

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LE SYNDROME DU X FRAGILE CHEZ L'HOMME PRÉSENTANT UNE
DÉFICIENCE INTELLECTUELLE : DÉPISTAGE ET PHÉNOTYPE
COMPORTEMENTAL

THÈSE
PRÉSENTÉE COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
JACQUES BELLAVANCE

JUIN 2016

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.03-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse doctorale représente un travail considérable, mais il n'aurait pas été possible sans le soutien de plusieurs personnes. Tout d'abord, je tiens à remercier Dre Diane Morin, professeure au département de psychologie à l'Université du Québec à Montréal, pour sa confiance, ses encouragements et ses nombreux conseils tout au long de ce projet ambitieux pour un professionnel en exercice. Un merci tout particulier à Dr Jean Bégin, ce professionnel sait rendre la science statistique accessible. Il a toujours répondu à mes questions avec intérêt et compétence tout cela, dans une atmosphère de gaieté. Merci au comité d'évaluation du projet de thèse, Dr Marc Piédalue et Dr André Marchand et aux membres du jury Dre Nathalie Garcin, Dr Yves Lachapelle et Dr Claude Braun pour leurs précieux commentaires.

Initialement, ce projet de retour aux études doctorales en psychologie a été possible grâce à l'appui de la direction des services professionnels du Centre de réadaptation Gabrielle-Major. Ils ont soutenu mon projet de formation comme chercheur-praticien parce qu'ils croyaient aux opportunités de la recherche clinique et je les remercie pour leur soutien.

Grâce à la participation de plusieurs Centres de réadaptation en déficience intellectuelle et troubles envahissants du développement (CRDITED), la réalisation des deux recherches de cette thèse doctorale a été possible. Plus particulièrement, un grand merci au CRDITED de Montréal, CRDITED de Laval, CRDITED de l'Estrie, CRDITED du Saguenay-Lac-Saint-Jean, CRDITED Mauricie-Centre du Québec, CRDITED de Québec, CRDI Montérégie-Est, CRDI Chaudière-Appalaches, Pavillon du Parc, les Services de Réadaptation du Sud-Ouest et du Renfort. Merci au Consortium national de recherche sur l'intégration sociale (CNRIS) et la Chaire de Déficience intellectuelle

et en troubles du comportement (DITC) pour son soutien financier et le soutien d'assistants de recherche.

Comme étudiant à la Chaire DITC, je me considère privilégié d'avoir côtoyé plusieurs futurs professionnels et chercheurs. Pour moi, les échanges lors de nos séminaires de recherche représentent une partie importante de ma formation de chercheur, car les discussions que nous avons eues m'ont permis de réfléchir à l'application de la recherche dans mon domaine tout en côtoyant des étudiants enthousiastes et plein de projets pour améliorer la vie des personnes présentant une déficience intellectuelle. Au cours de ces années, j'ai eu la chance de côtoyer Isabelle Assouline, Julie Beauchemin, Rébecca Beaulieu-Bergeron, Mélissa Clark, Virginie Cobico, Julie Deschamps, Caroline Faust, Brigitte Ferron, Marc-André Gagnon, Marie-France Girard, Ioanna Guikas, Marie-Pier Guimont, Marie-Josée Leclerc, Carole Légaré, Maude Lépine, Véronique Longtin, Julie Maltais, Julie Mérimaux-Côté, Sophie Méthot, Julie Morin, Mélissa Moscato, Isabelle Picard, Aurée Tremblay, Mélina Rivard. Merci pour votre ouverture et vos commentaires qui ont permis de revoir la rédaction de mon projet de recherche doctoral et mes articles. Un remerciement tout particulier à Marie-Josée Leclerc pour la révision minutieuse de ma thèse et également, Dr Wil Buntinx pour la traduction de l'échelle de dépistage de Maes et ses collaborateurs (1994). Merci à l'assistante de recherche Darkise Jetté et à Claire Robitaille, agente de recherche et de planification à la Chaire DITC.

Finalement, ce projet d'étude doctorale n'aurait pas été possible sans le soutien et la patience de ma conjointe, Sylvie, et d'Amélie, ma fille. Elles m'ont appuyé et encouragé tout au long de mes études doctorales. Également, je tiens à remercier ma famille, belle-famille et amis pour leur soutien.

À Sylvie, Amélie et mes amies, amis
ainsi qu'à toutes les personnes qui ont participé
de près ou de loin à la réalisation de ce travail,
ma plus profonde reconnaissance
pour votre soutien et vos encouragements.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	XII
RÉSUMÉ	XIII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 RECENSION DES ÉCRITS	2
1.1 La déficience intellectuelle.....	2
1.2 Syndromes génétiques reliés à la déficience intellectuelle.....	4
1.3 Le syndrome du X fragile.....	5
1.4 Échelles de dépistage du syndrome du X fragile.....	10
1.5 Phénotype du syndrome du X fragile	14
1.6 Objectifs de recherche	19
1.7 Méthode	21
1.8 Analyses statistiques.....	22
CHAPITRE 2 ARTICLE 1	23
FRENCH TRANSLATION AND VALIDATION OF A FRAGILE X SYNDROME SCREENING CHECKLIST	23
Abstract.....	24
2.1 Introduction.....	25

2.2 Method	28
2.21 Participants	28
2.22 Respondents	29
2.23 Measures	31
2.24 Procedure	33
2.25 Statistical Analyses	35
2.3 Results.....	35
2.31 French translation of the <i>Fragiele-X screeningslijst</i>	35
2.32 Sample size considerations	36
2.33 Reliability	36
2.331 Internal consistency.	36
2.332 Test-retest reliability	37
2.333 Inter-rater reliability.....	37
2.34 Validity	38
2.4 Discussion.....	43
2.5 Limitations.....	46
CHAPITRE 3 ARTICLE 2	48
VALIDATION DU PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL DU SYNDROME DU X FRAGILE SELON HAGERMAN CHEZ DES HOMMES PRÉSENTANT UNE DÉFICIENCE INTELLECTUELLE ET RECEVANT DES SERVICES DE CENTRES DE RÉADAPTATION.....	48
Résumé	49

3.1 Introduction.....	50
3.2 Méthode	53
3.21 Participants	53
3.22 Mesures.....	55
3.221 Échelle québécoise de comportements adaptatifs.....	57
3.222 Aberrant Behavior Checklist-Community.	58
3.223 Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped II.	58
3.224 Fiches d'informations.....	59
3.3 Évaluation du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile (Hagerman et al., 2009).	59
3.4 Procédure	61
3.41 Recrutement et sélection.	62
3.42 Répondants.	62
3.45 Analyses statistiques.....	63
3.5 Résultats.....	65
3.6 Discussion.....	68
3.61 Caractéristiques associées au phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) chez l'homme.	69
3.62 Caractéristiques ayant obtenu des résultats à la limite du seuil de significations chez le groupe d'hommes avec le Syndrome du X fragile.....	71
3.63 Caractéristiques non significatives chez le groupe d'hommes avec le Syndrome du X fragile.	72

3.7 Limitations.....	73
3.8 Conclusion.....	74
CHAPITRE 4 DISCUSSION GÉNÉRALE.....	75
4.1 Considérations cliniques sur l'utilisation de la version française du <i>Fragiele-X screeningslijst</i> (Maes et al., 1994).....	76
4.2 Réflexions sur l'utilisation clinique du phénotype comportemental lors de l'évaluation et l'intervention auprès d'un homme avec le syndrome du X fragile. ...	80
CHAPITRE 5 CONCLUSION	88
APPENDICE A CERTIFICAT D'ÉTHIQUE UQAM.....	90
APPENDICE B CERTIFICAT D'ÉTHIQUE CÉRC.....	91
APPENDICE C TABLEAU COMPARATIF DES MÉTHODES UTILISÉES DANS LA RECHERCHE DE MAES ET AL. (1994) ET BELLAVANCE ET MORIN (2016).....	93
APPENDICE D TRADUCTION DES ITEMS DU FRAGIELE-X SCREENINGSLIJST (MAES ET AL., 1994).....	97
APPENDICE E FRAGIELE-X SCREENINGSLIJST (MAES ET AL., 1994) - VERSION FRANÇAISE	99
APPENDICE F AUTORISATION D'UTILISER LA VERSION FRANÇAISE DU <i>FRAGIELE-X SCREENINGSLIJST</i> (MAES ET AL., 1994).....	107
APPENDICE G.....	109
FREQUENCY OF EACH FEATURE FOR THE FRENCH VERSION OF THE FRAGILE X SYNDROME SCREENING CHECKLIST	109
APPENDICE H.....	111
TABLEAU COMPARATIF DE CINQ VERSIONS DU PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL DU SYNDROME DU X FRAGILE.....	111

APPENDICE I TABLEAU PRÉSENTANT L'ÉVALUATION DU PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL D'HAGERMAN ET SES COLLABORATEURS (2009)	114
APPENDICE J GRILLE D'ANALYSE DU PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL DU SYNDROME DU X FRAGILE.....	121
RÉFÉRENCES.....	124

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
4.1	Cadre de référence à trois niveaux du modèle de Morton et Frith	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 <i>Participants' demographic and clinical characteristics</i>	30
2.2 <i>Respondents' characteristics</i>	31
2.3 <i>Internal consistency (Cronbach's α) of the Dutch and French versions of the fragile X syndrome screening checklist</i>	37
2.4 <i>Frequency of each feature for the French version of the fragile X syndrome screening checklist</i>	39
2.5 <i>Analysis of variance for each dimension of the French version of the fragile X syndrome screening checklist (N = 18 pairs)</i>	40
2.6 <i>Proportion of the variance of fragile X syndrome diagnoses explained by scores on the Fragiele-X screeningslijst and on its French translation</i>	40
2.7 <i>Analysis of variance on weighted scores for each dimension of the French version of the fragile X syndrome screening checklist</i>	41
2.8 <i>Sensitivity and specificity of the Fragiele-X screeningslijst by Maes and colleagues (1994) and its French translation</i>	43
3.1 <i>Caractéristiques des participants</i>	56
3.2 <i>Résultats de cohérence interne (Alpha de Cronbach) du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile selon Hagerman et ses collaborateurs (2009)</i>	61
3.3. <i>Caractéristiques des répondants</i>	63
3.4 <i>Différences inter-groupes des caractéristiques du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009)</i>	67

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

AÉTMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AAIDD	American association on intellectual and developmental disabilities
ASD	Autism spectrum disorder(s)
CÉRC	Comité d'éthique de la recherche conjoint
CGG trinucleotide	Cytosine-Guanine-Guanine trinucleotide
CNRIS	Consortium national de recherche sur l'intégration sociale
Chaire DITC	Chaire de déficience intellectuelle et en trouble du comportement
CRDITED	Centre en réadaptation en déficience intellectuelle et en trouble envahissant du développement
DI	Déficience intellectuelle
ÉQCA	Échelle québécoise des comportements adaptatifs
Protéine FMRP	Fragile X Mental Retardation Protein
FMR1	Fragile X mental retardation 1 (gene)
FXS	Fragile X syndrome
FXTAS	Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome
SXf	Syndrome du X fragile
TSA	Trouble du spectre de l'autisme

RÉSUMÉ

Depuis une quarantaine d'années, la recherche sur les syndromes génétiques en lien avec la déficience intellectuelle connaît un essor sans précédent. Le développement des nouvelles technologies de diagnostic et l'intérêt grandissant des chercheurs en psychologie nous permettent d'utiliser ces nouvelles connaissances pour intervenir plus efficacement auprès de ces personnes (Finucane et al., 2012; Hodapp et Dykens, 2009; Reilly, 2012). Plusieurs de ces recherches portent sur le syndrome du X fragile (SXf), car il est connu comme la cause héréditaire de la déficience intellectuelle la plus fréquente chez l'homme. Toutefois, au Québec, ce syndrome est sous-diagnostiqué chez les adultes (Blancquaert et Caron, 2001).

Le but de la première recherche de cette thèse est de traduire en français et de valider le *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994), afin d'obtenir une échelle de dépistage du syndrome du X fragile. À l'aide d'un devis apparié selon l'âge et le niveau de déficience intellectuelle, un échantillon de 44 hommes a servi à la validation de cette échelle. La version française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) obtient un résultat de cohérence interne pour l'ensemble de l'échelle de 0,92. Sur le plan de la fidélité, le coefficient du test-retest est de 0,90 et celui d'interjuges est de 0,65. Les analyses de validité critériée portant sur les résultats globaux de l'échelle permettent de distinguer les participants du groupe ayant le syndrome du X fragile. Cette version française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) identifie 94,4 % des hommes avec ce syndrome. Ces résultats psychométriques s'avèrent comparables à ceux obtenus par l'échelle originale.

La seconde recherche a pour but de valider empiriquement le phénotype comportemental du syndrome du X fragile selon Hagerman et ses collaborateurs (2009). En utilisant un devis apparié selon l'âge et le niveau de déficience intellectuelle, l'évaluation des caractéristiques de ce phénotype chez 18 hommes avec le syndrome du X fragile fut comparée aux résultats de 18 hommes avec la trisomie 21. Parmi les 12 caractéristiques du phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009), 5 d'entre elles sont significativement plus présentes chez le groupe d'hommes avec ce syndrome. Cette recherche confirme partiellement ce phénotype comportemental chez des hommes avec le SXf et présentant une déficience intellectuelle moyenne.

Mots-clés : déficience intellectuelle, syndrome du X fragile, échelle de dépistage, phénotype comportemental

INTRODUCTION

Au cours des quarante dernières années, la recherche sur les syndromes génétiques associée à la déficience intellectuelle a permis des avancées notoires en ce qui a trait au diagnostic et au traitement. Le syndrome du X fragile est le trouble génétique et héréditaire est la cause la plus fréquente de la déficience intellectuelle. Toutefois, au Québec, le syndrome du X fragile demeure sous-diagnostiqué chez les adultes présentant une déficience intellectuelle.

Cette thèse porte sur le dépistage de ce syndrome et l'étude du phénotype comportemental. Elle comprend deux études. La première a trait à la validation d'une échelle de dépistage du syndrome du X fragile auprès d'une population d'hommes présentant une déficience intellectuelle. La seconde a pour but de valider empiriquement le phénotype comportemental de ce syndrome auprès de cette même population.

Cette thèse se divise en cinq chapitres. Suivant l'introduction, le deuxième chapitre, présente une recension des écrits portant sur les principaux éléments théoriques ayant permis de préciser la problématique des deux études. Le troisième chapitre présente le premier article portant sur la validation d'une version française de l'Échelle de dépistage du syndrome du X fragile de Maes et ses collaborateurs (1994). Cet article a été soumis à la revue *Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*. Le quatrième chapitre présente le deuxième article qui porte sur la validation empirique du phénotype comportemental du syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès d'hommes avec le syndrome et présentant une déficience intellectuelle. Cet article sera soumis à la revue *Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*. Le dernier chapitre porte sur la discussion générale. Il traite plus spécifiquement des aspects cliniques en lien avec ces deux études.

CHAPITRE 1

RECENSION DES ÉCRITS

1.1 La déficience intellectuelle

Selon la 11e édition de son manuel, l'American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD; Schalock et al., 2010/2011), « la déficience intellectuelle est caractérisée par des limitations significatives du fonctionnement intellectuel et du comportement adaptatif lequel se manifeste dans les habiletés conceptuelles, sociales et pratiques. Cette incapacité survient avant l'âge de 18 ans. » (Schalock et al., 2010/2011, p.1).

Pour permettre une application clinique de cette définition, le clinicien doit se référer aux cinq postulats suivants :

1. Les limitations dans le fonctionnement actuel doivent tenir compte des environnements communautaires typiques du groupe d'âge de la personne et de son milieu culturel.
2. Une évaluation valide tient compte à la fois de la diversité culturelle et linguistique de la personne, ainsi que des différences sur les plans sensorimoteurs, comportementaux et de la communication.
3. Chez une même personne, les limitations coexistent souvent avec des forces.
4. La description des limitations est importante, notamment pour déterminer le profil du soutien requis.

5. Si la personne présentant une déficience intellectuelle reçoit un soutien adéquat et personnalisé sur une période soutenue, son fonctionnement devrait s'améliorer. (Schalock et al., 2010/2011, p.1).

Le modèle théorique du fonctionnement humain soutenant cette définition permet de mieux comprendre la nature multidimensionnelle de la déficience intellectuelle et l'importance du soutien dans la mise en place d'intervention visant l'amélioration du fonctionnement de la personne. Ce modèle multidimensionnel du fonctionnement humain sous-jacent à cette définition de la déficience intellectuelle comprend les cinq dimensions suivantes : les habiletés intellectuelles, les comportements adaptatifs, la santé, la participation et le contexte. Le soutien se définit comme l'ensemble des stratégies utilisées permettant de favoriser le développement et l'amélioration du fonctionnement de la personne présentant une déficience intellectuelle afin d'augmenter son autonomie personnelle et de faciliter sa participation sociale à la communauté. De plus en référant aux travaux de Thompson et ses collaborateurs (2009), ils considèrent la notion de soutien comme un besoin pour les personnes présentant une DI qu'ils définissent de la façon suivante : « un concept psychologique qui se réfère au type et à l'intensité de soutien requis par une personne pour participer aux activités liées au fonctionnement humain » (p.107). Selon cette définition, le besoin de soutien implique qu'il est non seulement important de préciser le type de soutien, mais aussi de pouvoir préciser l'intensité afin qu'il respecte l'autonomie de la personne tout en apportant l'aide nécessaire pour optimiser son fonctionnement. Ce niveau de spécificité oblige les professionnels à considérer l'ensemble des variables pouvant influencer le fonctionnement d'une personne et à ce titre, l'étiologie de la déficience intellectuelle apporte souvent des informations cliniques importantes à considérer.

Selon Schalock et ses collaborateurs (2010/2011), l'étiologie de la déficience intellectuelle doit être considérée comme un concept multifactoriel incluant les quatre types de facteurs de risque suivants : biomédical, social, comportemental et

éducatif. Selon ce modèle, ces facteurs interagissent entre eux à diverses périodes du développement de la personne et ils influencent son fonctionnement ce qui peut entraîner un déficit plus ou moins significatif tant sur le plan intellectuel que sur les comportements adaptatifs. Au cours de la période développementale, ces facteurs peuvent donc influencer l'apparition de déficits qui rencontrent les critères diagnostiques de la déficience intellectuelle. Les syndromes génétiques font partie du facteur de risque biomédical. Il est important de bien comprendre leurs impacts sur le développement de la personne afin d'intervenir pour prévenir l'apparition de la déficience intellectuelle ou de permettre de mieux planifier les mesures de soutien et les interventions de réadaptation afin de favoriser la participation sociale de la personne à sa communauté.

1.2 Syndromes génétiques reliés à la déficience intellectuelle

Les causes à la déficience intellectuelle sont multiples et variées. Toutefois, depuis une quarantaine d'années, la recherche identifie de plus en plus de syndromes génétiques et des causes non syndromiques à la déficience intellectuelle (Hamdan et al., 2011). Les résultats de ces recherches indiquent qu'ils seraient devenus plus nombreux que les causes acquises (Morin, 2013).

Cet essor de la recherche en génétique fut possible grâce au développement des nouvelles technologies diagnostiques. De plus, l'intérêt grandissant des chercheurs en psychologie concernant le phénotype comportemental a permis d'utiliser ces nouvelles connaissances afin d'intervenir plus efficacement auprès des personnes présentant une DI (Hodapp et Dykens, 2009; Morin, 2013).

Les syndromes génétiques entraînant une déficience intellectuelle sont à la base des maladies génétiques. Ces syndromes influencent le développement et le fonctionnement du cerveau. Pour chacun de ces syndromes génétiques, le profil des

capacités et des déficits cognitifs (Hodapp et Dykens, 2009) amènent l'apparition de certains symptômes émotionnels, psychiatriques et comportementaux spécifiques (Morin, 2013). Toutefois selon les syndromes génétiques, l'apparition des symptômes attendus peut varier. Par exemple, pour le syndrome du X fragile, le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité est plus souvent présent chez les garçons avec ce syndrome comparativement aux filles qui présentent surtout un trouble déficitaire d'attention et rarement de l'hyperactivité.

Actuellement, les syndromes génétiques représentent environ 25 à 50 % des causes étiologiques de la déficience intellectuelle (Abbeduto et McDuffie, 2010; Kaufman et al., 2010; Van Bokhoven, 2011) et ce pourcentage semble augmenter selon le niveau de déficience intellectuelle pouvant atteindre 50 % à 65 % chez les personnes présentant une DI de moyenne à sévère (Van Bokhoven, 2011). Ces syndromes génétiques peuvent être regroupés autour de trois grandes catégories de causes: les anomalies chromosomiques, les génopathies et les atteintes multifactorielles (L'Abbé, Labine, Lemieux, et Lespinasse, 2004). Le syndrome du X fragile est une génopathie et il est la cause la plus fréquente de déficience intellectuelle héréditaire (Schneider, Ligsay, et Hagerman, 2013).

1.3 Le syndrome du X fragile

En 1943, Martin et Bell publient un article décrivant une famille composée de plusieurs hommes présentant une déficience intellectuelle et ayant plusieurs similarités: de larges oreilles, un visage long, étroit et une macroorchidie. Vingt-six ans plus tard, faisant un lien avec cette première publication, Herbert Lubs (1969) identifie une anomalie sur l'extrémité du bras long du chromosome X. En 1977, Grant Sutherland précise la technique d'évaluation pour cette génopathie. Le nom du syndrome du X fragile vient de l'allure frêle de la deuxième partie de ce chromosome (c.-à-d., extrémité du bras long) que l'on peut observer lors d'analyses cytogénétiques.

En 1991, grâce à l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), le gène responsable de ce syndrome a été identifié (Rousseau, Heitz, Oberlé, et Mandel, 1991; Verkerk et al., 1991). Il s'agit du gène *Fmr1* (*Fragile X mental retardation 1*). Selon les recherches actuelles, la mutation de ce gène est responsable du trouble de la séquence des nucléotides CGG (cytosine-guanine-guanine) qui sont les éléments de base de l'ADN. Chez la population générale, les personnes saines produisent entre 6 et 50 répétitions de cette séquence. Les individus avec une prémutation du syndrome du X fragile en présentent un plus grand nombre, soit : entre 50 et 200. Au cours de l'enfance, ces personnes peuvent présenter un ou plusieurs des troubles neurodéveloppementaux suivants: trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité, un trouble du spectre de l'autisme ou de l'épilepsie. Cette prémutation porte aussi le nom de *Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome* (FXTAS) (Hagerman et Hagerman, 2013), car à l'âge adulte, ces personnes pourraient être atteintes d'une maladie neurodégénérative impliquant des tremblements apparaissant seulement lors de mouvements volontaires et une ataxie à la marche. En présence d'au moins 200 répétitions de la séquence des nucléotides CGG, la personne est atteinte d'une mutation complète diminuant ainsi de façon importante la synthèse de la protéine FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) (Loesch, Huggins, et Hagerman, 2004). Cette protéine s'avère essentielle au développement du cerveau, car elle agit directement au niveau de la connexion synaptique (Bear et al., 2008; Cook et al., 2013).

Les taux de prévalence du syndrome du X fragile (SXf) avec mutation complète seraient d'une naissance sur 4000 chez l'homme et d'une naissance sur 8000 chez la femme (Crawford, 2001; Funicane et al., 2012). Toutefois, les recherches portant sur la prévalence du FXTAS s'avèrent moins consensuelles, car les études utilisent des méthodes différentes auprès de plusieurs populations. Les taux de prévalence varient d'une naissance sur 250-468 chez l'homme et d'une naissance sur 113-157 chez la femme (Hagerman et Hagerman, 2013).

Dans les années 1980 et 1990, deux programmes d'envergure furent réalisés concurremment avec l'objectif d'identifier les personnes atteintes du syndrome du X fragile. En 1984, Turner et ses collaborateurs (1992) ont conçu et validé un programme de dépistage et de diagnostic lors de la réalisation d'un projet pilote dans l'état du New South Wales en Australie. Entre 1984 et 1990, 14 225 personnes âgées entre 2 et 81 ans ont participé à ce programme. Ces personnes furent recrutées en milieu institutionnel, dans des centres d'activités de jour ou en milieu scolaire. Ils présentent tous une déficience intellectuelle dont l'étiologie était inconnue. Ce programme comprend deux parties: un examen clinique de présélection et un test moléculaire. Toutefois, ils ont utilisé la méthode d'analyse moléculaire pour établir le diagnostic seulement pour le dernier groupe. Cette méthode permet une meilleure fiabilité sur le plan du diagnostic du SXf. Tout au cours de ce programme, 3247 personnes ont été évaluées en génétique et ils ont identifié 253 personnes avec le SXf, soit 7,8% des personnes testés. Selon Turner et ses collaborateurs (1997), 74% des hommes de la province New South Wales auraient passé une évaluation génétique suite à la réalisation de ce programme de dépistage et d'évaluation du SXf.

En 1992, de Vries et ses collaborateurs (1997) ont réalisé un programme de dépistage et de diagnostic auprès de 3352 participants âgés entre 4 et 89 ans, résidant dans les régions du sud-ouest des Pays-Bas. Ils présentent tous une déficience intellectuelle dont l'étiologie était inconnue. Ce programme comporte deux parties: un examen clinique de présélection et un test moléculaire. Cinquante-trois personnes ont été diagnostiquées comme ayant le syndrome du X fragile, soit 3,5% des participants ayant été testés, soit: 1531 personnes. Suite à ce programme, de Vries et ses collaborateurs (1997) considèrent qu'il y a moins de 50% des personnes diagnostiquées aux Pays-Bas à ce moment. Malgré le caractère systématique de ces deux programmes de dépistage et d'évaluation du SXf, ces chercheurs n'ont pas été en mesure d'identifier l'ensemble des personnes ayant ce syndrome dans chacun de ces territoires.

Au Québec, en 2001, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (Blancquaert et Caron; 2001) mandate deux chercheuses, Mme Ingeborg Blancquaert et Mme Lorraine Caron, pour réaliser une évaluation des modes de dépistage et de diagnostic du syndrome du X fragile disponible au Québec. Le premier constat de ces chercheuses est qu'aucune recherche n'a permis de déterminer le nombre de personnes porteuses de ce syndrome comme celles réalisées par Turner et ses collaborateurs (1986, 1992 et 1997) ou de Vries et ses collaborateurs (1997 et 1998). Dans le but de pouvoir estimer le nombre de personnes porteuses d'une mutation complète du SXf, elles ont appliqué les taux de prévalence reconnus (1 sur 4000 pour les hommes et 1 sur 8000 pour les femmes) en référant à la population du Québec en 2000 (Statistique Canada, 2000). Par la suite, elles ont comparé cette estimation au nombre de personnes atteintes du syndrome diagnostiquées dans les laboratoires d'analyse moléculaire. Sur la base de ce calcul, Blancquaert et Caron considèrent que le syndrome du X fragile avec mutation complète est sous-diagnostiqué au Québec (Blancquaert et Caron, 2001).

