON (D.L.), OOSTRA (B.A.), WARREN (S.T.) : « Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome », *Cell*, 65, 1991, pp. 905-914.

Être parents d'un enfant X fragile

C. ROGERS

INTRODUCTION

Je suis la mère de deux garçons porteurs du syndrome de l'X fragile. Au Centre de recherche et de traitement sur le syndrome de l'X fragile de l'Hôpital pour Enfants de Denver (Colorado, Etats-Unis), je m'occupe de la liaison avec les familles ; en outre, je travaille comme volontaire pour la Fondation nationale de l'X fragile. Enfin, je ne peux pas oublier de signaler aussi que je partage ma vie avec le meilleur mari du monde !

LE VOYAGE EN HOLLANDE

On m'a souvent demandé d'expliquer ce que cela fait d'élever un enfant handicapé et d'essayer d'aider ceux qui n'ont pas partagé cette expérience unique à la comprendre, à imaginer comment cela peut être ressenti.

Cela se passe à peu près ainsi.

Quand vous allez avoir un bébé, c'est comme si vous faisiez le projet d'un fabuleux voyage en Italie. Vous achetez un tas de guides et vous faites de merveilleux projets : le Colisée, le David de Michel-Ange, les gondoles à Venise. Vous apprenez même quelques phrases toutes prêtes en italien, c'est très enthousiasmant.

Après des mois d'attente impatiente, le grand jour arrive. Vous bouclez vos bagages et vous partez. Quelques heures plus tard l'avion se pose, et le steward annonce : « Bienvenue en Hollande. »

« La Hollande !?! », dites-vous. « Pourquoi la Hollande ? J'ai réservé pour l'Italie ! Toute ma vie j'ai rêvé d'aller en Italie ! » Mais il y a eu un changement dans le plan de vol. On vous a fait atterrir en Hollande et vous devez y rester. L'important, c'est qu'on ne vous ait pas conduit dans un endroit horrible, plein de nuisances, où règnent la famine et toutes sortes de maux, c'est seulement un lieu différent. Aussi, vous êtes obligé d'aller acheter de nouveaux guides, d'apprendre une tout autre langue et de rencontrer des groupes de personnes que vous n'auriez jamais rencontrés. C'est seulement un autre endroit, moins coté que l'Italie, moins idyllique que l'Italie, mais une fois installé, et après avoir repris votre souffle, vous regardez autour de vous, et vous commencez à remarquer que la Hollande a des moulins à vent, que la Hollande a des tulipes et que la Hollande a aussi des Rembrandt.

Mais tous les gens que vous connaissez vont ou reviennent d'Italie et se vantent des moments merveilleux qu'ils y ont passés. Et tout le reste de votre vie vous direz : « Oui ! C'est là que je voulais aller, c'est le projet que j'avais fait. » Cette souffrance ne s'en ira jamais, jamais, parce que la perte de ce rêve est vraiment une très grande perte. Mais si vous passez le reste de votre vie à pleurer parce que vous n'avez pas vu l'Italie, vous ne serez jamais libre d'apprécier pleinement toutes les choses très particulières et très attachantes qu'il y a en Hollande.

Je veux maintenant souligner trois points essentiels de mon expérience de parent, et qui concernent, à des niveaux divers : 1) les aspects émotionnels ; 2) les systèmes d'aide et de soutien ; 3) la planification de l'avenir. Loin de viser à l'exhaustivité, j'illustrerai, pour chacun de ces trois domaines pris tour à tour, quelques aspects saillants de mon expérience personnelle et de celle d'autres familles.

LES ASPECTS ÉMOTIONNELS

La plupart des familles passent par des phases émotionnelles distinctes, qui se succèdent après la révélation du diagnostic et qui comprennent généralement le sentiment de deuil, la colère et l'acceptation.

Le sentiment de deuil résulte en une impression de grand isolement, parfois associée à une dénégation, et en des sentiments de dévalorisation de soi-même. A ce stade, il est capital que le parent ait accès à plus d'information qu'il n'en a généralement pour pouvoir se documenter sur le syndrome de l'X fragile. Le soutien d'autres familles ayant connu la même épreuve est bénéfique, comme l'est celui reçu de la famille élargie et des amis. Il est important de pouvoir passer du temps seul, ou avec son conjoint, afin de pouvoir communiquer et prendre une certaine distance.

Les sentiments de colère surviennent ensuite, résultant eux aussi en un isolement d'avec les autres et en sentiments de culpabilité. Un soutien psychologique peut alors être utile, et il est important de garder l'espoir et de mettre sa situation en perspective.

La phase d'acceptation vient à la fin et s'accompagne souvent d'une récupération de l'énergie et du passage à l'action (c'est souvent le moment précis auquel la plupart des personnes se jettent littéralement dans l'action). Dans cette

phase, les parents peuvent bénéficier du contact avec d'autres familles (pour apprendre d'elles comment elles se sont organisées pour faire face à la même situation). Il est cependant également nécessaire de préserver une perspective raisonnable sur les difficultés, et il est recommandé de continuer à passer du temps avec des familles **non** concernées directement par le syndrome de l'X fragile. Préserver son sens de l'humour et reconnaître ses propres limites sont nécessaires, de même qu'il est important d'avoir un plan d'action concret pour aider son enfant, fondé sur une technique et une direction précises.

Je sais que l'on doit ramper avant de marcher et qu'il y a beaucoup de frustrations. La prise de conscience est la clé numéro un. Une fois que les parents ont atteint un point d'acceptation, ils se sentiront plus à l'aise et oseront partager leurs informations et impressions sur le syndrome de l'X fragile avec la famille, les amis et les gens extérieurs de manière générale.

