

Université de Montréal

Compréhension intégrée de quatre syndromes génétiques impliqués dans la déficience intellectuelle via des biomarqueurs électrophysiologiques, les manifestations comportementales, le fonctionnement adaptatif et les interventions disponibles sur le plan clinique.

Par

Valérie Côté

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de PhD en Psychologie Recherche et intervention,
option neuropsychologie clinique

sous la direction de Dre Sarah Lippé

Dépôt initial 31 mai 2020

© Valérie Côté, 2020

Université de Montréal

Unité académique : Département de psychologie, Faculté Arts et sciences

Cette thèse intitulée

Compréhension intégrée de quatre syndromes génétiques impliqués dans la déficience intellectuelle via des biomarqueurs électrophysiologiques, les manifestations comportementales, le fonctionnement adaptatif et les interventions disponibles sur le plan clinique.

Présentée par

Valérie Côté

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Bruno Gauthier

Président-rapporteur

Sarah Lippé

Directrice de recherche

Miriam Beauchamp

Membre du jury

François Corbin

Examineur externe

Résumé en français

La trisomie 21 (T21), le Syndrome X Fragile (SXF), la Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et les mutations *SYNGAP1* sont causés par des dysfonctionnements des voies moléculaires qui entraînent notamment un déséquilibre dans l'excitation et l'inhibition de l'activité neuronale qui aurait des impacts sur le développement et le fonctionnement du cerveau. Toutefois, il est difficile de faire le pont entre les déséquilibres moléculaires observés dans les modèles animaux et les particularités structurelles, fonctionnelles et cognitives observées dans ces syndromes chez l'humain. À notre connaissance, peu d'études ont comparé différents syndromes génétiques sur les processus sensoriels, l'apprentissage de base ou encore leurs caractéristiques comportementales en utilisant des paradigmes similaires et translationnels, permettant de mieux comprendre leurs particularités.

Le premier volet de cette thèse vise à identifier si l'activité électroencéphalographique serait un biomarqueur adéquat représentant les altérations neurobiologiques tant des processus sensoriels que d'apprentissage chez les humains présentant ces syndromes. L'étude #1 avait comme objectif de décrire le traitement sensoriel auditif, comme il s'agit d'un processus élémentaire, et ce, chez les mutations *SYNGAP1* qui représentent une condition génétique encore peu étudiée chez l'humain. Les résultats ont d'ailleurs permis d'identifier une diminution de la synchronisation de phase et une augmentation de la puissance dans la bande gamma qui distinguent cette condition génétique tant des participants sans DI que de la T21. Toujours dans l'esprit d'identifier des biomarqueurs électroencéphalographiques, mais cette fois au niveau d'un processus cognitif de base, l'étude #2 avait pour objectif de comparer tous ces syndromes dans un paradigme de suppression neuronale (SN) afin de vérifier la présence de SN et de comparer l'apprentissage de base chez ces populations. Les résultats ont identifiés que la T21 et le SXF présentaient tous les deux un patron de SN et que le SXF présentait relativement une plus forte habitude indiquant des particularités spécifiques selon les syndromes.

Le deuxième volet, davantage clinique, permet de comparer les profils comportementaux associés au fonctionnement adaptatif entre les syndromes et à décrire les pistes d'intervention existantes. L'étude #3 a notamment mis en évidence que le QI et les symptômes de TDAH sont associés au fonctionnement adaptatif auprès de ces différents syndromes dont le SXF et la STB. Cet article a aussi permis de décrire les profils comportementaux de ces mêmes conditions en révélant davantage de difficultés rapportées chez les individus présentant un SXF, alors que la T21 présentait moins de particularités cliniques au niveau comportemental. Enfin, l'article #4 a

mis en lumière diverses interventions utilisées auprès de la population présentant une DI notamment des stratégies cognitivo-comportementales et compensatoires.

Cette thèse permet donc de dresser un portrait spécifique de ces syndromes génétiques concernant leur signature électrophysiologique lors du traitement sensoriel et de l'apprentissage ainsi que sur le plan des comorbidités comportementales et de leur relation avec le fonctionnement adaptatif, pour ensuite aborder les interventions actuelles en DI. Les diverses particularités identifiées à plusieurs niveaux ont permis de générer des suggestions pouvant guider certaines interventions futures.

Mots clés : Syndrome X Fragile, Sclérose tubéreuse de Bourneville, mutations *SYNGAP1*, trisomie 21, déficience intellectuelle, électrophysiologie, traitement sensoriel auditif, fonctionnement adaptatif, suppression neuronale et interventions.

English summary

Down syndrome (DS), Fragile X syndrome (FXS), Tuberous sclerosis complex (TSC) and *SYNGAP1* mutations are caused by dysfunctions of the molecular pathways which lead among others to an imbalance in excitation and inhibition of the neuronal activity that would impact the brain development and its functioning. However, it is difficult to directly bridge the gap between the molecular imbalances observed in animal models with the structural, functional and cognitive characteristics observed in human with these syndromes. To our knowledge, few studies have compared those different genetic syndromes on sensory processing, basic learning or on their behavioural issues using similar and translational paradigms then allowing a better understanding of their specificities.

The first part of this thesis aims to identify whether electroencephalographic activity would be an adequate biomarker representing neurobiological alterations both in sensory processing and learning in humans with these syndromes. The goal of study #1 was to describe auditory sensory processing, as a very first basic process, in *SYNGAP1* mutations being a genetic condition still little studied in humans. Results showed a decrease in phase synchronization and an increase in the power of gamma band which distinguish this genetic condition both from participants without ID and from DS. Still in order to identify electroencephalographic biomarkers, but this time at a basic cognitive level, study #2 aimed to compare all these syndromes in a repetition suppression (RS) paradigm in order to observe the presence of RS and compare basic learning in these populations. The results identified a RS pattern in both DS and FXS. FXS also exhibited relatively higher habituation then indicating specific features according to the syndrome.

The second part, addressing clinical aspects, permits to compare the behavioural profiles associated with adaptive functioning between syndromes and to describe existing interventions on ID population. Study #3 notably highlighted that IQ and ADHD symptoms are associated with adaptive functioning especially in FXS and TSC. This article also made it possible to describe the behavioural profiles of these syndromes, revealing more difficulties reported in individuals with FXS, while DS presented fewer behavioural issues. Finally, article #4 highlighted various interventions used with ID population, notably cognitive-behavioural and compensatory strategies.

This thesis therefore makes it possible to gain a better understanding of these genetic syndromes concerning their electrophysiological signature during sensory processing and

learning as well as in terms of behavioural comorbidities and their relationship with adaptive functioning, to then address current ID interventions. These different syndromic particularities identified at several levels made it possible to generate suggestions that could guide future interventions in this field.

Key words: Fragile X syndrome, Tuberous sclerosis complex, *SYNGAP1* mutations, Down syndrome, intellectual disability, electrophysiology, auditory s
functioning, repetition suppression and interventions.

