

RÉSUMÉ:

De notables différences entre syndromes génétiques du retard mental ont été mises en évidence, particulièrement dans le domaine du langage, qui ne peuvent être expliquées en termes de niveaux psychométriques. Nous proposons une analyse de cette variabilité dans le cas de huit syndromes. Plusieurs raisons neuropsychologiques sont avancées comme cause principale des différences observées. La variabilité intersyndromique appelle une nouvelle réflexion sur les modalités réhabilitatives les plus adéquates dans le retard mental.

MOTS-CLÉS:

Langage - Retard mental - Syndromes génétiques - Variabilité comportementale - Variabilité neuropsychologique.

LA VARIABILITÉ LANGAGIÈRE DANS LES SYNDROMES GÉNÉTIQUES DU RETARD MENTAL

par Jean-Adolphe RONDAL

Jean-Adolphe RONDAL
Ph. D., Docteur en linguistique
UNIVERSITÉ DE LIÈGE
Secteur de Psycholinguistique,
B-32 SART TILMAN,
4000 LIÈGE.

SUMMARY: *Language variability in the genetic syndromes of mental retardation*

Important differences have been found between genetic syndromes of mental retardation, particularly for what concerns language development and functioning that cannot be explained solely in terms of psychometric levels. Eight current genetic syndromes of mental retardation are contrasted on a variety of language aspects and found to differ substantially in several respects. Particular neuropsychological dimensions varying according to the syndromes are suggested as major explanatory variables for the language variation. The demonstrated intersyndromic variation calls for a new reflexion on the most suitable rehabilitative strategies in the field of mental retardation.

KEY-WORDS:

Language - Mental retardation - Genetic syndromes - Behavioral variability - Neuropsychological variability.

Les conceptions théoriques qui ont dominé le secteur du retard mental (RM)* ont été formulées sans tenir compte de l'étiologie et des dimensions neurologiques qui y sont associées, lesquelles étaient peu ou non connues à l'époque. Cela est resté vrai même après la découverte de la nature chromosomique du syndrome de Down (SD ; trisomie 21) au début des années 60. Nous sommes sur le point d'assister à un changement de paradigme avec l'insistance de la part de plusieurs auteurs* pour que soient davantage pris en considération les aspects génétiques et neurologiques des différents syndromes qui déterminent un niveau notable de RM. Diverses contributions récentes mettent l'accent sur les rapports entre génotype et phénotype (organique, neurologique, et comportemental). On se rend compte que diverses conditions génétiques du RM, aboutissant à des niveaux comparables de quotient intellectuel (QI), ou d'autres mesures globales des capacités cognitives, peuvent différer très sensiblement quant à une série d'aspects du fonctionnement neuropsychologique.

D'après Moser*, il existe plusieurs centaines de syndromes génétiques déterminant un niveau important de RM. Schprintzen* a établi une liste de plus de 200 conditions génétiques provoquant des problèmes notables de langage. Sa liste reprend nombre d'entités pathologiques qui, outre les difficultés de langage, provoquent une déficience cognitive légère, modérée, ou sévère. Rien que pour le chromosome sexuel X, nous avons relevé 19 syndromes présentant une pathologie développementale langagière et cognitive marquée*.

Seul un petit nombre de ces syndromes ont commencé d'être étudiés systématiquement dans une perspective médicale, psychologique ou psycholinguistique. Les études empiriques se multiplient actuellement à un rythme élevé, permis par les progrès de la génétique moléculaire. Il est peu douteux que nous serons rapidement en mesure de documenter les problèmes majeurs d'un grand nombre de conditions étiologiques du RM d'origine génétique. Il s'agit d'une « lame de fond » qu'il convient de prendre au sérieux en elle-même et parce qu'elle comporte d'importantes implications théoriques et cliniques pour les disciplines langagières y compris l'orthophonie.

Je me centrerai sur huit syndromes génétiques du RM, pour lesquels on dispose de suffisamment d'informations développementales et fonctionnelles en matière de langage, pour pouvoir proposer certaines généralités. Le Tableau 1 reprend la liste des syndromes considérés avec l'identification chromosomique pathologique.

Tableau 1. Huit syndromes génétiques du retard mental.

1. Syndrome de Down (Chromosome 21)
2. Syndrome de Williams (C7)
3. Syndrome de l'X-fragile (CX)
4. Syndrome de Prader-Willi (C15)
5. Syndrome d'Angelman (C15)
6. Syndrome de Turner (CX)
7. Syndrome de Klinefelter (CX et CY)
8. Syndrome de Rett (CX)

Quelques précisions à propos de ces syndromes. Pour une information plus détaillée, on pourra consulter Rondal* et les sources en références.