Pour tenter d'évaluer l'ampleur de ce sous-diagnostic dans les centres de réadaptation en déficience intellectuelle et en troubles envahissant du développement (CRDITED) du Québec, Bellavance et Morin (juin 2010) ont recensé les personnes avec le syndrome du X fragile (SXf) dans 10 de ces établissements. Selon Murray et ses collaborateurs (1997), le taux de prévalence attendu dans ce type d'établissement devrait être de 6 % de la population desservie. Or, en 2009, ces dix CRDITED ont desservi 6742 hommes. En référant au taux de prévalence de Murray et ses collaborateurs (1997), ces établissements auraient dû pouvoir identifier environ 407 hommes avec le SXf. Toutefois dans ces dix CRDITED, il n'y avait que 45 hommes avec le syndrome du X fragile ce qui représente seulement 0.6 % de cette population au lieu du 6 % selon le taux de prévalence attendu de Murray et ses collaborateurs.

Toutefois, au Québec, la situation des jeunes est différente. Actuellement, plusieurs d'entre eux bénéficient d'un suivi plus fréquent en médecine générale ou en pédiatrie. De plus, les lignes directrices de pratique en pédiatrie préconisent une approche clinique du diagnostic génétique pour les enfants présentant un retard de développement ou une déficience intellectuelle (Miclea et al., 2015; Moeschler et Shewell, 2014; Saul et Tarleton, 2012). Ces lignes directrices permettront de mieux identifier les causes étiologiques pour mieux intervenir.

Chez les adultes, il n'y a pas de démarche d'évaluation génétique systématique et l'accès aux services médicaux spécialisés est plus erratique. Considérant l'ensemble de la situation actuelle au Québec, la population masculine d'âge adulte a été priorisée. Toutefois préalablement, pour s'assurer d'avoir un nombre suffisant de participants, il a été réalisé un calcul de la taille d'effet avec un devis à mesures répétées. Elle fut estimée en référant à la moyenne et à l'écart-type de l'échelle de Maes et al. (1994) avec une puissance attendue de 0.80 et un seuil alpha de 0.05. Selon ces paramètres, la constitution de l'échantillon devait rassembler minimalement 7 participants ou plus avec le SXf.

Considérant la réalité du sous-diagnostic du SXf chez l'adulte au Québec, nous avons voulu nous assurer d'un nombre de participants suffisant pour valider la première version française d'une échelle de dépistage de ce syndrome auprès d'hommes présentant une DI. Dans ce contexte, nous n'avons pas ajouté à la demande de participation à la recherche de devoir consentir à passer un test génétique afin de pouvoir rassembler un nombre de participants suffisant tout n'exposant pas les personnes et les familles à un stress indues étant donné que nous ignorons si cette version française de l'échelle de Maes et al. (1994) obtiendrait des résultats psychométriques satisfaisants.

1.4 Échelles de dépistage du syndrome du X fragile

L'utilisation d'une échelle de dépistage permet de vérifier si une personne est à risque de présenter un syndrome génétique particulier avant même de faire une évaluation génétique. Généralement, une échelle de dépistage rassemble les caractéristiques physiques et les comportements associés au syndrome génétique à l'étude. En 1991, Hagerman et ses collaborateurs ont référé à la liste de dépistage de Rimland (1984) pour mettre au point la première échelle de dépistage du syndrome du X fragile, le *Fragile X Checklist*. Elle est composée des 13 indices physiques et comportementaux suivants : l'hypertension des doigts, de grandes oreilles proéminentes, de la macroorchidie, des plis palmaires profonds, des difficultés à maintenir le regard, de l'hyperactivité, des difficultés d'attention, des défenses tactiles, des battements des mains, des morsures aux mains, des persévérations verbales et la présence de la déficience intellectuelle (DI) chez un ou des membres de la famille.

La validation du *Fragile X Checklist*, (Hagerman et al., 1991), a été menée auprès de 107 garçons et hommes âgés entre 1 et 58 ans et présentant une déficience intellectuelle ou un trouble sévère d'apprentissage. Un test génétique a permis de sélectionner les personnes porteuses du SXf. La moyenne des résultats du groupe de personnes porteuses du SXf au *Fragile X Checklist* est significativement différente de celle du groupe contrôle (t test, $P < 0.0001$). Les auteurs ne rapportent pas de données concernant la sensibilité et la spécificité de l'instrument. Toutefois en se basant sur les données de ces chercheurs, cette échelle a permis de dépister 86,7 % des garçons et des hommes avec le SXf et d'identifier 84,8 % n'ayant pas ce syndrome. L'analyse de fréquence des items les plus significatifs chez le groupe de personnes porteuses de ce syndrome sont les suivants : les persévérations verbales, de grandes oreilles, de la macroorchidie, des défenses tactiles, des difficultés à maintenir le contact visuel et la présence d'un membre de la famille présentant une DI. Hagerman et ses collaborateurs (1991) observent que certains indices sont significativement plus présents dans le

groupe de participants avec le SXf mais ils n'attribuent pas à ces items un poids plus important correspondant à leur importance pour le dépistage de ce syndrome. Dans l'échantillon d'Hagerman et ses collaborateurs, il n'y a que deux participants d'âge adulte qui ont le diagnostic du SXf, ce qui limite la portée des résultats pour les adultes. Nous n'avons pas trouvé d'autres articles scientifiques traitant des qualités psychométriques de cet instrument.

Butler et ses collaborateurs (1991) ajoutent deux items à ceux du *Fragile X Checklist* (Hagerman et al., 1991), soit : les yeux bleus (participants d'origine caucasienne seulement) et les plis plantaires plus profonds. La validation de leur échelle, le *15-items checklist*, s'est faite auprès de 188 garçons et hommes âgés entre 3 et 85 ans et présentant une déficience intellectuelle. Ces 15 items ont permis de distinguer le groupe de garçons et des hommes avec le SXf du groupe n'ayant aucune cause génétique reconnue à leur déficience intellectuelle. Plusieurs indices se sont avérés significativement plus présents ($p < 0.01$) parmi les participants avec le SXf. Les auteurs ne rapportent pas de données concernant la sensibilité et la spécificité de l'instrument. Toutefois en se basant sur les données de ces chercheurs, cette échelle permet de dépister 81,1 % des garçons et des hommes avec le SXf et d'identifier 74,6 % n'ayant pas ce syndrome. Dans ce groupe, il y a plus de participants ayant de l'hyperactivité, des difficultés attentionnelles, des défenses tactiles, des battements de mains, des persévérations verbales, de l'hyperextension des doigts, de la macroorchidie, de grandes oreilles, des plis palmaires et un plus grand nombre d'entre eux ont un ou des membres de leur famille présentant une DI. Il n'y a pas d'information sur la fidélité interjuges et test-retest de cette échelle.

Laing et ses collaborateurs (1991) ont élaboré un autre type d'échelle regroupant plusieurs variables sous les cinq catégories suivantes : 1) antécédents familiaux de déficience intellectuelle, 2) personnalité (présence d'une de ces caractéristiques : timide, avoir de la difficulté à maintenir le regard, serviable, loquace ou fait de

l'écholalie), 3) grandes oreilles proéminentes, 4) longue mâchoire et front long et 5) caractéristiques physiques (présence de l'un de ces deux profils : grande stature, mince, épaules arrondies, hyperextension des jointures des doigts, calvitie ou obésité, stries cutanées, vergetures, peau douce et calvitie). Les évaluateurs doivent procéder à une mesure pour préciser la largeur des oreilles. À chacune des cinq catégories, l'évaluateur doit donner une cote entre 0 et 2 pour chacune des cinq variables l'attribution de la cote rencontre des paramètres différents. Au terme de l'évaluation, il faut compiler les résultats pour obtenir un total sur dix.

Cette échelle de dépistage a été validée auprès de 1 206 personnes présentant une déficience intellectuelle et fréquentant l'un des services spécialisés suivants : écoles spéciales, ateliers de travail protégé ou résidences adaptés. Selon ces chercheurs, cette échelle de dépistage permet d'identifier 94 % des garçons et des hommes avec ce syndrome (sensibilité) et elle obtient un taux de spécificité de 44 % permettant ainsi à ces personnes d'éviter une consultation inutile en génétique. Toutefois selon ces chercheurs, l'évaluation de chacune des cinq catégories comporte plusieurs biais, car ils constatent que les évaluateurs n'appliquent pas les mesures de la même façon et que les plus expérimentés obtiennent des résultats plus valides. Il faut donc utiliser cette échelle dans une démarche de dépistage et d'évaluation structurée pour assurer une plus grande validité clinique.

Au cours des années 1990, le développement des échelles de dépistage subséquentes s'est inspiré principalement de deux échelles : celui d'Hagerman et ses collaborateurs (1991) comportant des indices plus descriptifs et celui de Laing et ses collaborateurs (1991) plus complexe à compléter et à analyser.

Meas et ses collaborateurs (2000) proposent de valider une liste d'items pondérés afin d'augmenter la validité de l'échelle de dépistage et ils veulent l'appliquer auprès d'un groupe de garçons et d'hommes afin de voir si certains items discriminent mieux l'un

de ces deux groupes. Le *Fragiele-X screeningslijst* de Maes et ses collaborateurs (1994) comprend 28 indices accompagnés d'explications afin de faciliter l'évaluation. Cette échelle de dépistage du syndrome du X fragile est destinée aux garçons et aux hommes vivant en Belgique et aux Pays-Bas. Elle a été validée en néerlandais et il n'existe pas de traduction de cet instrument en français ou en anglais. Cette échelle de dépistage regroupe les sept caractéristiques physiques suivantes : visage long et étroit, front long, mâchoire proéminente, oreilles de grande taille et décollées, macro-orchidisme, hyperlaxité digitale et hyperlaxité articulaire. De plus, elle regroupe les 21 indices comportementaux suivants : l'hyperactivité, l'hyposensibilité sensorielle, l'impulsivité, la dispersion, la timidité, la serviabilité excessive, l'alternance entre le rapprochement et l'éloignement, craintif, généralement enjoué, l'hyposensibilité aux changements, se mord les mains, les stéréotypies des mains, le battement des bras, évite le regard, détourne le visage, évite le contact corporel, le débit de parole rapide, très loquace, la persévération verbale, répète ce que les autres disent et répète ce qu'il dit. L'indice sur les antécédents familiaux du SXf ne fait pas partie de la liste, mais il est inclus dans les renseignements complémentaires demandés à la fin de l'échelle. Chacun des 21 indices est pondéré selon son poids discriminatif et pour certains items, le coefficient de pondération est différent pour les garçons et les hommes.

La consistance interne du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) mesurée par l'alpha de Cronbach est de 0,84 pour l'ensemble des indices, de 0,74 pour les caractéristiques physiques et de 0.82 pour les items comportementaux. Il présente une validité prédictive pour les caractéristiques physiques de $r(1, 128) = 0,64, p < .005$, pour les items comportementaux de $r(1, 128) = 0,51, p < .005$ et pour l'ensemble des indices de $r(1, 128) = 0,62, p < .005$. Selon Maes et ses collaborateurs (2000), à un point de coupure de 9, cette échelle permet de dépister 100 % des hommes atteints du X fragile (sensibilité) tout en identifiant 22,6 % des hommes n'ayant pas ce syndrome (spécificité).

L'analyse de validité des items comportementaux chez les hommes indique que vingt indices donnent des différences significatives pour le groupe d'hommes avec le syndrome du X fragile. De plus, l'analyse de régression a permis de faire une pondération de chacun des items sur la base de son potentiel discriminatif par rapport à l'échantillon des garçons ou des hommes. Pour Maes et ses collaborateurs (1994), seule la somme de l'échelle doit être considérée comme valide pour identifier les hommes susceptibles d'avoir ce syndrome.

1.5 Phénotype du syndrome du X fragile

Les résultats des recherches des quarante dernières années indiquent que la présence d'un syndrome génétique influence le développement d'un ensemble de caractéristiques spécifiques que l'on désigne comme le phénotype. Ainsi, les personnes porteuses d'un même syndrome peuvent présenter certaines caractéristiques sur le plan physique, cognitif, sur leur santé physique et mentale et aussi sur le plan comportemental (Morin, 2013).

Pour le syndrome du X fragile, la présence des caractéristiques du phénotype dépend du degré de mutation génétique et du sexe de la personne. Plus spécifiquement, les hommes porteurs d'une mutation complète ont une déficience intellectuelle (DI) de moyenne à sévère (Phadke, 2005; Saul, 2012) tandis qu'environ seulement 25 % des femmes porteuses d'une mutation complète présentent une déficience intellectuelle (Boyle et Kaufmann, 2010; Hagerman et ses collaborateurs, 2009). Les personnes porteuses d'une prémutation du SXf, ont un fonctionnement intellectuel normal même si elles peuvent présenter des troubles cognitifs comme un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (Hagerman et Hagerman, 2013).

Sur le plan des comportements adaptatifs, Hartley et ses collaborateurs (2011) ont décrit les niveaux d'autonomie fonctionnelle de 328 adultes porteurs d'une mutation

complète. En général, les hommes s'avèrent moins autonomes que les femmes. Les résultats de cette recherche indiquent qu'environ seulement 10 % d'entre eux vivent seuls ou avec une conjointe. Sur le plan socioprofessionnel, environ 20 % ont un travail à temps plein. En comparaison, le tiers des femmes vivent seules ou en couple. Environ la moitié a un travail à temps plein. Pour comprendre ces différences de sexe, il faut considérer les manifestations du trouble génétique chez la femme et l'homme. Pour le syndrome du X fragile, le deuxième chromosome X chez les femmes porteuses permet au gène FMR1 de poursuivre la sécrétion de la protéine FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) et ainsi, de préserver une plus grande intégrité du système neurologique (Loesch et al., 2004). Cette particularité génétique permet de comprendre pourquoi les hommes avec ce syndrome présentent de plus grands déficits sur le plan intellectuel ou de l'autonomie fonctionnelle.

En 1971, William Nyhan, introduit le terme de phénotype comportemental en faisant l'hypothèse que les comportements d'automutilation observés chez les enfants avec le syndrome de Lesch-Nyhan font partie du phénotype général de cette génopathie. Il définit le phénotype comportemental comme « a number of behaviors are seen regularly in the syndrome » (Nyhan, 1976, p. 238).

En 1994, Flint et Yule proposent une nouvelle définition du phénotype comportemental où ils le considèrent comme un ensemble de caractéristiques motrices, cognitives, linguistiques et sociales pouvant être associées à un trouble génétique. Cette définition indique que le phénotype comportemental rassemble plusieurs comportements et ils se présentent chez les personnes porteuses d'un syndrome génétique particulier, mais ils se manifestent rarement pour d'autres syndromes génétiques.

En 1995, Dykens ajoute une nuance à cette dernière définition. Elle indique « (...) a phenotype may best be described as the heightened probability or likelihood that people with a given syndrome will exhibit certain behavioral and developmental sequelae

relative to those without the syndrome » (Dykens, 1995, p.523). Cette distinction permet de souligner que les comportements ne sont pas exclusifs à un syndrome particulier tout en affirmant la spécificité du profil comportemental ou un regroupement particulier de comportements spécifique à chacun des syndromes. Ces différentes définitions démontrent que la notion de phénotype comportemental implique de la variabilité intrasyndrome et intersyndrome. Ces réalités doivent être considérées lors de la planification des recherches dans ce domaine.

Récemment, Waite et ses collaborateurs (2014) ajoutent des nuances à ces définitions. Ils attribuent le phénotype comportemental aux comportements observables et l'endophénotype aux caractéristiques non observables comme les pensées, les émotions ou les motivations. Cette distinction de Waite et ses collaborateurs (2014) permet de mieux comprendre qu'un même comportement peut avoir des motivations différentes d'un individu à l'autre même s'ils ont le même syndrome.

Par exemple, la difficulté à maintenir le contact visuel des personnes porteuses du SXF selon le phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) est aussi une caractéristique du Trouble du spectre de l'autisme (TSA). Plusieurs recherches portent sur les liens entre l'autisme et le syndrome du X fragile (p. ex., Clifford et al., 2007; Lewis et al., 2006). Parmi ces recherches, certains chercheurs (Farzin, Rivera, et Hessel, 2009) considèrent que l'évitement du regard chez les personnes porteuses du SXf est une réaction servant à réguler l'anxiété sociale, car il serait possible de diminuer la fréquence de ce comportement, s'il y a une intervention adéquate permettant à la personne d'être exposée à des interactions sociales (Hall, Lightbody, Huffman, Lazzeroni, et Reiss, 2009). Toutefois, d'autres recherches (Hagerman, Hoem, et Hagerman, 2010; Harris et al., 2008) indiquent qu'environ 15 % à 33 % des personnes porteuses du syndrome du X fragile présente également un trouble du spectre de l'autisme.

Donc en référant au concept d'endophénotype, il serait possible de considérer que cette réaction soit attribuable à de l'anxiété sociale pour certaines personnes porteuses de ce syndrome et imputable à un symptôme autistique pour d'autres personnes porteuses du même syndrome génétique. Ces nuances indiquent l'importance de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les variables susceptibles d'expliquer l'apparition de certains comportements afin de mieux comprendre la variabilité intrasyndrome pour intervenir plus efficacement auprès de ces personnes.

Depuis plusieurs années, plusieurs chercheurs (Hagerman et Cornister, 1996; Dykens, Hodapp, Finucane, 2000; Visootsak et al., 2005; Saul et Tarleton, 2012) ont réalisé des revues de littérature sur les recherches précisant certaines caractéristiques du phénotype du SXf afin de pouvoir présenter une version du phénotype comportemental de ce syndrome. Une étude comparative sur ces différentes versions du phénotype comportemental du SXf permet de constater qu'il y a dix caractéristiques communes. Il s'agit de l'incapacité à maintenir le regard, la timidité, l'anxiété, le battement des mains, les morsures aux mains, les défenses tactiles, le déficit de l'attention, l'hyperactivité, les comportements associés à l'autisme et l'autisme. De plus, les deux caractéristiques suivantes sont présentes dans 50% ou plus de ces recherches: l'impulsivité et les troubles du langage expressif comme l'écholalie et la persévération.

En 2009, Hagerman et ses collaborateurs réalisent la même démarche et ils présentent une version du phénotype comportemental du syndrome du X fragile pour les garçons et les hommes en réunissant les 12 caractéristiques suivantes : l'incapacité à maintenir le regard, la timidité excessive, l'anxiété, les battements des mains, les morsures aux mains, l'agressivité, les défenses tactiles, le déficit d'attention, l'hyperactivité, l'impulsivité, l'hypersensibilité aux stimuli et les symptômes du trouble du spectre de l'autisme. Pour Tranfaglia (2011), cette version du phénotype comportemental doit être considérée comme la version classique du phénotype comportemental du syndrome du X fragile. Elle regroupe l'ensemble des caractéristiques du phénotype comportemental

des chercheurs cités dans l'étude comparative des phénotypes comportementaux de ce syndrome. Toutefois, Hagerman et ses collaborateurs (2009) ajoutent au phénotype comportemental les caractéristiques de l'agressivité, de l'hypermotilité aux stimuli et ils retirent les troubles du langage expressif: l'écholalie et les persévérations. Ces différences sont attribuables aux recherches de référence ce qui explique qu'elles peuvent varier d'un chercheur à l'autre.

Comme pour le rendement intellectuel et l'autonomie fonctionnelle, les recherches confirment que le phénotype comportemental change selon le sexe de la personne porteuse du syndrome donné (Harris, 2010). D'ailleurs, selon Hagerman et ses collaborateurs (2009), le phénotype comportemental du SXf chez les femmes comprend les six caractéristiques suivantes: la timidité, l'anxiété sociale, le trouble d'attention avec ou sans hyperactivité, des difficultés d'apprentissage en mathématique, sur le plan de la communication et de l'instabilité de l'humeur.

De plus, les recherches montrent que les phénotypes comportementaux des syndromes génétiques se modifient avec l'âge (Hodapp et Dykens, 2005; O'Brien et Bevan, 2011). Toutefois, généralement, les résultats des recherches chez l'enfant ou l'adolescent sont plus nombreux et elles servent donc de référence pour préciser le phénotype comportemental d'un syndrome (Dykens, 2013; Harris 2010). Pourtant plusieurs recherches indiquent qu'il y a des différences entre la présence de certaines caractéristiques du SXF au cours de l'enfance comparativement à l'âge adulte (Bregman, Leckman, et Ort, 1988; Borghgraef, Fryns, Dielkens, Pyck, et Van Den Berghe, 1987; Einfeld, Tonge, et Turner, 1999; Fryns, Kleczkowska, et Van Den Berghe, 1984; Gillberg, Persson, et Wahlström, 1986; Largo et Schinzel, 1985; Miller et al., 1999; Sabaratnam, Venkatesha Murthy, Wijeratne, Buckingham et Payne, 2003; Veenema, Veenema, et Geraedts, 1987). De plus, les études confirmant ces différences développementales portent sur une ou plusieurs caractéristiques du phénotype comportemental du SXf car à ce jour, il y a peu de recherches sur l'ensemble du

phénotype comportemental à l'âge adulte (Dykens, 2013), incluant le syndrome du X fragile.

1.6 Objectifs de recherche

Puisque la découverte du syndrome du X fragile est relativement récente, plusieurs hommes n'ont pas été diagnostiqués dans l'enfance et ainsi, on note un sous-diagnostic de ce syndrome au Québec. Aucune échelle de dépistage n'est actuellement disponible en français pour faire un premier repérage des personnes susceptibles de présenter ce syndrome. Ainsi, la première recherche de cette thèse porte sur la validation psychométrique d'une échelle de dépistage, le *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994). Cette échelle a été choisie parce qu'elle présente plusieurs avantages pour une utilisation dans un cadre communautaire: elle peut être utilisée sans avoir à prendre de mesure, elle regroupe des items accompagnés d'explications, il est facile d'analyser les résultats et elle peut être employée par des intervenants psychosociaux sans connaissance spécifique dans le domaine de la santé. De plus, le *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) présente de bons résultats psychométriques tant au niveau de la cohérence interne que de la validité.

Les questions de recherche de cette étude sont :

- Est-ce que la traduction française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) présente des coefficients de cohérence interne comparable à la version originale?
- Est-ce que la traduction française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) présente des mesures de fidélité (test-retest et inter-juges) acceptable?
- Est-ce que la traduction française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) présente une validité critériée comparable à la version originale?

- Est-ce que la traduction française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) présente des degrés de sensibilité et de spécificité comparables à la version originale?

La deuxième recherche porte sur la validation empirique des 12 caractéristiques du phénotype comportemental chez l'homme selon Hagerman et ses collaborateurs (2009). Tranfaglia (2011), en se référant à la revue de littérature portant sur l'évolution de l'évaluation et du traitement des troubles psychiatriques chez les personnes porteuses du SXf, présente le phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) comme le phénotype comportemental de référence pour ce syndrome. Toutefois, les recherches appuyant ce phénotype ont été réalisées surtout auprès de jeunes garçons et aucune recherche n'a validé empiriquement l'ensemble de ces caractéristiques chez les hommes avec ce syndrome. Comme il est de plus en plus reconnu que le phénotype comportemental des syndromes génétiques peut changer avec l'âge (Morin, 2013; O'Brien et Bevan, 2011), le phénotype comportemental du syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) pourrait donc être différent chez l'adulte. Compte tenu de la fréquence et de l'importance des déficits fonctionnels pour les hommes avec le syndrome du X fragile, la deuxième recherche permettra la validation empirique des 12 caractéristiques du phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès d'hommes avec le syndrome du X fragile et présentant une déficience intellectuelle.

Les questions de recherche de cette étude sont :

- Est-ce que le phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) regroupant 12 caractéristiques sera validé auprès d'un groupe d'hommes avec le syndrome du X fragile?

- Quelles caractéristiques du phénotype comportemental du SXf d'Hageman et ses collaborateurs (2009) seront validées auprès du groupe d'hommes avec ce syndrome?
- Est-ce que les symptômes associés au TSA seront significativement plus fréquents chez le groupe de participants avec le syndrome du X fragile sans le diagnostic de TSA même si les participants présentant un TSA sont exclus de l'étude?

1.7 Méthode

La méthode de chacune des deux recherches sera présentée dans les deux articles respectifs. Nous ne présentons ici que certaines considérations méthodologiques. Lors de la réalisation de recherches portant sur un syndrome génétique, Dykens (2013) propose de réaliser ce type d'étude auprès de plusieurs partenaires associatifs ou de plusieurs services spécialisés afin de recruter un nombre suffisant de participants. Les deux recherches se sont réalisées avec la collaboration de 10 des 20 centres de réadaptation en déficience intellectuelle et en troubles envahissant du développement (CRDITED) du Québec qui ont accepté de participer à notre recherche.

Lors de la réalisation de ces recherches, la sélection et la démarche de consentement des participants furent réalisées par un professionnel de chacun des CRDITED. Par la suite, ce professionnel jumelait chacun des participants avec le SXF à un homme ayant approximativement le même âge (plus ou moins 5 ans) et le même niveau de déficience intellectuelle selon le dossier clinique au CRDITED. Pour la sélection des groupes témoin de chacune des deux recherches, d'autres critères ont été spécifiés selon les besoins méthodologiques de chacune de ces recherches.

1.8 Analyses statistiques

Pour la validation psychométrique du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994), des analyses de cohérence interne et de fidélité ont été menées. De plus en référant aux points de coupure de l'échelle originale, des analyses de validité critériée, de sensibilité et de spécificité furent réalisées en se basant sur les résultats obtenus avec la traduction française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994).

Dans le cadre de la recherche sur la validation du phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009), les analyses des distributions de résultats pour chacune des 12 caractéristiques et pour le phénotype total obligent de dichotomiser plusieurs de ces distributions afin de pouvoir utiliser des statistiques non paramétriques.

Avant de traiter de la mesure du phénotype comportemental, le prochain chapitre présente les résultats de la validation de l'échelle de dépistage de Maes et ses collaborateurs (1994), le *Fragiele-X screeningslijst*. Par la suite, au chapitre 4, il sera question des résultats de la recherche portant sur le phénotype comportemental chez des hommes avec ce syndrome.