Table des matières

Résumé en français	3
English summary	5
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des acronymes.....	13
Remerciements.....	18
Chapitre I Contexte théorique.....	19
1.1 Position du problème.....	20
1.2 La déficience intellectuelle (DI).....	21
1.3 Causes de la DI.....	22
1.4 Syndromes et conditions génétiques à l'étude.....	24
i. Mutations <i>SYNGAP1</i>	26
ii. Trisomie 21: Le cas d'une aneuploïdie chromosomique.....	27
iii. Syndrome X Fragile : Le cas du gène FMR1.....	27
iv. Sclérose tubéreuse de Bourneville : Le cas des gènes TSC1 et TSC2.....	27
1.5 Volet 1 : Les biomarqueurs du traitement sensoriel et de l'apprentissage dans la DI.....	28
1.5.1 Pathophysiologie des syndromes à l'étude.....	28
1.5.2 Biomarqueurs requis chez l'humain.....	32
1.5.2.1 Description de l'EEG et de ses fondements théoriques.....	32
1.5.2.2 Traitement sensoriel et sensorialité dans la DI.....	40
1.5.2.3 Suppression neuronale, apprentissage et mémoire.....	43
1.6 Volet 2 : La DI au quotidien.....	47
1.6.1 Difficultés comportementales et comorbidités selon les syndromes.....	47
i. Caractéristiques comportementales des mutations <i>SYNGAP1</i>	47
ii. Caractéristiques comportementales de la trisomie 21.....	48
iii. Caractéristiques comportementales du Syndrome X Fragile.....	48
iv. Caractéristiques comportementales de la Sclérose tubéreuse de Bourneville.....	49
1.6.2 Profils du fonctionnement adaptatif selon les syndromes.....	49
i. Caractéristiques du fonctionnement adaptatif de la trisomie 21.....	50
ii. Caractéristiques du fonctionnement adaptatif du Syndrome X Fragile.....	50
iii. Caractéristiques du fonctionnement adaptatif de la Sclérose tubéreuse de Bourneville.....	51

1.6.3 Pistes des interventions en DI.....	51
1.7 Justification de l'étude.....	52
1.8 Objectifs et hypothèses	52
Chapitre II Méthodologie et résultats	55
2.1 Apports originaux.....	56
2.2 Article #1: OPPOSITE AUDITORY BRAIN RESPONSES IN TWO INTELLECTUAL DISABILITY CONDITIONS: SYNGAP1 MUTATIONS AND DOWN SYNDROME	57
2.3 Article #2: DISTINCT PATTERNS OF REPETITION SUPPRESSION IN FRAGILE X SYNDROME, DOWN SYNDROME, TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX AND MUTATIONS IN <i>SYNGAP1</i>	95
2.4 Article #3: BEHAVIOURAL CHARACTERISTICS RELATED TO ADAPTIVE FUNCTIONING IN YOUNG PERSONS WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX, DOWN SYNDROME AND FRAGILE X SYNDROME.	146
2.5 Article #4: FONCTIONNEMENT DE L'ENFANT QUI PRÉSENTE UNE DÉFICIENCE INTELLECTUELLE ET PISTES D'INTERVENTIONS.....	183
Chapitre III Discussion générale	209
3.1 Aperçu global et interprétation générale des résultats obtenus	210
3.1.1 Volet 1	210
3.1.2 Volet 2	211
3.2 Implications théoriques et apports méthodologiques.....	212
3.2.1 Renforcement de l'hypothèse des biomarqueurs électrophysiologiques	212
3.2.2 Complémentarité des techniques d'analyses du signal EEG.....	215
3.2.3 Hypothèse de phénotypes comportementaux	216
3.3 Implications cliniques	217
3.3.1 Présence d'un traitement sensoriel auditif dans les mutations <i>SYNGAP1</i>	217
3.3.2 Présence d'habituation chez la T21 et le SXF.....	218
3.3.3 Identification des composantes comportementales sur lesquelles intervenir pour favoriser un meilleur fonctionnement adaptatif.....	218
3.4 Limites des études	221
3.5 Contributions originales de la thèse	222
3.6 Orientations futures	223
3.7 Conclusion	225
Bibliographie	227

Liste des tableaux

Introduction

Tableau 1. Caractéristiques génétiques des différents syndromes à l'étude25

Tableau 2. Caractéristiques au niveau synaptique selon les modèles animaux chez les quatre syndromes à l'étude et l'atteinte globale hypothétique dans l'équilibre E/I.....31

Tableau 3. Caractérisation des composantes des PE auditifs36

Tableau 4. Caractérisation des différentes bandes de fréquences composant le signal EEG.....38

Article #1 : *Opposite auditory brain responses in two intellectual disability conditions: SYNGAP1 mutations and Down syndrome*

Table 1. Sample characteristics.....85

Table S1. Genotype of individuals with SYNGAP1-related disorders.....89

Table S2. Database.....90

Table S3. Inter-trial coherence (ITC) windows of interest (WOI).....90

Table S4. Time-frequency (TF) windows of interest (WOI).....91

Article #2: *Distinct patterns of repetition effect in Fragile X syndrome, Down syndrome, Tuberous sclerosis complex and mutations in SYNGAP1.*

Table 1. Overview of the different auditory ERP components.....144

Table 2 Description of the groups through sociodemographic information, cognitive, adaptive and behavioural characteristics.....127

Article #3 : *Behavioural characteristics related to adaptive functioning in young persons with Tuberous sclerosis complex, Down syndrome and Fragile X syndrome*

Table 1. Descriptive data for each group.169

Table 2. Group average results for neuropsychological assessment, autistic traits questionnaires, adaptive functioning questionnaire and behavioural/ psychopathological questionnaires.....170

Table 3. Multiple regression results for each group.....172

Additional file 2: Table 4. Selected relevant reliability and validity results and additional information on standardized questionnaires.178

Liste des figures

Introduction

Figure 1. Schéma tiré, avec l'accord de l'éditeur, de l'article publié dans *Current Opinion in Neurobiology*, 20(4), Boda, B., Dubos, A., & Muller, D. illustrant les différentes voies synaptiques impliquées dans la DI.....29

Figure 2. Schéma modifié tiré de l'ouvrage de Luck et Girelli (Luck & Girelli, 1998) avec l'accord de l'éditeur présentant la génération des potentiels évoqués mesurés en EEG.....33

Figure 3. Présentation type des PE.....35

Figure 4. Présentation type des TF.....37

Figure 5. Présentation type des ITC.....39

Article #1 : *Opposite auditory brain responses in two intellectual disability conditions: SYNGAP1 mutations and Down syndrome*

Figure 1. AEP grand average86

Figure 2. ITC maps.....87

Figure 3. TF maps.....88

Figure S1. Regions of interest (ROI) selected.92

Figure S2.93

Article #2 : *Distinct patterns of repetition suppression in Fragile X Syndrome, Down Syndrome, Tuberous Sclerosis Complex and Mutations in SYNGAP1*