Le **syndrome de Down** (SD) est relativement bien connu. On sait qu'il est provoqué par une triplication (complète ou partielle) du chromosome 21 (formule chromosomique 47). L'incidence est d'environ un cas pour 1000 naissances vivantes.

Le **syndrome de Williams** (SW) est causé par l'absence d'une vingtaine de gènes sur un des deux chromosomes 7. L'incidence est approximativement d'un cas toutes les 25 000 naissances vivantes.

*par exemple, celles de Luria, 1963 ; Inhelder, 1944 ; O'Connor, Hermelin, 1963 ; Zigler, 1973

*Dykens, Hodapp, Finucane, 2000 ; Dykens, Hodapp, 2001 ; Rondal, Hodapp, Soresi, Dykens, Nota, 2004

*1992

*1997

*Rondal, Comblain, sous presse

*2001, 2004

Le **syndrome de l'X-fragile** (SXF) est transmis d'une génération à l'autre (à la différence d'un grand nombre d'autres syndromes génétiques qui correspondent à des incidences nouvelles). Il est déterminé par une mutation nulle affectant le gène FMR-1 placé sur le chromosome X (au locus Xq 27.3). Cette mutation provoque une réduction importante de l'ARN (acide ribonucléique) messager. L'incidence est d'un cas pour 1 000 naissances vivantes. Comme pour d'autres pathologies du chromosome X, le SXF affecte davantage et plus gravement les sujets de sexe masculin. Environ 80% des sujets masculins porteurs d'un SXF présentent un dysfonctionnement cognitif modéré ou sévère. 33 % des sujets de sexe féminin présentent des difficultés d'apprentissage ; une minorité est affectée d'un dysfonctionnement cognitif léger. On a découvert, plus récemment, une seconde mutation du même type ou d'un type proche de celle affectant le gène FMR-1, au même locus chromosomique ou voisin, affectant cette fois le gène FMR-2, et associée également à des retards et difficultés développementales, bien que moins sévères, semble-t-il, que celles déterminées par la mutation complète du gène FMR-1.

Le **syndrome de Prader-Willi** (SPW) a une incidence d'un cas sur 15 000 naissances vivantes. La majorité des sujets présente une neutralisation d'un nombre (non encore défini) de gènes aux locus q11 ou q11-13 du chromosome 15 d'origine maternelle (un effet nommé « empreinte génétique » — il s'agit d'un processus par lequel un des deux gènes allèles est neutralisé tandis que l'autre est exprimé) et en même temps le manque de la même partie du chromosome 15 paternel. La conséquence est que la partie maternelle du chromosome ne peut compenser la partie paternelle manquante, étant donné qu'elle a été neutralisée*. Dans 30% des cas, les deux chromosomes 15 sont d'origine maternelle (disomie uniparentale maternelle) et les régions q11-13 des deux chromosomes sont neutralisées.

*Lombroso, 2000

Le **syndrome d'Angelman** (SA) apparaît une fois toutes les 25 000 naissances vivantes. Il est causé, principalement, par la neutralisation d'une série de gènes situés dans la partie q11-13 du chromosome 15 d'origine paternelle, cette fois (empreinte génétique) et le manque simultané des mêmes gènes sur la copie maternelle du chromosome 15. Dans 2% des cas, il s'agit d'une disomie uniparentale paternelle ; les deux chromosomes 15 provenant du père et la pathologie étant provoquée par la neutralisation des deux régions q11-13 sur les deux chromosomes 15 paternels. Dans 5 à 8% des cas, la base moléculaire de la condition est une mutation d'un gène isolé (UBE3A) situé sur le chromosome 15 d'origine maternelle*.

*Everman, Cassidy, 2000

Le **syndrome de Turner** (ST) a une incidence d'un cas sur 2 500 naissances vivantes, exclusivement chez les sujets de sexe féminin. Approximativement 50% des cas présente une absence d'un des deux chromosomes X (formule 45X0). Le reste dispose d'un chromosome X partiel ou présente un dispositif chromosomique de type mosaïque. Certains cas de triplication du chromosome X (formule 47XXX) existent également.

Le **syndrome de Klinefelter** (SK), qu'on trouve uniquement chez les sujets de sexe masculin, est caractérisé par la présence d'un, deux, ou trois chromosomes X surnuméraires ou d'un chromosome Y surnuméraire [d'où les formules chromosomiques 47XXY (modale), 47XYY, 48XXXY, 48XXYY, ou encore 49XXXXXY]. L'incidence est environ d'un cas pour 1000 naissances vivantes.

Le **syndrome de Rett** (SR), qu'on trouve presque exclusivement chez les sujets de sexe féminin, intervient une fois toutes les 10 000 à 15 000 naissances vivantes. Il est causé principalement par une mutation du gène MECP2 situé sur le chromosome X au locus Xq28.