CHAPITRE 2

ARTICLE 1

FRENCH TRANSLATION AND VALIDATION OF A FRAGILE X SYNDROME
SCREENING CHECKLIST

Jacques Bellavance, MA and Diane Morin, PhD

Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Canada

Article soumis pour publication dans

Journal of intellectual and developmental disabilities

Abstract

Fragile X syndrome (FXS) is the most frequent cause of inherited intellectual disability among men. This syndrome is under-diagnosed in adults (Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, AETMIS, 2001). This study sought to develop and validate a French translation of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994). The validation sample for the translated checklist consisted of 22 pairs of adult men matched in terms age between 18 and 52 years and level of intellectual disability. The French translation achieved coefficients of 0.92 for internal consistency, 0.90 for test-retest reliability and 0.65 for inter-rater reliability. These psychometric properties are commensurate with those of the original checklist. The French version obtained in the present study is thus a valid instrument for FXS screening among men with intellectual disabilities.

Keywords: Intellectual disability, fragile X syndrome, screening, checklist

2.1 Introduction

Fragile X syndrome (FXS) is the most frequent cause of inherited intellectual disability among men, with a prevalence of 1:4000 (Alanay et al., 2007; Cornish, Turk et Hagerman, 2008; Cornish et al., 2008). It stems from a mutation of the fragile X mental retardation 1 (FMR1) gene on the X chromosome. A full mutation of the gene entails over 200 repeats of the CGG trinucleotide sequence, which results in decreased production of the fragile X mental retardation protein. This protein contributes to neuronal maturation (Koukoui et Chaudhuri, 2007). Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome is another X chromosome-related disorder. It stems from a premutation of the FMR1 gene. The number of CGG trinucleotide repeats ranges between 55 and 200 in premutations. Most male carriers of the premutation will exhibit normal intellectual function but may present cognitive impairments (e.g. executive dysfunction) and behavioural problems (e.g. social anxiety, anxiety disorders or obsessive-compulsive disorders; Hagerman et al., 2009; Saul et Tarleton, 2012).

Carriers of a full mutation of the FMR1 gene frequently display the following physical features in adulthood: a long face, a tall forehead, large ears, a prominent lower jaw and macro-orchidism (Garber, Visootsak, et Warren, 2008; Koukoui et Chaudhuri, 2007; Saul et Tarleton, 2012). Although associated with FXS, these traits are not always present and are thus insufficient as screening criteria (Desportes, 2012; Garber et al., 2008).

Adult male carriers of the full mutation typically display mild to severe intellectual disabilities (Hagerman et al., 2009; Koukoui et Chaudhuri, 2007). According to a study by Bailey and colleagues (2009), over 60% of these men are able to perform day-to-day adaptive behaviours, such as eating, getting dressed, using the bathroom and

grooming on their own. They are able to understand simple instructions (92%) and can communicate in complete sentences (65%).

Men with FXS may display one or more behavioural symptoms associated with the autism spectrum, namely repetitive hand and arm gestures, gaze aversion and perseverative speech (Hagerman et Harris, 2008). Approximately 30% of individuals with FXS meet the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* criteria for an autistic disorder (Hagerman et al., 2009). Symptoms commonly associated with attention deficit disorder (with or without hyperactivity), as well as aggressive behaviour or social anxiety, may also be present (Cornish et al., 2008; Garber et al., 2008). This behavioural phenotype varies widely across individual carriers (Cornish et al., 2008).

Hagerman and colleagues (2009) have stated that identifying carriers of the mutation for FXS would support syndrome-specific assessments, medical treatment and behavioural interventions. However, FXS remains under-diagnosed in the Canadian province of Québec (Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, AETMIS 2001). Screening individuals who are likely to benefit from genetic testing is a first step to providing them with services that better target their specific needs.

Several FXS screening scales have been standardised among people with intellectual disabilities over the last 20 years (Arvio, Peippo, et Simola, 1997; Butler, Mangrum, Gupta, et Singh, 1991; Hagerman, Amiri, et Cronister, 1991; Laing, Partington, Robinson, et Turner, 1991; Nolin et al., 1991). These were based on lists of physical and behavioural phenotypic features and on family history information, specifically regarding the presence of intellectual disabilities among relatives. The screening checklists developed by Hagerman and colleagues (1991) and by Butler and colleagues (1991) served as the foundation for the development of later instruments. The checklist

developed by Hagerman and colleagues (1991) included 13 features: (a) large or prominent ears, (b) large testicles, (c) a simian crease or Sydney line, (d) hyperextensible finger joints, (e) tactile defensiveness, (f) perseverative speech, (g) hyperactivity, (h) short attention span, (i) hand flapping, (j) hand biting, (k) poor eye contact, (l) mental retardation, and (m) a family history of mental retardation. Butler and colleagues' (1991) checklist included two additional features, namely a plantar crease and having pale blue eyes, specifically among White men. Hagerman and colleagues' (1991) validation sample consisted mainly of young boys, among whom the checklist enabled the accurate identification of 87% boys with FXS. Butler and colleagues (1991) validated their checklist among adult males. The checklist enabled the identification of 47% of men with FXS. The results of these validation studies indicate that some features are more strongly linked to the presence of FXS. However, both groups (Butler et al., 1991; Hagerman et al., 1991) state that overall checklist scores are better predictors for FXS screening purposes.

Based on these studies, Maes and colleagues (1994) developed the *Fragiele-X screeningslijst*, a Dutch-language screening checklist for boys and men without any known genetic diagnoses. It includes 28 features, of which 7 are physical and 21 are behavioural (for details, refer to Table 2.4). An explanation is provided alongside each feature in order to facilitate its observation. A linear regression analysis identified the phenotypic features that were most strongly associated with FXS. The rankings thus obtained were used to allocate weights ranging between 1 and 7 to individual checklist items. The *Fragiele-X screeningslijst* achieved 100% sensitivity and 22.6% specificity (Maes et al., 1994) when a weighted score of 9 was used as a cut-off point for the identification of FXS.

Although FXS is the leading hereditary cause of intellectual disability, a comparison with the theoretical prevalence of the syndrome indicates that it is currently under-diagnosed in Québec (AETMIS, 2001). This under-diagnosis may be due to the fact

that FXS screening techniques were only recently developed (Koukoui et Chaudhuri, 2007) and no French language checklist currently exists. Many adults have therefore not undergone genetic testing. The extent of the genetic mutation, as well as a person's age and level of intellectual disability, may influence the manifestation of physical and behavioural phenotypic features, compounding the difficulty of detecting this syndrome (Maes, Fryns, Ghesquière, et Borghgraef, 2000).

In 2008, Garber and colleagues recommended using the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) to screen boys or men without any known genetic diagnoses who display developmental delays or intellectual disabilities. The present study sought to translate and validate a French version of this checklist to screen men with intellectual disabilities who were receiving services from public developmental agencies in Québec. It also sought to compare the French version's psychometric properties to those of the original checklist by Maes and colleagues (1994).

2.2 Method

2.2.1 Participants

The validation sample consisted of 44 men with intellectual disabilities. They were receiving services from 10 of the 20 developmental agencies in Québec that specialise in assisting people with intellectual disabilities and autism spectrum disorders (ASDs). These agencies provide residential and professional social services as well as individual, family and community support. The FXS group consisted of 22 adult males. In order to be included in the study, these participants had to be aged 18 years and over and present an intellectual disability and FXS, according to their clinical records. The comparison group consisted of 22 adults matched to individuals in the FXS group in terms of age and level of intellectual disability. To be included in the comparison group,

these men had to be aged 18 years and over, present an intellectual disability and have no known genetic syndrome, according to their clinical records.

Within the FXS group, 4.5% of men had been previously diagnosed by a geneticist; 18.2%, by a neurologist; 4.5%, by a psychiatrist and 27.2%, by another health care professional. The clinical records of the remaining 45.4% did not mention the source of the FXS diagnosis. The intellectual disability diagnoses of 77.3% of the sample originated from a psychologist or a psychiatrist. For the other participants, in order to receive services, a prior diagnosis of intellectual disability must be confirmed. However, there is no information regarding the professional who provided the diagnosis.

Both groups' main demographic and clinical characteristics are displayed in Table 2.1. The two groups did not differ in terms of these variables, with the exception of the presence of intellectual disability in a relative. A larger proportion of participants in the FXS group than in the comparison group had a relative with an intellectual disability.

2.22 Respondents

Respondents were professionals employed by the developmental agencies providing services to the participants. They were required to have known the participant for at least 6 months. If deemed appropriate, they could complete the FXS screening checklist with the help of a caregiver (i.e. a relative or a care provider) of the participant. Table 2.2 presents the characteristics of respondents for both groups.

Table 2.1

Participants' demographic and clinical characteristics

	Fragile X syndrome group (<i>n</i> = 22)	Comparison group (<i>n</i> = 22)	<i>p</i>
Age			
Mean	29	30	0.55
SD	9	10	
Range	20–49	18–52	
Level of intellectual disability			
Mild	5%	5%	1.00
Moderate	91%	91%	
Severe	0%	0%	
Profound	5%	5%	
Adaptive functioning (Quebec Adaptive Behaviour Scale)			
Mild	18%	27%	1.00
Moderate	23%	14%	
Severe	55%	41%	
Profound	5%	18%	
Number of maladaptive behaviours (Quebec Adaptive Behaviour Scale)			
Mean	15	18	0.43
SD	22	20	
Residential environment			
Community setting	91%	86%	1.00
Hospital setting	9%	14%	
Mean number of months in current residential environment	204	167	0.44
Presence of a mental health disorder	1	5	0.13
Presence of a developmental delay or an intellectual disability in a relative	77%	9%	0.01
Missing data	0%	36%	

Table 2.2

Respondents' characteristics (N = 44)

	Fragile X syndrome group (n = 22)	Comparison group (n = 22)	P
Relationship to participant			
Professional	82%	83%	1.0
Caregiver (relative or paid care provider)	18%	17%	
Sex			
Female	77%	59%	0.29
Male	23%	41%	
Duration of acquaintance with participant, in months			
Mean	52	39	0.45
SD	104	32	
Range	6–492	6–138	
Experience, in months			
Mean	196	256	0.09
SD	149	129	
Range	15–492	60–420	
Education			
High School or CEGEP ^a	41%	68%	0.24
University	59%	32%	

^a In Québec, CEGEPs are educational institutions offering two-year general education programs in preparation for university-level education alongside three-year vocational education programs in preparation for specific careers.

2.23 Measures

Fragiele-X screeningslijst. Maes and colleagues' (1994) *Fragiele-X screeningslijst* is a screening instrument for FXS. The checklist must be completed by a professional

from health care, psychology or education professional. Respondents assess the presence or absence of 28 features, of which 7 are physical and 21 are behavioural. The final section of the checklist collects supplemental information regarding the person's height, weight, cranial circumference, and the presence of intellectual disability among relatives. Administration of the checklist takes approximately 30 minutes.

The original version of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) was validated among 53 male FXS carriers and 53 men whose intellectual disability was not attributable to a genetic or chromosomal anomaly. All participants were assessed by a geneticist to confirm their FXS status. Each participant from the comparison group was matched a priori to a FXS carrier based on the following criteria: age, level of cognitive functioning, and adaptive social functioning. Men with a visual or auditory impairment, as well as women, were excluded from the study. Eighty percent of the sample had a severe to profound intellectual disabilities; 20% had a moderate intellectual disabilities. None of the participants had a mild intellectual disabilities.

A linear regression analysis was used to assign weights to each of the 28 items according to their respective discrimination values. The original version of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) achieved an internal consistency of Cronbach's $\alpha = 0.84$, with $\alpha = 0.74$ for physical features and $\alpha = 0.82$ for behavioural features. When using a score of 9 as a cut-off point, sensitivity and specificity analyses conducted on weighted scores indicated that the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) detected 100% of men with FXS (sensitivity) and accurately classified 22.6% of men without the syndrome as not having FXS (specificity).

Québec Adaptive Behaviour Scale. The French version of the Québec Adaptive Behaviour Scale (Maurice, Morin, Tassé, Garcin, et Vaillant, 1997) collects information on the adaptive behaviours and behavioural problems displayed by an individual. It may be used to assess persons with intellectual disabilities aged 3 years

and over. The scale consists of 324 items divided into two sections: adaptive and maladaptive behaviours. This instrument is intended for use by education, rehabilitation or health care professionals who have known the participant for a period of over 6 months. Adaptive behaviours are rated in terms of frequency and the level of support needed by the person in order to display the expected behaviour autonomously. Respondents rate maladaptive behaviours in terms of the intensity of intervention needed to modify these behaviours. The administration of this scale lasts approximately 30 minutes.

Internal consistency analyses conducted on the entire list of adaptive behaviours yielded coefficients ranging between $\alpha = 0.95$ and 0.98 . The scale's global test-retest reliability coefficient was $r = 0.92$. Inter-rater reliability for overall scores attained $r = 0.83$ (Maurice et al., 1997).

Supplemental information forms. The first supplemental information form collected demographic and clinical information on the participant. The second form was used to collect information about respondents' training and experience. These forms were created for this research project.

2.24 Procedure

This study was approved by Comité d'éthique de l'Université du Québec à Montréal the Joint Research Ethics Committee for the Rehabilitation Centres for Intellectual Disability and Pervasive Developmental Disorders. Each participant or their representative had provided their written consent.

French translation of the *Fragiele-X screeningslijst*. The *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) was developed in Dutch by a group of researchers at the Centre de génétique humaine in Belgium. The translation by committee method recommended

by Tassé and Craig (1999) could not be adopted in the present study because of the difficulty of locating a sufficient number of professionals fluent in Dutch. However, Hambleton (2005) suggested that a valid translation may be obtained by entrusting the task to independent translators who are familiar with the traits measured by the test and who possess an adequate understanding of the cultural context of the translation language.

A psychology researcher who spoke Dutch in his clinical practice with persons with intellectual disability prepared the first French translation of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994). The second translation was prepared by a professional translator living in Québec. The authors compared the two versions to ascertain whether the two translators agreed on each checklist item. When a discrepancy was noted between the two versions, the research team selected the French expression that was most commonly used in Québec. The manual accompanying the checklist was only translated by the professional translator. The research team did not modify the contents of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) pertaining to administration conditions (i.e. instructions, rating format and supplemental information).

Recruitment and selection. Ten of the 20 developmental agencies in the province of Québec agreed to participate in the present study. A professional from each of these institutions was asked to identify men aged 18 and over who presented diagnoses for both intellectual disability and FXS. He or she then paired each participant with a member of the comparison group on the basis of age (plus or minus 5 years) and level of intellectual disability according to available clinical records. Respondents, as well as participants or their legal representatives, provided written consent to participate in the study.

2.25 Statistical Analyses

An a priori matched-pairs design was deemed necessary because of the difficulty of recruiting participants with FXS in Québec, where the syndrome appears to be under-diagnosed (AETMIS, 2001). According to this research method, the effect size calculations were estimated based on the mean and the standard deviation of the Meas et al. (1994) scale, with an expected statistical power of 0.80 and an alpha value of 0.05. Depending on these parameters, the sample should be composed of 7 or more participant carriers of FXS.

In keeping with the criteria used by Maes and colleagues (1994), participants' age (plus or minus 5 years) and level of intellectual disability were used to form pairs. Reliability and validity analyses were used to validate the French translation of the checklist (Hambleton, 2005; Maes et al., 1994). Sensitivity and specificity rates were obtained from the distribution of scores obtained on the French translation. These results were compared to those obtained by Maes and colleagues (1994) in their validation of the original, Dutch-language version of the *Fragiele-X screeningslijst*.

2.3 Results

2.31 French translation of the *Fragiele-X screeningslijst*

The French version of the FXS screening checklist was developed by systematically comparing two translations for each feature and its accompanying explanations. The two translators provided translations with similar or equivalent meanings for every item.

2.32 Sample size considerations

Respondents' ratings of the 28 features of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) were analysed. However, there were missing data for features 5 and 9, thereby reducing the number of cases available for reliability and validity analyses. The number of pairs in the final sample ($N = 18$) was not sufficient to validate the weights used for the *Fragiele-X screeningslijst*'s 28 features. Thus, the Dutch and French versions of the scale could not be compared on the basis of weighted scores. The total number of items for which a positive response (i.e. the feature was said to be present) was used instead. Weighted scores were used only for the analysis of variance (ANOVA) on the effects of genetic diagnoses.

2.33 Reliability

2.331 Internal consistency.

Cronbach's α coefficients were computed on the total number of features rated as present on the physical and behavioural sections of the checklist, and on the entire checklist. These computations were conducted on a sample consisting of 40 participants. Internal consistency coefficients ranged between $\alpha = 0.85$ for physical features and $\alpha = 0.92$ for the entire checklist. The internal consistency coefficients of both versions of the screening checklist are shown in Table 2.3

Table 2.3

Internal consistency (Cronbach's α) of the Dutch and French versions of the fragile X syndrome screening checklist

Number of features present	<i>Fragiele-X screeningslijst</i>	French translation
Physical features	0.74	0.85
Behavioural features	0.82	0.90
All features	0.84	0.92

2.332 Test-retest reliability

Seventeen respondents from each group completed the screening checklist on two separate occasions. They assessed the same participant twice at an average interval of 3.94 months. Test-retest reliability coefficients ranged between $r = 0.95$ for physical features and $r = 0.88$ for behavioural features. These coefficients, and specifically the $r = 0.90$ obtained for the entire checklist.

2.333 Inter-rater reliability.

Fourteen participants from each group were assessed by two respondents. These respondents had known the participant for an average of 5 years and 2 months ($SD = 6$ years and 8 months; range = 6 months–29 years and 4 months). Inter-rater reliability coefficients ranged from good, $r = 0.61$, for behavioural features to excellent, $r = 0.76$, for physical features. The full FXS screening checklist achieved an inter-rater reliability coefficient of $r = 0.65$.

2.34 Validity

Table 2.4 displays the frequency with which each feature included in the French version of the FXS screening checklist was rated as present as a function of group.

Among the 28 features listed in the checklist, 25 (89%) were more frequent among men with FXS than in men without a known genetic condition. This difference was significant for half (i.e. 18) of the items, $p < 0.05$. Table 2.5 presents the descriptive statistics and ANOVAs comparing the presence of physical and behavioural features within each group.

The two groups differed significantly in terms of physical and behavioural features, and in terms of all features. The results of the ANOVAs indicate that the French version of the scale discriminated between men with and without FXS.

2.341 Criterion-related validity. To assess criterion-related validity, the outcomes of the ANOVA were compared to the genetic diagnoses entered in each participant's file. This diagnosis serves as an external criterion in this confirmatory analysis. These results are displayed in Table 2.5.

Table 2.4

Frequency of each feature for the French version of the fragile X syndrome screening checklist

Features	Fragile X syndrome group (n = 18)	Comparison group (n = 18)	P
1. Narrow and elongated face	66%	11%	0.002*
2. High forehead	61%	16 %	0.008*
3. Prominent lower jaw	67%	6%	.001**
4. Large, protruding ears	56%	11%	0.021*
5. Macro-orchidism	72%	0%	0.000**
6. Hyperextensible finger joints	6%	0%	1.00
7. Hyperextensible joints (other)	22%	6%	0.250
8. Hyperactivity	78%	44%	0.687
9. Sensory oversensitivity	78%	78%	1.00
10. Impulsivity	39%	50%	0.687
11. Being chaotic, dispersion	56%	44%	0.727
12. Shyness	78%	22%	0.006*
13. Being too helpful	72%	22%	0.012*
14. Approach-avoidance conflict	50%	22%	0.063
15. Fearfulness	67%	44%	0.344
16. Gaiety, cheerfulness	100%	78%	0.125
17. Hypersensitivity to changes	61%	61%	1.00
18. Hand biting	50%	17%	0.109
19. Stereotypic hand movements	78%	39%	0.092
20. Flapping hands and arms	50%	6%	0.021*
21. Avoiding eye contact	89%	44%	0.008*
22. Turning away the face	61%	22%	0.039*
23. Tactile defensiveness	78%	11%	0.002*
24. Rapid speech rate	61%	22%	0.016*
25. Being talkative	61%	50%	0.687
26. Perseverations	67%	39%	0.125
27. Echolalia	83%	39%	0.008*
28. Imitation of own language	78%	33%	0.021*

* $p < 0.05$. ** $p < 0.001$

Table 2.5

Analysis of variance for each dimension of the French version of the fragile X syndrome screening checklist (N = 18 pairs)

Number of features observed	Fragile X syndrome group			Comparison group			ANOVA	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	Range	<i>M</i>	<i>SD</i>	Range	<i>F</i> (1, 17)	<i>p</i>
Physical features	3.50	2.15	0–7	0.50	0.86	0–3	45.90	< 0.001
Behavioural features	14.00	5.34	3–21	7.78	4.82	1–16	35.35	< 0.001
All features	17.50	6.78	3–26	8.28	4.86	1–16	50.33	< 0.001

Our results are consistent with those obtained by Maes and colleagues (1994). In order to facilitate comparisons between the Dutch and French versions of the checklist, percentages of explained variance were computed on unweighted scores (the total number of features rated as present). The proportion of variance in genetic diagnoses that can be attributed to scores on each checklist are presented in Table 2.6.

Table 2.6

Proportion of the variance of fragile X syndrome diagnoses explained by scores on the Fragiele-X screeningslijst and on its French translation

Number of features observed	<i>Fragiele-X screeningslijst</i> η^2 (Eta-squared)	French version η^2 (Eta-squared)
Physical features	41%	73%
Behavioural features	20%	68%
All features	38%	75%

The number of pairs ($N = 18$) included in the final sample did not provide sufficient statistical power to conduct regression analyses. Thus, the item weights that were originally obtained for the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) were used to assess the effects of the diagnosis (presence or absence of FXS) in the ANOVA displayed in Table 2.7.

Table 2.7

Analysis of variance on weighted scores for each dimension of the French version of the fragile X syndrome screening checklist

Weighted score	Fragile X syndrome group		Comparison group		F	p
	M	SD	M	SD		
Physical features	9.83	5.36	0.78	1.48	$F(1,17) = 55.40$	< 0.001
Behavioural features	20.39	8.37	11.11	6.74	$F(1, 17) = 31.00$	< 0.001
Overall checklist score	30.22	12.08	11.89	6.84	$F(1, 17) = 61.88$	< 0.001

Men with FXS obtained significantly higher weighted scores than did participants in the comparison group. Thus, weighted scores on the French version of the FXS screening checklist discriminated between carriers of the syndrome and men without this condition. This suggests that using the weights obtained for the original *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) did not significantly affect results (i.e. related to what was observed on the basis of unweighted responses). This observation is clinically significant because such weighted scores were meant to act as reference values to screen men who may have FXS.

2.36 Sensitivity and specificity

The primary purpose of a genetic syndrome screening checklist is to identify as many carriers of this genetic mutation (sensitivity) while referring as few non-carriers as possible for unnecessary genetic testing specificity; (Jenicek et Cl  roux, 1987). Sensitivity and specificity analyses were carried out on three cut-off values based on the distribution of weighted scores of the original *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994). These norms were adopted because the original Dutch validation study was conducted on a larger sample in which group membership had been confirmed through genetic testing. Table 2.8 presents the sensitivity and specificity of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) and the French version of this checklist when using three cut-off scores (9, 23, and 31) established for the original version and a cut off point of 15 for the French version.

These specificity and sensitivity analyses confirm that the French version of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) achieved statistical properties similar to the to the original version. A score of 9 or above provides a satisfactory cut-off point with which a maximal proportion of FXS carriers can be identified while minimizing the referral of non-carriers to genetic screening. Using this cut-off score, the French version of the screening checklist correctly detected 94.4% of FXS carriers and also identified 38.9% of the comparison group as being non-carriers. This cut-off point would result in 5.6% false negatives (FXS carriers classified as not having a genetic syndrome) and 61.1% false positives (comparison group participants, presumed to be non-carriers, referred for genetic screening). According a cut off point of 15 for the French version maximizes specificity at 77.2%, which reduces the number of false positives to 27.8%.

Table 2.8

Sensitivity and specificity of the Fragiele-X screeningslijst by Maes and colleagues (1994) and its French translation.

Weighted score	Maes et al. (1994) 9	French version 9	French version 15	Maes et al. (1994) 23	French version 23	Maes et al. (1994) 31	French version 31
Confirmed fragile X syndrome (sensitivity)	100%	94.4%	94.4%	79.2%	72.2%	52.8%	50.0%
Confirmed absence of fragile X syndrome (specificity)	22.6%	38.9%	72.2%	90.6%	100%	100%	100%

2.4 Discussion

Screening for FXS among adult males with intellectual disabilities who do not have a known genetic diagnosis is clinically useful (Christofolini et al., 2009; Maes et al., 2000). Checklists are cost-effective alternatives to the implementation of systematic genetic screening (Christofolini et al., 2009). To this end, a screening checklist ought to include features that could be observed by care providers in community settings and possess adequate psychometric qualities. The French version of the FXS screening checklist originally developed by Maes and colleagues (1994) meets these criteria and achieved psychometric qualities comparable to those of the original version.

An analysis on the relative frequencies of the 28 features derived from the the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) indicated that 14 of these were observed significantly more often in the FXS group than in the comparison group. Specifically,

the five physical features most frequently observed among adult male carriers of the mutation were (a) a narrow and elongated face; (b) a high forehead; (c) a prominent lower jaw; (d) large, protruding ears and (e) macro-orchidism. Significant between-group differences were also observed for these traits during the validation of the original version of the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994). Hagerman and colleagues (1991), as well as Butler and colleagues (1991), made similar observations for two of these features, namely large or protruding ears and macro-orchidism. Christofolini and colleagues (2009) noted that an elongated and narrow face was also observed more frequently among men with FXS than among men without the syndrome.

Nine behavioural features were observed significantly more frequently in the FXS group than in the comparison group. These were (a) shyness, (b) being too helpful, (c) flapping the arms and hands, (d) avoiding eye contact, (e) turning away the face, (f) tactile defensiveness, (g) rapid speech rate, (h) echolalia, and (i) imitating one's own speech. Maes and colleagues (1994) obtained similar results, with the exception of the three following features: rapid speech rate, loquaciousness and imitating one's own speech. Three other research groups (Butler et al., 1991; Christofolini et al., 2009; Hagerman et al., 1991) found that more men with FXS than men without this condition were said to be tactilely defensive. Flapping of the hands and arms were also observed frequently in this population (Butler et al., 1991; Christofolini et al., 2009).

The presence of intellectual disability in a relative and macro-orchidism were found to be strongly linked to FXS in earlier studies (e.g., Butler et al., 1991; Hagerman et al., 1991). In the present study, 77.3% of men with FXS had one or more relatives with intellectual disabilities. This is an important criterion in several screening checklists (Butler et al., 1991; Christofolini et al., 2009; Hagerman et al., 1991; Nolin et al., 1991). Macro-orchidism was the only feature for which four respondents stated that had not ascertained the presence of this feature or that they could not provide a valid assessment

in this regard. The validity of this screening instrument would be improved if respondents had access to someone who could provide an answer to this question.