Figure 1. Principal region of interest.....129

Figure 2. Group grand average ERP waveforms and topographic maps by group.....130

Figure 3. Adjusted means of peak-to-peak values through /a/ repetitions by groups.....140

Figure 4. Adjusted means of percentage discrepancy in peak-to-peak values on P1-N1 components.....143

Article #3 : *Behavioural characteristics related to adaptive functioning in young persons with Tuberous sclerosis complex, Down syndrome and Fragile X syndrome*

Figure 1. Percent of participants in each group whom reach the clinical threshold for the different adaptive functioning composites and the different behavioural scales.....174

Figure 2. Means of IQ standardized score for each age sub-groups within syndromes.....175

Figure 3. Means of behavioural issues z-scores for each age sub-groups within syndromes.....176

Additional file 1: Figure 4. Percent by subgroups of age through syndromes.177

Liste des acronymes

En français :

DI = Déficience intellectuelle

PE = Potentiels évoqués

QI = Quotient intellectuel

SXF= Syndrome X Fragile

STB = Sclérose tubéreuse de Bourneville

TDAH: Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

TF = Temps-fréquence

TSA = Trouble du spectre de l'autisme

T21 = Trisomie 21

En anglais :

ABAS-II = *Adaptive Behaviour Assessment System-Second edition*

ABC-C = *Aberrant Behavior Checklist- Community*

ADHD: Attention deficit disorder with or without hyperactivity

AEP = Auditory evoked related potentials

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid

ANOVA = Analysis of variance

ASD = Autistic spectrum disorder

BSI = *Brief Symptom Inventory*

CBCL = *Children Behaviour Checklist*

CMS = Children's Memory Scale

DS = Down syndrome

DSM-V: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition

ERP = Evoked related potentials

ERSP = Event-related spectral perturbation

FMR1 = fragile-X mental-retardation 1 gene

FMRP = fragile X mental retardation protein

FXS = Fragile X Syndrome

GAC = General adaptive composite

ICA = Independent component analysis

ID = Intellectual disability

IQ = Intellectual quotient

ITC = Inter-trial coherence

Leiter-R = Leiter International Performance Scale-Revised

LTD = Long term depression

LTP = Long term potentialization

MC = Midline central

MF = Midline frontal

mTOR = Mammalian target of rapamycin

NMDA = N-methyl-D-aspartate

PPVT = Peabody Picture Vocabulary Test

RBS-R = Repetitive behavior scale – Revised

ROI = Region of interest

SD = Standard deviation

SRS = Social Responsiveness Scale

TF = Time-frequency

TSC = Tuberous sclerosis complex

VABS = Vineland Adaptive Behaviour Scales

WISC-IV = Wechsler Intelligence Scale for Children 4th edition

WOI = Windows of interest

Liste des abréviations

EEG = Electroencephalography

E/I = excitation/ inhibition

etc. = Etcetera

i.e. = That is

p.ex. = Par exemple

M = Men

NT = Neurotypical

W = Women

À mon petit frère, Jonathan, qui est une source intarissable d'inspiration et d'émerveillement face à la vie et qui a su atteindre ses propres sommets, pas à pas, à sa façon.

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à ma directrice de thèse Sarah Lippé qui m'a fait confiance de me prendre au sein de sa formidable équipe via nos premiers échanges en direct de la Bolivie. Je me sens choyée d'avoir eu ta confiance pour travailler sur un projet d'une telle envergure. Un merci tout spécial à Inga, my partner in crime, qui m'a accompagné à travers toutes les étapes de mon doctorat. Un grand merci à tous les membres anciens et actuels du labo NED avec qui j'ai eu la chance de partager ses années doctorales. Un merci à tous les membres de ma formidable cohorte qui sont devenus des amis. Cette thèse et mon expérience doctorale n'auraient pas été les mêmes sans vous tous, votre enthousiaste et votre aide!

Un énorme merci à mes superviseurs de stages et d'internat, Nathalie, Dominique, Julie P., Julie O., Amélie et Nadia, vous m'avez permis de grandir et d'aiguiser mes connaissances et mes habilités cliniques. Nos échanges ont teintés ma façon d'approcher et de conceptualiser les résultats qui seront présentés dans cette thèse.

Je tiens à remercier tous mes proches qui m'ont supporté de près ou de loin dans la réalisation de ce long et ardu parcours qu'est le doctorat.

Merci à ma famille exceptionnelle, mes parents, Manon et Renaud, ma sœur Karine et mon frère Jonathan. Les mots me manquent pour décrire à quel point les dernières années nous ont permis de constater que la vie peut être si fragile et que nous sommes une équipe unie, forte et magnifique. Je vous aime tellement!

Merci à mes amis de longue date qui m'ont soutenu pendant toutes ces années de doctorat, Andréann, Catherine C., Michel, Yasmina, Élise, Anémone, Jean-Philippe, Marjorie, Marie, Antoine et Catherine B. Vous m'avez tous permis de conserver un équilibre et d'avoir différents projets stimulants en dehors du doctorat. Merci tellement!

Sans oublier les familles et les participants à mon projet de recherche sans qui tout ce travail aurait été impossible! Un grand merci pour votre temps et votre motivation! Chaque rencontre a été inspirante et une grande source de motivation à poursuivre ce projet de recherche doctoral.

Enfin, je souhaite remercier les Fonds de Recherche du Québec – Nature et technologies et le Département de Psychologie de l'Université de Montréal pour leur support financier.

Chapitre I Contexte théorique

1.1 Position du problème

La déficience intellectuelle (DI) touche environ 1 à 3% de la population partout sur la planète (APA, 2013; McKenzie, Milton, Smith, & Ouellette-Kuntz, 2016; Mir & Kuchay, 2019) et représente 160 600 Canadiens de plus de 15 ans (Connor Gorber, 2012). La prévalence varie légèrement selon le pays; les pays développés ayant une incidence légèrement plus faible possiblement en raison de meilleures stratégies de prévention de maladies infantiles impliquant par exemple des infections ou des déséquilibres hormonaux (Maulik, Mascarenhas, Mathers, Dua, & Saxena, 2011). La DI est un trouble neurodéveloppemental qui affecte le fonctionnement intellectuel tel que le raisonnement, la résolution de problème, la planification et l'apprentissage ainsi que le fonctionnement adaptatif dans les activités quotidiennes (APA, 2013). Le profil cognitif de la DI est donc globalement bien décrit, alors que les mécanismes neurobiologiques sous-adjacents aux difficultés cognitives sont peu connus. Jusqu'à maintenant, différents modèles animaux proposent une atteinte dans l'équilibre excitation/ inhibition (E/I) dans plusieurs cas de DI d'origine génétique. Toutefois, les parallèles entre les modèles animaux et l'humain sont encore ténus. Des biomarqueurs doivent ainsi être identifiés afin de faire le pont entre les difficultés objectivées en clinique et les mécanismes neurobiologiques sous-adjacents inférés par l'entremise des modèles animaux.