Il existe d'importantes différences interindividuelles à l'intérieur des syndromes. Il s'agit de la variabilité intrasyndromique dont il ne sera pas question ici (l'exposé étant dévolu à une analyse de la variabilité intersyndromique). On ne peut ignorer ou minimiser aucune de ces deux sources de variance, ni théoriquement, ni cliniquement. Voir Rondal* et Rondal, Edwards**, pour le SD ; Mervis, Robinson, Rowe, Becerra, Klein-Tasman*, pour le SW ; Roberts, Mirrett, Burchinal**, pour le SXF ; Sheldon, Turk*** qui observent un niveau important d'hétérogénéité dans la parole et le langage de deux jumeaux monozygotes porteurs d'un SXF — ce qui suggère que l'anomalie au locus

*1995, 2003 **1997

*2003 ** 2001 ***2000

Xq27.3 ne suffit peut-être pas à expliquer le phénotype comportemental et neuroanatomique dans ce syndrome ; Brauer-Boone et coll.* pour les adultes porteurs d'un syndrome de Klinefelter ; Patwardhan, Eliez, Bender, Linden, Reiss* qui documentent une fluidité verbale différente chez les sujets porteurs d'un SK selon les niveaux de testostérone — le SK étant caractérisé par un degré important, mais variable individuellement, d'hypogonadisme ; et Murphy et coll.* rapportant un effet de dosage du chromosome X sur la capacité linguistique et le métabolisme du lobe temporal gauche chez des sujets porteurs d'un ST (les sujets 47XXX présentant des capacités langagières inférieures à ceux 47X0 même non mosaïques). La variance interindividuelle doit être envisagée à l'intérieur de la variance intersyndromique, dans un rapport de sous-ensemble à ensemble.

Les problèmes typiques diffèrent sensiblement d'un syndrome génétique à l'autre selon les composantes du système linguistique ; d'où l'importance, dans toute discussion sur cette question, d'analyser, en détail, les sous-systèmes linguistiques (phonologie, sémantique lexicale, sémantique structurale, morphosyntaxe, pragmatique, et régulations discursives). L'intervalle de variation va du négatif pour le SA ou l'évolution négative (après un début apparemment normal) dans le SR, au plutôt positif pour nombre d'aspects langagiers dans les SW et ST (même si ces derniers ne présentent en aucune manière un développement normal). Incidemment, la vieille idée selon laquelle le syndrome de Down serait le plus défavorable au développement linguistique*, que l'on retrouve encore parfois dans la littérature, doit être reléguée au musée des généralisations prématurées. Puisqu'en regard de certains syndromes, notamment le Rett et l'Angelman, déjà cités, le cheminement développemental dans le syndrome de Down, loin d'être normal ou favorable, n'est pas le plus défavorable.

COMPARAISONS INTERSYNDROMIQUES

D'un point de vue intersyndromique, voyons quelques comparaisons illustratives des différences existant d'un syndrome génétique à l'autre, en gros à niveaux psychométriques équivalents (à l'exception des ST et SK, où les niveaux moyens de QI sont plus élevés — le ST étant parfois présenté erronément comme dénué de retard cognitif). En tant que variables indépendantes de groupe, le QI, l'âge mental (AM), et d'autres mesures globales du développement cognitif, ne conviennent pas bien pour rendre compte des différences linguistiques, entre les syndromes du RM d'origine génétique ; même si, à un niveau individuel, elles sont prédictibles des parcours développementaux jusqu'à un certain point, particulièrement pour ce qui est des aspects plus conceptuels du langage, comme le lexique, la sémantique structurale, et pour ce qui est des dispositifs pragmatiques. Les différences de groupes soulignent l'importance explicative des variables associées à l'étiologie des différents syndromes*.

La comparaison entre le SD et le SW est particulièrement intéressante. Linguistiquement, les deux syndromes sont presque opposés. Les points de force et de faiblesse relatives y sont pratiquement contraires. Typiquement, les personnes porteuses d'un SD présentent des difficultés importantes au niveau de l'articulation et pour ce qui est des dimensions lexicale, grammaticale et discursive du langage. Par contre, leur développement et fonctionnement pragmatique sont souvent favorables même s'ils interviennent avec des moyens formels réduits. Les sujets porteurs d'un SW présentent souvent des difficultés importantes en regard des aspects pragmatiques du langage en même temps qu'un fonctionnement linguistique assez favorable en ce qui concerne la phonologie, le lexique, le discours et la grammaire de base. Quand bien même telle ou telle composante langagière révèle une déficience globale dans le fonctionnement, il y a souvent intérêt à approfondir l'analyse pour découvrir des différences intersyndromiques à l'intérieur de ce qui peut sembler à plus grande échelle refléter une carence identique.