As with the original instrument (Maes et al., 1994), the overall results (physical features, behavioural features and total scores) obtained on the French translation indicated that the frequencies of the various features differed significantly between groups. Furthermore, the results of the ANOVAs discriminated between men with and without FXS.

Internal consistency analyses conducted on all three dimensions (physical features, behavioural features and total score) yielded excellent coefficients that were comparable to those achieved by the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994). According to Nunnally (1978), these coefficients are excellent. These values also exceed those originally obtained by Maes et al. (1994). We can therefore state that the checklist items are homogeneous, suggesting that the instrument measures a consistent trait. Reliability coefficients ranged from good to excellent for the French version of the checklist. Specifically, the test-retest coefficient of $r = 0.90$ obtained for the entire checklist, are excellent according to Cicchetti's (1994) guidelines and inter-rater reliability coefficient of $r = 0.65$, which would be considered good according to Cicchetti (1994). An inter-rater reliability coefficient of $r = 0.61$ for behavioural features would be considered good. Indeed, the two sets of raters differed in their duration of acquaintance with the participant, $t(13) = -2.48$, $p < 0.027$. The first set of respondents had known the participant for 28 months on average, compared to 95 months for the second set of respondents. This difference may have resulted in lower inter-rater reliability coefficients.

Sensitivity and specificity analyses conducted on the French version of the checklist indicate that a cut-off score of 9 should be used for screening purposes. Using this threshold, 94.4% of men with FXS were identified accurately. The only member of this

group who was not detected had a score of 4. The respondent did not observe any physical features of FXS in this person, and only observed three behavioural features. This participant was also the only person in the sample to have a mild intellectual disability. This last feature is noteworthy, as none of the participants included in Maes and colleagues' (1994) validation sample for the *Fragiele-X screeningslijst* presented a mild intellectual disability. This characteristic, for which few data are presently available, must be taken into account when using the French checklist for clinical screening purposes. If 9 had been used as a cut-off score, the checklist would have enabled 38.9% of participants who did not carry the mutation for FXS to avoid unnecessary genetic testing. This level of specificity is acceptable given the high sensitivity achieved with the same threshold. It is also comparable to what Maes and colleagues (1994) obtained previously. Furthermore, the French version improves the percentage of specificity across the Maes et al. (1994) scale with a cut off point of 15. All of these results indicate that it would be appropriate to continue with the validation sample of men who were evaluated in genetics.

2.5 Limitations

One limitation of the present study is that the source of the genetic diagnosis in participants' records remained unknown for 45.4% of our sample. None of the men in the comparison group had been assessed by a geneticist. Because of these sampling limitations, it is impossible to assert that the comparison group did not contain any carriers of the full FXS mutation. Some of these men may have been carriers who had yet to be diagnosed as such. In Maes and colleagues' (1994) validation study, participants in the comparison group had been assessed by a geneticist in order to confirm their non-carrier status. This French version of Maes and colleagues' (1994) checklist was translated and validated without resorting to formal genetic testing. This decision was motivated by a wish to spare participants and their families the stress and

inconvenience of such procedures. Additionally, it should be noted that very few individuals have been diagnosed with FXS in Québec. It is likely that the inclusion of genetic testing in this research protocol would have reduced participation rates substantially in this already restricted pool of potential participants. This ethical and methodological decision was also motivated by the goal of creating a French version consistent with the original checklist and for which the *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) norms could therefore be used. A subsequent study could then establish Québec norms for this instrument with a larger sample, using genetic testing to confirm group membership.

Second, the French version of the screening checklist was validated for use with men with moderate intellectual disabilities. There is insufficient information on its validity for other levels of cognitive impairment. Finally, the sample size of the present study precluded a regression analysis to validate the weighting coefficients obtained with the Dutch version of the checklist. However, our analyses indicate that using these weights did not influence criterion-related validity. This limitation stems from the challenge of recruiting individuals who had already received a FXS diagnosis to participate in the study, this condition being presently under-diagnosed in Québec.

There are numerous clinical benefits to identifying individuals with this syndrome in order to provide them with services that best suit their needs. Thus, the use of this French version of the checklist in clinical settings would enable rehabilitation professionals to carry out a valid clinical screening process, an improvement upon the current situation in Québec.

CHAPITRE 3

ARTICLE 2

VALIDATION DU PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL DU SYNDROME DU X
FRAGILE SELON HAGERMAN CHEZ DES HOMMES PRÉSENTANT UNE
DÉFICIENCE INTELLECTUELLE ET RECEVANT DES SERVICES DE
CENTRES DE RÉADAPTATION.

AUTEURS

Jacques Bellavance, M.A, Diane Morin, Ph.D.

Université du Québec à Montréal, Canada

Résumé

Le Syndrome du X fragile (SXf) représente la cause héréditaire la plus fréquente de déficience intellectuelle. Il y a peu de recherches confirmant le phénotype comportemental du Syndrome du X fragile chez l'adulte (Schneider, Ligsay et Hagerman, 2013). Cette étude veut valider empiriquement le phénotype comportemental selon Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès d'hommes avec le Syndrome du X fragile et présentant une déficience intellectuelle. Dix-huit hommes avec ce syndrome ont été jumelés à priori selon l'âge et le niveau de déficience intellectuelle à des hommes avec la trisomie 21. Cinq des 12 caractéristiques du phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) sont significativement plus présentes chez les hommes avec le Syndrome du X fragile comparativement au groupe témoin regroupant des hommes avec la Trisomie 21. Cette recherche permet de confirmer partiellement le phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) chez des hommes présentant une déficience intellectuelle moyenne. L'identification de caractéristiques du phénotype comportemental chez les hommes avec le SXf peut avoir une portée clinique, car elle permet aux dispensateurs de services spécialisés de préciser une offre de service plus conforme aux besoins de ce groupe de personnes.

Mots clés : Déficience intellectuelle, syndrome de l'X fragile, phénotype comportemental, homme

3.1 Introduction

Le Syndrome du X fragile (SXf) constitue la cause héréditaire de la déficience intellectuelle la plus fréquente (Bagni, Tassone, Neri, et Hagerman, 2012; Saul et Tarleton, 2012). Cette maladie génétique est associée au gène FMR1 (fragile X mental retardation 1) du chromosome X. Le degré de mutation influence la présence des caractéristiques associées à ce syndrome, dont le phénotype comportemental.

Lors d'une mutation complète, l'absence de production de la protéine FMR1 perturbe la transmission synaptique entraînant entre autres une déficience intellectuelle de légère à sévère chez l'homme. Comparativement, 25% des femmes présentent une déficience légère (Boyle et Kaufmann, 2010; Hagerman et al., 2009). Sur le plan de l'autonomie fonctionnelle, en général, les hommes sont moins autonomes et ils ont besoin de plus de soutien lors des activités de vie résidentielle comparativement aux femmes (Hartley et al., 2011). D'ailleurs, pour l'ensemble du phénotype, les femmes s'avèrent moins atteintes que les hommes, car elles bénéficient de l'action normale du deuxième chromosome X intact (Clifford et al., 2007; Rousseau et al., 1991; Tassone, Hagerman, Chamberlain, Hagerman, 2000). La prévalence de la mutation complète du Syndrome du X fragile est d'environ d'une naissance sur 4000 chez les hommes et d'une naissance sur 8000 chez les femmes (Fernandez-Carvajal et al., 2009; Hagerman, 2008).

En 1984, Fryns réalise une des premières recherches sur le phénotype comportemental du SXf chez les garçons et les hommes. Cette recherche descriptive lui permet de préciser un phénotype différent pour les garçons comparativement à celui des hommes

porteurs d'une mutation complète (Fryns, 1984). Fryns (1984) constate que les hommes avec ce syndrome présentent tous une déficience intellectuelle de moyenne à profonde, mais les caractéristiques observées au cours de l'enfance comme l'hyperactivité, l'instabilité émotionnelle, l'automutilation et des traits autistiques sont de moins en moins présents. Les recherches subséquentes confirment ces résultats (Borghgraef et al., 1987; Einfeld et al., 1999). Toutefois, la timidité, l'évitement du regard, les défenses tactiles, l'agressivité, les comportements répétitifs et stéréotypés demeurent présents à l'âge adulte (Borghgraef et al., 1987; Bregman et al., 1988; Einfeld et al., 1999; Fryns et al., 1984; Gillberg et al., 1986; Largo et Schinzel, 1985; Tranfaglia, 2011; Veenema et al., 1987). L'ensemble de ces recherches semble indiquer qu'il existerait un phénotype comportemental spécifique aux hommes avec le SXf et présentant une déficience intellectuelle.

D'autres recherches ont essayé de mieux comprendre les liens entre le phénotype comportemental du SXf chez les hommes et les troubles du spectre de l'autisme (Belmonte et Bourgeon, 2006; Boyle et Kaufman, 2010; Clifford et al., 2007; Dalton, Holsen, Abbeduto, et Davidson, 2008; Sabaratnam, Murthy, Wijeratne, Buckingham, et Payne, 2003). Selon Loesch et ses collaborateurs (2007) et Cornish et ses collaborateurs (2008), la difficulté à maintenir le regard, la timidité, l'anxiété sociale, l'isolement social et le battement des mains représentent des caractéristiques communes au Syndrome du X fragile et au Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA). Ces symptômes communs rendent plus difficile la démarche diagnostique auprès de cette population. Selon Harris et ses collaborateurs (2008), environ 30 % des personnes avec le Syndrome du X fragile rencontrent aussi les critères diagnostiques de l'autisme.

En 2009, Hagerman et ses collaborateurs présentent une mise à jour des recherches sur le Syndrome du X fragile afin de préciser les meilleures pratiques sur le plan du traitement médical et psychologique. Selon Hagerman et ses collaborateurs (2009), le phénotype comportemental du Syndrome du X fragile pour les femmes et les hommes regroupe les 12 comportements suivants : (a) l'incapacité à maintenir le regard, (b) la timidité excessive, (c) l'anxiété, (d) les battements des mains, (e) se mordre les mains, (f) l'agressivité, (g) les défenses tactiles, (h) le déficit d'attention, (i) l'hyperactivité, (j) l'impulsivité, (k) l'hypersensibilité aux stimuli et (l) les symptômes TSA (selon les symptômes du DSM-IV Tr, 2003). Toutefois, pour Hagerman et ses collaborateurs (2009), ces caractéristiques du phénotype comportemental se présentent de façon moins intense chez les femmes à cause de la présence du deuxième chromosome X diminuant ainsi les atteintes cognitives et fonctionnelles subséquentes.

D'ailleurs, une analyse comparative entre cinq versions du phénotype comportemental du SXf (voir Appendice H) permet de confirmer que neuf des indices comportementaux d'Hagerman et al. (2009) sont répertoriés par l'ensemble de ces auteurs (Hagerman et Cronister, 1996; Dykens, Hodapp et Finucane, 2000; Visootsak et al., 2005; Saul et Tarleton, 2012). Dans une mise à jour sur les meilleures pratiques psychiatriques, Tranfaglia (2011) considère que la version du phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) comme la version classique.

La majorité des 18 recherches citées par Hagerman et ses collaborateurs (2009) ayant permis de valider cette version du phénotype comportemental ont été réalisées auprès de garçons ou d'adolescents. Par contre, quelques recherches indiquent que certaines caractéristiques du phénotype comportemental diffèrent chez l'homme (Miller et al., 1999; Sabaratnam et al., 2003). À notre connaissance, aucune recherche n'a été

effectuée sur la validation de l'ensemble des caractéristiques du phénotype comportemental du SXf à l'âge adulte tel que présenté par Hagerman et ses collaborateurs (2009). Cette recherche a comme but de valider les 12 caractéristiques de la version du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile selon Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès d'hommes avec le Syndrome du X fragile et présentant une déficience intellectuelle.

3.2 Méthode

3.21 Participants

L'échantillon est composé de 36 hommes présentant une déficience intellectuelle moyenne. Ils se répartissent dans deux groupes: ceux avec le SXf ($n = 18$) et ceux du groupe témoin regroupant des hommes avec la Trisomie 21 ($n = 18$). Ils reçoivent des services spécialisés de 10 des 20 centres de réadaptation du Québec desservant des personnes présentant une déficience intellectuelle (DI) et un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA). Ces établissements ont pour mandat d'offrir des services résidentiels et professionnels à ces personnes, à leur famille et du soutien aux communautés.

Les critères d'inclusion pour le groupe d'hommes avec le Syndrome du X fragile sont les suivants: être un homme âgé de 18 ou plus, présenter une DI et le Syndrome du X fragile selon le dossier du participant. Le groupe témoin, est composé d'hommes avec la Trisomie 21, car le phénotype comportemental de ce syndrome chez l'adulte est reconnu et distinctif (Esbensen et Seltzer, 2011; Hodapp et Dykens, 2009; Makary, Testa, Einfeld, Tong, Mohr et Gray, 2014). Les critères d'inclusion pour ce groupe

étaient d'être un homme âgé de 18 ans ou plus, présenter une déficience intellectuelle et le syndrome de la Trisomie 21 selon le dossier du participant. Le seul critère d'exclusion pour les deux groupes était de présenter un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), car ce trouble neurodéveloppemental peut accentuer la présence de certaines caractéristiques du phénotype comportemental des personnes avec le Syndrome du X fragile (Smith, Barker, Seltzer, Abbeduto, et Greenberg, 2012). L'appariement s'est fait en référant à l'âge et au niveau de déficience intellectuelle du participant avec le Syndrome du X fragile (Kover et Atwood, 2013).

Dans le groupe de participants avec le Syndrome du X fragile, 5.6 % des diagnostics ont été posés par un généticien, 22.3 % par un médecin généraliste ou un autre spécialiste médical et 33.4 % rapportés par un autre professionnel de la santé (psychologue, neuropsychologue ou autres). Pour 38.9 %, il n'y a aucune mention sur l'origine de ce diagnostic génétique inscrite au dossier. Dans le groupe de participants avec la Trisomie 21, 5.6 % des diagnostics ont été posés par un généticien, 27.8 % par un médecin ou autre spécialiste médical et 33.4 % rapportés par un autre professionnel de la santé (psychologue, neuropsychologue ou autres). Pour 33.3 %, il n'y a aucune mention sur l'origine de ce diagnostic génétique inscrite au dossier. Pour 77.1 % de l'échantillon, le diagnostic de déficience intellectuelle fut donné par un psychiatre ou un psychologue. Tous les participants présentent une déficience intellectuelle moyenne.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur l'ensemble des caractéristiques suivantes: (a) l'âge, (b) le niveau de déficience intellectuelle, (c) les comportements adaptatifs, (d) le type de milieu résidentiel, (e) le nombre de comportements inadéquats à l'Échelle québécoise de comportements adaptatifs

(ÉQCA) (Maurice, Morin, Tassé, Garcin et Vaillant, 1997) et (f) le nombre de participants ayant un trouble de santé mentale selon le dossier. Les caractéristiques principales de ces deux groupes sont présentées au tableau 3.1.

3.22 Mesures

Pour faire l'évaluation de la présence des comportements du phénotype comportemental du X fragile selon Hagermann et ses collaborateurs (2009), il n'existe pas d'échelle pouvant mesurer l'ensemble des 12 caractéristiques. Cette recherche utilise donc trois échelles comportementales conçues et validées auprès des personnes présentant une déficience intellectuelle qui mesurent chacune quelques une de ces 12 caractéristiques. Il s'agit de l'Échelle québécoise de comportements adaptatifs (ÉQCA; Maurice et al., 1997), du Aberrant Behavior Checklist-Community (Aman, Burrow et Wolford, 1994) et du Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped (Matson, 1995). Deux formulaires d'informations pour les participants et les répondants sont aussi complétés. Ces échelles et formulaires sont complétés par un professionnel du Centre de Réadaptation en Déficience Intellectuelle et en Troubles Envahissant du Développement (CRDITED). Ce professionnel doit connaître le participant depuis 6 mois ou plus.

Tableau 3.1

Caractéristiques des participants.

	Groupe clinique Participants avec le Syndrome du X fragile (n = 18)	Groupe témoin Participants avec la Trisomie 21 (n = 18)	Valeur <i>p</i>
<u>Âge</u>			
Moyenne	27	28	0.28
Écart-type	7	7	n.s.
<u>Déficiences intellectuelle</u>			
Léger	0 %	0 %	1.00
Moyenne	100 %	100 %	n.s.
Sévère	0 %	0 %	
Profonde	0 %	0 %	
<u>Niveau de fonctionnement adaptatif</u> (Échelle québécoise de comportements adaptatifs)			
Léger	17 %	33 %	0.71
Moyen	22 %	6 %	n.s.
Sévère	61 %	50 %	
Profond	0 %	11 %	
<u>Type de milieu résidentiel:</u>			
Milieu familial	61 %	72 %	0.75
Milieu communautaire	39 %	28 %	n.s.
<u>Nombre de comportements inadéquats nécessitant intervention concertée d'équipe</u> (Échelle québécoise de comportements adaptatifs)			
Moyenne	6	2	0.227
Écart-type	8	2	n.s.
<u>Nombre de participants ayant un ou des problèmes de santé mentale</u>	0	1	1.00 n.s.

3.221 Échelle québécoise de comportements adaptatifs.

L'Échelle québécoise de comportements adaptatifs (ÉQCA; Maurice et al., 1997) a servi à évaluer les comportements adaptatifs et les comportements problématiques. Cette échelle est destinée aux personnes présentant une déficience intellectuelle âgée de 3 ans et plus. Elle comprend 324 items se divisant en deux sections: les comportements adaptatifs (225 items) et inadéquats (98 items). Le système de cotation pour la section des comportements adaptatifs se base sur la fréquence et le niveau de soutien requis permettant à la personne de manifester le comportement attendu de façon autonome en utilisant une échelle de likert variant de 0 à 2 : le répondant donne la cote 0 si la personne ne fait pas le comportement et 2, si elle présente le comportement attendu de façon autonome. Pour la section des comportements inadéquats, l'évaluateur doit indiquer l'intensité d'intervention nécessaire à la modification des comportements sur une échelle de likert variant de 0 à 3 : 0 si la personne ne fait pas ce comportement et 3, si elle présente un comportement pouvant amener un rejet social ou porter atteinte à la santé de la personne ou des gens de son milieu. Selon Maurice et ses collaborateurs (1997), l'analyse de cohérence interne pour l'ensemble des comportements adaptatifs donne des indices d'homogénéité (alpha de Cronbach) oscillant entre 0.95 et 0.98, la fidélité test-retest de l'ÉQCA présente un coefficient au score global de 0.92 et la fidélité interjuges obtient un coefficient 0.83 au score global. L'évaluation des comportements adaptatifs a permis de voir si les deux groupes de participants sont équivalents. Les résultats de l'évaluation des comportements inadéquats ont servi à évaluer certaines caractéristiques du phénotype comportemental selon Hagerman et ses collaborateurs (2009).

3.222 Aberrant Behavior Checklist-Community.

La version française de l'Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC-C; Aman, Singh, Stewart, et Field, 1985) est utilisée pour évaluer les problèmes de comportement chez les personnes présentant une déficience intellectuelle âgée de 6 ans ou plus. Elle comprend 58 indices comportementaux permettant d'évaluer les cinq sous-échelles suivantes: (a) l'irritabilité, (b) l'hyperactivité, (c) la léthargie/le retrait social, (d) les stéréotypies et (e) le discours inapproprié. L'intervenant évalue le degré de sévérité du comportement au cours des quatre dernières semaines en indiquant sur une échelle de likert de 0 à 3 : 0 si ce n'est pas un problème à 3, si c'est un problème très important. Les analyses de cohérence interne indiquent que pour les cinq sous-échelles, l'alpha de Cronbach varie entre 0.84 et 0.94, la fidélité test-retest pour chacune des sous-échelles varie entre 0.84 à 0.90 et la fidélité interjuges pour chacune des sous-échelles varie entre 0.58 à 0.78 (Aman, Singh, Stewart, et Field, 1985). Sansone et ses collaborateurs (2012) ont réalisé une analyse factorielle de cette échelle auprès de 650 personnes porteuses du Syndrome du X fragile, âgées entre 3 et 25 ans. Les résultats de cette analyse définissent six facteurs correspondant aux sous-échelles suivantes: (a) l'irritabilité, (b) l'hyperactivité, (c) la léthargie, (d) l'évitement social, (e) les stéréotypies et (f) le discours inapproprié. Pour la présente recherche, la version française de l'ABC-C a été utilisée et les résultats ont été analysés en référant à la grille d'analyse de Sansone et ses collaborateurs (2012).

3.223 Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped II.

La version française du Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped II (DASH-II; Matson, 1995) comprends 83 items. Cette échelle permet d'évaluer la

sévérité et la fréquence des symptômes de 13 troubles de santé mentale chez des adultes présentant une DI. La cotation porte sur la fréquence, la durée et la sévérité de chacun des symptômes en utilisant une échelle de likert variant de 0 à 2. L'analyse de la validité interne donne des coefficients alpha pour les 13 catégories oscillant entre 0.20 et 0.83, la fiabilité test-retest donne des coefficients de Kappa pour les 13 catégories pour la fréquence qui varient entre 0.35 à 0.65 et l'accord interjuges pour les 13 catégories varie entre 0.19 et 0.51 (Matson, 1995).

3.224 Fiches d'informations.

Une fiche d'informations concernant les participants collige les renseignements suivants : (a) âge, niveau de déficience intellectuelle, (b) présence d'un syndrome génétique, (c) un trouble du spectre de l'autisme, (d) un trouble de la communication, (e) des informations sur la santé physique et mentale. L'intervenant rassemble ces informations à partir du dossier du participant. Une fiche d'information sur les répondants réunit des informations sur la formation académique et sur l'expérience professionnelle du répondant. Ces fiches d'informations sont conçues par les chercheurs pour rassembler les renseignements généraux pertinents avec les buts de cette recherche.

3.3 Évaluation du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile (Hagerman et al., 2009).

Pour l'évaluation du phénotype comportemental, les chercheurs ont utilisé les trois échelles d'évaluation du comportement précédentes afin que les répondants ignorent

les indices sélectionnés pour l'évaluation du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile (Einfield et Hall, 1992; Hodapp et Dykens, 2005; Oliver et Woodcock, 2008). Six sous-échelles ont été sélectionnées parmi les trois tests utilisés. Elles ont permis d'évaluer 6 des 12 caractéristiques du phénotype comportemental du SXf selon Hagerman et ses collaborateurs (2009). Il s'agit de (a) l'anxiété, (b) de l'agressivité, (c) du déficit d'attention, (d) de l'hyperactivité, (e) de l'impulsivité et (f) les symptômes du trouble du spectre de l'autisme. Pour les six autres caractéristiques du phénotype comportemental du SXf selon Hagerman et ses collaborateurs (2009), les chercheurs ont choisi des items parmi les trois échelles. Chacun de ces indices comportementaux est sélectionné, car il représente une caractéristique du phénotype. En tout, 29.3 % (70/239) des items de ces échelles furent utilisés pour évaluer les 12 caractéristiques du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009).

Les coefficients alpha de Cronbach ont été calculés pour établir la cohérence interne sur le nombre d'items positifs à chacune de ces caractéristiques. Ces calculs sont réalisés sur l'échantillon de 36 participants. Pour 11 des 12 caractéristiques du phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009), l'Alpha de Cronbach varie entre 0.62 et 0.85. Pour l'ensemble des caractéristiques de ce phénotype comportemental, l'Alpha de Cronbach est 0.93. Selon Nunnally (1978), ces coefficients sont considérés de satisfaisants à excellents. La caractéristique, défenses tactiles, obtient un coefficient d'alpha de Cronbach de - 0.006 ce qui représente un coefficient de fidélité faible. Les résultats de cohérence interne pour l'ensemble du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs sont présentés au tableau 3.2.

Tableau 3.2

Résultats de cohérence interne (Alpha de Cronbach) du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile selon Hagerman et ses collaborateurs (2009)

Caractéristique	Nombre d'items	Alpha de Cronbach
Incapacité à maintenir le regard	2	0.618
Timidité excessive	8	0.820
Anxiété	8	0.728
Battements des mains	3	0.762
Se mord les mains	2	0.824
Agressivité	7	0.791
Défense tactile	4	- 0.006
Déficit d'attention	3	0.607
Hyperactivité	9	0.854
Impulsivité	16	0.768
Hypersensibilité aux stimuli	2	0.796
Trouble du spectre de l'autisme	6	0.721
Ensemble des caractéristiques du phénotype comportemental	70	0.934

3.4 Procédure

Cette recherche a obtenu un certificat d'éthique de l'Université du Québec à Montréal et du Comité d'éthique de recherche conjoint des Centres de réadaptation en déficience intellectuelle et en Trouble envahissant du développement (CÉRC-CRDITED).

3.41 Recrutement et sélection.

Dix des vingt centres de réadaptation en déficience intellectuelle et troubles envahissants du développement (CRDITED) du Québec ont accepté de participer à la recherche. Un professionnel de chacun de ces établissements devait identifier les hommes de 18 ans et plus présentant un diagnostic de déficience intellectuelle et un diagnostic de Syndrome du X fragile. Par la suite, il devait les jumeler à un homme ayant un diagnostic de Trisomie 21 d'approximativement le même âge (plus ou moins 5 ans) et le même niveau de déficience intellectuelle pour constituer le groupe témoin. Ce jumelage s'est réalisé à l'aide des informations contenues dans le dossier des participants. Tous les participants ou leurs représentants légaux ainsi que les répondants devaient donner par écrit leur consentement à la recherche.

3.42 Répondants.

Les répondants sont des intervenants des CRDITED dispensant des services d'adaptation et de réadaptation aux participants. Ils devaient connaître les participants depuis six mois ou plus. Pour compléter les diverses échelles, ils pouvaient s'associer à un membre de la famille. Il n'y a pas de différence significative entre les répondants du groupe clinique et ceux du groupe témoin sauf pour le nombre de mois de connaissance du participant et le nombre de mois d'expérience professionnelle (Tableau 3.3).

Tableau 3.3

Caractéristiques des répondants

	Groupe clinique Participants avec le Syndrome du X fragile (n = 18)	Groupe témoin Participants avec la Trisomie 21 (n = 18)	Valeur <i>p</i>
Professionnel	83 %	61 %	0.34 n.s.
Sexe des répondants			
Féminin	83 %	71 %	0.69
Masculin	17 %	29 %	n.s.
Connaissance du participant (mois)			
Moyenne			
Écart-type	34	68	0.049
Étendue	38	48	sig
	6 – 144	6 – 168	
Formation:			
Collégial	44 %	33 %	0.73
Universitaire	56 %	67 %	n.s.
Expérience (nombre de mois)			
Moyenne	163	289	0.008
Écart-type	133	141	sig.
Étendue	15 - 378	15 - 451	

3.45 Analyses statistiques

Le choix d'un devis de recherche avec groupes appariés a priori s'est avéré nécessaire à cause de la difficulté de recrutement résultant du sous-diagnostic du Syndrome du X fragile au Québec (Blancquaert et Caron, 2001). Conformément à cette méthode utilisée dans les recherches portant sur les phénotypes comportementaux de syndromes génétiques, l'âge (plus ou moins 5 ans) et le niveau de déficience intellectuelle furent

choisis comme critères de jumelage (Kover et Atwood, 2013). Les analyses statistiques ont été réalisées sur 11 des 12 caractéristiques du phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009), car les défenses tactiles n'ont pas obtenu un résultat de cohérence interne acceptable.