La seule façon de faire accepter ses enfants, c'est d'abord de les accepter soi-même. Quand j'allais au supermarché, ils criaient, hurlaient d'un bout à l'autre des rayons à cause de l'hyperstimulation, mais je gardais mon self-control ; eux ne se contrôlaient pas et je me disais que je passerais outre du mieux que je pourrais. Souvent les gens me regardaient et me demandaient ce qui se passait avec un ton de compassion, et je leur parlais de façon brève de l'X fragile en leur disant de m'appeler plus tard. Et c'est comme ça aussi que j'informais des personnes qui n'avaient rien à voir avec l'X fragile et qui étaient très intéressées la plupart du temps. Il arrivait qu'on me dise : « Ah ! mais j'ai un cousin, un neveu, une sœur qui pourrait avoir ça... », et c'était ma façon à moi d'éduquer la société.

Il faut être réaliste avec la maladie, ne pas tout espérer, ni attendre des miracles, mais faire son possible et procéder par étape. N'essayez pas de tout faire en même temps, vous vous épuiseriez physiquement et psychologiquement vous et vos enfants.

Quand je parle de ma famille, il y a toujours deux anecdotes que je raconte.

Lorsque Joey avait six ans, il était encore en apprentissage de la propreté, je l'avais mis aux toilettes tout seul pendant cinq minutes. Quand je suis revenue, il avait déchiqueté tout le rouleau de papier toilette en tout petits morceaux par terre. Je suis restée ferme et je lui ai dit : « Oh ! Joey, tu vas ramasser tout seul tous les bouts de papier et tu vas les mettre dans la poubelle. Tant que tu ne l'auras pas fait, tu ne sortiras pas des toilettes. »

Je suis revenue une demi-heure plus tard et Joey pleurait et criait. Bien sûr, il n'avait rien ramassé. Je n'ai pas lâché prise et trois heures après on est finalement arrivé au bout du problème. Depuis ce jour-là, je n'ai plus ou presque plus eu besoin de lui demander de ranger (ses jouets, etc.).

Il y a autre chose que je voudrais ajouter : sachez vous reposer, prenez des vacances, déculpabilisez-vous, c'est très important. Je me rappelle des premières vacances que nous avons passées avec mon mari et mes enfants, ce n'était pas vraiment agréable. Alors, l'an dernier, nous avons loué un camping-car ; il devait avoir dans les douze mètres de long. C'était une vraie maison et il y avait tout dedans. Cela nous a permis de voir de merveilleux paysages et de ne pas avoir de problème de changement de lieu et d'habitudes à chaque

fois pour les repas, la sieste, etc. Nous sommes allés dans le Colorado et c'était très serein.

Joey et Jake étaient réceptifs à cette sérénité et c'est là que Joey, à six ans, prononça son premier mot. Il tournait autour du camping-car et s'est mis à faire : « Bon-bon-bon bon-jour ! »

Tout ça pour vous dire que même si c'est dur, il y a toujours un résultat.

LES SYSTÈMES DE SOUTIEN

Au fil des ans, j'ai identifié plusieurs sources de soutien qui sont, par commodité, regroupées en neuf classes.

1. Les médecins : ils aident dans le traitement au quotidien (médicaments, etc.), en suivant la santé de l'enfant au cours de son développement, et en orientant vers d'autres professionnels.

2. Les thérapeutes : les psychomotriciens dont les techniques spécifiques peuvent aider à calmer l'enfant, les orthophonistes qui aident l'enfant à améliorer ses compétences à communiquer (langue des signes, symboles visuels, techniques passant par l'informatique et/ou l'électronique, etc.), ainsi que les parents qui, à la maison, peuvent apprendre à utiliser harmonieusement les techniques des professionnels. Les professionnels peuvent aussi faciliter l'utilisation de techniques thérapeutiques dans le milieu scolaire.

3. La famille, les amis : la famille peut être une aide précieuse (mais parfois ce n'est pas le cas), encore que l'acceptation du syndrome soit difficile pour certaines familles ; la question de l'origine génétique du trouble doit être abordée par la famille. Il faut accepter l'aide offerte par les amis et la famille, en utilisant le temps ainsi disponible pour soi-même ou pour le couple. Il est important de communiquer ses sentiments et de pouvoir exprimer ses besoins auprès de ses proches.

Nous avons trouvé des solutions à partir du moment où nous avons accepté l'idée de la maladie et que nous avons été capables de parler librement avec notre famille et nos amis de l'X fragile. Je pense qu'il est très important de communiquer ses besoins et ses sentiments à ses amis, et par exemple d'oser leur dire : « Ne viens pas maintenant, ce n'est pas une bonne journée ; on remet ça un autre jour. »

4. Les éducateurs et l'école : en tant que parent, il faut choisir ce qui est approprié à votre situation familiale, pouvoir ensuite discuter les besoins, priorités et souhaits dans l'éducation de votre enfant, et il est impératif de communiquer très régulièrement avec les enseignants et éducateurs. Les éducateurs sont extrêmement importants pour moi au quotidien avec les garçons. Nous avons décidé, pour le confort de notre famille, de mettre Jake et Joey en école spécialisée pendant quatre ans, avant qu'ils intègrent une école avec des enfants ordinaires, et à ce moment-là c'était une bonne décision parce qu'ils demandaient beaucoup d'attention individuellement. Ils avaient besoin de mûrir un petit peu et nous voulions les aider à mettre de l'ordre dans leur esprit et leur routine. Quand ils arrivèrent à un stade où nous les avons jugés capables de maîtriser un peu tout ça, ils sont rentrés à la maison. Il a fallu un an pour informer l'école, faire la transition, trouver la bonne école bien sûr, et enfin les intégrer. Mais cela valait le coup. Jake fait des

merveilles, il adore l'école, il a eu beaucoup de difficultés en maternelle, il était très hyperactif et ne pouvait pas rester assis très longtemps, il avait beaucoup de problèmes de comportement. Mais c'est merveilleux de voir qu'au CP nous avons réussi à régler ces problèmes.