Par exemple, la composante articulatoire du langage est évaluée négativement dans les SD, SXF (sujets de sexe masculin) et SPW. Mais les difficultés articulatoires propres à chacun des trois syndromes sont différentes. Les sujets porteurs d'un SD ont des dif-

*2001

*2000

*1997

*Gibson, 1981

*également Dykens, Hodapp, 2001

*Kumins, Adams, 2000

*Van Borsel, Dor, Rondal, 2005 ;
basé sur un mémoire de maîtrise en
orthophonie, présenté par Oriante
DOR, à l'Université de Liège

*Defloor, Van Borsel, Curfs, 2000

*par exemple, Walzer, 1985

*1999

*Bender, Puck, Salbenblatt,
Robinson, 1984

*Leonard, Schowalter, Landy,
Ruddle, Lubs, 1979; Nielsen,
Sorensen, 1984; Mandoki,
Summer, Hoffman, Riconda; 1991
**alalie: Trevarthan, Moser, 1988

ficultés importantes dans la production des phonèmes les plus délicats de la langue (certaines constrictives, en français, par exemple). Dans les cas les plus graves, où on trouve une intelligibilité de parole considérablement réduite, on peut parler d'apraxie de développement, ou mieux de dyspraxie développementale de la parole*. En opposition, les aspects phonologiques suprasegmentaires (prosodie, intonation, accents toniques et d'intensité) sont traités correctement. Dans le SXF, la symptomatologie articuloire majeure est celle de l'impulsivité et de la dysrythmie. On s'est posé la question de l'existence d'un bégaiement clonique dans le SXF et l'indication figure régulièrement dans la littérature spécialisée. Une étude approfondie portant sur un groupe d'adolescents et de jeunes adultes francophones porteurs d'un SXF*, montre que si tous les sujets SXF mâles étudiés présentent effectivement des fréquences élevées de dysfluences (13%, en moyenne, en langage spontané), il ne s'agit pas de bégaiement à proprement parler et cela pour plusieurs raisons :

- (1) les dysfluences entre les mots sont beaucoup plus fréquentes que celles à l'intérieur des mots ;
- (2) les mots foncteurs (articles, auxiliaires, pronoms, prépositions et conjonctions) sont plus affectés que les mots à « fort » contenu sémantique (noms, verbes, adverbes et adjectifs) ;
- (3) la longueur des mots (en syllabes) n'affecte pas l'incidence des dysfluences ;
- (4) la très grande majorité des répétitions dysfluentes sont des répétitions uniques. Ce type de diagnostic différentiel est déterminant de manière à orienter correctement le travail orthophonique.

Dans le SPW, la symptomatologie de la parole est encore différente, avec des dysfluences, cette fois, de type bégaiement (tonique et clonique), mais sans les caractéristiques secondaires du bégaiement, notamment les mouvements anarchiques des muscles de la face (et du haut du corps)*.

Le ST a été présenté, par le passé, comme ne déterminant pas de trouble du langage oral*. Toutefois, les recherches récentes, utilisant des échantillons plus importants de sujets, peignent un tableau sensiblement différent. Van Borsel, Dhooge, Verhoye, Derde, Curfs*, au terme d'une étude menée avec 128 personnes de sexe féminin, porteuses d'un ST, âgées de 2 à 58 ans, relèvent de fréquents problèmes de voix, difficultés articuloires (en rapport avec des indications audiométriques déficitaires), et certaines anomalies craniofaciales et orales pouvant interférer avec la parole, ainsi qu'un net retard de développement. Ceci est particulièrement vrai pour les cas présentant une formule chromosomique 45X0 de type non mosaïque et les sujets 47XXX. Les capacités verbales des sujets 45X0 mosaïques sont souvent meilleures que celles des sujets 45X0 non mosaïques*.

Les sujets (masculins) porteurs d'un SK présentent habituellement des difficultés en langage oral qui concernent principalement le volet expressif et la fluidité verbale. Les capacités réceptives sont souvent nettement meilleures et parfois dans les limites de la normale, bien qu'on puisse identifier des difficultés dans le traitement de l'information auditive. Cette symptomatologie éclaire une dissociation assez caractéristique entre les volets expressif et réceptif du fonctionnement langagier. Le retard de parole avec difficultés articuloires et prosodiques est notoire. La sélection lexicale et l'organisation grammaticale des énoncés sont problématiques. La capacité discursive est limitée*.