L'analyse des distributions de scores bruts de chacune des trois échelles d'évaluation du comportement démontre que 60 % ou plus des participants obtiennent la côte 0 ou absence du comportement mesuré et cela, pour 201/239 items évalués (84.1 %). Sur la base de ces analyses, les chercheurs ont dichotomisé les distributions selon le critère: présence ou absence du comportement pour l'ensemble des items des trois échelles d'évaluation comportementales.

En référant aux indices comportementaux sélectionnés pour évaluer chacune des 11 caractéristiques du phénotype comportemental du SXf selon Hagerman et ses collaborateurs (2009), la somme des indices présents pour chacun des participants représente les résultats bruts de chacune d'elles. L'analyse des distributions des résultats de dix des caractéristiques du phénotype ne respecte pas les postulats de normalité. Seule, la distribution des résultats des symptômes du Trouble du Spectre de l'Autisme respecte les paramètres de normalité. Pour réaliser les analyses non paramétriques de ces dix caractéristiques, les chercheurs ont transformé ces distributions selon l'échelle dichotomique suivante: présence d'aucun indice versus présence d'indices associés à la caractéristique du phénotype du SXf.

Les tests non paramétriques de McNemar pour deux échantillons appariés ont été utilisés pour identifier les différences significatives entre les deux groupes pour les dix caractéristiques du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile ne respectant

pas les postulats de normalité. Toutefois pour les symptômes du Trouble du Spectre de l'Autisme, les résultats du *test t* pour échantillons appariés ont été calculés, car cette distribution des résultats rencontrent les postulats de normalité. Dans le but d'identifier les caractéristiques du phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) ayant un résultat à la frontière du seuil de signification, le calcul de différence de proportions de Cohen (1988) a été utilisé. La différence de pourcentages entre les deux groupes se situant entre 25 % et 39 % représente une taille d'effet dite moyenne correspondant à un résultat limite. Il s'agit de résultats à la limite du seuil de signification qui pourraient présenter des différences significatives si le nombre de participants était plus élevé.

3.5 Résultats

La validation du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) a été établie en comparant les résultats de chacune des caractéristiques du groupe de participants avec le Syndrome du X fragile à ceux du groupe témoin avec la Trisomie 21. Le tableau 3.4 présente le pourcentage de présence de chacune des caractéristiques pour les deux groupes et les résultats des analyses de McNemar et *test t* permettant de reconnaître les caractéristiques ayant une différence significative entre les deux groupes.

Quatre caractéristiques du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) sont significativement plus présentes chez le groupe d'hommes avec ce syndrome. Il s'agit de l'incapacité à maintenir le regard, la timidité excessive, l'anxiété et se mordre les mains. Parmi les caractéristiques non significatives, le calcul des différences de proportions (Cohen, 1988) a permis

d'identifier deux caractéristiques qui obtiennent des résultats à la limite du seuil de significations, car elles présentent une taille d'effet moyenne. Il s'agit du battement des mains avec une différence de pourcentages entre les deux groupes de 28 % et de l'hypersensibilité aux stimuli avec une différence de pourcentages entre les deux groupes de 34 %. Ces deux caractéristiques pourraient être jugées significatives si la tendance observée se confirmait en présence d'un échantillon plus grand.

Pour les symptômes du Trouble du Spectre de l'Autisme, ils présentent des distributions rencontrant les paramètres de la normalité statistique. Les résultats au test t apparié pour les symptômes du TSA indiquent que le groupe d'hommes avec le SXf ($M = 3.28$, $SD = 1.93$) présente une différence de moyennes significativement supérieures à celle du groupe d'hommes avec la Trisomie 21 ($X = 1.83$, $ET = 1.42$) pour cette caractéristique du SXf, $t(17) = 2,55$ $p < .001$. Ces résultats démontrent que les symptômes du Trouble du Spectre de l'Autisme doivent être considérés comme la cinquième caractéristique du phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009). Compte tenu que la caractéristique « défense tactile » est exclue de ces analyses de validité de construit, l'ensemble des caractéristiques du phénotype comportemental ou le phénotype total selon Hagerman et ses collaborateurs (2009) ne peut pas être considéré dans les analyses de validité car les 11 caractéristiques ne sont pas représentatives.

Tableau 3.4

Différences inter-groupes des caractéristiques du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009)

Caractéristiques (nb d'items)	Groupe clinique Nombre de participants avec le Syndrome du X fragile (<i>n</i> = 18)	Groupe témoin Nombre de participants avec la Trisomie 21 (<i>n</i> = 18)	McNemar Valeur <i>p</i>
1. Incapacité à maintenir le regard (2 items)	17 (94 %)	5 (28 %)	.000**
2. Timidité excessive (8 items)	17 (94 %)	10 (56 %)	.016*
3. Anxiété (8 items)	12 (67 %)	2 (17 %)	.012*
4. Battements des mains (3 items)	12 (67 %)	7 (39 %)	.227
5. Se mord les mains (2 items)	7 (39 %)	0 (0 %)	.016*
6. Agressivité (7 items)	12 (67 %)	12 (67 %)	1.00
7. Déficit d'attention (3 items)	10 (56 %)	12 (67 %)	.727
8. Hyperactivité (9 items)	16 (89 %)	13 (72 %)	.453
9. Impulsivité (16 items)	14 (78 %)	12 (67 %)	.727
10. Hypersensibilité aux stimuli (2 items)	12 (67 %)	6 (33 %)	.109
11. Trouble du spectre de l'autisme (6 items)	15 (83 %)	14 (78 %)	.001** (<i>test t</i>)

* *p* < .05. ** *p* < .001

3.6 Discussion

Le but de cette recherche était de valider les 12 caractéristiques du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès d'hommes avec ce syndrome. Étant donné qu'il n'existe pas d'échelle pour évaluer ce phénotype, les chercheurs ont réuni des items de trois échelles d'évaluation conçues pour les adultes présentant une déficience intellectuelle. Les items spécifiques à l'évaluation du phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) n'étaient donc pas connus des répondants ce qui diminuait l'effet du biais d'attrition causale. Malgré l'utilisation de plusieurs tests, l'homogénéité des réponses pour 11 de ces caractéristiques est démontrée par les résultats de cohérence interne variant de satisfaisant à excellent (Nunnally, 1978). Concernant le résultat de cohérence interne de la caractéristique, défenses tactiles, le choix des indices comportementaux servant à évaluer la présence de cette caractéristique regroupait des comportements d'intolérance aux touchers et du port de certains vêtements. Contrairement aux résultats obtenus dans cette recherche, Maes et ses collaborateurs (2000) ont inclus cette caractéristique à leur échelle de dépistage du SXf, car elle avait un potentiel discriminatif chez les hommes avec ce syndrome. Toutefois, ils suggèrent d'évaluer cette caractéristique en utilisant exclusivement des indices comportementaux d'évitement de contact corporel afin d'augmenter la validité de cette mesure auprès d'hommes avec ce syndrome génétique.

3.61 Caractéristiques associées au phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) chez l'homme.

Comme le confirment les résultats de notre recherche, l'incapacité à maintenir le regard demeure présente à l'âge adulte (Einfeld et al., 1999; Maes et al., 2000; Farzin et al., 2009). Toutefois, les chercheurs attribuent des fonctions différentes à cette caractéristique. Pour Farzin et ses collaborateurs (2009) et Hallahan et ses collaborateurs (2011), l'incapacité à maintenir le regard aide la personne à réguler l'anxiété sociale. Pour Holsen et ses collaborateurs (2008), cette caractéristique se manifeste parce que les personnes rencontrent des difficultés à se rappeler des visages. Les résultats des recherches neuropsychologiques utilisant des techniques d'imagerie cérébrale montrent une baisse de la conduction des réseaux neuronaux responsables de l'intégration sensorielle pouvant amener des réactions de fuite comme le retrait du regard (Cohen et ses collaborateurs, 2011; Hall, Jiang, Reiss, et Greicius, 2013).

Selon les résultats de la présente recherche, la timidité excessive est une caractéristique du phénotype comportemental chez l'homme avec le SXf. Dans une recherche longitudinale, Einfeld et ses collaborateurs (1999) constatent que cette caractéristique demeure constante de l'adolescence à l'âge adulte. Plusieurs chercheurs (Dalton et al., 2008; Tranfaglia, 2011) l'associent à une manifestation d'anxiété sociale.

L'anxiété est aussi une des caractéristiques du phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009). Plusieurs recherches (Cordeiro et al., 2011; Farzin et al., 2009; Hartley et al., 2011) appuient ces résultats et toutes ces études insistent sur le caractère social de l'anxiété. D'ailleurs, Hall et ses collaborateurs (2012)

et Farzin et ses collaborateurs (2009) considèrent que le niveau d'anxiété peut être mesuré par l'incapacité à maintenir le regard.

Conformément au phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009), les comportements d'automutilation sont définis de façon très spécifique, car il s'agit tout particulièrement de morsures aux mains. Dans la présente recherche, ce comportement d'automutilation se manifeste exclusivement chez les hommes avec le SXf. Plusieurs chercheurs (Arron, Oliver, Moss, Berg et Burbidge, 2011; Fryns, 1984; Maes et al., 1994; Richard et al., 2012) observent la présence de morsures aux mains (Fryns, 1984; Maes et al., 1994) et aux bras (Arron et al., 2011; Richard et al., 2012). Arron et ses collaborateurs (2011) et Richard et ses collaborateurs (2012) considèrent que ce comportement est associé surtout aux stéréotypies, à de l'agitation et à de l'impulsivité. Tandis que pour Woodcock et ses collaborateurs (2009), l'automutilation et les stéréotypies se présentent plus fréquemment chez des adolescents avec le SXf surtout dans un contexte de changement de routines suscitant de l'anxiété.

L'ensemble des indices comportementaux mesurant le trouble du spectre de l'autisme (TSA) rassemble divers symptômes associés à l'autisme comme les intérêts restreints, refuser ou ignorer les tentatives d'interaction sociale, la grande sensibilité aux changements de routines, la présence de stéréotypies ou d'écholalies. Dans la présente recherche, ces comportements sont significativement plus fréquents chez les hommes avec le Syndrome du X fragile que chez notre groupe témoin. Plusieurs recherches (Clifford et al., 2007; Loesch et al., 2007; Maes et al., 2000;) confirment ces résultats. Toutefois, Moss et ses collaborateurs (2013) indiquent que les adolescents et les adultes avec le SXf rencontrent tous les critères diagnostiques associés au TSA mais que ces

symptômes se présentent de façon moins sévère au test de dépistage: *Social Communication Questionnaire* (Rutter, Bailey, Lord et Berument, 2003). De plus, il est fréquent que les personnes avec le syndrome du X fragile présentent des symptômes du TSA sans avoir formellement ce diagnostic de TSA (Cornish et al. (2013).

3.62 Caractéristiques ayant obtenu des résultats à la limite du seuil de significations chez le groupe d'hommes avec le Syndrome du X fragile

Dans la présente recherche, deux caractéristiques du phénotype comportemental du SXf d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) obtiennent une différence limite (rf. tableau 5): les battements des mains et l'hypersensibilité aux stimuli. Les battements des mains représentent un type de stéréotypie exclusive à cette partie du corps. Selon le calcul des différences de proportion de Cohen (1988), cette différence de pourcentages doit être considérée comme limite et elle pourrait être significative, si l'échantillon comptait un plus grand nombre de participants. De plus compte tenu de la fréquence de cette caractéristique chez les hommes avec le SXf, il serait donc pertinent de poursuivre les recherches afin de voir s'il ne faudrait pas considérer d'autres formes de stéréotypies (p. ex., autres mouvements répétitifs avec la tête ou les pieds ou balancements répétitifs de tout le corps "rocking") comme faisant partie du phénotype comportemental de ce syndrome.

En ce qui concerne l'hypersensibilité aux stimuli auditifs, les résultats de cette recherche diffèrent de ceux obtenus par Fryns (1984) et Maes et ses collaborateurs (2000) qui indiquent que cette caractéristique du phénotype comportemental n'était pas présente à l'âge adulte. Par contre, plusieurs recherches utilisent des indicateurs physiologiques comme la mesure de conductance cutanée (Miller et al., 1999) ou

l'inhibition par le prépulse (Frankland et al., 2004; Hessel et al., 2009; Yuhass et al., 2011) pour évaluer la grande sensibilité aux stimuli chez les hommes avec le SXf. Pour ces chercheurs, les résultats de leurs recherches démontrent la présence d'un déficit sur le plan du filtrage sensorimoteur et des mécanismes d'inhibition. Toutefois, chez les hommes, il semble difficile d'identifier des indices comportementaux, car ils s'adaptent à leur environnement en diminuant leur réaction comportementale et cela, malgré leurs difficultés sensorimotrices (Robert et al., 2013).

3.63 Caractéristiques non significatives chez le groupe d'hommes avec le Syndrome du X fragile.

Pour quatre caractéristiques du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009), les résultats comparés au groupe témoin s'avèrent non significatifs: l'agressivité, le déficit d'attention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Pourtant, dans cette recherche, les hommes avec le SXf présentent ces caractéristiques à des fréquences de 56 % ou plus confirmant ainsi les résultats de plusieurs recherches attribuant ces caractéristiques au phénotype comportemental de ce syndrome (Cornish et al., 2008; Hoeft et al., 2007; Loesch et al., 2004; Oliver et al., 2011; Powis et Oliver, 2014; Reilly, 2015). Toutefois, lors de la présente recherche, le groupe témoin présente ces caractéristiques à des fréquences de 67 % ou plus ce qui ne correspond pas aux résultats des recherches sur ce syndrome qui indiquent qu'aucune de ces quatre caractéristiques ne fait partie du phénotype comportemental de la Trisomie 21 (Dykens, 2007; Esbensen et Seltzer, 2011; Makary et al., 2014; Powis et Oliver, 2014). Ainsi, si le résultat du groupe témoin avait été plus conforme à son propre phénotype comportemental, il est probable que nous aurions trouvé des

différences significatives entre les deux groupes ce qui expliquerait les résultats non significatifs pour ces quatre caractéristiques.

3.7 Limitations

Une des premières limites de cette recherche est le nombre restreint de participants expliqué entre autres par le sous-diagnostic du Syndrome du X fragile chez la population adulte du Québec (Blancquaert et Caron, 2001). Cette contrainte pourrait expliquer les résultats à la limite du seuil de significations obtenus pour les caractéristiques: les battements des mains et l'hypersensibilité aux stimuli. Deuxièmement, le choix des indices comportementaux pour évaluer les défenses tactiles a possiblement influencé les résultats obtenus lors de cette recherche, car il ne représentait pas l'ensemble des comportements pouvant être associé à cette caractéristique. Troisièmement pour l'agressivité, le déficit d'attention, l'hyperactivité et l'impulsivité, le groupe témoin a perdu son caractère distinctif, car les hommes avec la Trisomie 21 de cet échantillon présentent des comportements non conformes à leur phénotype comportemental (Esbensen et Seltzer, 2011; Makary et al., 2014). Toutefois, il faut rappeler que ces participants reçoivent des services spécialisés d'un CRDITED. Ils sont donc plus susceptibles de présenter des problèmes d'adaptation ce qui pourrait expliquer la plus grande fréquence de ces comportements chez le groupe témoin diminuant ainsi les différences intergroupes. Toutefois, comme le précise Dykens (1995), les caractéristiques associées à un syndrome génétique ne sont pas exclusives et elles pourraient se présenter chez des personnes porteuses d'un autre syndrome.

3.8 Conclusion

Cette recherche voulait valider empiriquement le phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès d'hommes avec ce syndrome. Les résultats permettent d'affirmer que cinq des caractéristiques se présentent de façon significative chez ce groupe de participants et deux caractéristiques obtiennent des résultats à la limite du seuil de significations. Toutefois pour 10 des 12 caractéristiques du phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs, 56 % ou plus des hommes avec le SXf présentent un ou des indices mesurant ces caractéristiques. Les cinq caractéristiques significatives du phénotype comportemental du Syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs peuvent donc servir de référence pour identifier des impacts possibles du syndrome auprès d'hommes avec le SXf et ainsi, mieux répondre à leurs besoins lors de la dispensation de services spécialisés. Lors de la réalisation de futures recherches, il sera important d'augmenter le nombre de participants incluant des jeunes et des adultes, de sélectionner plus d'un groupe témoin avec ou sans syndrome génétique particulier et de revoir les mesures d'évaluation du phénotype comportemental afin de les préciser. Cette recherche apporte une contribution pour mieux connaître les caractéristiques du phénotype comportemental pour des hommes avec ce syndrome, mais il faudra réaliser d'autres recherches afin de pouvoir valider le phénotype comportemental du Syndrome du X fragile chez les hommes.

CHAPITRE 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

La présente thèse rassemble les résultats de deux recherches portant sur le syndrome du X fragile chez des hommes présentant une déficience intellectuelle. Ce syndrome génétique est connu depuis plus d'une trentaine d'années, mais il est sous-diagnostiqué au Québec (Blancquaert et Caron, 2001). Comme il n'y a pas d'outil de dépistage pour le diagnostic du X fragile, la traduction française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) s'avère donc un atout important pour identifier les hommes avec ce syndrome.

La seconde recherche traite de la validation empirique du phénotype comportemental du syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès des hommes avec ce syndrome, car les recherches faites jusqu'à maintenant ont été réalisées principalement auprès de jeunes. Cette recherche a permis de confirmer la présence de 5 des 12 indices du phénotype comportemental du syndrome du X fragile selon Hagerman et ses collaborateurs (2009). Dans un contexte clinique, ce type d'information s'avère important, car il est à la base de l'évaluation des besoins et de la planification des services d'adaptation et de réadaptation auprès de ces personnes (Finucane, Haas-Givler, et Simon, 2013; Hagerman et al., 2009).

Au cours de cette discussion, il sera question de l'utilisation clinique de ces données de recherche tant en ce qui concerne l'échelle de dépistage que le phénotype comportemental.

4.1 Considérations cliniques sur l'utilisation de la version française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994)

Concernant la version française du *Fragiele-X screeningslijst* de Maes et ses collaborateurs (1994), il est important de préciser les dispositions cliniques à prévoir lors de la passation de cette échelle auprès de divers sous-groupes de la population cible et de porter attention à certaines questions en lien avec la cueillette de données, l'analyse et l'interprétation des résultats.

Avec l'autorisation de Dre Maes, PhD, il sera possible d'utiliser la version française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994). Avant de faire usage de cette échelle, il est important de consulter les résultats de la recherche sur la validation française de cette échelle afin de l'employer en référant aux avantages et aux limites psychométriques de cette traduction. En premier lieu, il faut mentionner que cette traduction française fut réalisée auprès d'un petit échantillon d'hommes avec le syndrome du X fragile (N=22). En second lieu, 90,9 % de l'échantillon présentent une déficience intellectuelle moyenne. Ces caractéristiques de l'échantillon obligent l'utilisation de la pondération des items et des normes d'administration de la version originale validées en Belgique et aux Pays-Bas. Ainsi, cette version française devrait être destinée plus spécifiquement à des hommes présentant une déficience intellectuelle moyenne.

Sur la base de ces considérations, il est important de mentionner que cette échelle ne peut pas être utilisée auprès des femmes porteuses du SXf car le phénotype reconnu ne correspond pas à celui des hommes (Bagni et al., 2012; Hagerman et Hagerman, 2013; Saul et Tarleton, 2012). Pour les hommes présentant une déficience intellectuelle légère, lors de la validation de la version française, un participant avec le syndrome du X fragile fut évalué et il n'a pas obtenu un résultat significatif. La situation est similaire pour l'échantillon du *Fragile-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) car aucun participant ne présentait une déficience intellectuelle légère. Dans ce contexte, il n'est pas conseillé d'utiliser les scores de cette échelle de dépistage auprès de personnes présentant une déficience intellectuelle légère, car les résultats ne pourront pas être comparés à la population ayant servi à la validation de l'instrument. L'échelle de dépistage pourrait toutefois être utilisée de façon informelle. Ainsi si un homme présentant une déficience intellectuelle légère a une ou des caractéristiques physiques ou qu'il manifeste plusieurs des comportements associés au SXf selon l'échelle de dépistage de Maes et ses collaborateurs (1994), il pourrait être pertinent de rassembler ces observations afin de discuter avec la personne et son représentant des avantages et des inconvénients d'une évaluation médicale en vue d'une consultation génétique éventuelle. Pour les hommes présentant une déficience intellectuelle sévère ou profonde, les caractéristiques du phénotype comportemental chez ces personnes s'avèrent plus présentes ce qui peut favoriser la sensibilité de l'échelle au détriment de sa spécificité, car cette échelle est susceptible d'identifier plus de candidats qui seront des faux positifs. Toutefois lors du dépistage d'un syndrome génétique, il est préférable de prioriser la sensibilité par rapport à la spécificité d'un outil.

L'Échelle de Maes et ses collaborateurs (1994) évalue la présence des 28 indices dont 7 caractéristiques physiques. Il est important de porter une attention particulière à

l'évaluation de la macroorchidie. Cette caractéristique s'avère plus difficile à évaluer pour un professionnel n'ayant pas donné de soins physiques ou accompagnés la personne lors d'examen physique. Dans ce contexte, pour donner une réponse valide à cet indice, il faut pouvoir référer à une personne (parents ou intervenant résidentiel) ayant cette information. Pour l'évaluation des indices comportementaux, il est important de pouvoir les observer dans au moins deux milieux de vie. Il peut être nécessaire à l'évaluateur de se référer à un parent ou à un intervenant accompagnant la personne. Ces dispositions cliniques permettent d'assurer une meilleure validité écologique à la mesure des comportements concernés.

Sur le plan de l'analyse et de l'interprétation des résultats, il faut mentionner que la présence du diagnostic de trouble du spectre de l'autisme peut rendre plus fréquente la présence de certains items de l'échelle de dépistage de Maes et al. (1994). Lors de ces situations, la présence de plusieurs symptômes pouvant être associés au TSA (évitement le regard, détourne le visage, hypersensibilité aux changements, stéréotypies des mains, battements des bras, évite le contact corporel et répète ce que les autres disent) devrait susciter un questionnement sur la pertinence de réaliser une évaluation diagnostique concernant le TSA car au moins 30% des personnes présentant le SXf peuvent aussi présenter ce trouble neurodéveloppementaux (Cornish et al., 2013).

Toutefois avant de procéder à l'utilisation de l'échelle de dépistage du X fragile auprès d'hommes présentant une déficience intellectuelle, il faudrait préalablement que les services professionnels concernés puissent convenir avec les services médicaux et génétiques d'ententes de service pour que les hommes dépistés et leurs familles puissent bénéficier de services d'évaluation génétique dans un temps raisonnable.

Par la suite, il serait important de former les professionnels impliqués sur les enjeux éthiques et sociaux du dépistage des syndromes génétiques, sur les attitudes relationnelles préconisées lors de l'accompagnement des personnes et de leur famille. Pour illustrer ce propos, il serait pertinent de porter une attention toute particulière au syndrome du X fragile car il s'agit d'une démarche de dépistage et d'évaluation d'un syndrome génétique héréditaire. De plus, cette formation devrait aussi porter sur l'importance de considérer les diagnostics génétiques lors de l'évaluation et de la dispensation des services spécialisés en prenant compte des implications cliniques sur les services spécialisés de la présence du syndrome du X fragile.

En dernier lieu, l'application de ce projet clinique devrait pouvoir bénéficier d'une évaluation par les services de génétique et de réadaptation afin de mesurer l'efficacité du processus de dépistage, le temps d'attente avant une évaluation génétique, le niveau de satisfaction des personnes, des familles lors de l'ensemble de la démarche et d'évaluer l'impact du diagnostic du SXf sur la dispensation des services spécialisés tant sur le plan médical et que celui de la réadaptation.

Par ailleurs l'échelle de Maes et ses collaborateurs fut élaborée dans les années '90, il serait pertinent de considérer s'il n'y a pas de nouveaux indices pouvant aider au dépistage du SXf. Une revue de littérature permet de constater que les échelles subséquentes (Arvion et al., 1997, de Vries et al., 1999; Christofolni et al., 2009) ont utilisé plusieurs des indices de l'échelle de Maes et ses collaborateurs (1994). Toutefois, il y a deux caractéristiques non répertoriées par Maes et ses collaborateurs (1994) mais utilisées par plusieurs échelles (Hagerman et al., 1991; Butler et al., 1991; Christofolni et al. 2009). Il s'agit de la durée restreinte de l'attention et de la présence d'un membre de la famille présentant une déficience intellectuelle. Dans ce contexte, lors des

recherches subséquentes, il serait intéressant de considérer l'ajout de ces deux indices à ceux de l'échelle de Maes et ses collaborateurs (1994) afin d'évaluer s'ils pourraient augmenter la sensibilité et surtout, la spécificité de cette échelle.

4.2 Réflexions sur l'utilisation clinique du phénotype comportemental lors de l'évaluation et l'intervention auprès d'un homme avec le syndrome du X fragile.

Depuis la fin des années 1990, les chercheurs reconnaissent la valeur clinique du phénotype comportemental des syndromes génétiques (Hodapp et Dykens, 2001; Hodapp et Filder, 1999; Morin, 2013). En référant à ces nouvelles perspectives cliniques, ils élaborent une approche d'intervention clinique basée sur les caractéristiques de chacun des phénotypes reconnus. Dès 1999, Hodapp et Filder réfèrent aux résultats des recherches afin de proposer certaines avenues de traitement. Selon eux, il est important de planifier ces interventions en misant sur les forces de la personne tout en considérant les limites inhérentes aux caractéristiques du phénotype. Étant donné que le phénotype comportemental peut se modifier au cours de la vie adulte (Dykens, 2013), il est recommandé de réaliser des évaluations périodiques, car le phénotype comportemental peut changer avec le temps.