Pour y arriver, cette thèse propose de vérifier si l'électroencéphalographie (EEG) est un biomarqueur adéquat permettant de mieux comprendre les altérations cérébrales fonctionnelles à la base des troubles cognitifs des personnes présentant une DI. Afin de vérifier si l'EEG est un biomarqueur adéquat, quatre syndromes génétiques ont été choisis notamment en fonction de leur implication dans le développement synaptique en lien avec l'équilibre excitation/ inhibition (E/I) dans la DI. Au-delà d'une importante prévalence de DI et d'une cause génétique claire, ces différents syndromes ont des atteintes plus ou moins spécifiques du traitement sensoriel, de l'apprentissage ainsi que du fonctionnement adaptatif. Ils constituent donc une bonne base pour identifier les spécificités et les correspondances entre les modèles animaux et les atteintes cognitives objectivées chez les humains présentant ces syndromes. Les objectifs de cette thèse sont donc 1) de déterminer des biomarqueurs en EEG lors du traitement sensoriel auditif, 2) de déterminer des biomarqueurs en EEG lors d'une tâche d'apprentissage de base et 3) de déterminer les caractéristiques comportementales et leurs relations avec le fonctionnement adaptatif chez ces différents syndromes. L'objectif général est ainsi de mieux comprendre et préciser les particularités respectives de chacun des syndromes. Le premier volet, comportant l'article #1 et l'article #2, permet de distinguer chaque trouble en mesurant leur activité électroencéphalographique. Plus particulièrement, ce volet s'intéresse à trouver des signatures électrophysiologiques lors du traitement sensoriel et lors d'une tâche d'apprentissage de

base pour ces syndromes. Ce volet tente ainsi de faire des correspondances entre leurs cascades moléculaires et l'activité électroencéphalographique chez ces quatre conditions génétiques. Le deuxième volet de cette thèse, comportant l'article #3 et l'article #4, aborde des aspects cliniques notamment en identifiant quelles difficultés comportementales sont associées au fonctionnement adaptatif dans ces divers syndromes. Ce volet davantage clinique permet de cibler des variables pertinentes et spécifiques à tenir en compte lors de l'évaluation du fonctionnement adaptatif et de l'intervention auprès de ces populations. Il est donc intéressant d'observer quelles particularités, à différents niveaux, sont spécifiques à chacun de ces syndromes.

Afin d'introduire les différents articles qui composent cette thèse, une description de la DI fera office d'entrée en matière, suivie d'une précision sur les causes de la DI permettant alors de décrire les causes génétiques et les particularités des quatre syndromes à l'étude. Par la suite, la physiopathologie synaptique sera décrite brièvement pour ces conditions génétiques. Puis, une autre section sur les biomarqueurs abordera l'EEG de manière globale pour ensuite faire les parallèles entre les profils observés en EEG représentant les atteintes au niveau synaptique et les atteintes observées chez l'humain dans le traitement sensoriel puis dans l'apprentissage. Suite aux différents profils mnésiques dressant une vue clinique de l'apprentissage, les différentes comorbidités comportementales et un portrait du fonctionnement adaptatif seront présentés pour chacun de ces quatre syndromes. Le contexte théorique permettra donc de conceptualiser la DI de manière générale pour ensuite aller de l'échelle micro de la physiopathologie à une échelle plus macro en présentant le fonctionnement au quotidien dans ces quatre syndromes. Les objectifs et hypothèses concernant les quatre études seront abordés. Suite à l'introduction, les quatre articles seront présentés et leurs résultats seront plus amplement discutés notamment en termes d'implications théoriques et cliniques à l'issue de cette thèse.

1.2 La déficience intellectuelle (DI)

La DI est un trouble neurodéveloppemental, elle entraîne certaines limitations au quotidien notamment en raison des atteintes cognitives associées à ce trouble ([APA], 2013). Les sections suivantes viseront à détailler la DI et ses causes. Selon le DSM-V, trois critères doivent être respectés afin de diagnostiquer une DI ([APA], 2013). Le critère A stipule la présence de déficits dans les fonctions intellectuelles. Ces déficits doivent être constatés à partir d'une évaluation clinique, individuelle et basée sur des tests d'intelligence standardisés où la performance de l'individu se situe à plus de deux écarts-types au-dessous de la norme correspondant à son âge chronologique. Le critère B aborde les déficits dans le fonctionnement adaptatif, c'est-à-dire que l'individu n'atteint pas les standards développementaux et socioculturels pour son indépendance et sa responsabilité sociale dans ses

activités quotidiennes. Le critère B est rencontré si au moins un des domaines, c'est-à-dire conceptuel, social ou pratique, est affecté et si l'individu a besoin de soutien pour performer adéquatement dans différents types de milieux. De plus, la sévérité de la DI est désormais basée, depuis l'édition du DSM-V en 2013, sur le fonctionnement adaptatif, celui-ci indiquant de manière plus juste le niveau de soutien requis par la personne présentant une DI. Quatre catégories de sévérité de DI existent allant d'un plus faible besoin de soutien à un grand besoin d'aide dans les tâches de la vie quotidienne: légère, modérée, sévère et profonde ([APA], 2013). Dans les versions antérieures du DSM et dans certaines autres classifications telles que celle de l'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems de l'Organisation Mondiale de la Santé (ICD-10 version 2019), les degrés de sévérité de la DI sont caractérisés par le fonctionnement intellectuel mesuré par le quotient intellectuel (QI) : légère (QI de 50 à 69, prévalence de 85%), modérée (QI de 35 à 49, prévalence de 10%), sévère (20 à 34) et profonde (QI inférieur à 20), la prévalence étant de 5% pour la DI sévère et profonde (Connor Gorber, 2012; WHO, 2019). Enfin, le critère C du DSM-V réfère à la période où les déficits apparaissent, ceux-ci doivent survenir au cours de la période développementale soit durant l'enfance ou l'adolescence ([APA], 2013). Il semblerait que la DI soit légèrement davantage diagnostiquée chez les hommes (Maulik et al., 2011; McKenzie et al., 2016). En effet, le ratio de diagnostics homme versus femme oscillerait entre .7 et .9 chez les adultes et entre .4 et 1 chez les enfants et les adolescents (Maulik et al., 2011). De plus, certains syndromes spécifiques ont une prévalence plus élevée chez les hommes, et ce, particulièrement chez les syndromes en lien avec le chromosome X qui met davantage à risque les hommes de subir d'importantes conséquences lors d'une mutation survenant sur ce chromosome (APA, 2013; Fitzgerald et al., 2015; Garber, Visootsak, & Warren, 2008). Par ailleurs, la DI est divisée en deux types : la DI dite syndromique où un ensemble de particularités cliniques sont présentes et la DI non-syndromique où il n'y a pas de caractéristiques spécifiques communes identifiées entre les individus (Mir & Kuchay, 2019).