Je ne sais pas si c'est comme ça en France, mais les classes de maternelle, chez nous, sont beaucoup basées sur le jeu. Au CP tout est très réglementé. Vous vous asseyez à un petit bureau, il faut être silencieux. Jake adore cet environnement et a progressé avec cette routine et ce calme. Il est assis au fond de la classe, près de la porte, avec personne derrière lui ; comme ça il voit tout ce qui se passe autour de lui. Ils ont des ordinateurs pour lui et ils sont d'ailleurs obligés de restreindre le temps qu'il passe dessus car il aime énormément ça. Joey, lui, a pas mal de difficulté en maternelle, et nous allons essayer de le pousser jusqu'au CP en espérant que nous aurons les mêmes résultats. Mais j'ai le sentiment que le bruit qu'engendre la maternelle est parfois trop stimulant. Donc, nous travaillons sur chaque point, étape par étape.

5. Le psychologue : il peut aider avec les techniques comportementales et les stratégies éducatives, et peut assister directement les parents lorsqu'ils passent par des phases émotionnelles difficiles. Si un parent a un conjoint proche et soutenant, il peut ne pas avoir besoin de l'aide dispensée par un professionnel ; ce dernier peut, au contraire, aider certains parents à exprimer leurs sentiments lorsque c'est pour eux difficile à faire spontanément.

6. Le généticien : il aide à aborder le problème d'une maladie génétique avec l'ensemble de la famille, il peut contribuer au diagnostic d'autres membres porteurs de l'anomalie génétique et le leur communiquer. Le dialogue avec les généticiens est vraiment très important. Notre généticien est devenu un ami pour nous.

7. Les associations : leur mission est d'augmenter la reconnaissance par tout un chacun des droits et besoins des enfants porteurs de cette anomalie génétique ; leur action permet aux parents de se faire entendre à plusieurs niveaux, et elles donnent aux familles qui en ont besoin les outils nécessaires pour s'adapter aux données nouvelles de leur situation.

8. Les groupes de rencontre pour les parents : ils fournissent une aide locale précieuse. Pour les organiser, il faut tenir compte de la composition démographique et socioprofessionnelle des membres, des sujets et thèmes abordés par le groupe. Les groupes peuvent être organisés de manière transitoire, ou à des moments particuliers. S'il n'est pas possible d'organiser un groupe, d'autres alternatives doivent être examinées pour remplir leur fonction.

Les groupes de soutien avec d'autres parents d'enfants X fragile sont très bien, mais avec mon mari nous avons remarqué que les parents ne sont pas toujours au même stade de cheminement et n'ont pas forcément les mêmes priorités. Donc, nous restons en contact bien sûr, mais nous avons décidé de nous réunir seulement une fois par mois, car nos priorités ne sont plus les mêmes à présent.

Soit nous avons de grands enfants pour qui le thérapeute fait beaucoup de travail, soit nous avons des enfants en école primaire qui doivent faire la transition pour passer au collège, ce qui est radicalement différent, soit il y a les bébés et les jeunes enfants. Donc les problèmes sont vrai-

ment très différents d'une famille à l'autre à un moment donné. Mais j'ai trouvé beaucoup de soutien dans d'autres groupes qui n'ont rien à voir avec le X fragile, comme les groupes de parents d'enfants autistes ou trisomiques.

Aux États-Unis, nous partageons beaucoup de choses entre familles. Nous partageons les informations, les solutions pour l'éducation et le comportement entre différents groupes. Si vous voulez monter un groupe de soutien, venez me voir, et il y a l'association Mosaïques*. Je crois que c'est un groupe fantastique qui a un fort potentiel de soutien. Vous pouvez le rejoindre.

9. L'ordinateur : il est important pour deux raisons : il permet de faciliter l'éducation de son enfant, et il permet aux familles de communiquer entre elles par les systèmes de messagerie électronique. Le Pr Randi Hagerman a mentionné les groupes travaillant sur Internet ; il y a à peu près 300 familles connectées. Je reçois pour ma part tellement d'e-mails (courrier électronique) que je n'ai pas le temps de tous les lire.

LA PLANIFICATION DE L'AVENIR

Les espoirs et les attentes des parents sont un moteur important pour l'avenir. Il est souvent utile de fixer des priorités pour l'enfant et pour les parents, en poursuivant un et un seul objectif à la fois à un moment donné.

Pour l'enfant, les priorités peuvent être d'ordre psychologique ou physique. Ainsi, l'effort se centrera tour à tour sur le développement social, en favorisant les relations d'amitié, la présence de camarades ou de compagnons de jeu, etc., en recherchant l'épanouissement personnel et le bien-être, et en promouvant un comportement social approprié et acceptable. Ou encore, les priorités peuvent parfois être orientées sur des objectifs tels que les thérapies psychomotrices, l'apprentissage de la propreté, le suivi de la vision, de l'audition et des fonctions cardiaques, la communication, l'éducation, la facilitation des transitions, ou la promotion de l'indépendance.