Au cours de la même période, plusieurs recherches ont permis de préciser certains paramètres pouvant influencer la variabilité intrasyndrome et cela, pour plusieurs des syndromes génétiques (Abbeduto et McDuffie, 2010; Livet, 2008; O'Brien et Bevan, 2011; Reilly, 2012; Waite et al., 2014). Pour plusieurs chercheurs, les conditions environnementales modulent la fréquence et l'intensité des comportements associés au phénotype comportemental. Ils les considèrent comme des facteurs de risque s'ils augmentent la présence de ces comportements et comme des facteurs de protection s'ils

permettent une diminution de leur apparition (Hodapp et Dykens, 2009; Greenberg et al., 2012; Waite et al., 2014).

Les résultats de ces recherches sur l'utilité clinique des phénotypes comportementaux et sur les variables pouvant influencer la variabilité intra-syndrome sont de plus en plus connus. Par contre, les résultats de ces recherches ne semblent pas influencer les pratiques cliniques. À ce sujet, Finucane et ses collaborateurs (2013) réalisent une recherche auprès de 439 professionnels dispensant des services à des personnes présentant de l'autisme et d'autres troubles développementaux afin de voir si leurs connaissances sur le syndrome du X fragile influenceraient les pratiques professionnelles. Deux constats importants se dégagent : 73.1% de ces professionnels ne s'informent pas ou ne demandent qu'occasionnellement l'étiologie des troubles neurodéveloppementaux de leur client et 76.6% considèrent que l'étiologie n'est pas une variable importante à considérer lors de la mise en place d'interventions thérapeutiques.

Pour Finucane et ses collaborateurs (2013), il est important de former ces professionnels à considérer l'étiologie lors de l'évaluation fonctionnelle des comportements afin qu'il mette en place des interventions comportementales en lien avec le phénotype du syndrome génétique diagnostiqué. De plus, il faut se demander si le nombre élevé de syndromes génétiques et la variabilité intrasyndrome ne sont pas des facteurs limitant l'utilisation de ces informations cliniques, car les professionnels doivent rassembler beaucoup d'informations et tenir compte de plusieurs variables pouvant influencer la présence de certaines caractéristiques du phénotype comportemental (Waite et al., 2014). Ce travail de synthèse peut s'avérer important, car actuellement, il n'existe pas de démarche clinique susceptible de réunir l'ensemble des

informations importantes à considérer lors de l'évaluation d'une personne porteuse d'un syndrome génétique.

Les résultats des recherches portant sur le phénotype comportemental du syndrome du X fragile d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) permettent d'identifier des variables susceptibles (degré de mutation, sexe, intervention portant sur le contact social) d'influencer la présence de certaines caractéristiques chez cette population. De plus, le modèle explicatif des troubles neurodéveloppementaux de Morton et Frith (1995) propose une grille de référence pouvant rassembler l'ensemble des variables susceptibles d'influencer la présentation du phénotype comportemental. D'ailleurs selon Morton et Frith, cette grille peut servir à décrire les déterminants biologiques, cognitifs et comportementaux associés au syndrome neurodéveloppemental d'une personne donnée. Elle pourrait donc servir de grille d'analyse pour rassembler les variables susceptibles d'influencer les caractéristiques du phénotype comportemental d'un homme avec le syndrome du X fragile. Avant de présenter cette grille d'analyse, il est important de mieux connaître le modèle théorique proposé par Morton et Frith (1995).

En 1995, Morton et Frith (1995) suggèrent un modèle théorique susceptible de rassembler les résultats des recherches sur les troubles neurodéveloppementaux afin d'élaborer des hypothèses explicatives basées sur les données probantes. Ce cadre de référence à trois niveaux inclut les déterminants biologique, cognitif et comportemental. Pour ces chercheurs, le déterminant biologique est à la base de ce modèle explicatif et il inclut les aspects étiologiques, le type d'atteinte neuronale et les troubles fonctionnels sur le plan neurologique. Pour Morton et Frith, le déterminant cognitif représente le niveau intermédiaire entre les déterminants biologique et

comportemental. Sa principale fonction est de décrire les difficultés fonctionnelles de l'ensemble des activités du cerveau. À ce titre, cette dimension rassemble les troubles et les déficits tant sur le plan cognitif qu'émotionnel. En dernier lieu, le déterminant comportemental regroupe les comportements observables et les symptômes qui sont définis comme les pensées rapportées par la personne ou inférées par les professionnels par exemple, le fait d'avoir des hallucinations auditives ou visuelles.

Pour ces chercheurs, l'influence des différents agents environnementaux s'applique à ces trois dimensions. Selon Merton et Frith (1995), les agents environnementaux peuvent être les personnes de l'entourage ou toutes les autres variables pouvant avoir un impact sur la personne. Selon ce modèle théorique, l'environnement joue un rôle important pour améliorer le bien-être des personnes même si les trois déterminants demeurent importants lors des interactions avec ces agents environnementaux.

Le schéma suivant expose l'ensemble des déterminants du modèle de Morton et Frith (1995) et les différents liens entre eux.

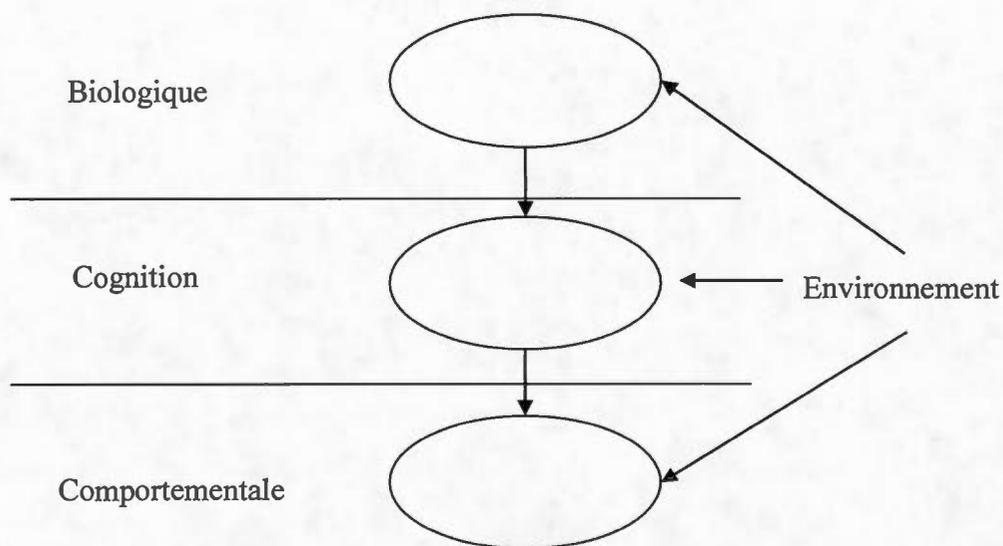


Figure 4.1 Cadre de référence à trois niveaux (Frith, 2001, p. 557)

Morton et Frith (1995) proposent de mettre en relation ces éléments afin d'élaborer des hypothèses explicatives concernant divers troubles neurodéveloppementaux comme : l'autisme, l'hyperactivité, la dyslexie et les troubles d'apprentissages (Frith, 2001; Frith, 2012).

Sur la base de ce modèle explicatif, l'ensemble des variables pouvant influencer la présence des caractéristiques du phénotype comportemental du syndrome du X fragile a été réuni par le présent chercheur, afin d'élaborer une grille d'analyse susceptible d'être utilisée lors de l'évaluation des besoins d'un homme avec ce syndrome (Rf appendice G). La section identification permet de rassembler les informations

disponibles sur le type de mutation génétique, l'âge, le phénotype comportemental reconnu et le type de troubles de santé physique et mentale associés au syndrome du X fragile. Ces informations servent de base, car elles influencent les trois dimensions du modèle. Le type de mutation et le degré de maturation neuronale influencent le lieu des troubles anatomiques et l'efficacité des patrons neuronaux lors de l'exercice des fonctions cognitives (Cornish, Coles, Longhi, Karmiloff et Scerif, 2012; Dennis et Thompson, 2013). De plus, le type de mutation génétique peut susciter la présence de troubles de santé physique (Utari et al., 2010) et mentale (Tranfaglia, 2011) qui peuvent s'accroître lors de certaines périodes de la vie.

Sous le déterminant biologique, trois variables peuvent influencer la présence de variables cognitives ou comportementales. Il s'agit d'atteinte neurologique ou de trouble du fonctionnement neurologique, des troubles de santé physique et mentale. En référant aux données médicales de la personne, il s'agit d'indiquer la présence de troubles documentés. Concernant le phénotype comportemental du syndrome du X fragile, les hommes avec ce syndrome peuvent présenter plus souvent les troubles de santé mentale suivants: le trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité et le trouble du spectre de l'autisme tandis que les femmes peuvent être atteintes d'anxiété sociale et de labilité de l'humeur (Cornish et al., 2008; Hagerman et al., 2009). Ces informations permettent au professionnel de la santé de procéder aux évaluations et aux traitements pertinents pour cette personne.

La dimension cognitive regroupe les quatre variables suivantes: le trouble cognitif, le trouble émotionnel, les motivations et les forces. Comme les autres variables, le type de trouble cognitif peut varier selon la période de développement. Des troubles du fonctionnement exécutifs sont souvent observés chez les garçons porteurs d'une

mutation complète. Ils se manifestent fréquemment par des troubles de l'attention, de l'impulsivité et de l'hyperactivité. Au cours de l'enfance et de l'adolescence, ces garçons peuvent présenter des périodes d'agitation et d'impulsivité souvent moins intenses à l'âge adulte (Cornish et al., 2008). Sur le plan des troubles émotionnels, l'anxiété et l'agressivité sont souvent observées chez les garçons porteurs d'une mutation complète du syndrome du X fragile, mais ils peuvent être moins intenses et moins fréquents à l'âge adulte (Cordeiro, Ballinger, Hagerman, et Hessler, 2011; Powis et Oliver, 2014). La variable motivationnelle est ajoutée à ces variables, car elle influence souvent l'apparition des comportements, mais aucune recherche sur le phénotype comportemental du syndrome du X fragile n'a étudié les liens entre ces deux variables et cela, même, si elle s'avère présente chez d'autres syndromes génétiques (Waite et al., 2014). Comme mentionnée précédemment, la planification des interventions doit mettre en valeur les forces de la personne (Hodapp et Filder, 1999). Il est donc important de les identifier sur le plan des cognitions.

La dimension comportementale comprend trois variables, soit : les comportements observés chez la personne évaluée, ses symptômes et ses forces. La présence des comportements identifiés à cette dimension dépend en partie des variables des dimensions biologiques et cognitives en relation avec les diverses variables de l'environnement physique et social. Dans ce contexte, le phénotype comportemental du syndrome du X fragile peut varier d'une personne à l'autre, car ces variables interagissent entre elles.

Comme l'indiquent Morton et Frith (1995), l'utilisation de cette grille d'analyse peut aider à expliquer la présence de certains comportements chez des personnes présentant un trouble neurodéveloppemental. L'adaptation de cette grille par l'ajout des variables

importantes à considérer lors de l'évaluation d'un homme avec le syndrome du X fragile, aide à mieux comprendre la présence de certaines caractéristiques du phénotype comportementale pour cette personne et d'être en mesure de planifier des interventions en considérant l'ensemble des informations.

CHAPITRE 5

CONCLUSION

Cette thèse visait à valider une traduction française de l'échelle de dépistage du SXf de Maes et ses collaborateurs (1994) et à valider le phénotype comportemental d'Hagerman et ses collaborateurs (2009) auprès d'hommes avec ce syndrome. Au terme de ces recherches, il s'avère que la version française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) obtient des résultats psychométriques comparables à ceux de l'échelle originale. Toutefois, les difficultés d'échantillonnage rencontrées ne permettent pas d'obtenir des normes québécoises. Par ailleurs, l'utilisation des normes du *Fragiele-X screeningslijst* de Maes et ses collaborateurs (1994) s'avèrent une alternative satisfaisante compte tenu de la similitude des résultats des analyses psychométriques. Cette version française du *Fragiele-X screeningslijst* (Maes et al., 1994) peut donc être utilisée auprès d'hommes présentant une déficience intellectuelle moyenne. Dans de futures recherches, il serait intéressant d'utiliser cette version française auprès d'un groupe d'hommes plus nombreux et ayant été évalués en génétique afin de pouvoir établir des normes québécoises.

Les résultats de la seconde recherche ont permis de valider 5 des 12 caractéristiques du phénotype comportemental du syndrome du X fragile selon Hagerman et ses collaborateurs (2009). Sur la base de ces résultats, il serait important de reprendre cette étude en ayant à un plus grand échantillon tout en améliorant la façon d'évaluer chacun des indices du phénotype comportemental. De plus, il serait important d'entreprendre

le même type de recherche auprès des femmes porteuses de ce syndrome. Pour faciliter l'utilisation clinique de ces informations, il serait pertinent d'utiliser aussi la grille d'analyse du phénotype comportemental du syndrome du X fragile basée sur le modèle à trois niveaux de Morton et Firth (1995). D'ailleurs, ce type d'outil clinique pourrait être proposé pour d'autres syndromes génétiques. De futures recherches sur cette question seraient susceptibles d'avoir des retombées directes sur les services spécialisés offerts aux personnes présentant un syndrome du X fragile.

APPENDICE A
CERTIFICAT D'ÉTHIQUE UQAM

UQAM Université du Québec à Montréal

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Comité départemental de déontologie

Conformité à l'éthique en matière de recherche impliquant la participation de sujets humains

Le Comité de déontologie du département de psychologie, mandaté à cette fin par le Comité institutionnel d'éthique de la recherche avec des êtres humains de l'Université du Québec à Montréal, a examiné le protocole de recherche suivant:

Responsable : Jacques Bellavance

Directrice : Diane Morin

Département : Psychologie

Titre : Traduction, adaptation culturelle et validation du *Phenotypic Checklist to Screen for Fragile X Syndrome in People with Mental Retardation* et Étude sur le phénotype des comportements inadaptes des hommes présentant le syndrome du X Fragile

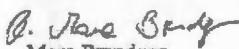
Ce protocole de recherche est jugé conforme aux pratiques habituelles et répond entièrement aux normes établies par la "Politique institutionnelle de déontologie" de l'UQAM.

Le projet est jugé recevable sur le plan déontologique.

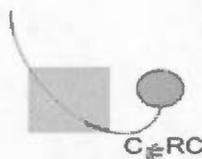
Membres du Comité:

NOM	POSTE OCCUPÉ	DÉPARTEMENT
Mara Brendgen	Professeur	Psychologie
Véronique Lussier	Professeure	Psychologie
Marc-André Bédard	Professeur	Psychologie

27 septembre 2006
Date


Mara Brendgen
Présidente du comité départemental

APPENDICE B
CERTIFICAT D'ÉTHIQUE CÉRC



Trois-Rivières, le 19 décembre 2007

Monsieur Jacques Bellavance
CR Lisette-Dupras
8 000, rue Notre-Dame Ouest
Lachine (Québec) H8R 1H2

Objet : Demande d'évaluation éthique du projet de recherche CÉRC-0036 : « Traduction, adaptation culturelle et validation du *Phenotypic Checklist to Screen for Fragile X Syndrome in People with Mental Retardation* et Étude sur le phénotype des comportements inadaptés des hommes présentant le syndrome du X Fragile »

Établissement concerné par notre CÉR : CRDI Gabrielle-Major¹

Monsieur,

Les modifications apportées au protocole de recherche, de même qu'aux formulaires d'information et de consentement, tel que demandé dans notre lettre datée du 31 octobre dernier, répondent à nos attentes. C'est donc avec plaisir que le Comité d'éthique de la recherche conjoint destiné aux CRDI (CÉRC/CRDITED) vous délivre ce certificat de conformité aux règles éthiques pour le projet précité.

Cette décision suppose que vous vous engagez à :

- ~~respecter~~ la présente décision;
- respecter les moyens de suivi éthique des projets de recherche figurant au *Guide de rédaction d'une demande d'évaluation d'un nouveau projet de recherche et modalités d'évaluation à l'intention des chercheurs (CÉRC/CRDITED)*, au point 6 de la seconde section;
- conserver les dossiers de recherche pour une période couvrant minimalement la période de publication qui découlera de la recherche (voir le *Guide*, section II, point 5).

La présente décision vaut pour une année (date d'échéance : 18 décembre 2008) et peut être suspendue ou révoquée en cas de non respect de ces exigences.

¹ Les établissements suivants sont également affiliés au CÉRC/CRDITED : CSDI de la Mauricie et du Centre-du-Québec, CR Lisette-Dupras, Pavillon du Parc, CR de l'Ouest de Montréal, Regroupement CNDE/Opjila et CRDI Chaudière-Appalaches. Si l'un ou plusieurs d'entre eux étaient appelés à prendre part au projet précité, il faudrait en aviser le CÉRC/CRDITED dans les plus brefs délais.

Pour toute question relative à ce certificat, n'hésitez pas à contacter M^{me} Geneviève Paquette, au bureau de coordination du CÉRC/CRDITED, au numéro 819 376-3984, poste 235.

Veillez recevoir, Monsieur Bellavance, mes salutations distinguées.

**Anne-Marie Hébert
Présidente du CÉRC/CRDITED**

c. c. M^{me} Daphné Morin, CRDI Gabrielle-Major

APPENDICE C

TABLEAU COMPARATIF DES MÉTHODES UTILISÉES DANS LA
RECHERCHE DE MAES ET AL. (1994) ET BELLAVANCE ET MORIN (2016)

	Maes et al. (1994)	Bellavance et Morin (2016)
Critères d'inclusion	<p>Homme de 18 ans ou plus</p> <p>Syndrome du X fragile diagnostiqué par un test génétique (analyse cytogénétique et de l'ADN moléculaire)</p> <p>Groupe contrôle: aucune cause génétique (passation d'une analyse cytogénétique et de l'ADN moléculaire) de la déficience intellectuelle n'a été diagnostiquée et aucun membre de la famille présentant une déficience intellectuelle ou trouble cérébraux reconnu (<i>cerebral dysfunction</i>).</p> <p>Chacun des participants de ce groupe doit être jumelé à un participant du groupe d'adulte avec le syndrome du X fragile selon les critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge correspondant 	<p>Homme de 18 ans ou plus</p> <p>Diagnostic du syndrome du X fragile au dossier clinique du CRDITED</p> <p>Groupe contrôle: aucun diagnostic génétique au dossier clinique du CRDITED</p> <p>Chacun des participants de ce groupe doit être jumelé à un participant du groupe d'adulte avec le syndrome du X fragile selon les critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge correspondant (+ ou - 5 ans)

	<ul style="list-style-type: none"> - même niveau de fonctionnement (développement cognitif et comportement adaptatif) déterminé par les tests suivants: QI et âge mental (WPPSI, WISC-R, échelles de développement de Tennan, Bayley et McCarthy) et autonomie sociale (Échelle d'autonomie sociale pour déficients mentaux, Échelle d'autonomie sociale pour enfants en crèche, Échelles d'autonomie sociale de Gunzburg) - vivant dans la même institution ou fréquentant la même école ou le même centre - ayant déjà séjourné dans une institution pour une période quasi identique 	<ul style="list-style-type: none"> - même niveau de fonctionnement intellectuel selon le dossier clinique du CRDITED
Critères d'exclusion	Aucun visuel ou auditif	Aucun diagnostic trouble du spectre de l'autisme
Méthode	Devis de recherche avec des groupes appariés a priori	Devis de recherche avec des groupes appariés a priori
Participants	<p>106 participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 53 ayant SXf - 53 n'ayant pas de diagnostic génétique <p>Moyenne d'âge:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 26,17 ans pour hommes avec le SXf 	<p>44 participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 22 ayant SXf - 22 n'ayant pas de diagnostic génétique <p>Moyenne d'âge:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - 31,25 ans pour hommes sans diagnostic génétique <p>Niveau de déficience intellectuelle - hommes SXf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DI légère: 0 % - DI moyenne: 13,2% - DI sévère: 71,7% - DI profonde: 15,1% <p>Niveau de déficience intellectuelle - hommes sans diagnostic génétique:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DI légère: 0 % - DI moyenne: 26,4% - DI sévère: 62,3% - DI profonde: 11,3% 	<ul style="list-style-type: none"> - 29 ans pour hommes avec le SXf - 30 ans pour hommes sans diagnostic génétique <p>Niveau de déficience intellectuelle - hommes SXf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DI légère: 5,0 % - DI moyenne: 91,0% - DI sévère: 0 % - DI profonde: 5,0 % <p>Niveau de déficience intellectuelle - hommes sans diagnostic génétique:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DI légère: 5,0 % - DI moyenne: 91,0% - DI sévère: 0 % - DI profonde: 5,0 %
Analyses statistiques	<p>Test de cohérence interne - Indice d'homogénéité</p> <p>Pas de test de fidélité</p> <p>Analyse de régression linéaire (pondération des items de l'échelle)</p> <p>Analyse de variance simple portant sur l'effet du diagnostic par rapport au nombre de réponses positives pour chacune des dimensions (indices physiques, indices comportementaux et score total)</p>	<p>Test de cohérence interne - Indice d'homogénéité</p> <p>Test de fidélité: test-retest et inter-juges</p> <p>Pas d'analyse de régression linéaire</p> <p>Analyse de variance simple portant sur l'effet du diagnostic par rapport aux nombres de réponses positives pour chacune des dimensions (indices physiques, indices comportementaux et score total)</p>

	<p>Analyse de variance unique des résultats pondérés pour chacune des dimensions (indices physiques, indices comportementaux et score total)</p> <p>Analyse de validité critériée (diagnostic génétique)</p> <p>Analyse de sensibilité et de spécificité</p>	<p>Analyse de variance unique des résultats pondérés pour chacune des dimensions (indices physiques, indices comportementaux et score total)</p> <p>Analyse de validité critériée (diagnostic génétique au dossier clinique du CRDITED)</p> <p>Analyse de sensibilité et de spécificité</p>
--	--	---

APPENDICE D

TRADUCTION DES ITEMS DU FRAGIELE-X

SCREENINGSLIJST (MAES ET AL., 1994)

Item Traduction professionnelle	Item Professeur universitaire	Choix de la dénomination des items par les chercheurs Items révisés *
1. visage long et étroit	1. visage allongé et étroit	visage long et étroit
2. front long	2. front large	front long
3. mandibule proéminente	3. prognathisme	mâchoire proéminente*
4. oreilles de grande taille, décollées	4. grandes oreilles décollées	oreilles de grande taille, décollées
5. macroorchidisme	5. macroorchidie	macroorchidisme
6. hyperlaxité digitale	6. hyperlaxité des doigts	hyperlaxité digitale
7. hyperlaxité articulaire	7. hyperlaxité articulaire	hyperlaxité articulaire
8. hyperactivité, énergie	8. hyperkinétique -plein d'énergie	hyperactivité, énergie
9. hypersensibilité aux stimuli sensitifs	9. hypersensibilité sensorielle	hypersensibilité sensorielle
10. impulsivité, sans-gêne	10. impulsif, effréné	impulsivité, sans-gêne
11. dispersion	11. papillonner	Dispersion*
12. timidité	12. timidité	timidité

13. serviabilité excessive	13. serviabilité exagérée	serviabilité excessive
14. alternance entre le rapprochement et l'éloignement	14. alternativement s'approcher et se détourner de personnes	alternance entre le rapprochement et l'éloignement*
15. craintif	15. craintif	craintif
16. généralement enjoué, éveillé	16. humeur gaie, joyeuse	généralement enjoué, éveillé*
17. Hypersensible aux changements	17. hypersensible aux changements	hypersensibilité aux changements
18. se ronger les mains	18. se ronger les mains	se mord les mains*
19. stéréotypie des mains	19. stéréotypie des mains	stéréotypies des mains
20. voleter, voltiger les mains	20. voleter, voltiger les mains	battements des bras*
21. éviter le contact des yeux	21. éviter le contact des yeux	évite le regard
22. détourner le visage	22. détourner le visage	détourne le visage
23. éviter le contact corporel	23. éviter le contact corporel	évite le contact corporel
24. parler à un rythme rapide	24. parler à un rythme rapide	débit de parole rapide*
25. poussée à parler	25. poussée à parler	très loquace*
26. persévération	26. persévération	persévération
27. répéter des autres	27. répéter des autres	Répète ce que les autres disent
28. répéter soi-même mot à mot	28. répéter soi-même mot à mot	répète ce qu'il dit

APPENDICE E

FRAGIELE-X SCREENINGSLIJST (MAES ET AL., 1994) - VERSION

FRANÇAISE

ÉCHELLE DE DÉPISTAGE du Syndrome du X FRAGILE

Formulaire d'évaluation pour adulte (18 ans ou plus)

Numéro d'identification	
Date de naissance	
Date de l'examen	
Âge chronologique	année(s) mois
Sexe	Masculin Féminin
Diagnostic de retard mental	Oui Non

Évalué par

Nom

Fonction

1

.....

2

.....

Copyright Maes et al. (1994)

CONSIGNES

Cette échelle permet d'identifier les hommes chez qui il existe un risque important de syndrome du X fragile. En cas de présomption du syndrome, l'instrument peut être utilisé pour évaluer la probabilité de la présence du syndrome X Fragile. L'évaluateur procède à l'observation des caractéristiques actuelles et des comportements récurrents au cours des derniers mois, c'est-à-dire ce que l'individu fait ou ne fait pas dans la vie quotidienne.

L'échelle comprend 28 éléments qui peuvent être évalués de deux façons :

- (1) en noircissant le cercle de la **colonne « oui »** : un élément est positif si le signe ou le comportement évoqué dans la question est présent chez l'individu ;
- (2) en noircissant le cercle de la **colonne « non »** : un élément est négatif si le signe ou le comportement évoqué dans la question ne se retrouve jamais chez l'individu.

L'évaluation ne tient donc pas compte de la fréquence ni de la gravité d'un signe ou d'un comportement.

Les éléments de l'échelle de dépistage ne peuvent être évalués que par une personne qui connaît bien l'individu et qui possède suffisamment d'informations sur celui-ci. L'observation des signes extérieurs et comportementaux peut dans certains cas être appuyée par des données d'anamnèse récentes ou provenant de tierces personnes (parents et accompagnateurs). L'échelle de dépistage peut en outre être remplie par deux personnes travaillant en collaboration. Les éléments sont présentés de sorte qu'il soit possible de les évaluer tous, sans exception. Si l'un des éléments n'a pu faire l'objet d'une évaluation par « oui » ou « non », faire une croix sur la question et en décrire les raisons au dos de l'échelle.