1.3 Causes de la DI

Plusieurs causes peuvent expliquer la présence d'une DI qu'elles soient prénatales, périnatales ou postnatales ([APA], 2013; Bélanger & Caron, 2018; Huang, Zhu, Qu, & Mu, 2016). Au-delà des causes génétiques qui sont une importante cause prénatale de DI (Bélanger & Caron, 2018), une revue systématique de la littérature indique divers facteurs prénataux associés à un taux plus élevé de DI : un âge maternel avancé (plus de 35 ans), un faible niveau d'éducation maternel (moins de 12 ans de scolarité), une troisième grossesse et plus, une consommation d'alcool ou de tabac chez la mère ainsi que la présence d'épilepsie, d'hypertension et d'asthme chez la mère (Huang et al., 2016). Le développement du cerveau du fœtus semble ainsi influencé par diverses conditions et caractéristiques

maternelles ainsi que par l'exposition à diverses substances tératogènes et à différentes infections intra-utérines (p.ex. cytomegalovirus, toxoplasmose, méningite bactérienne, herpès néonatal, rubéole, etc.) (Bélanger & Caron, 2018; Hatton, 2012; Huang et al., 2016). La présence de malformations du système nerveux central et de problèmes métaboliques sont également d'autres facteurs périnataux possiblement en cause dans la DI (Bélanger & Caron, 2018). Les facteurs périnataux associés à la présence de DI sont : l'âge gestationnel, c'est-à-dire tant la prématurité que la postmaturité (Heuvelman et al., 2018), l'asphyxie et les complications néonatales entraînant divers traumatismes périnataux (Bélanger & Caron, 2018; Hatton, 2012). Le sexe masculin et le petit poids à la naissance sont également des facteurs de risque significatifs (Huang et al., 2016). De plus, il existe des formes acquises de DI où une maladie ou une autre condition environnementale est survenue lors de la période développementale ([APA], 2013). En effet, diverses causes postnatales peuvent entraîner une DI dont un traumatisme cranio-cérébral, des infections (p.ex. encéphalopathie ou méningite) et l'épilepsie. Toujours lors de la période postnatale, l'environnement peut affecter de manière importante le développement d'un enfant. En effet, une sous-stimulation sévère et chronique dans l'environnement psychosocial ainsi que la présence d'abus et de négligences pourraient influencer le développement d'une DI (Hatton, 2012). Par ailleurs, des syndromes d'intoxication (tels qu'au plomb ou au mercure) ou des déséquilibres métaboliques (hypothyroïdie, anémie et carence en vitamine B12) peuvent causer une DI. Toutefois, ces déséquilibres métaboliques, lors d'une prise en charge précoce, peuvent être corrigés (Bélanger & Caron, 2018; Hatton, 2012). Les causes de la DI sont multiples et plusieurs facteurs biomédicaux, sociaux, comportementaux et environnementaux entre en interaction dans ce trouble neurodéveloppemental. Plusieurs causes et les causes des différents facteurs de risques restent à être élucidés afin de mieux comprendre l'origine et le développement de la DI (Crnic, Neece, McIntyre, Blacher, & Baker, 2017; Hatton, 2012).

De plus en plus de recherches scientifiques abondent sur la présence de diverses conditions génétiques qui pourraient être à l'origine de plusieurs cas de DI syndromique ou non ([APA], 2013; Fiala, Spacek, & Harris, 2002; Fitzgerald et al., 2015; McGee, Li, Lu, & Qiu, 2014; Mir & Kuchay, 2019). Plus de 700 gènes seraient impliqués dans la DI chez l'humain et des centaines d'autres gènes pourraient encore être découverts. D'ailleurs au fil des ans, des centaines de nouveaux gènes ont été révélés (de Ligt et al., 2012; Vissers, Gilissen, & Veltman, 2015). Il n'y a donc pas de cause génétique unique causant la DI (Inlow & Restifo, 2004; McGee et al., 2014; Zoghbi & Bear, 2012). D'ailleurs, les causes génétiques sont en soi diversifiées, la DI pouvant être causée par des anomalies chromosomiques, des mutations impliquant plusieurs gènes ou survenant sur un seul gène, la présence de délétion ou de duplication, des atteintes épigénétiques, etc. (Mir & Kuchay, 2019). La DI d'origine génétique peut

parfois se transmettre par le chromosome X alors que d'autres formes sont transmises par d'autres chromosomes et sont alors dites autosomiques dominante ou récessive selon le caractère de l'allèle en cause (Mir & Kuchay, 2019). Certaines mutations génétiques impliquées dans la DI peuvent également survenir de manière spontanée, on parle alors de mutations dites *de novo* qui seraient particulièrement impliquées dans le cas des formes de DI modérées et sévères. Les mutations *de novo* regroupent un ensemble de types de variants (p.ex. « nonsense », « frameshift », etc.) qui empêchent le gène muté d'exercer sa fonction initiale (Hamdan et al., 2014). Les gènes et les protéines impliqués dans la DI occupent différentes fonctions telles que celles d'enzymes, de médiateurs de la transduction de signal, ou encore de régulateurs de la transcription, de protéines liantes et de transporteurs (Inlow & Restifo, 2004; Vaillend, Poirier, & Laroche, 2008). Ces différentes protéines et gènes ont ainsi un lien avec la régulation du fonctionnement des synapses (Boda, Dubos, & Muller, 2010; Chechlac & Gleeson, 2003; Newey, Velamoor, Govek, & Van Aelst, 2005; Ramakers, 2002; Vaillend et al., 2008; Zoghbi & Bear, 2012). La multitude de gènes impliqués explique les profils génétiques très hétérogènes variant selon chaque syndrome (Chechlac & Gleeson, 2003; McGee et al., 2014; Newey et al., 2005).

1.4 Syndromes et conditions génétiques à l'étude

Tel que mentionné dans la section précédente une multitude de causes sont impliquées dans la DI. Afin d'avoir des groupes présentant une cause connue et identifiable, les causes génétiques ont été privilégiées dans cette thèse. Trois syndromes et une condition d'origine génétique, les mutations *SYNGAP1*, ont donc été sélectionnés. Des divers syndromes génétiques existants, nous avons sélectionnés la trisomie 21 (T21) et le Syndrome X Fragile (SXF) qui sont des syndromes qui ont été largement étudiés au fil des ans à différents niveaux, ce qui permet de faire des parallèles fiables avec la littérature déjà existante notamment en EEG et sur le plan comportemental. De plus, ces deux syndromes seraient les causes génétiques les plus fréquentes de DI et leur identification aurait, par ailleurs, lancé les études sur les causes génétiques de la DI (Mir & Kuchay, 2019). Les deux autres conditions génétiques faisant l'objet de cette thèse, la Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et les mutations *SYNGAP1*, sont encore peu étudiées et permettent d'ajouter un aspect novateur à cette thèse. Les modèles animaux de ces différents syndromes sont connus pour exprimer des altérations diverses de l'équilibre E/I (par exemple hypoexcitabilité chez la T21 en contraste avec l'hyperexcitabilité présente chez le SXF) (Das & Reeves, 2011; Liu & Cline, 2016; Matic, Eninger, Bardoni, Davidovic, & Macek, 2014; McGee et al., 2014; Sidorov, Auerbach, & Bear, 2013; Xu et al., 2019; Zhang & Sun, 2011). Sur le plan cognitif, bien que ces syndromes présentent tous une certaine prévalence de DI, la T21 et les mutations *SYNGAP1* présentent un profil cognitif davantage homogène, c'est-à-dire que la DI y est omniprésente (Cleland, Wood, Hardcastle, Wishart, & Timmins, 2010; Holder, Hamdan, &