Le SR est particulier au sens où il s'agit d'une pathologie dégénérative. Dans environ 50 % des cas, le langage ne se développe pas du tout**. Ces sujets ne montrent aucun comportement interprétable comme intention minimale de communication (prise de tours non vocale, recherche de partenaire par le regard, imitation gestuelle, etc.). Le développement ne va guère au-delà du prélinguistique (discrimination phonétique et babillage) et des premiers mots produits en isolation, avant de régresser dans les mois ou les deux années suivantes. Il existe, toutefois, une variété dite SR atypique (avec parole préservée) concernant entre 5 et 10% des cas, selon les études, et dont il n'est pas sûr que l'étiologie concerne le gène MECP2, comme dans le Rett classique. Dans la variété préservée, après la régression typique, on observe une récupération lente des capacités verbales, limitée, cependant, à la production d'énoncés à deux ou trois mots et, parfois, de phrases simples.

PERSPECTIVES THEORIQUES

Les indications précédentes, encore préliminaires pour plusieurs syndromes, permettent d'avancer l'hypothèse d'une spécificité syndromique partielle concernant les phénotypes linguistiques. Cela signifie que chaque syndrome dispose de ses propres particularités linguistiques à côté d'autres aspects communs avec d'autres conditions*. Il est possible que la spécificité linguistique partielle ne soit qu'un aspect d'une spécificité neurofonctionnelle plus générale, donc portant sur d'autres aspects de l'organisation neurologique, cognitive, personnelle, et sur des caractéristiques physiques et médicales des personnes affectées d'un syndrome génétique du RM. Nous avons entamé l'analyse du syndrome de Down dans cette perspective, lors d'un récent symposium international tenu en Espagne, et dont les comptes-rendus font l'objet d'un ouvrage à paraître incessamment sur la « Spécificité neurofonctionnelle du syndrome de Down » (Rondal, Perera, sous presse). Vraisemblablement le même genre d'analyse pourra être fait dans les prochaines années pour d'autres syndromes génétiques du RM, parmi les plus fréquemment rencontrés, à mesure que les données pertinentes continueront à s'accumuler.

ANALYSE NEUROLINGUISTIQUE DE LA VARIABILITE INTERSYNDROMIQUE

Au-delà du comment, on doit se poser la question du pourquoi de la variabilité intersyndromique dans le fonctionnement langagier. Les causes principales (secondaires par rapport à l'étiologie) sont à trouver au niveau neurolinguistique. Les données précises manquent encore en grand nombre. Mais, il est déjà possible d'esquisser une analyse.

Prenons, à titre d'exemple, les SD et SW. On a confirmé récemment* que les sujets porteurs d'un SD présentent des dysfonctionnements majeurs au niveau du système nerveux central dus à une neurogenèse anormale pendant les étapes pré-, péri-, et postnatales ; même si on ne connaît encore que peu de choses sur les rapports entre le phénotype caractéristique du SD et le dosage génétique*. On a mis en évidence d'importantes réductions dans la masse des deux hémisphères cérébraux, du tronc cérébral, et du cervelet, et des retards et dysfonctionnements dans les processus de myélinisation des diverses aires cérébrales (particulièrement au niveau des zones associatives), et une réduction drastique du nombre de neurones au niveau cortical. La densité synaptique est réduite et on observe des caractéristiques morphologiques et des points de contact anormaux au niveau des synapses. Des différences notables ont été relevées entre le SD et le SW en ce qui concerne l'anatomie du cerveau et du cervelet, qui suggèrent une origine génétique des difficultés langagières existant dans les deux syndromes. Les deux types de sujets présentent des niveaux correspondant de microcéphalie, d'hypoplasie cérébrale, de réduction du volume cérébral, et de réduction des niveaux de myélinisation. Cependant, on trouve des différences importantes entre les deux entités quant à la morphologie cérébrale et cérébelleuse. Les cerveaux des sujets porteurs d'un SD présentent un niveau important d'hypofrontalité et un sous-développement des zones temporales particulièrement postérieures. On a établi que les projections frontales d'origine calleuse sont réduites dans le SD*. Le profil de dysfonctionnement du lobe frontal dans le SD correspond à la réduction de la fluence verbale, la tendance à persévérer, et aux difficultés dans l'exécution des tâches qui exigent des stratégies flexibles de résolution de problèmes. Un sous-développement des zones cérébrales qui correspondent aux deux centres principaux du fonctionnement linguistique, c'est-à-dire la zone de Broca dans la partie basse du lobe frontal et celle de Wernicke dans la partie postéro-supérieure du lobe temporal, est impliqué dans les problèmes de langage typiques du SD.