Item	Explication	Oui	Non	Coefficient	Score
1. visage long et étroit		0	0	3	
2. front long	Dysmorphie faciale - front quadrangulaire	0	0	1	
3. mâchoire proéminente	proéminence de la mâchoire inférieure.	0	0	2	
4. oreilles de grande taille, décollées		0	0	1	
5. macro-orchidisme	testicules de grande taille	0	0	7	
6. hyperlaxité digitale	les doigts peuvent être fléchis jusqu'à toucher le dos de la main	0	0	1	
7. hyperlaxité articulaire	les articulations telles que le genou, le coude, etc. sont hyperflexibles	0	0	1	
8. hyperactivité, énergie	bouge constamment (par ex. ne peut rester assis même si l'on le lui demande)	0	0	1	
9. hypersensibilité sensorielle	se laisse facilement distraire par des stimuli externes	0	0	1	
10. impulsivité, sans-gêne	agit rapidement sans penser (par ex. entreprendre une activité physique sans penser aux conséquences possibles, répondre aux questions avant même qu'elles ne soient posées)	0	0	2	
11. dispersion	va rapidement d'une activité à une autre pour une courte période seulement (par ex. change d'activité avant que l'autre ne soit terminée)	0	0	2	

Item	Explication	Oui	Non	Coefficient	Score
12. timidité	Comportement timide, évitant, fuyant, inhibé	0	0	1	
13. serviabilité excessive	veut aider que ce soit nécessaire ou non, surtout aux tâches ménagères	0	0	2	
14. alternance entre le rapprochement et l'éloignement	cherche l'attention, mais ne reconnaît pas lorsque l'on lui en donne ; cherche le contact, mais sans supporter le contact direct	0	0	1	
15. crantif	peur dans certaines situations et circonstances données	0	0	1	
16. généralement enjoué, éveillé	impression amicale et joyeuse, généralement de bonne humeur	0	0	2	
17. hypersensibilité aux changements	difficulté à composer avec les changements dans ses habitudes quotidiennes ou dans son environnement (par ex. lors d'une situation soudaine ou imprévue, réagit de façon agressive, euphorique ou surexcitée)	0	0	1	
18. se mord les mains	se mord la main, les doigts ou l'avant-bras en réaction à des événements ou des frustrations	0	0	4	
19. stéréotypie des mains	mouvements répétitifs des mains (par ex. se frotte les mains, touche ou frotte constamment un objet, fait tourner, frappe ou agite des objets)	0	0	1	

Item	Explication	Oui	Non	Coefficient	Score
20. battement des bras	mouvements répétitifs rapides et vifs des mains et/ou des bras	0	0	2	
21. évite le regard	tourne le regard, ferme les yeux et/ou place les mains devant les yeux si l'on le regarde	0	0	1	
22. détourne le visage	détourne la tête et/ou les épaules complètement lors d'un contact direct	0	0	2	
23. évite le contact corporel	inconfort lors d'un contact corporel et/ou l'évite (par ex. retire la main ou le bras si l'on touche l'individu, ne veut pas être embrassé, n'aime pas qu'on le touche)	0	0	2	
24. débit de paroles rapide		0	0	1	
25. très loquace	démontre clairement un besoin de parler beaucoup	0	0	1	
26. persévération	revient constamment au même sujet de conversation	0	0	2	
27. répète ce que les autres disent		0	0	1	
28. répète ce qu'il dit		0	0	1	
SCORE TOTAL PONDÉRÉ (maximum 48 points)					

Informations complémentaires (si disponibles)**Information clinique**

Taille à la naissancecmpouces percentile

Poids à la naissancekglivres percentile

Périmètre crânien à la naissance.....cmpouces percentile

Taille actuelle.....cmpied.....pouces percentile

Poids actuel.....kglivres percentile

Périmètre crânien actuelcmpouces percentile

Autres membres de la famille présentant une déficience intellectuelle

Y a-t-il dans la famille d'autres personnes présentant une déficience intellectuelle ou un retard de développement ? Si oui, veuillez préciser :

frère(s): (nombre)

sœur(s) (nombre)

neveu(s): (nombre)

nièce(s):..... (nombre)

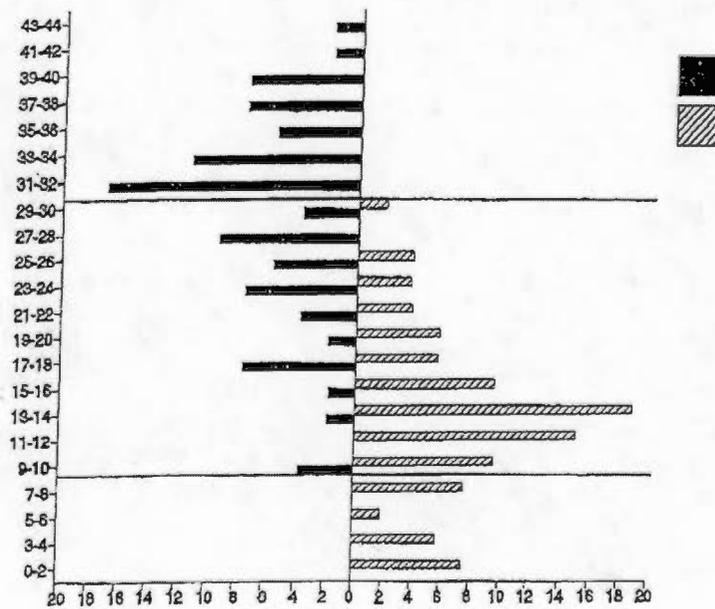
oncle(s): (nombre)

tante(s): (nombre)

NORMES

No d'identification: _____

Distribution des scores pondérés pour un groupe de X Fragile et Contrôle (adultes)



X fragile

Contrôle

Pourcentage

Interprétation

SCORE TOTAL PONDÉRÉ: Points

Résultats des scores pondérés d'un groupe de contrôle et d'un groupe X fragile

(Nombre de cas identifiés en %)

	score total	contrôle	X fragile
Pas X fragile (contrôle)	score total < 9	100.0 %	0.0 %
Score incertain Zone de doute	score total 9 - 22	77.0 %	23.0 %
	score total 23 - 30	26.0 %	74.0 %
X fragile	score total > 30	0.0 %	100.0 %

Copyright Maes et al. (1994)

APPENDICE F

AUTORISATION D'UTILISER LA VERSION FRANÇAISE DU *FRAGIELE-X*
SCREENINGSLIJST (MAES ET AL., 1994)

Échange de courriels confirmant l'autorisation d'utiliser la version française du
Fragiele-X screeningslijst (Maes et al., 1994)

Réponse de Dre Meas, février 2006

Dear colleague,

If the author's right, our names and the name of our university will be on the translation, then we would be glad to give permission to let the Quebecian services use our instrument. Perhaps it would be good that we could see and check the translation before you spread the list. Because we know the English language, we can also check the translations.

Bea Maes

-----Original Message-----

From: jacques.bellavance.crgm@ssss.gouv.qc.ca

[mailto:jacques.bellavance.crgm@ssss.gouv.qc.ca]

Sent: woensdag 15 februari 2006 15:55

To: Bea Maes

Cc: morin.diane@uqam.ca

Subject: Follow-up my research project.

Importance: High

Dr Maes,

First of all, at the mid of January, I received your test and its documentation. I want to thank you for this transmission. After that, I began the translation process. Considering that your test is only in Dutch, I have found a funding source to finance the translation of your test and I also have identified a group of professional translators. Presently, the translation service of Government Agency of health and social services of Montreal accepts to collaborate on my project. However, all project that have received some funding from the Montreal Agency, has to make all the translated documents available to all readaptation centers in the province of Québec. In this context and considering the level of difficulty to find competent Dutch translators, it would be extremely appreciated if we could use your translated test after my research project is completed. Be sure that the author's right, and more specifically your name and your colleague's names, the name of your university and any other information you would wish to include, will be circumstances referring to the test you have developed. For this reason, it's important to clarify this point with you before I continue my research.

Thank you for your appreciated cooperation.

Jacques Bellavance

Psychologist

APPENDICE G

FREQUENCY OF EACH FEATURE FOR THE FRENCH VERSION OF THE
FRAGILE X SYNDROME SCREENING CHECKLIST

Features	Fragile X syndrome group (<i>n</i> = 18)	Comparison group (<i>n</i> = 18)	<i>P</i>	Meas et al. (1994) (<i>n</i> = 106) <i>P</i>
1. Narrow and elongated face	66%	11%	0.002*	0.0001**
2. High forehead	61%	16 %	0.008*	0.0001**
3. Prominent lower jaw	67%	6%	.001**	0.0001**
4. Large, protruding ears	56%	11%	0.021*	0.0001**
5. Macro-orchidism	72%	0%	0.000**	0.0001**
6. Hyperextensible finger joints	6%	0%	1.00	0.3*
7. Hyperextensible joints (other)	22%	6%	0.250	0.4*
8. Hyperactivity	78%	44%	0.687	0.24
9. Sensory oversensitivity	78%	78%	1.00	0.16
10. Impulsivity	39%	50%	0.687	0.03*
11. Being chaotic, dispersion	56%	44%	0.727	0.01*
12. Shyness	78%	22%	0.006*	0.03*
13. Being too helpful	72%	22%	0.012*	0.03*
14. Approach-avoidance conflict	50%	22%	0.063	0.003*
15. Fearfulness	67%	44%	0.344	0.44
16. Gaiety, cheerfulness	100%	78%	0.125	0.02*
17. Hypersensitivity to changes	61%	61%	1.00	0.44
18. Hand biting	50%	17%	0.109	0.0001**
19. Stereotypic hand movements	78%	39%	0.092	0.12

20. Flapping hands and arms	50%	6%	0.021*	0.02*
21. Avoiding eye contact	89%	44%	0.008*	0.01*
22. Turning away the face	61%	22%	0.039*	0.01*
23. Tactile defensiveness	78%	11%	0.002*	0.0007*
24. Rapid speech rate	61%	22%	0.016*	0.07*
25. Being talkative	61%	50%	0.687	0.39
26. Perseverations	67%	39%	0.125	0.02*
27. Echolalia	83%	39%	0.008*	0.12
28. Imitation of own speech	78%	33%	0.021*	0.03*

* $p < 0.05$. ** $p < 0.001$

APPENDICE H

TABLEAU COMPARATIF DE CINQ VERSIONS DU PHÉNOTYPE
COMPORTEMENTAL DU SYNDROME DU X FRAGILE

Hagerman et Cornister, 1996	Dykens, Hodapp et Finucane, 2000	Visootsak et al., 2005	Hagerman, et al., 2009	Saul et Tarleton 2012	Pourcentage
Incapacité à maintenir le regard <i>"Poor eye contact (excessive shyness)"</i>	Incapacité à maintenir le regard (caractéristique associée à l'autisme)	Incapacité à maintenir le regard <i>"gaze aversion"</i>	Incapacité à maintenir le regard	Incapacité à maintenir le regard <i>"Poor eye contact, gaze aversion"</i>	100%
Timidité excessive <i>"Poor eye contact (excessive shyness)"</i>	Timidité	Timidité	Timidité excessive	Timidité	100%
Anxiété <i>"Anxiety disorder"</i>	Anxiété sociale <i>"Social anxiety" Autism like features</i>	Anxiété sociale Évitement social	Anxiété	Anxiété	100%
Battement des mains <i>"Stereotyped with odd mannerisms (hand flapping/biting)"</i>	Battement des mains <i>"Hand flapping and body rocking Autism like features"</i>	Battement des mains « <i>Hand flapping</i> » <i>Stereotypic</i>	Battement des mains	Battement des mains	100%
Se mord les mains <i>"Stereotyped with odd mannerisms"</i>	Se mord les mains	Se mord les mains « hand biting »	Se mord les mains	Se mord les mains	100%

<i>(hand flapping/biting)"</i>	<i>"Hand and arm biting Autism like features"</i>	<i>Stereotypic</i>			
Crise de colère <i>"Attention-deficit/hyperactivity disorder: a) Hyperactivity b) Temper tantrums c) Distractibility d) Mood lability"</i>			Agressivité	Crise de colère	40%
Défense tactile	Défense tactile <i>"Tactile defensiveness Autism like features"</i>	Défense tactile	Défense tactile	Défense tactile	100%
Distractibilité <i>"Attention-deficit/hyperactivity disorder: a) Hyperactivity b) Temper tantrums c) Distractibility d) Mood lability"</i>	Déficit de l'attention	Inattention <i>"inattentive"</i>	Déficit d'attention	Déficit d'attention <i>"Attention deficit-hyperactivity disorder: hyperactivity, problems in impulse control, and distractibility."</i>	100%
Hyperactivité <i>"Attention-deficit/hyperactivity disorder: a) Hyperactivity b) Temper tantrums c) Distractibility d) Mood lability"</i>	Hyperactivité	Hyperactivité <i>"overactive"</i>	Hyperactivité	Hyperactivité <i>"Attention deficit-hyperactivity disorder: hyperactivity, problems in impulse control, and distractibility."</i>	100%
		Impulsivité	Impulsivité	Impulsivité <i>"Attention deficit-hyperactivity disorder: hyperactivity,</i>	60%

				<i>problems in impulse control, and distractibility."</i>	
	Hypersensibilité aux stimuli auditif		Hypersensibilité aux stimuli		40%
Comportements associés à l'autisme "Autistic-like features"	Comportements associés à l'autisme "Autism like features"	Comportements associés à l'autisme "Autistic like behavior"	Comportements associés à l'autisme	Comportements associés à l'autisme "Autistic-like behavior"	100%
Autisme	Autisme	Trouble du spectre de l'autisme	TED - TSA	Autisme	100%
Persévération et écholalie "Speech disorder a) <i>Perseveration</i> b) <i>Litany speech</i> c) <i>Echolalia</i> "		Écholalie Discours répétitifs		Persévération	60%
Personnalité schizoïde					20%
	Isolement social				20%
	Stéréotypies				20%
	Hypersensibilité aux stimuli auditifs				20%

APPENDICE I

TABLEAU PRÉSENTANT L'ÉVALUATION DU PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL

D'HAGERMAN ET SES COLLABORATEURS (2009)

Caractéristiques du phénotype comportemental	EQCA	Aberrant Behavior Checklist	DASH II	Fiche « Information générale sur le sujet »
Incapacité à maintenir le regard (2 indices)	237. Évite le contact visuel.			1. La personne ne regarde pas la personne qui lui parle. (PERSNRPs)
Timidité excessive (8 indices)	238. Ne réponds pas lorsqu'on lui parle. 239. Reste à l'écart du groupe. 240. Est timide et réservé dans les situations sociales.	5. Cherche à s'isoler des autres. 16. Est renfermé; préfère les activités solitaires. 30. S'isole des autres enfants ou adultes. 40. Il est difficile d'entrer en contact ou un dialogue avec lui. 42. Préfère être seul.		
Anxiété (8 indices) DASH-II (mesure standardisée)			4. S'agrippe à un membre de la famille ou à un membre du personnel lorsqu'elle est en présence de certains objets ou de certaines situations. 15. S'enfuit ou se cache à la vue de certains objets ou devant certaines situations.	

Battements des mains (3 indices)	227. Bouge constamment une main ou les deux.	35. Fait des mouvements répétitifs avec la tête, le corps ou les mains. 45. Remue ou agite les mains ou les pieds de façon répétée.	25. Pleure lorsqu'elle est en présence de certains objets de certaines situations. 35. Devient agitée ou pleure lorsqu'une personne familière la quitte. 63. Tremble ou s'agite sans raison apparente. 67. Respire plus vite et plus fort lorsqu'elle est en présence de certains objets ou de certaines situations. 71. Tremble ou s'agite lorsqu'elle est en présence de certains objets ou de certaines situations. 74. Devient en sueur lorsqu'elle est en présence de certains objets ou de certaines situations.	
Se mord les mains (2 indices)	317. Se mord ou se coupe.		61. Se mord.	
Agressivité (7 indices)	309. Crache sur les autres.			

EQCA Comportements de violence ou d'agression	<p>310. Déchire livres, revues, journaux lorsqu'il est en colère.</p> <p>311. Déchire ses vêtements ou ceux des autres lorsqu'il est en colère.</p> <p>312. Crie ou hurle lorsqu'il est en colère.</p> <p>313. Utilise un langage hostile.</p> <p>314. S'emporte ou se fâche si on lui donne un ordre direct ou si on le reprend.</p> <p>315. Exprime des menaces de violence à l'endroit de quelqu'un.</p>			
Défense tactile (4 indices)	<p>261. Enlève ses bas et ses souliers à tout moment.</p> <p>274. Hurle si on lui touche.</p>	26. Résiste à toute forme de contact physique.	3. Enlève ses vêtements ou s'exhibe en public.	
Déficit d'attention (3 indices) ABC (mesure standardisée), Sansone et ses collaborateurs, 2011		28. Ne fait pas attention aux instructions. 51. Ne fait pas attention quand on lui parle. 56. Ignore volontairement les instructions qu'on lui donne.		

<p>Hyperactivité (9 indices) ABC (mesure standardisée) , Sansone et ses collaborateurs, 2011</p>		<p>1. Est excessivement actif à la maison, à l'école, au travail ou ailleurs. 13. Est impulsif (agit sans réfléchir). 15. Est agité, incapable de rester en place. 31. Perturbe les activités de groupe. 38. Ne reste pas tranquillement assis (par exemple durant les cours, les repas, etc.). 39. N'arrive pas à rester assis longtemps. 44. Se laisse facilement distraire. 48. Court ou saute constamment à travers la pièce. 54. A tendance à être excessivement actif.</p>		
<p>Impulsivité (16 indices) DASH II (mesure standardisée)</p>			<p>1. Frappe, donne des coups de pied ou pince une autre personne. 5. Démontre un besoin excessif d'attention ou d'approbation. 12. Est impatiente lorsqu'elle attend qu'on réponde à ses besoins ou ses demandes.</p>	

Hypersensibilité aux stimuli (2 indices)		<p>13. Lance des objets à une autre personne.</p> <p>20. Fait des crises de rage ou de colère sans raison apparente.</p> <p>23. Fugue.</p> <p>29. Vole les effets appartenant à une autre personne.</p> <p>30. S'oppose à une consigne ou à un conseil d'un membre de la famille ou du personnel.</p> <p>42. Détruit ou brise des objets.</p> <p>43. Allume un feu.</p> <p>50. Crie ou hurle sans raison apparente.</p> <p>52. Manipule ou joue avec sa salive, son mucus nasal ou ses selles.</p> <p>55. Agresse verbalement les gens (par exemple: en criant, en hurlant).</p> <p>56. Mord une autre personne.</p> <p>73. Se frustre facilement lorsqu'elle rencontre de la difficulté à une tâche.</p> <p>82. Jure, sacré.</p>	
			<p>2. La personne est très sensible aux bruits. (PERSENBs)</p> <p>4. Dans un environnement bruyant,</p>

<p>Troubles envahissant du développement - Troubles du spectre de l'autisme (6 indices) DASH II (mesure standardisée)</p>			<p>21. S'amuse avec un nombre limité d'objets ou répète souvent les mêmes activités. 22. Refuse ou ignore toute tentative d'interaction sociale. 31. Effectue des mouvements corporels répétitifs comme se bercer, tourner sur elle-même, bouger ses mains. 32. Devient bouleversée, désorganisée lorsqu'il y a des changements dans sa routine ou dans son environnement. 41. Répète les mêmes mots ou les mêmes sons. 49. Parle du même sujet ou de la même préoccupation constamment.</p>	<p>la personne démontre des signes importants d'inconfort et elle ne peut réaliser une tâche ou une routine qu'elle est capable de faire habituellement. (PERSDIs)</p>
<p>Stéréotypies (6 indices) ABC (mesure standardisée) , Sansone et ses collaborateurs, 2011</p>		<p>6. Fait des mouvements, sans raison les mêmes mouvements avec son corps.</p>		

<p>Discours inapproprié (4 indices) ABC (mesure standardisée), Sansone et ses collaborateurs, 2011</p>		<p>11. A un comportement stéréotypé, des mouvements anormaux et répétitifs. 17. A un comportement bizarre, étrange. 35. Fait des mouvements répétitifs avec la tête, le corps et les mains. 45. Remue ou agite les mains ou les pieds de façon répétée. 49. Balance le corps d'avant en arrière de façon répétée.</p>		
		<p>9. Parle de manière excessive. 22. Discours répétitifs. 33. Se parle à voix haute. 46. Répète sans cesse le même mot ou la même expression.</p>		

APPENDICE J

GRILLE D'ANALYSE DU PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL DU SYNDROME DU X FRAGILE

IDENTIFICATION DE LA PERSONNE

Nom de la personne : M. Untel

Type de mutation :
Mutation complète

Sexe :
Homme

Âge : 46 ans

Préciser la période développementale :
Adulte

Phénotype comportemental reconnu ¹ :

Peur du contact visuel, timidité, maniérisme (battement des mains), défense tactile, écholalie, persévérations verbales, automutilation (morsures aux mains et se gratter), anxiété sociale, hypersensibilité aux stimuli sensoriels, hyperactivité, impulsivité, agressivité, trouble d'attention avec ou sans hyperactivité, symptômes obsessionnels et compulsifs, autisme

Trouble de santé associé (comorbidité) ² :

Malformation cardiaque (prolapsus de la valve mitrale et dilatation aortique), scoliose et épileptie

¹ Hagerman, 2010.

² Desportes, 2012.

DIMENSIONS :	PROFIL PERSONNALISÉ : informations cliniques documentées	INFLUENCES ENVIRONNEMENTALES :
BIOLOGIQUE		
Atteinte cérébrale - Trouble du fonctionnement neurologique	Réduction de la connectivité fonctionnelle ayant pour conséquence: difficultés au niveau de la vigilance, du contrôle exécutif, des habiletés visuospatiales et langagières. ³ Anormalité des voies fronto-striales ⁴	
Troubles de santé physique :	Malformation cardiaque (prolapsus de la valve mitrale et dilatation aortique) se manifestant par une fatigue à l'effort Scoliose Épilepsie ³	- Examen cardiaque et médication préventive avant intervention médicale ou dentaire pour prévenir infection ² - Référence médicale pour évaluation de la douleur - Référence en neurologie (évaluer la pertinence)
Troubles de santé mentale :	Anxiété ⁵	- Référence en psychiatrie (évaluer la pertinence)
COGNITIVE		
Type de trouble cognitif :	Défiance intellectuelle moyenne ⁶ <u>Forces relatives:</u> sur le plan du vocabulaire, la mémoire	- Évaluation neuropsychologique pour préciser le profil cognitif et identifier les

³ Hall, Heidi, Jiang, Reiss, Grecius, 2013

⁴ Dennis & Thompson, 2013.

⁵ Saul et Tarleton, 2012.

	de travail verbale, la mémoire à long terme <u>Faiblesses relatives:</u> l'auto-contrôle des émotions et des comportements, de l'attention sélective et soutenue, de la mémoire de travail visuel et pour le traitement visuo-moteur ⁶	forces et les faiblesses relatives de M. Untel.
Type de trouble émotionnel :		
Aspect motivationnel :		
Force :	Relations amicales avec les gens familiers	
COMPORTEMENTAL		
Indices comportementaux :	Distractibilité, Fait plusieurs oublies Incapacité à maintenir le regard, battements des mains, se mord, défense tactile, hypersensibilité aux stimuli	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation de tâche dans un environnement calme. - mettre en place mnémotechnique. - Mesure de soutien pour diminuer l'anxiété en se basant sur une évaluation fonctionnelle pour identifier les variables contributrices pour chaque situation ⁶.
Symptômes - signes endogènes:		
Force :		

⁶ Cornish et al., 2008.

RÉFÉRENCES

- Abbeduto, L. et McDuffie, A. (2010). Genetic Syndromes Associated with Intellectual Disabilities. Dans C. L. Armstrong et L. Morrow (dir.), *Handbook of medical neuropsychology* (p. 193-221). Philadelphia, États-Unis: Springer
- Alanay, Y., Unal, F., Turanli, G., Alikasifoglu, M., Alehan, D., Akyol, U., . . . et Utine, E. (2007). A multidisciplinary approach to the management of individuals with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(2), 151-161. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00942.x
- Aman, M. G., Singh, N. N., Stewart, A. W. et Field, C. J. (1985). Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *American Journal of Mental Deficiency*, 89, 492-502.
- American Psychiatric Association. (2003). *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (4e éd. Rév.; traduit par J.-D Guelfi et M.-A Crocq). Paris, France: Masson.
- Arron, K., Oliver, C., Moss, J., Berg, K. et Burbidge, C. (2011). The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(2), 109-120. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01337.x
- Arvio, M., Peippo, M., Simola, K.O.J.. (1997). Applicability of checklist for clinical screening of the fragile X syndrome. *Clinical Genetics*, 52. 211-215.
- Bagni, C., Tassone, F., Neri, G. et Hagerman, R. (2012). Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *Journal of Clinical Investigation*, 122(12), 4314-4322. doi: 10.1172/JCI63141
- Bailey, D. B., Jr., Raspa, M., Holiday, D., Bishop, E. et Olmsted, M. (2009). Functional skills of individuals with Fragile X Syndrome: A lifespan cross-sectional analysis. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 114(4), 289-303.
- Bear, M. F., Dolen, G., Osterweil, E. et Nagarajan, N. (2008). Fragile X: translation in action. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 84-87. doi: 10.1038/sj.npp.1301610

- Bellavance, J. et Morin, D. (2010). *The necessity of screening the male population for Fragile X Syndrom*. Communication par affiche présentée au 134^{ème} congrès annuel de l'American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD), 8-11 juin 2010, Providence, Rhode Island, États-Unis
- Belmonte, M. K. et Bourgeron, T. (2006). Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nature neuroscience*, 9(10), 1221-1225. doi: 10.1038/nn1765
- Blancquaert, I. et Caron, L. (2001). Le syndrome du X fragile : la place du diagnostic moléculaire et du dépistage dans une approche intégrée des services. Repéré à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/2001_01_fr.pdf
- Borghgraef, M., Fryns, J. P., Dielkens, A., Pyck, K. et Van Den Berghe, H. (1987). Fragile (X) syndrome: a study of psychological profil in 23 prepubertal patients. *Clinical Genetics*, 32(3), 179-186.
- Boyle, L. et Kaufmann, W. E. (2010). The behavioral phenotype of FMR1 mutations. *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C(4), 469-476. doi: 10.1002/ajmg.c.30277
- Bregman, J. D., Leckman, J. F. et Ort, S. I. (1988). Fragile X syndrome: Genetic predisposition to psychopathology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18(3), 343-354.
- Butler, M. G., Mangrum, T., Gupta, R. et Singh, D. N. (1991). A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. *Clinical Genetics*, 39(5), 347-354.
- Christofolini, D. M., Abbud, E. M., Lipay, M. V., Costa, S. S., Vianna-Morgante, A. M., Bellucco, F. T., . . . et Melaragno, M. I. (2009). Evaluation of clinical checklists for fragile X syndrome screening in Brazilian intellectually disabled males: proposal for a new screening tool. *Journal of intellectual disabilities*, 13(3), 239-248. doi: 10.1177/1744629509348429
- Cicchetti, D. (1994). Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instrument in psychology. *Psychological assessment*, 6(4), 284-290.