En ce qui concerne les parents, il est important, en premier lieu, de se focaliser sur des objectifs précis, car cela permet de réduire l'anxiété devant un avenir incertain. Il faut se ménager des loisirs à tout prix, avec et sans les enfants. Il est également important de trouver un substitut parental au cas où les parents disparaîtraient, de consulter son notaire ou avocat le cas échéant, et de prévoir différents arrangements pour répondre aux situations nouvelles ou imprévues. Il est conseillé de prévoir ces modalités en fonction des données de la situation actuelle de la famille, quitte à les réviser en fonction des changements qui surviennent au fil du temps.

En conclusion, il y a des milliers de familles dans le monde concernées par le syndrome de l'X fragile, et ce simple fait devrait aider chacun à se rappeler qu'il ou elle n'est pas seul(e).

*. Mosaïques - Association des X fragiles, 77, rue Raspail, 92270 Bois-Colombes. Tél. et Fax : 01 47 60 24 99.

Agenda

13-14 mars 1998, Paris

Groupe de Recherche sur l'Autisme et le Polyhandicap. 16^{es} Journées d'Etude : Les causes de l'autisme et leurs traitements

Journées présidées par le professeur S. Lebovici et le professeur J.A. Costa E Silva et organisées par le docteur M. Gayda.

Ces journées pluridisciplinaires sont un point de rencontre annuel, de tous ceux qui œuvrent dans les domaines de l'autisme et des handicaps associés, en liaison avec les groupes familiaux, et sont l'occasion d'un regard renouvelé et pragmatique sur ces questions.

Lieu : Centre Chaillot Galliera - 28, av. George-V, 75008 Paris, de 8 h 30 à 17 h 30.

Participants : Pr M. Arthuis, Pr C. Barthélémy, Pr M. Basquin, Dr C. Christianopoulos, Dr B. Cyruunik, Dr P. Delaroche, Mme M.F. Epagneul, M. H. Faivre, Dr S. Fornani, Pr B. Golse, Dr J.P. Macher, Dr M.J. Mattlinger, Dr P. Messerschmitt, Dr C. Mircher, M. G. Mesnil, Dr C. Mondadori, Pr A. Munnich, Pr Ph. Parquet, Mme C. Piketty, Pr G. Ponsot, M. M. Quenet, Pr M.O. Rethoré, Pr A. Rothenberger, Dr R. Salbreux, Dr D. Salch, Pr D. Sauvage.

Thème : Les débats parfois passionnés sur les causes et traitements de l'autisme et de certaines psychoses de l'enfant ont eu le mérite de dynamiser la réflexion et l'implication des équipes éducatives, rééducatives, thérapeutiques et de souligner la nécessaire collaboration avec les familles.

Différents aspects des recherches et réalisations en cours seront présentés.

Droits d'inscription : Tarif : 800 F. 1 journée : 460 F.

Tarifs étudiants : 460 F. 1 journée : 260 F.

Inscriptions : Mme C. Heemeryck, GRAP, Hôpital de Jour G. Vacola (Fédération Anpeda), 44, quai de la Loire, 75019 Paris. Tél. : 01 42 02 19 19. Télécopie : 01 42 08 00 00.

Les Pr C Barthélémy, M. Basquin, G. Ponsot et P. Messerschmitt font partie du Comité scientifique d'A.N.A.E.

26 mars 1998, Paris

1^{er} Séminaire d'orthophonie sur le thème : Rééducation orthophonique et syndrome de l'X fragile, avec projection de vidéos.

Animé par le Dr Ch.-L. Gérard, Service de médecine de rééducation,

Hôpital Robert Debré, Paris, de 19 h 30 à 22 h 30.

Avec la participation de : Mireille Canal, Eric Guillotte, Lara Van der Horst, orthophonistes.

Renseignements et inscriptions : Mosaïques association des « X fragile », 77, rue Raspail, 92270 Bois-Colombes.

Tél./Fax : 01 47 60 24 99.

Le Dr Ch.-L. Gérard est rédacteur associé d'A.N.A.E.

Les principaux Congrès en psychiatrie :

• **Les 3^{es} Rencontres de la Psychiatrie.** Paris, France. 9 au 11 mars 1998.

• **American Psychiatric Association.** Toronto, Ontario, Canada. 30 mai au 4 juin 1998.

• **XXIst Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP).** Glasgow, Ecosse. 12 au 16 juillet 1998.

• **9th Congress of the Association of European Psychiatrists.** Copenhague, Danemark. 20 au 24 septembre 1998.

• **American Psychiatric Association's Institute on Psychiatric Services.** Los Angeles, USA. 2 au 6 octobre 1998.

Formation

Autisme et autres troubles du développement psychologique (approche pluridisciplinaire)

Université de Toulouse-Le Mirail, UFR de psychologie, Diplôme Universitaire à dimension européenne.

Les objectifs de cette formation sont :

- d'actualiser les connaissances sur l'autisme et les autres troubles du développement ;
- d'approfondir ces connaissances en les replaçant dans une perspective pluridisciplinaire ;
- d'opérationnaliser les connaissances ainsi développées en vue d'une application sur le terrain, ou d'une orientation vers la recherche.

Deux niveaux sont prévus :

• D.U. de 2^e cycle : « **Diplôme de formation à l'intervention pluridisciplinaire dans l'autisme** ».