Par contraste, les cerveaux des sujets porteurs d'un SW présentent une préservation relative de la partie antérieure et moyenne du cerveau parallèlement à une réduction des parties postérieures (pariétales et occipitales). De façon correspondante, les parties pos-

*également, Dykens, Hodapp, Finucane, 2000

*Wisniewski, Kida, 1994 ; Pinter, Eliez, Schmitt, Capone, Reiss, 2001

*Capone, 2001

*Wang, Doherty, Hesselink, Bellugi, 1992

*Schmitt, Eliez, Warsofsky,
Bellugi, Reiss 2001

térieures du corps calleux (c'est-à-dire l'isthme et le splenium) y sont réduites — au-delà de la dysgénésie globale qui existe dans ce syndrome, comme dans de nombreux autres syndromes du retard mental — tandis que les parties antérieures sont relativement préservées (les 3/4 de la partie antérieure du corps calleux sont reliés aux lobes frontal et temporal du cerveau)*. Cette morphologie cérébrale est compatible avec les capacités linguistiques formelles relativement meilleures existant typiquement dans le SW et en même temps avec une capacité réduite des mêmes sujets dans d'autres aspects du fonctionnement cognitif comme celui qui concerne l'intégration des stimuli visuels et la cognition spatiale. Plusieurs gènes dans la zone chromosomique faisant défaut dans le SW font partie d'une famille qui joue un rôle important dans l'ontogenèse cérébrale et dont l'hémizygotie pourrait être liée à la réduction du volume de certaines parties du corps calleux dans ce syndrome.

*Fabbro, Moretti, Bava, 2000

Il existe également d'importantes différences anatomiques entre le SD et le SW au niveau du cervelet. Le volume du cervelet dans le SD est approximativement 75% de celui du volume normal. Par contre, dans le SW, le volume cérébelleux est pratiquement normal. On sait, en outre, que les zones néocérébelleuses sont préservées dans ce dernier syndrome. Etant donné, comme indiqué, le fait que le cervelet (particulièrement le néo-cervelet) est impliqué dans divers aspects du fonctionnement linguistique*, on a une autre indication différentielle pertinente en ce qui concerne les rapports entre profil linguistique et structures neurologiques dans les syndromes génétiques du RM.

*Hagerman, 1996

Les particularités neurologiques des autres syndromes génétiques n'ont pas encore été étudiées de façon détaillée. Quelques indications sont disponibles dans le cas du SXF*. Dans ce syndrome, on observe une réduction de la partie postérieure (vermis) du cervelet, lequel est impliqué dans les traitements sensoriels et la régulation des activités motrices. Cette indication peut être mise en correspondance avec les déficits moteurs, l'impulsivité, et l'hypersensibilité aux stimuli observables chez de nombreux sujets porteurs d'un SXF. Une réduction quantitative de la protéine FMR gène considérablement le développement des cellules de Purkinje dans le cervelet, et d'autres tissus neurologiques. Ces limitations sont liées aux persévérations stéréotypées, hyperactivité, déficits attentionnels, et autres problèmes existant dans la planification et la régulation des activités motrices chez les sujets porteurs d'un SXF.

*Murphy et coll., 1994 **1997

Les sujets porteurs d'un SK présentent une réduction importante de la substance grise au niveau du lobe temporal gauche. Elle est probablement en rapport avec le profil cognitif typique du SK, c'est-à-dire l'existence de déficits linguistiques importants parallèlement à des capacités visuo-spatiales et arithmétiques relativement préservées.

Dans le ST, on a mis en évidence, outre une atrophie corticale générale et une agénésie du corps calleux, une réduction notable du volume des lobes pariétal et occipital du cerveau, que l'on peut mettre en rapport avec les dysfonctionnements visuo-spatiaux typiques dans cette pathologie, et une préservation relative des zones qui interviennent dans le traitement formel du langage oral*. Une recherche menée par Murphy et coll.***, au moyen de la technique de tomographie par émission de positrons, confirme le rapport, entre déficit cognitif et dysfonctionnement métabolique cérébral dans le ST.

Les implications théoriques de cette nouvelle orientation de recherche sont considérables. S'il se confirme que l'étiologie neurogénétique est de première importance pour une compréhension des réalités développementales et fonctionnelles d'un grand nombre de syndromes du RM, il importe de la prendre davantage en considération que cela n'a été le cas dans le passé et, pratiquement, jusqu'à l'époque actuelle. Non que les indications de QI, AM, et autres mesures psychométriques globales, ne soient d'aucun intérêt, même théoriquement; mais il convient de les resituer au niveau individuel. D'un point de vue explicatif, la perspective neurogénétique est porteuse d'espoirs bien supérieurs à celle psychométrique ou cognitive générale. Je n'entends pas opposer les différentes approches qui ont chacune leur place. Mais il me semble clair que c'est en comprenant mieux ce qui ne va pas au niveau de la neurogenèse à partir des errements chromosomiques et/ou géniques, dans le cas des syndromes génétiques, qu'on sera en mesure d'intervenir plus efficacement, y compris au plan comportemental.