- Clifford, S., Dissanayake, C., Bui, Q. M., Huggins, R., Taylor, A. K. et Loesch, D. Z. (2007). Autism spectrum phenotype in males and females with Fragile X full mutation and premutation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 738-747. doi: 10.1007/s10803-006-0205-z
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for behavioral sciences* (2e éd.). Hillsdale, New Jersey: Erlbaum.
- Cohen, J. D., Nichols, T., Brignone, L., Hall, S. S. et Reiss, A. L. (2011). Insular volume reduction in fragile X syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(4), 489-494. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2011.01.003
- Cook, D., Nuro, E. et Murai, K. K. (2013). Increasing our understanding of human cognition through the study of Fragile X Syndrome. *Developmental Neurobiology*, 74(2), 147-177. doi: 10.1002/dneu.22096
- Cordeiro, L., Ballinger, E., Hagerman, R. et Hessel, D. (2011). Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in Fragile X syndrome: prevalence and characterization. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(1), 57-67. doi: 10.1007/s11689-010-9067-y
- Cornish, K., Cole, V., Longhi, E., Karmiloff-Smith, A. et Scerif, G. (2012). Does attention constrain developmental trajectories in fragile x syndrome? A 3-year prospective longitudinal study. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117(2), 103-120. doi: 10.1352/1944-7558-117.2.103
- Cornish, K., Cole, V., Longhi, E., Karmiloff-Smith, A. et Scerif, G. (2013). Do behavioural inattention and hyperactivity exacerbate cognitive difficulties associated with autistic symptoms? Longitudinal profiles in Fragile X syndrome. *International Journal of Developmental Disabilities*, 59(2), 80-94. doi: 10.1179/2047387713y.0000000017
- Cornish, K., Turk, J. et Hagerman, R. (2008). The fragile X continuum: new advances and perspectives. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(6), 469-482.

- Cornish, K. M., Li, L., Kogan, C. S., Jacquemont, S., Turk, J., Dalton, A., . . . et Hagerman, P. J. (2008). Age-dependent cognitive changes in carriers of the fragile X syndrome. *Cortex: A Journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 44(6), 628-636. doi: 10.1016/j.cortex.2006.11.002
- Crawford, D. C., Acuna, J. M. et Sherman, S. L. (2001). FMR1 and the Fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 3(5), 359-371.
- Dalton, K. M., Holsen, L., Abbeduto, L. et Davidson, R. J. (2008). Brain function and gaze fixation during facial-emotion processing in fragile X and autism. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 1(4), 231-239. doi: 10.1002/aur.32
- de Vries, B. B. A., Mohkamsing S, Sandkuijl L. A, van den Ouweland A. M.W., Mol, E., Gelsema, K., . . . et Niermeijer, M.F. (1999). Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. *Journal of Medical Genetics*, 36, 467-470.
- de Vries, B. B. A., van den Ouweland A. M.W., Mohkamsing S, Sandkuijl L. A, Oostra B. A et Niermeijer, M. F. (1998). Een grootschalig diagnostisch programma voor het fragile-X-syndroom onder verstandelijk gehandicapten I. *Een epidemiologisch onderzoek. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142(29), 1666-1671.
- de Vries, B. B. A., van den Ouweland, A. M., Mohkamsing, S., Duivenvoorden, H. J., Mol, E., Gelsema, K., . . . et Tibben, A. (1997). Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. *The American Journal of Human Genetics*, 61(3), 660-667.
- Dennis, E. L. et Thompson, P. M. (2013). Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), 359-384.
- Desportes, V. (2012). Le syndrome de l'X fragile. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*. Repéré à <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XFragile-FRfrPub120v01.pdf>

- Dykens, E. M. (1995). Measuring behavioral phenotypes: Provocations from the "new genetics". *American Journal on Mental Retardation*, 99(5), 522-532.
- Dykens, E. M. (2007). Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Mental Retardation Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(3), 272-278. doi: 10.1002/mrdd.20159
- Dykens, E. M. (2013). Aging in rare intellectual disability syndromes. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 18(1), 75-83. doi: 10.1002/ddrr.1130
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M. et Finucane, B. M. (2000). *Genetics and mental retardation syndromes: A new look at behavior and interventions*. Baltimore, États-Unis: Paul H. Brookes Publishing.
- Einfeld, S. L., Tonge, B. J. et Turner, G. (1999). Longitudinal course of behavioral and emotional problems in fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 87(5), 436-439.
- Einfeld, S. et Hall, W. (1992). Behavior Phenotype of the Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 43(1), 4356-4360. doi : 10.1002/ajmg.1320430108
- Esbensen, A. J. et Seltzer, M. M. (2011). Accounting for the Down syndrome advantage? *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 116(1), 3-15. doi: 10.1352/1944-7558-116.1.3
- Farzin, F., Rivera, S. M. et Hessel, D. (2009). Brief report: Visual processing of faces in individuals with fragile X syndrome: an eye tracking study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(6), 946-952. doi: 10.1007/s10803-009-0744-1
- Fernandez-Carvajal, I., Walichiewicz, P., Xiaosen, X., Pan, R., Hagerman, P. J. et Tassone, F. (2009). Screening for expanded alleles of the FMR1 gene in blood spots from newborn males in a Spanish population. *Journal of Molecular Diagnostics*, 11(4), 324-329. doi: 10.2353/jmoldx.2009.080173

- Finucane, B., Abrams, L., Cronister, A., Archibald, A. D., Bennett, R. L. et McConkie-Rosell, A. (2012). Genetic counseling and testing for FMR1 gene mutations: practice guidelines of the national society of genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 21(6), 752-760. doi: 10.1007/s10897-012-9524-8
- Finucane, B., Haas-Givler, B. et Simon, E. W. (2013). Knowledge and perceptions about fragile X syndrome: implications for diagnosis, intervention, and research. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 51(4), 226-236. doi: 10.1352/1934-9556-51.4.226
- Flint, J. et Yule, W. (1994). Behavioural phenotypes. Dans M. R. Rutter, E. Taylor et L. Hersov (dir.), *Child and adolescent psychiatry* (p. 666-687). Oxford, Angleterre: Blackwell Scientific.
- Frankland, P. W., Wang, Y., Rosner, B., Shimizu, T., Balleine, B. W., Dykens, E. M., . . . et Silva, A. J. (2004). Sensorimotor gating abnormalities in young males with fragile X syndrome and Fmr1-knockout mice. *Molecular psychiatry*, 9(4), 417-425. doi: 10.1038/sj.mp.4001432
- Frith, U. (2001). What framework should we use for understanding developmental disorders? *Developmental neuropsychology*, 20(2), 555-563.
- Frith, U. (2012). Why we need cognitive explanations of autism. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 65(11), 2073-2092. doi: 10.1080/17470218.2012.697178
- Fryns, J. P. (1984). The fragile X syndrome A study of 83 families. *Clinical Genetics*, 26(6), 497-528.
- Fryns, J. P., Kleczkowska, A. et Van Den Berghe, H. (1984). The psychological profile of the fragile X syndrome. *Clinical Genetics*, 25(2), 131-134.
- Garber, K. B., Visootsak, J. et Warren, S. (2008). Fragile X syndrome. *European journal of human genetics*, 16(6), 666-672.
- Gillberg, C., Persson, E. et Wahlström, J. (1986). The autism-Fragile_X syndrome (AFRAX): a population-based study of ten boys. *Journal of Mental Deficiency Research*, 30(1), 27-39.

- Greenberg, J., Seltzer, M., Baker, J., Smith, L., Warren, S. F., Brady, N. et Hong, J. (2012). Family environment and behavior problems in children, adolescents, and adults with fragile X syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117(4), 331-346. doi: 10.1352/1944-7558-117.4.331
- Hagerman, P. J. (2008). The fragile X prevalence paradox. *Journal of Medical Genetics*, 45(8), 498-499. doi: 10.1136/jmg.2008.059055
- Hagerman, R. et Hagerman, P. (2013). Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *The Lancet Neurology*, 12(8), 786-798. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70125-x
- Hagerman, R. (2010). Fragile X Syndrome. Consulté le 6 juillet 2015, Society for the Study of Behavioural Phenotypes, Récupéré de : <http://ssbp.org.uk/syndromes.html>
- Hagerman, R., Hoem, G. et Hagerman, P. (2010). Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Molecular Autism*, 1(1), 1-12. doi: 10.1186/2040-2392-1-12
- Hagerman, R. J., Amiri, K. et Cronister, A. (1991). Fragile X checklist. *American Journal of Medical Genetics*, 38(2-3), 283-287.
- Hagerman, R. J., Berry-Kravis, E., Kaufmann, W. E., Ono, M. Y., Tartaglia, N., Lachiewicz, A. . . . et Tranfaglia, M. (2009). Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics*, 123(1), 378-390. doi: 10.1542/peds.2008-0317
- Hagerman, R. J., et Cronister, A. (1996). *Fragile X syndrome: Diagnosis, Treatment, and Research*. Baltimore, États-Unis: Johns Hopkins University Press.
- Hall, S. S., Jiang, H., Reiss, A. L. et Greicius, M. D. (2013). Identifying large-scale brain networks in fragile X syndrome. *JAMA Psychiatry*, 70(11), 1215-1223. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.247

- Hall, S. S., Lightbody, A. A., Huffman, L. C., Lazzeroni, L. C. et Reiss, A. L. (2009). Physiological correlates of social avoidance behavior in children and adolescents with fragile X syndrome. *Journal of American Academy of Child et Adolescent Psychiatry*, 48(3), 320-329. doi: 10.1097/CHI.0b013e318195bd15
- Hall, S. S., Lightbody, A. A., McCarthy, B. E., Parker, K. J. et Reiss, A. L. (2012). Effects of intranasal oxytocin on social anxiety in males with fragile X syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 37(4), 509-518. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.020
- Hallahan, B. P., Craig, M. C., Toal, F., Daly, E. M., Moore, C. J., Ambikapathy, A., . . . Murphy, D. G. (2011). In vivo brain anatomy of adult males with Fragile X syndrome: an MRI study. *Neuroimage*, 54(1), 16-24. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.015
- Hambleton, R. K. (2005). Issues, designs and technical guidelines for adapting tests into multiple languages and cultures Dans R. K. Hambleton, P. F. Merenda et C. D. Spielberger (dir.), *Adaptating educational and psychological tests for cross-cultural assessment* (p. 3-38). Mahwah, États-Unis: LEA, Lawrence Erlbaum Associates.
- Hamdan, F. F., Gauthier, J., Araki, Y., Lin, D. T., Yoshizawa, Y., Higashi, K., . . . Michaud, J. L. (2011). Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *The American Journal of Human Genetics*, 88(3), 306-316. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.02.001
- Harris, J. C. (2010). Advances in understanding behavioral phenotypes in neurogenetic syndromes. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 154(4), 389-399. doi: 10.1002/ajmg.c.30276
- Harris, S. W., Hessler, D., Goodlin-Jones, B., Ferranti, J., Bacalman, S., Barbato, I. . . . et Hagerman, R. J. (2008). Autism profiles of males with fragile X syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, 113(6), 427-438. doi: 10.1352/2008.113:427-438

- Hartley, S. L., Seltzer, M. M., Raspa, M., Olmstead, M., Bishop, E., et Bailey, D. B. (2011). Exploring the adult life of men and women with fragile X syndrome: results from a national survey. *American Journal of Intellectual Developmental Disabilities, 116*(1), 16-35. doi: 10.1352/1944-7558-116.1.16
- Hessl, D., Berry-Kravis, E., Cordeiro, L., Yuhas, J., Ornitz, E. M., Campbell, A. . . . et Hagerman, R. J. (2009). Prepulse inhibition in fragile X syndrome: feasibility, reliability, and implications for treatment. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 150*(4), 545-553. doi: 10.1002/ajmg.b.30858
- Hodapp, R. M. et Dykens, E. M. (2001). Strengthening behavioral research on genetic mental retardation syndromes. *American Journal on Mental Retardation, 106*(1), 4-15.
- Hodapp, R. M. et Dykens, E. M. (2005). Measuring behavior in genetic disorders of mental retardation. *Mental Retardation Developmental Disabilities Research Reviews, 11*(4), 340-346. doi: 10.1002/mrdd.20087
- Hodapp, R. M. et Dykens, E. M. (2009). Behavioral effects of genetics mental retardation disorders. Dans J. W. Jacobson, J. A. Mulick et J. Rojahn, (dir.), *Handbook of Intellectual and Developmental Disabilities* (p. 115-131). New York, États-Unis: Springer.
- Hodapp, R. M. et Fidler, D. J. (1999). Special Education and Genetics: Connections for the 21st Century. *The Journal of Special Education, 33*(3), 130-137. doi: 10.1177/002246699903300301
- Hoefl, F., Hernandez, A., Parthasarathy, S., Watson, C. L., Hall, S. S. et Reiss, A. L. (2007). Fronto-striatal dysfunction and potential compensatory mechanisms in male adolescents with fragile X syndrome. *Human Brain Mapping, 28*(6), 543-554. doi: 10.1002/hbm.20406
- Holsen, L. M., Dalton, K. M., Johnstone, T. et Davidson, R. J. (2008). Prefrontal social cognition network dysfunction underlying face encoding and social anxiety in fragile X syndrome. *Neuroimage, 43*(3), 592-604. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.009
- Jenicek, M. et Cl  roux, R. (1987). *  pid  miologie*. St-Hyacinthe, Qu  bec : Edisem inc.

- Kaufman, L., Ayub, M. et Vincent, J. B. (2010). The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(4), 182-209. doi: 10.1007/s11689-010-9055-2
- Koukoui, S. D. et Chaudhuri, A. (2007). Neuroanatomical, molecular genetic, and behavioral correlates of fragile X syndrome. *Brain research reviews*, 53(1), 27-38.
- Kover, S. T. et Atwoo, A. K. (2013). Establishing equivalence: methodological progress in group-matching design and analysis. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118(1), 3-15. doi: 10.1352/1944-7558-118.1.3
- L'Abbe, Y., Labine, R., Lemieux, N., Lespinasse, J.(2004). Prevention du retard mental volume 1: causes et conduites preventives a adopter. Montreal: Sciences et Culture. *REVUE DE PSYCHOEDUCATION*, 35(1), 219.
- Laing, S., Partington, M., Robinson, H. et Turner, G. (1991). Clinical screening score for fragile X (Martin-Bell) syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 38(2-3), 256-259.
- Largo, R. H. et Schinzel, A. (1985). Developmental and behavioural disturbances in 13 boys with fragile X syndrome. *European Journal of Pediatric*, 143(4), 269-275.
- Lewis, P., Abbeduto, L., Murphy, M., Richmond, E., Giles, N., Bruno, L. et Schroeder, S. (2006). Cognitive, language and social-cognitive skills of individuals with fragile X syndrome with and without autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 50(7), 532-545.
- Livet, M.-O., Cournelle, M.-A. et Moncla, A. (2008). Retard mental et phénotypes comportementaux. *Medecine Therapeutique Pédiatrie*, 11(4), 248-254. doi: 10.1684/mtp.2008.0176
- Loesch, D. Z., Bui, Q. M., Dissanayake, C., Clifford, S., Gould, E., Bulhak-Paterson, D., ... et Huggins, R. M. (2007). Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X. *Neuroscience et Biobehavioral Reviews*, 31(3), 315-326.

- Loesch, D. Z., Huggins, R. M., et Hagerman, R. J. (2004). Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(1), 31-41.
- Lubs, H. A. (1969). A marker X chromosome. *American journal of human genetics*, 21(3), 231.
- Maes, B., Fryns, J. P., Borghgraef, M., Swillen, A., Holvoet, M., Hattin, J., . . . et Hendrickx, R. (1994). Fragiele-X screeningslijst voor mentaal gehandicapte jongens en mannen. Handleiding.
- Maes, B., Fryns, J. P., Ghesquière, P. et Borghgraef, M. (2000). Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrom in people with mental retardation. *Mental Retardation*, 32(3), 207-215.
- Makary, A. T., Testa, R., Einfeld, S. L., Tonge, B. J., Mohr, C. et Gray, K. M. (2014). The association between behavioural and emotional problems and age in adults with Down syndrome without dementia: Examining a wide spectrum of behavioural and emotional problems. *Research in Developmental Disabilities*, 35(8), 1868-1877. doi: 10.1016/j.ridd.2014.04.010
- Matson, J. L. (1995). *Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped II (DASH-II)* (traduit par Y. L'Abbé et G. Tremblay). Eastman, Qc: Les éditions Behaviora.
- Maurice, P., Morin, D., Tassé, M. J., Garcin, N. et Vaillant, I. (1997). Échelle québécoise de comportements adaptatifs (ÉQCA). Manuel technique (97, 0). Montréal: UQAM, Département de psychologie.
- Miclea, D., Peca, L., Cuzmici, Z. et Pop, I. V. (2015). Genetic testing in patients with global developmental delay/intellectual disabilities. A review. *Clujul Medical*, 88(3), 288.
- Miller, L., McIntosh, D., McGrath, J., Shyu, V., Lampe, M., Taylor, A., . . . et Hagerman, R. J. (1999). Electrodermal responses to sensory stimuli in individuals with fragile X syndrome: a preliminary report. *American Journal of Medical Genetics*, 83(4), 268-279.

- Moeschler, J. B. et Shevell, M. (2014). Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*, 134(3), 903-918. doi: 10.1542/peds.2014-1839
- Morin, D. (2013). Syndromes génétiques et phénotypes comportementaux. Dans R. Broca (dir.), *La déficience intellectuelle face aux progrès des neurosciences. Repenser les pratiques de soin.* (p. 71-77). Lyon, France : Chronique sociale.
- Morton, J. et Frith, U. (1995). Causal modeling: a structural approach to developmental psychopathology. Dans C. Cohen (dir.), *Developmental psychopathology: Theory and methods* (vol. I, p. 357-390). New York, États-Unis : Wiley.
- Moss, J., Oliver, C., Nelson, L., Richards, C. et Hall, S. (2013). Delineating the profil of autism spectrum disorder characteristics of Cornelia de Lange and Fragile X Syndromes. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118(1), 55-73. doi: 10.1352/1944-7558-118.1.55
- Murray, J., Cuckle, H., Taylor, G. et Hewison, J. (1997). Screening for fragile X syndrome: information needs for health planners. *Health Technol Assess*, 1(4), 1-71.
- Nolin, S. L., Snider, D. A., Jenkins, E. C., Brown, W. T., Krawczun, M., Stetka, D., . . . et Smith-Dabransky, G. (1991). Fragile X screening program in New York State. *American Journal of Medical Genetics*, 38(2-3), 251-255.
- Nunnally, J. C. (1978). *Psychometric theory* (2e éd.). New York, États-Unis : McGraw-Hill.
- Nyhan, W. L. (1972). Behavioral phenotypes in organic genetic disease. *Pediatric Research*, 6(1), 1-9.
- Nyhan, W. L. (1976). Behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *Journal of autism and childhood schizophrenia*, 6(3), 235-252.
- O'Brien, G. et Bevan, R. (2011). Recent advances in behavioural phenotypes as they affect adults. *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities*, 5(4), 5-14. doi: 10.1108/20441281111165553

- Oliver, C., Berg, K., Moss, J., Arron, K. et Burbidge, C. (2011). Delineation of behavioral phenotypes in genetic syndromes: characteristics of autism spectrum disorder, affect and hyperactivity. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 41(8), 1019-1032. doi: 10.1007/s10803-010-1125-5
- Oliver, C. et Woodcock, K. (2008). Integrating levels of explanation in behavioural phenotype research. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(10), 807-809. doi: 10.1111/j.1365-2788.2008.01117.x
- Phadke, S. R. (2005). *Fragile X syndrome*. Repéré à <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Fragile-X.pdf>
- Powis, L. et Oliver, C. (2014). The prevalence of aggression in genetic syndromes: a review. *Research in Developmental Disabilities*, 35(5), 1051-1071. doi: 10.1016/j.ridd.2014.01.033
- Reilly, C. (2012). Behavioural phenotypes and special educational needs: is aetiology important in the classroom? *Journal of Intellectual Disability Research*, 56(10), 929-946. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01542.x
- Reilly, C., Senior, J. et Murtagh, L. (2015). ASD, ADHD, mental health conditions and psychopharmacology in neurogenetic syndromes: parent survey. *Journal of Intellectual Disability Research*, 59(4), 307-318. doi: 10.1111/jir.12147
- Richards, C., Oliver, C., Nelson, L. et Moss, J. (2012). Self-injurious behaviour in individuals with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 56(5), 476-489. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01537.x
- Rimland, B. (1984). *Fragile X Syndrome Questionnaire*. San Diego, Californie : Institution for Child Behavior Research.
- Roberts, J. E., Long, A. C., McCary, L. M., Quady, A. N., Rose, B. S., Widrick, D. et Baranek, G. (2013). Cardiovascular and behavioral response to auditory stimuli in boys with fragile X syndrome. *Journal of Pediatric Psychology*, 38(3), 276-284. doi: 10.1093/jpepsy/jss114

- Rousseau, F., Heitz, D., Oberlé, I. et Mandel, J.-L. (1991). Selection in blood cells from female carriers of the fragile X syndrome: inverse correlation between age and proportion of active X chromosomes carrying the full mutation. *Journal of Medicine Genetics*, 28(12), 830-836.
- Rutter, M., Bailey, A., Lord, C. et Berument, S. K. (2003). *The Social Communication Questionnaire*. Los Angeles, États-Unis : Western Psychological Services.
- Sabaratham, M., Murthy, N. V., Wijeratne, A., Buckingham, A. et Payne, S. (2003). Autistic-like behaviour profile and psychiatric morbidity in Fragile X Syndrome: a prospective ten-year follow-up study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 12(4), 172-177. doi: 10.1007/s00787-003-0333-3
- Sansone, S. M., Widaman, K. F., Hall, S. S., Reiss, A. L., Lightbody, A., Kaufmann, W. E., . . . et Hessel, D. (2012). Psychometric study of the Aberrant Behavior Checklist in Fragile X Syndrome and implications for targeted treatment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(7), 1377-1392. doi: 10.1007/s10803-011-1370-2
- Saul, R. A. et Tarleton, J. C. (2012). FMR1-Related Disorders. Dans R.A. Pagon (dir.), *GeneReviews* (p. 22). Seattle, États-Unis : University of Washington.
- Schalock, R. L., Borthwick-Duffy, S. A., Bradley, V. J., Buntinx, W. H. E., Coulter, D. L., Craig, E. M., . . . et Reeve, A. (2011). *Déficiência intellectuelle: Définition, classification et système de soutien (11th édition)*. (11e éd., traduit par D. Morin). Trois-Rivières: Consortium national de recherche sur l'intégration sociale
- Schneider, A., Ligsay, A. et Hagerman, R. J. (2013). Fragile X syndrome: an aging perspective. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 18(1), 68-74. doi: 10.1002/ddrr.1129
- Smith, L. E., Barker, E. T., Seltzer, M. M., Abbeduto, L. et Greenberg, J. S. (2012). Behavioral phenotype of fragile X syndrome in adolescence and adulthood. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117(1), 1-17. doi: 10.1352/1944-7558-117.1.1
- Sutherland, G. R. (1977). Fragile sites on human chromosomes, demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*, 197(4300), 265-266.

- Tassé, M. J. et Craig, E. M. (1999). Critical issues in cross-cultural assessment of adaptive behavior. Dans R. L. Schalock et D. L. Braddock (dir.), *Adaptive behavior and its measurement: Implications for the field of mental retardation* (p. 161-183). Washington, DC: American Association on Mental Retardation.
- Tassone, F., Hagerman, R. J., Chamberlain, W. D. et Hagerman, P. J. (2000). Transcription of the FMR1 Gene in Individuals With Fragile X Syndrome. *American Journal of medical genetics*, 97(3), 195-203.
- Thompson, J. R., Bradley, V. J., Buntinx, W. H., Schalock, R. L., Shogren, K. A., Snell, M. E., ... et Yeager, M. H. (2009). Conceptualizing supports and the support needs of people with intellectual disability. *Journal of Intellectual Developmental Disability*, 47(2), 135-146. doi: 10.1352/1934-9556-47.2.135
- Tranfaglia, M. R. (2011). The psychiatric presentation of fragile x: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. *Developmental Neuroscience*, 33(5), 337-348. doi: 10.1159/000329421
- Turner, G., Robinson, H., Laing, S., van den Berk, M., Colley, A., Goddard, ... et Partington, M. (1992). Population screening for fragile X. *The Lancet*, 339(8803), 1210-1213.
- Turner, G., Robinson, H., Wake, S., Laing, S. et Partington, M. (1997). Case finding for the fragile X syndrome and its consequences. *British Medical Journal*, 315(7117), 1223-1226.
- Turner, G., Robinson, H., Laing, S. et Purvis-Smith, S. (1986). Preventive screening for the fragile X syndrome. *New England Journal of Medicine*, 315(10), 607-609.
- Utari, A., Adams, E., Berry-Kravis, E., Chavez, A., Scaggs, F., Ngotran, L., . . . et Hagerman, R. J. (2010). Aging in fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(2), 70-76. doi: 10.1007/s11689-010-9047-2
- van Bokhoven, H. (2011). Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annual review of genetics*, 45, 81-104. doi: 10.1146/annurev-genet-110410-132512

- Veenema, H., Veenema, T. et Geraedts, J. P. M. (1987). The fragile X syndrome in a large family.II Psychological investigations. *Journal of Medical Genetics*, 24, 32-38.
- Verkerk, A. J. M. H., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Fu, Y.-H., Kuhl, D. P. A., Pizzuti, A., ... et Warren, S. T. (1991). Identification of a Gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in Fragile X Syndrome. *Cell*, 65(5), 905-914.
- Visoosak, J. (2005). Fragile X Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clinical Pediatrics*, 44(5), 371-381. doi: 10.1177/000992280504400501
- Waite, J., Heald, M., Wilde, L., Woodcock, K., Welham, A., Adams, D. et Oliver, C. (2014). The importance of understanding the behavioural phenotypes of genetic syndromes associated with intellectual disability. *Paediatrics and Child Health*, 24(10), 468-472. doi: 10.1016/j.paed.2014.05.002
- Woodcock, K., Oliver, C. et Humphreys, G. (2009). Associations between repetitive questioning, resistance to change, temper outbursts and anxiety in Prader-Willi and Fragile-X syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53(3), 265-278. doi: 10.1111/j.1365-2788.2008.01122.x
- Yuhas, J., Cordeiro, L., Tassone, F., Ballinger, E., Schneider, A., Long, J. M., . . . et Hessel, D. (2011). Brief report: Sensorimotor gating in idiopathic autism and autism associated with fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(2), 248-253. doi: 10.1007/s10803-010-1040-9