Ce premier niveau est plus particulièrement destiné aux professionnels de terrain. Il concerne les titulaires d'un diplôme de premier

cycle universitaire ou titulaires d'un diplôme professionnel (orthophoniste, psychomotriciens, éducateurs et enseignants, spécialisés, infirmiers, etc.). Le niveau Bac +2 minimum avec un début de spécialisation ou une expérience dans le domaine du handicap est demandé. Une dérogation peut être accordée après examen du dossier. L'accent est mis sur l'application des nouvelles connaissances dans le cadre d'actions menées au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Il s'agit de mieux comprendre et évaluer les besoins des personnes porteuses de troubles du développement et d'ajuster les pratiques qui leur sont proposées dans une relation de collaboration avec les autres professionnels et avec les familles.

• D.U. de 3^e cycle : « **Diplôme d'approfondissement sur l'autisme et les autres troubles du développement** ».

Ce deuxième niveau est destiné aux professionnels qui assument des fonctions de cadre. Il concerne les titulaires d'un diplôme de deuxième cycle (médecins, psychologues).

La formation permet une compréhension globale des besoins et des moyens à mettre en œuvre pour y répondre. Elle doit leur permettre de coordonner les actions de l'équipe pluridisciplinaire. Ce deuxième niveau doit faciliter aussi l'orientation vers la recherche, par l'approfondissement des données théoriques qu'il apporte.

Cette formation pluridisciplinaire est assurée en collaboration avec des spécialistes européens. La participation ponctuelle d'enseignants américains est aussi prévue en fonction de leurs déplacements en Europe.

Les enseignements se déroulent à Toulouse à raison de deux jours par mois regroupés en fin de semaine. Des manifestations scientifiques extérieures peuvent être intégrées au programme.

Coût et modalités d'inscription
Cet enseignement est dispensé dans le cadre de la formation continue (CUPPA).

L'inscription peut être prise en charge par les organismes de formation permanente.

Le montant des frais d'inscription est de 8 000 F à titre individuel et de 12 000 F au titre de la formation permanente.

Les demandes d'information et les candidatures doivent être adressées à madame le professeur Bernadette Rogé, UFR de psychologie, Université de Toulouse Le Mirail, 31052 Toulouse Cedex.

• Autisme et stratégies éducatives

Stage : Développement normal et anomalies du développement (autisme et autres troubles du développement)

Animé par le Pr B. Rogé

Les 25 et 26 mai 1998 à EDI Formation.

Stages théoriques : Autisme et stratégies éducatives

Objectif des formations :

- donner une connaissance réactualisée du handicap des enfants, adolescents et adultes atteints d'autisme ;
- présenter les classifications internationales (CIM 10 et DSM IV), les définitions et les caractéristiques de l'autisme ;
- l'état de la recherche : aspect génétiques, biologiques, maladies associées, aspects affectifs ;
- échelles de diagnostic ;
- les spécificités de communication, du contact social, de l'imagination ;
- développer les stratégies éducatives, compréhension de la théorie et intervention ;
- les tests d'évaluations : buts et moyens ;
- les projets éducatifs individualisés ;
- la place de la psychothérapie ;
- les adolescents et les spécificités de l'âge adulte ;
- les problèmes de comportement.

Stages animés par C. Trehin (1) ou C. Durham (2)

ou T. Peeters et H. Declercq (3) :

- 9 au 13 mars 1998 : Paris (1)

- 16 au 20 mars 1998 : Reims (3)

- 23 au 27 mars 1998 : Dijon (2)

- 30 mars au 3 avril 1998 : Toulouse (1)

- 11 au 15 mai 1998 : Paris (3)

- 25 au 29 mai 1998 : Poitiers (1)

- 8 au 12 juin 1998 : Paris (2)

- 12 au 16 octobre 1998 : Angers (3)

- 23 au 27 novembre 1998 : Paris (2)

- 23 au 27 novembre 1998 : Le Cannel (1)

Les inscriptions aux sessions d'approfondissement sur l'autisme impliquent une participation préalable à un stage théorique. L'ordre de présentation de ces sessions est aléatoire.

Stage : Évaluations et projets éducatifs individualisés
- former à l'utilisation d'un test d'évaluation standardisé ;

- rôle de l'évaluation ;

- les échelles non spécifiques ;

- la structuration d'une session d'évaluation ;

- le dossier pédagogique et médical ;

- le questionnaire aux parents ;

- évaluation d'un enfant (PEP-R) ou d'un adolescent/adulte (AAPEP) ;
- élaboration du projet éducatif individualisé en fonction des résultats de l'évaluation, des goûts et intérêts de l'enfant, adolescent/adulte, des priorités parentales ;
- élaboration des activités pédagogiques en fonction du PEL.

Évaluations/projets éducatifs individualisés « PEP-R » pour enfants

- 23 au 27 mars 1998
- 19 au 23 octobre 1998

Évaluations/projets éducatifs individualisés « AAPEP » pour adolescents/adultes

- 16 au 20 novembre 1998

Stages pratiques

- intervention auprès de cinq enfants, adolescents et adultes atteints d'autisme dans une situation de classe reconstituée, sous la supervision de cinq formateurs expérimentés. Le partage des tâches entre chaque stagiaire permet d'assumer une partie de la fonction éducative.

Chaque jour un thème est développé : structure, aide visuelle, aptitudes de travail, aptitudes sociales et loisirs ;

- élaboration des grilles d'évaluation informelles ;
- analyse de tâche ;
- décomposition des activités ;
- création et/ou adaptation d'activités au niveau de chaque enfant à partir des évaluations ;
- rapport.