Michaud, 2019), alors que dans la STB et le SXF il existe une plus grande variabilité cognitive (Abbeduto, Brady, & Kover Sara, 2007; de Vries et al., 2018; Northrup, Koenig, Pearson, & Au, 2018). Le choix s'est donc avéré logique de choisir deux syndromes bien étudiés pour faciliter les comparaisons avec les mutations *SYNGAP1* et la STB tant sur le plan électrophysiologique qu'au niveau cognitif et comportemental. L'étude combinée de ces quatre syndromes permet donc de comparer sur des paradigmes similaires des syndromes ayant des bases moléculaires différentes ainsi que des profils distincts.

Le Tableau 1 ci-dessous présente plus en détails l'origine génétique de ces quatre syndromes ou conditions génétiques.

	Mutations <i>SYNGAP1</i>	T21	SXF	STB
Caractère	Dominant	n/a	n/a	Dominant
Inhéritance	<i>de novo</i> (transmission verticale rapportée chez une famille où un parent d'un proband était mosaïque)	<i>de novo</i> (faible pourcentage de translocation familiale du chromosome 21)	Héréditaire	<i>de novo</i> et transmission mosaïque germinale
Chromosome impliqué	6	21	X	9 ou 16
Gène impliqué	<i>SYNGAP1</i>	Une multitude de gènes dont : DYRK1A, RCAN1, PAXBP1, DSCR genes, etc.	FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1)	TSC1 (Tuberous sclerosis-1) ou TSC2 (Tuberous sclerosis-2)
Protéine impliquée ne pouvant plus être codée	SynGAP (Synaptic GTPase Activating Protein)	Une multitude dont : PKA, TTC3, etc.	FMRP (Fragile X mental retardation 1 protein)	Hamartine ou tubérine

Mécanisme théorique général menant à la condition ou au syndrome	Présence d'un variant sur le gène <i>SYNGAP1</i> ou délétion de 6p21.3 empêchant la transcription de la protéine SynGAP. La protéine SynGAP n'est alors plus en mesure de réguler négativement la voie Ras et ne parvient donc plus, indirectement, à réguler l'insertion des récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid).	Présence d'une copie supplémentaire d'au moins 45 megabases du chromosome 21 ou d'une translocation du chromosome 21 menant à la surexpression des gènes du chromosome 21 et à la dérégulation de l'expression de gènes situés sur d'autres chromosomes.	Plus de 200 répétitions du trio de nucléotides CGG (mutation complète) ou hyperméthylation des dinucléotides CpG du gène FMR1 qui affectent l'expression de la protéine FMRP. La protéine FMRP est normalement impliquée dans la régulation négative de la translation de l'ARNm (Acide ribonucléique messenger) et de la synthèse de protéines "gatekeepers".	Présence d'un variant sur le gène TSC1 ou TSC2 qui empêche l'une des deux protéines GTPases, hamartine ou tubérine, de former un complexe régulant négativement la protéine RHEB activatrice de la voie mTOR (mammalian-target-of-rapamycin).
Références	(Holder et al., 2019)	(Antonarakis, 2017; Letourneau et al., 2014; Montoya et al., 2014; Plaiasu, 2017)	(Crawford, Acuna, & Sherman, 2001; Hagerman, Des-Portes, Gasparini, Jacquemont, & Gomez-Mancilla, 2014)	(Ehninger et al., 2008; Farach et al., 2019; Schwartz, Fernandez, Kotulska, & Jozwiak, 2007)

Tableau 1. Caractéristiques génétiques des différents syndromes à l'étude

i. Mutations *SYNGAP1*

Les mutations *de novo* sur le gène *SYNGAP1* seraient responsable d'un type spécifique de DI/ TSA nommé Mental retardation, autosomal recessive type 5 (MDR5) et seraient une cause fréquente, c'est-à-dire de 0.6% de DI non-syndromique modérée à sévère (Agarwal, Johnston, & Stafstrom, 2019; Fitzgerald et al., 2015; Holder et al., 2019). Ce type de mutations, affectant un gène qui ne s'exprime que dans le cerveau, empêche de coder pour la protéine SynGAP qui est un régulateur

important de la plasticité synaptique (Agarwal et al., 2019; Berryer et al., 2013; Hamdan et al., 2011a; Hamdan, 2009; Vlaskamp et al., 2019).

ii. Trisomie 21: Le cas d'une aneuploïdie chromosomique

Cause la plus fréquente de DI d'origine génétique (Vissers et al., 2015), la T21 est causée par une aneuploïdie chromosomique variable du chromosome 21 (Montoya et al., 2014; Plaiasu, 2017). Plusieurs gènes codant pour différentes protéines sont impliqués dans ce syndrome qui atteint divers systèmes dont le système nerveux central et ainsi le développement du cerveau (Basten et al., 2018; Inlow & Restifo, 2004; Lott, 2012; Montoya et al., 2014; Xu et al., 2019). La T21 entraîne une DI, la sévérité varierait principalement entre légère et modérée (Cleland et al., 2010).

iii. Syndrome X Fragile : Le cas du gène FMR1

Ce syndrome génétique, survenant des suites de la mutation du gène FMR1 sur le chromosome X, serait le plus commun après la T21 (Mir & Kuchay, 2019; Vissers et al., 2015). Ce syndrome est connu pour affecter plus sévèrement les hommes puisqu'il survient en raison d'une mutation sur le chromosome X (Vissers et al., 2015). En effet, chez les individus présentant une mutation complète un phénotype de DI est présent de façon générale chez les hommes alors que la DI n'est présente que chez environ 25 à 50% des femmes. Malgré leur plus faible taux de DI, les femmes ont régulièrement des difficultés d'apprentissage notamment en mathématiques (Abbeduto et al., 2007; Hagerman et al., 2009).