IMPLICATIONS CLINIQUES

Il est déjà clair, à partir des indications précédentes, que l'intervention réhabilitative langagière doit être reconceptualisée en tenant davantage compte des particularités de chaque syndrome. A titre d'illustration rapide, il me paraît évident que les interventions menées avec des sujets porteurs d'un SD et d'un SW doivent avoir des priorités et des plans de travail sensiblement différents ; les problèmes langagiers étant en partie différents dans les deux syndromes. Pour le SW, la priorité doit être donnée à la sphère pragmatique, relationnelle, et communicative. Il s'agit, au contraire, d'un domaine de force relative dans le SD.

CONCLUSION

Nous nous trouvons au début d'une nouvelle phase dans le développement des connaissances et de la praxis clinique en rapport avec les syndromes génétiques du retard mental. Mais, au-delà de l'intérêt diagnostique, descriptif, et explicatif, des analyses proposées, la perspective définie est porteuse de promesses pour une clarification des rapports entre génotype, d'une part, et phénotype neurologique et comportemental, d'autre part. Par une étude approfondie des pathologies génétiques qui conduisent à un niveau important de retard mental, nous avons une excellente opportunité de mieux comprendre certains aspects déterminants de ces rapports, qui définissent l'équation la plus importante des neurosciences cognitives.

BIBLIOGRAPHIE

- BENDER, B., PUCK, M., SALBENBLATT, J., ROBINSON, A. (1984). Cognitive development of unselected girls with complete and partial monosomy. *Pediatrics*, 73, 175-182.
- BRAUER-BOONE, K., SWERDLOFF, R., MILLER, B., GESCHWIND, D., RAZANI, J., LEE, A., GONZALO GAW, I., HADDAL, A., RANKIN, K., LU, P., PAUL, L. (2001). Neuropsychological profiles and adults with Klinefelter syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 446-456.
- CAPONE, G. (2001). Down syndrome : Advances in molecular biology and the neurosciences. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 22, 40-59.
- DEFLOOR, T., VAN BORSEL, J., CURFS, L. (2000). Speech fluency in Prader-Willi-syndrome. *Journal of Fluency Disorders*, 25, 85-98.
- DYKENS, E., HODAPP, R. (2001). Research in mental retardation : Toward an etiologic approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 49-71.
- DYKENS, E., HODAPP, R., FINUCANE, B. (2000). *Genetics and mental retardation syndromes*. Baltimore, MD : Brookes.
- EVERMAN, D., CASSIDY, S. (2000). Genetics of childhood disorders : XII. Genomic imprinting : Breaking the rules. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 386-389.
- FABBRO, F., MORETTI, R., BAVA, A. (2000). Language impairments in patients with cerebellar lesions. *Journal of Neurolinguistics*, 13, 173-188.
- GIBSON, D. (1981). *Down's syndrome. The psychology of mongolism*. New York : Cambridge University Press.
- HAGERMAN, R. (1996). Biomedical advances in developmental psychology : The case of fragile X syndrome. *Developmental Psychology*, 32, 416-424.
- INHELDER, B. (1944). *Le diagnostic du raisonnement chez les débiles mentaux*. Neuchâtel : Delachaux et Niestlé.
- KUMINS, L., ADAMS, J. (2000). Developmental apraxia of speech and intelligibility in children with Down syndrome. *Down Syndrome Quarterly*, 5, (3), 1-7.
- LEONARD, M., SCHOWALTER, J., LANDY, G., RUDDLE, F., LUBS, H. (1979). Chromosomal abnormalities in the New Haven newborn study : A prospective study of developmental of children with sex chromosome anomalies. In ROBINSON, A., LUBS, H., BERGSMAN, D. (Eds.), *Birth defects : Original article series*, 115-159. New York : Liss.
- LOMBROSO, P. (2000). Genetics of childhood disorders : XVI. Angelman syndrome : A failure to process. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 931-933.