(Trois sessions prévues, dates suivantes sous réserve)

- 20 au 24 avril 1998
- 17 au 21 août 1998
- 24 au 28 août 1998

Stages : Les personnes atteintes d'autisme de haut niveau et le syndrome d'Asperger

- clarifier les diagnostics de psychoses infantiles, dysharmonies évolutives, les troubles de la personnalité, selon les définitions de l'ICD 10 et du DSM IV ;
- les différents aspects des prises en charge, les outils d'évaluation, l'intégration... ;
- la psychothérapie.
- 11 au 15 mai 1998
- ou 13, 14 et 15 mai 1998 (pour les personnes ayant déjà suivi un stage théorique).

Stage : Collaboration parents/professionnels

- le diagnostic : quel rôle, quelle importance, l'information des parents, la formation des profes-

sionnels, les formes de collaboration, la place des parents dans l'élaboration des PEL...

- 21, 22 et 23 septembre 1998

Stage : Développement social et loisirs

- 23, 24 et 25 septembre 1998

Stage : Communication expressive et réceptive et support visuel

- 16 au 18 novembre

Renseignements

EDI Formation
11-13, chemin de l'Industrie -
06610 Le Cannet
Canéopole Bât D.
Tél. : 04 93 43 53 18
Fax : 04 93 69 90 47.

• Handicap mental et/ou poly-handicap

Stage : Méthodologie de l'intervention individualisée

Où comment les théories de l'apprentissage amènent le praticien à mettre au point, appliquer et évaluer une intervention adaptée aux besoins éducatifs d'enfants handicapés ou polyhandicapés. Analyses de cas, travaux pratiques, simulations, exercices.

Stage animé par **C. Merjavec**, orthopédaogogue, Université d'Orthopédagogie à Mons.

- Module 1 : 30 mars au 3 avril 1998
- Module 2 : 12 au 16 octobre 1998

Session se déroulant au Centre EDI, 06610 Le Cannet.

Renseignements

EDI Formation
11-13, chemin de l'Industrie -
06610 Le Cannet
Canéopole Bât D.
Tél. : 04 93 43 53 18
Fax : 04 93 69 90 47.

8^e formation sur la dysphasie de développement

(du diagnostic à la prise en charge)

Organisée par le CMP de Linselles (Nord).

Module de 35 heures comprenant théorie et pratique dans un contexte pluridisciplinaire.

Participation d'équipes multiples (Robert Debré, Kremlin Bicêtre, etc.).

Public : 25 personnes.

Orthophonistes et toutes catégories de professionnels intéressés. Agrément formation professionnelle continue.

Semaine du 15 au 19 juin 1998.
Renseignements : 03 20 25 94 45.

Troisièmes confrontations orthophoniques de Franche-Comté.

12-13 juin 1998

Les activités numériques : opérations logiques et formulations langagières. Du normal au pathologique.

Université de Franche-Comté. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Ecole d'Orthophonie (LAB.A.O.) et S.R.O.FC.-FNO.

Intervenants :

M. Fayol, J. Grégoire, A. Jarlegan, M. Klees, H. Koppel, R. Lécuyer, M. Mazeau, A. Ménissier, X. Séron, F. Tevenaz, M. Torres, A. Van Hout, J.-C. Van Niewenhoven.

Lieu :

Chambre de Commerce et d'Industrie, 46, avenue Villarceau. 25000 Besançon.

Tél. : 03 81 25 25 25.

Prise en charge FIF - PL.

Places limitées.

Inscription : 900 FF (buffet à midi compris) à l'ordre de Congrès Orthophonie. Prix étudiants en orthophonie (nous consulter).

Renseignements : Ecole d'Orthophonie (Congrès). Faculté de Médecine et de Pharmacie, place Saint-Jacques. 25030 Besançon Cedex. Tél. : 03 81 66 55 71.

Fax : 03 81 66 57 66.

Etude

Autisme, troubles du développement et de la communication : étude génétique des familles à cas multiples

Une étude génétique sur les familles ayant au moins deux enfants autistes a été entreprise l'an dernier par un consortium constitué de plusieurs équipes européennes (Angleterre, Belgique, Allemagne, France) et nord-américaines.

Pour les pays francophones, l'étude est coordonnée par le Dr Éric Fombonne et le Pr Bernadette Rogé, le centre de référence étant

l'Unité de diagnostic et évaluation de l'autisme (Service du Pr Raynaud). **Des familles qui accepteraient de participer à l'étude sont recherchées.** Les familles concernées sont celles qui ont deux enfants atteints d'autisme (ou plus de deux), ou qui comportent un enfant autiste et un apparenté (frère, sœur ou parent même au 2^e degré comme cousin ou tante) ayant des troubles sévères du développement et de la communication. Ces troubles du développement peuvent correspondre à des diagnostics différents dans la terminologie française (psychose infantile, autisme atypique, dysharmonies atypiques de la personnalité). La sévérité ou la présentation des troubles chez les deux personnes concernées de la même famille peuvent ne pas être équivalentes.

La participation à cette recherche implique pour les parents une série d'entretiens (ADI, VINELAND, histoire familiale), et pour les enfants des tests et observations (échelles de développement, ADOS). Des prélèvements sanguins sont pratiqués pour les enfants atteints, les parents et les frères et sœurs.

Ce travail peut être réalisé, selon le choix des familles, dans l'unité de Toulouse ou à domicile. Le déplacement à Toulouse permet de bénéficier de la logistique de l'unité de diagnostic et évaluation et donc de travailler dans des conditions plus confortables pour les enfants autistes, mais il est également possible qu'une partie de l'équipe se déplace pour aller travailler à domicile ou dans une institution.