iv. Sclérose tubéreuse de Bourneville : Le cas des gènes TSC1 et TSC2

Les deux mutations connues comme étant en cause dans la STB affectent deux gènes empêchant des protéines de s'exprimer; TSC1 (Tuberous sclerosis 1 gene) sur le chromosome 9 codant pour l'hamartine et TSC2 (Tuberous sclerosis 2 gene) du chromosome 16 qui code pour la tubérine (Curatolo, Bombardieri, & Jozwiak, 2008; DiMario, Sahin, & Ebrahimi-Fakhari, 2015; Inlow & Restifo, 2004; Leung & Robson, 2007). Différents variants pathogènes seraient reliés à des phénotypes plus légers, toutefois de manière générale la mutation TSC2 semble entraîner de plus importantes conséquences sur le fonctionnement cognitif (Farach et al., 2019; Kothare et al., 2014). Les deux mutations impliquées dans la STB affectent également de nombreux autres systèmes du corps humain (de Vries et al., 2018). Les études antérieures ont longtemps décrit cette population par une distribution bimodale du QI (Curatolo et al., 2008; van Eeghen, Chu-Shore, Pulsifer, Camposano, & Thiele, 2012b). Toutefois, de récents résultats indiquent plutôt une distribution unimodale du QI en raison, entre autres,

d'un meilleur dépistage et d'une prise en charge plus adéquate des spasmes épileptiques (Tye et al., 2018). D'ailleurs, l'épilepsie et son âge d'apparition sont connus comme faisant partie des facteurs affectant davantage le développement et la cognition dans la STB (Overwater et al., 2016). Entre 16 et 64% de cette population présente une DI (Kothare et al., 2014; Northrup et al., 2018). Entre 40 et 50% des personnes présentant une STB auraient un QI dans la moyenne, mais seraient à haut risque de présenter des troubles d'apprentissage (de Vries et al., 2018).

1.5 Volet 1 : Les biomarqueurs du traitement sensoriel et de l'apprentissage dans la DI

1.5.1 Pathophysiologie des syndromes à l'étude

Dans ces syndromes génétiques, les différentes mutations affectent, selon les modèles animaux, la plasticité et la régulation de l'équilibre E/I à l'échelle synaptique (Ba, van der Raadt, & Nadif Kasri, 2013; Boda et al., 2010; Kilinc et al., 2018; Zoghbi & Bear, 2012). Dans la Figure 1 ci-dessous, nous constatons l'implication supposée de diverses protéines dans divers cas de DI d'origine génétique. Ces différentes protéines permettent normalement la régulation de l'équilibre E/I permettant une plasticité cérébrale adéquate (Boda et al., 2010). Hors dans les syndromes à l'étude, la présence de mutations génétiques entraîne des répercussions au niveau des cascades des protéines synaptiques altérant ainsi l'équilibre moléculaire présent dans les synapses puis à l'échelle des circuits neuronaux (Boda et al., 2010; Inlow & Restifo, 2004; McGee et al., 2014).

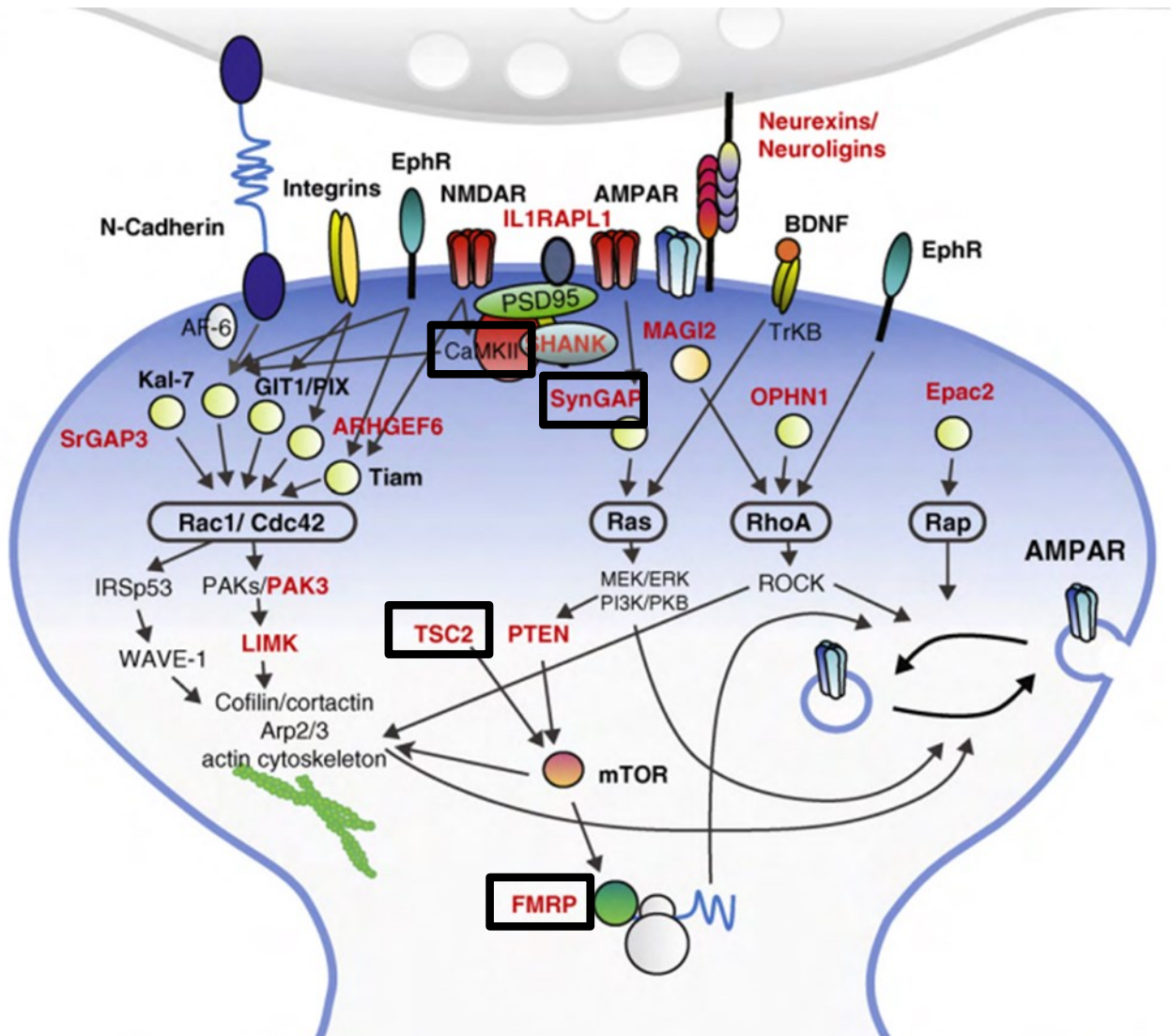


Figure 1. Schéma tiré, avec l'accord de l'éditeur, de l'article publié dans *Current Opinion in Neurobiology*, 20(4), Boda, B., Dubos, A., & Muller, D., Signaling mechanisms regulating synapse formation and function in mental retardation, Page 520, Copyright Elsevier (2010). Dans cette figure, les protéines SynGAP, CaMKII et FMRP ainsi que le gène TSC2 sont encadrés en noir puisqu'ils sont, entre autres, impliqués chez les syndromes présentés dans cette thèse. Par ailleurs, il est possible d'observer les différentes voies synaptiques qui sont potentiellement altérées dans ces syndromes, ces altérations auraient des répercussions sur la plasticité synaptique chez l'humain.