- LURIA, A.R. (1963). *The mentally retarded child*. Londres : Pergamon.
- MANDOKI, M., SUMMER, G., HOFFMAN, R., RICONDA, D. (1991). A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 167-172.
- MERVIS, C., ROBINSON, B., ROWE, M., BECERRA, A., KLEIN-TASMAN, B. (2003). Language abilities in individuals with Williams syndrome. In ABBEDUTO, L. (Ed.), *International review of research in mental retardation*, 27, 35-82. New York : Academic.
- MOSER, H. (1992). Prevention of mental retardation (genetics). In ROWITZ, L. (Ed.), *Mental retardation in the year, 2000*, 66-82. New York : Springer.
- MURPHY, D., ALLEN, G., HAXBY, J., LARGAY, K., DALY, E., WHITE, B., POWELL, C., SCHAPIRO, M. (1994). The effects of sex steroids, and the X chromosome, on female brain function : A study of the neuropsychology of adult Turner syndrome. *Neuropsychologica*, 32, 1309-1323.
- MURPHY, D., MENTIS, M., PIETRINI, P., GRADY, C., DALY, E., HAXBY, J., DE LA GRANIA, M., ALLEN, G., LARGAY, K., WHITE, B., POWELL, C., HORWITZ, B., RAPOPORT, S., SCHAPIRO, M. (1997). A PET study of Turner's syndrome : Effects of SEX steroids and the X chromosome on brain. *Biological Psychiatry*, 41, 285-298.
- NIELSEN, J., SORENSEN, K. (1984). The importance of early diagnostic of Klinefelter's syndrome. In BANDMAN, T., BREIT, R. (Eds.), *Klinefelter's syndrome*, 170-187. Berlin : Springer Verlag.
- O'CONNOR, N., HERMELIN, B. (1963). *Speech and thought in severe subnormality*. Londres : Macmillan.
- PATWARDHAN, A., ELIEZ, S., BENDER, M., LINDEN, M.G., REISS, A. (2000). Brain morphology in Klinefelter syndrome. *Neurology*, 54, 2218-2223.
- PINTER, J., ELIEZ, S., SCHMITT, J., CAPONE, G., REISS, A. (2001). Neuroanatomy of Down's syndrome : A high-resolution MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1659-1665.
- ROBERTS, J., MIRRETT, P., BURCHINAL, M. (2001). Receptive and expressive communication development of young males with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 106, 216-230.
- RONDAL, J.A. (1995). *Exceptional language development in Down syndrome. Implications for the cognition-language relationship*. New York : Cambridge University Press.
- RONDAL, J.A. (2001). Language in mental retardation : Individual and syndromic differences and neuro-genetic variation. *Swiss Journal of Psychology*, 60, 161-178.
- RONDAL, J.A. (2003). Atypical language development in individuals with mental retardation. Theoretical implications. In ABBEDUTO, L. (Ed.), *International review of research in mental retardation*, 27, 281-308. New York : Academic.
- RONDAL, J.A. (2004). Intersyndrome and intrasyndrome language differences. In RONDAL, J.A., HODAPP, R., SORESI, S., DYKENS, E., NOTA L. (Eds.), *Intellectual disabilities. Genetics, behaviour and inclusion*, 49-113. Londres : Whurr.
- RONDAL, J.A., COMBLAIN, A. (sous presse). Approche neuropsychologique des syndromes développementaux associés au chromosome X. In PONCELET, M., MAJERUS, S., VAN DER LINDEN, M. (Eds.), *Traité de neuropsychologie de l'enfant*. Marseille : Solal.
- RONDAL, J.A., EDWARDS, S. (1997). *Language in mental retardation*. Londres : Whurr.
- RONDAL, J.A., HODAPP, R., SORESI, S., DYKENS, E., NOTA, L. (2004). *Intellectual disabilities. Genetics, behaviour and inclusion*. Londres : Whurr.
- RONDAL, J.A., PERERA, J. (Eds.). (sous presse). *Down syndrome. Neurobehavioral specificity*. Chichester, Royaume-Uni : Wiley.
- SCHMITT, J., ELIEZ, S., WARSOFSKY, I., BELLUGI, U., REISS, A. (2001). Corpus callosum morphology of Williams syndrome : Relation to genetics and behavior. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 155-159.
- SCHPRINTZEN, R. (1997). *Genetics syndrome and communication disorders*. San Diego, CA : Singular.
- SHELDON, L., TURK, J. (2000). Monozygotic boys with fragile X syndrome. *Development Medicine and Child Neurology*, 42, 768-774.
- TREVARTHAN, E., MOSER, H. (1988). Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Annals of Neurology*, 23, 425-428.
- VAN BORSSEL, J., DOR, O., RONDAL, J.A. (2005). *Fluency disorders in fragile X syndrome*. San Diego, Californie, USA : Communication à la Conférence Annuelle de l'American Speech and Hearing Association.
- VAN BORSSEL, J., DHOOGHE, L., VERHOYE, K., DERDE, K., CURFS, L. (1999). Communication problems in Turner syndrome : A sample survey. *Journal of Communication Disorders*, 32, 435-446.
- WALZER, S. (1985). X chromosome abnormalities and cognitive development : Implications for understanding normal human development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 26, 177-184.
- WANG, P., DOHERTY, S., HESSELINK, J., BELLUGI, U. (1992). Callosal morphology concurs with neuropathological findings in two neurodevelopmental disorders. *Archives of Neurology*, 49, 407-411.
- WISNIEWSKI, K., KIDA, E. (1994). Abnormal neurogenesis and synaptogenesis in Down syndrome brain. *Developmental Brain Dysfunction*, 17, 1-12.
- ZIGLER, E. (1973). The retarded child as a whole person. In ROUTH, D. (Ed.), *The experimental psychology of mental retardation*, 231-322. Chicago : Aldine.