Si vous êtes parents et que vous souhaitez participer à l'étude, vous pouvez nous appeler pour avoir davantage d'informations. Si vous êtes professionnel et que vous connaissez une ou plusieurs familles correspondant aux critères de l'étude, vous pouvez nous appeler pour obtenir les documents à transmettre aux familles qui décideront si elles souhaitent nous contacter.

Renseignements : Secrétariat Professeur Bernadette Rogé. Tél. 05 61 77 79 55

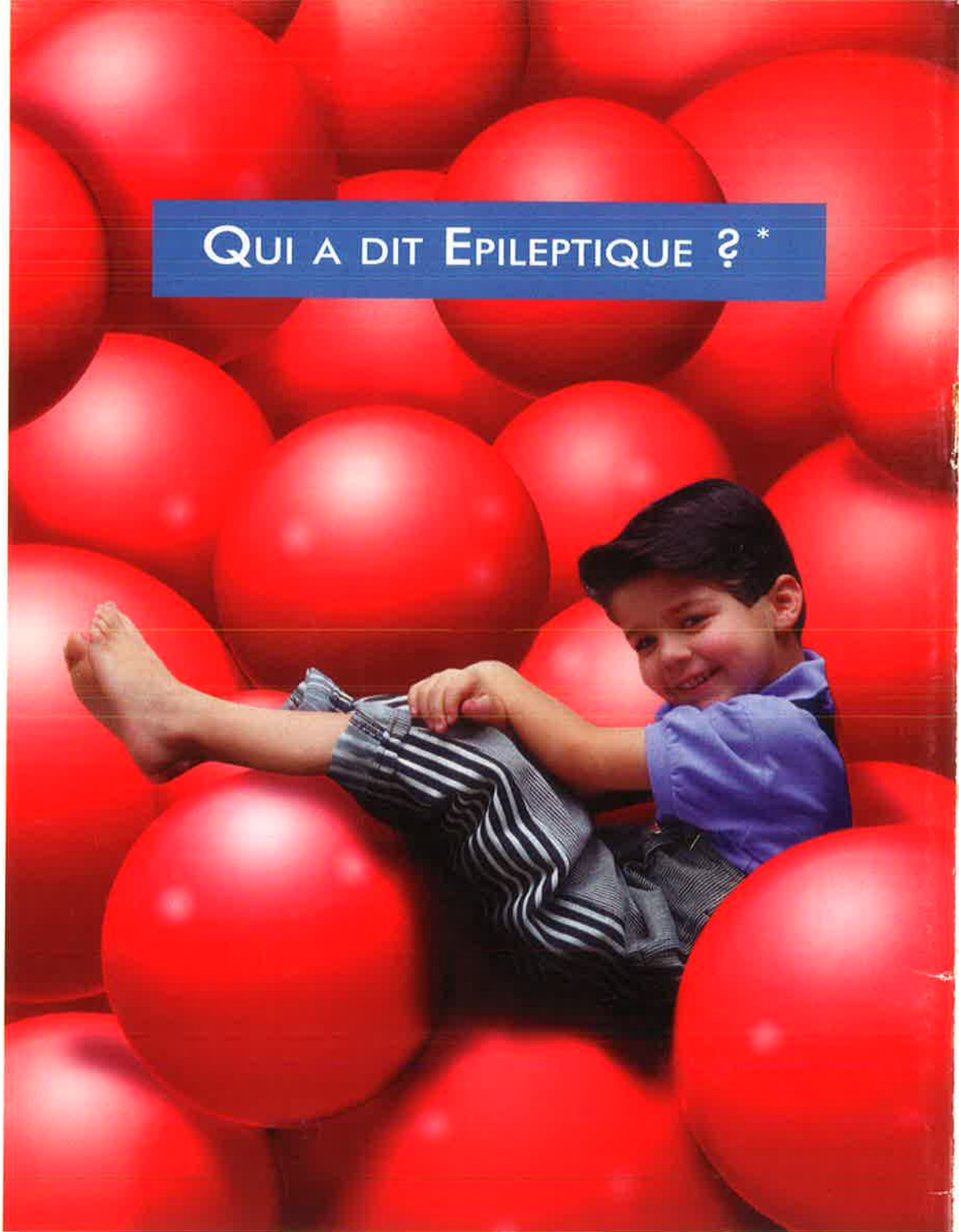
Unité de diagnostic et évaluation de l'autisme, Hôpital La Grave, Place Lange, 31052 Toulouse Cedex.

SABRIL® 500 mg comprimé pelliculé et poudre pour solution buvable
COMPOSITION : Vigabatrin 500 mg pour un comprimé ou pour un sachet.
DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :
 - Traitement des épilepsies rebelles, particulièrement des épilepsies partielles de l'adulte et de l'enfant, à l'exclusion du petit mal, en complément du traitement antérieur. - Traitement en monothérapie des spasmes infantiles, en particulier liés à une sclérose de Bourneville.
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : La forme comprimée n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans. *Chez l'adulte :* - Mise en route du traitement : 2 g en une ou deux prises quotidiennes, SABRIL® étant ajouté aux traitements existants. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée ou diminuée par paliers de 0,5 ou 1 g en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Le fait d'augmenter la dose quotidienne au-delà de 4 g ne permet pas en général d'obtenir une meilleure efficacité. - Utilisation chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) : commencer le traitement à dose plus faible et surveiller particulièrement la survenue possible de sédation et les signes de confusion éventuelle. *Chez l'enfant :* - La dose quotidienne pourra être administrée en une ou deux prises. - Le traitement sera mis en route avec une posologie quotidienne de 40 mg/kg qui pourra être augmentée progressivement jusqu'à 80 - 100 mg/kg. Le tableau posologique recommandé est :

Poids corporel	Posologie	
	en g/j	soit en comprimé ou sachet/j
10 - 15 kg	0,5 à 1	1 à 2
15 - 30 kg	1 à 1,5	2 à 3
30 - 50 kg	1,5 à 3	3 à 6
> 50 kg	2 à 4	4 à 8

- Pour le traitement des spasmes infantiles (syndrome de West) en monothérapie, la posologie quotidienne optimale est de 60 à 100 mg/kg ; une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas d'efficacité insuffisante. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 150mg/kg ont été bien tolérées. Une réévaluation thérapeutique rapide est indispensable en cas de non-disparition des spasmes ou de récurrences. *CTJ : 5,02 F à 40,17 F (comprimés) - CTJ : 5,27 F à 42,15 F (sachets).*
CONTRE-INDICATIONS : Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE prescrit dans le cas suivant : hypersensibilité à l'un des constituants du produit. Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE prescrit dans les cas suivants : grossesse, allaitement. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** Mises en garde : En raison de la fréquence des effets indésirables psychiatriques, le traitement par le vigabatrin ne doit être envisagé, chez les patients ayant présenté des antécédents psychiatriques, qu'en cas de nécessité absolue. L'indication est, ici, exceptionnelle. Une surveillance attentive de ces patients est indispensable. **Précautions d'emploi :** - Comme avec tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crises de rebond ; il est recommandé de réduire progressivement la posologie. - Insuffisance rénale et sujet âgé : il est nécessaire de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé (cf Posologie et mode d'administration). - Une surveillance neurologique peut être nécessaire au moindre signe d'appel, notamment une modification de la vision des couleurs. - Patients souffrant, ou ayant des antécédents de troubles du comportement sévères et/ou de psychoses : SABRIL® sera administré à une posologie initiale inférieure à la posologie initiale habituelle (par exemple, la moitié de celle-ci), dans le cadre d'une surveillance clinique attentive. - Nouveau-né : à utiliser avec prudence en l'absence de données pharmacocinétiques et cliniques.
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments. **Interactions avec d'autres médicaments épileptiques :** réduction progressive des concentrations plasmatiques de phénytoïne atteignant un maximum de 20 %, sans conséquence clinique dans la majorité des cas, a parfois été rapportée. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Grossesse : - Si la grossesse est envisagée : elle représente l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement. - Pendant la grossesse : un traitement antiépileptique efficace par le vigabatrin ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus. - Surveillance et prévention : la prévention par l'acide folique des anomalies du tube neural chez les femmes enceintes traitées par le vigabatrin n'est pas étayée à ce jour ; toutefois, compte-tenu de l'effet bénéfique de cette supplémentation observée dans d'autres situations, celle-ci est recommandée chez les femmes enceintes traitées par le vigabatrin, 2 mois avant et 1 mois après la conception. - Un diagnostic anténatal spécifique peut être proposé même aux femmes supplémentées en acide folique. **Allaitement :** Non recommandé pendant le traitement.
CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES : En règle générale, les patients épileptiques non contrôlés ne sont pas à même de conduire ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses ; de plus, risques de somnolence, vertiges, diplopie attachés à l'emploi du vigabatrin. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Les principaux effets indésirables sont en relation avec le système nerveux central et sont probablement une conséquence de l'augmentation du Gaba cérébral due à l'action du vigabatrin. **Effets le plus souvent observés :** somnolence et fatigue. **Autres effets décrits au cours du traitement :** vertiges, agitation, irritabilité, agressivité, dépression, maux de tête et, plus rarement, confusion, épisodes de délire ou d'hallucination, troubles de la mémoire et diplopie. **Autres effets secondaires non liés au système nerveux central :** peu fréquents, les plus courants étant une prise de poids et des troubles gastro-intestinaux mineurs. Baisse des SGOT et SGPT observée lors du traitement (considérée comme le résultat de l'inhibition de ces transaminases par le vigabatrin). De rares cas d'atteinte du champ visuel, de troubles rétinien (tels que atrophie rétinienne périphérique) et de très rares cas d'atrophie ou de névrite optique ont été rapportés. D'autres médicaments antiépileptiques étant associés dans la plupart des cas, une relation de cause à effet ne peut être formellement affirmée. Néanmoins, une surveillance ophtalmologique et des examens spécialisés (notamment, étude du champ visuel) s'imposent au moindre signe d'appel.
PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Pharmacodynamie : Anticonvulsivant (N : système nerveux central). Inhibition sélective de la Gaba transaminase, enzyme responsable du catabolisme du Gaba : l'administration de SABRIL® entraîne une augmentation de la concentration du Gaba cérébral, principal neurotransmetteur inhibiteur.
 Pharmacocinétique et surdosage : cf dictionnaire VIDAL. **LISTE I. AMM 337 804.1 (1995, RCP révisé en 1997) : 60 comprimés - Prix : 301,30 F. AMM 337 806.4 (1995, RCP révisé en 1997) : 60 sachets - Prix : 316,10 F. Remb. Séc. soc. à 65 % - Collect. et AP. MARION MERRELL S.A. Exploité par : Laboratoires CASSENNE - 1 Terrasse Bellini - 92910 PARIS LA DÉFENSE Cedex - Tél : 01 40 81 55 00
 POUR UNE INFORMATION COMPLÈTE CONSULTER LE DICTIONNAIRE VIDAL**

QUI A DIT EPILEPTIQUE ? *



SABRIL®
VIGABATRIN

*Dans les épilepsies mal contrôlées