La plasticité correspond à une réponse physiologique face à l'expérience vécue, mesurée par les changements synaptiques et par l'excitabilité des neurones pré et post-synaptiques (Das & Reeves, 2011; Kasai, Fukuda, Watanabe, Hayashi-Takagi, & Noguchi, 2010; Zhang & Sun, 2011). Selon la

théorie de la plasticité Hebbienne, des connexions se renforcent alors que d'autres s'estompent en fonction de l'environnement durant le développement (Kasai et al., 2010; Kennedy, 2016; Matsuzaki, 2007; Park, Jung, & Eun, 2014; Tolia, Duman, & Um, 2011; Vaillend et al., 2008).

L'équilibre est délicat entre les entrées excitatrices et inhibitrices reçues dans un neurone. Ce fragile équilibre E/I permettrait de gérer efficacement et avec précision la force de l'activité sortante du neurone adaptée à l'expérience. La maturation plus tardive de l'inhibition dans le développement permettrait de créer une fenêtre temporelle plus précoce avec davantage d'excitabilité. Cette période de plus grande excitabilité serait fonctionnelle dans le développement du cerveau en facilitant la plasticité dépendante de l'activité et en permettrait la formation de réseaux neuronaux. Avec la maturation, une augmentation de l'inhibition des neurones pyramidaux est observée entraînant ainsi une diminution normale dans le ratio E/I (Zhang & Sun, 2011).

La formation, la suppression ou le maintien de certaines connexions spécifiques par l'équilibre E/I s'effectueraient par deux processus moléculaires fondateurs de la plasticité hebbienne: l'un renforçateur, la potentialisation à long terme (long-term potentiation; LTP) et l'autre atténuateur, la « long-term depression » (LTD). Il est connu que l'induction de la LTP mène normalement à une augmentation de la densité post-synaptique alors que la LTD mène à une diminution de la densité des récepteurs AMPA et de la taille des épines, voir à l'élimination de la synapse (Ba et al., 2013; Hasegawa, Sakuragi, Tominaga-Yoshino, & Ogura, 2015; Haganir & Nicoll, 2013; Kasai et al., 2010; Lüscher & Malenka, 2012; Vaillend et al., 2008; Zhang & Sun, 2011). La LTP et la LTD, qui sont deux processus physiologiques au niveau synaptique, contribuent au développement du cerveau en modelant les réseaux sensoriels et cognitifs dont ceux essentiels au traitement sensoriel ainsi qu'à l'apprentissage et à la mémoire (Kasai et al., 2010; Lüscher & Malenka, 2012; Matsuzaki, 2007; Park et al., 2014; Tolia et al., 2011; Vaillend et al., 2008; Zhang & Sun, 2011).

Dans les syndromes génétiques à l'étude, les différents modèles animaux et/ou cellulaires indiquent que ces mutations génétiques affectent la génération de protéines régulatrices au niveau synaptique. Il est d'ailleurs possible de visualiser, entre autres, les relations entre les différentes protéines impliquées dans nos syndromes et l'insertion ou l'internalisation du récepteur AMPA (AMPA) dans la Figure 1 ci-dessus. Ainsi, la LTP et la LTD ne seraient pas réalisées normalement et les connexions neuronales renforcées ou diminuées ne seraient pas appropriées à l'expérience (Kasai et al., 2010). Ces syndromes seraient donc causés par un déséquilibre E/I qui empêche les neurones de réagir adéquatement aux informations entrantes et compromet ainsi le développement des réseaux neuronaux (Ba et al., 2013; Boda et al., 2010; McGee et al., 2014; Vaillend et al., 2008; Xu et al., 2019;

Yoshihara, De Roo, & Muller, 2009). Les deux extrêmes, c'est-à-dire tant une trop grande excitabilité qu'une trop grande inhibition, seraient liés à un phénotype de DI (Zoghbi & Bear, 2012).

Une hyperexcitabilité causée par une LTP démesurée est rapportée dans les modèles animaux dans les mutations de *SYNGAP1* (Aceti et al., 2015; Agarwal et al., 2019; Boda et al., 2010; Carlisle, Manzerra, Marcora, & Kennedy, 2008; Hamdan et al., 2011b; Kilinc et al., 2018; Wang, Held, & Hall, 2013), le SXF (Matic et al., 2014; McGee et al., 2014; Sidorov et al., 2013; Zhang & Sun, 2011) et dans la mutation *Tsc2* de la STB (Boda et al., 2010; Ehninger et al., 2008). Dans la STB, la diminution de LTD lors d'une mutation *Tsc1* (McGee et al., 2014) renforce encore davantage l'hyperexcitabilité présente dans les modèles animaux de ce syndrome (Boda et al., 2010). Des atteintes dans la LTD seraient également présentes, bien que moins consistantes, dans les mutations *SYNGAP1* (Agarwal et al., 2019; Kilinc et al., 2018) et dans le SXF (Liu & Cline, 2016; Newey et al., 2005). Contrairement aux autres syndromes présentant tous une hyperexcitabilité, on retrouve chez la T21 une altération de la LTD et une diminution de la LTP chez différents modèles de souris trisomiques (Cramer & Galdzicki, 2012; Das & Reeves, 2011; Park, Oh, & Chung, 2009; Xu et al., 2019). Chacun de ces syndromes présente donc des caractéristiques particulières qui mènent pour la plupart à une hyperexcitabilité c'est-à-dire une augmentation du ratio E/I. Le Tableau 2, ci-dessous, fait un récapitulatif synthétique des atteintes sur le plan synaptique qui ont été découvertes dans les modèles animaux respectifs ainsi que l'atteinte globale dans l'équilibre E/I chez ces quatre syndromes ou conditions génétiques.

	Mutations <i>SYNGAP1</i>	T21	SXF	STB
Atteintes synaptiques	+ de LTP - de LTD	- LTP + de LTD	+ de LTP + de LTD	+ de LTP - de LTD
Atteinte globale de l'équilibre E/I	hyperexcitabilité	hypoexcitabilité	hyperexcitabilité	hyperexcitabilité
Références	(Aceti et al., 2015; Agarwal et al., 2019; Boda et al., 2010; Carlisle et al., 2008; Hamdan et al., 2011b; Kilinc et al., 2018; Wang et al., 2013)	(Cramer & Galdzicki, 2012; Das & Reeves, 2011; Park et al., 2009; Xu et al., 2019)	(Liu & Cline, 2016; Matic et al., 2014; McGee et al., 2014; Sidorov et al., 2013; Zhang & Sun, 2011)	(Boda et al., 2010; Ehninger et al., 2008; McGee et al., 2014)

Tableau 2. Caractéristiques au niveau synaptique selon les modèles animaux chez les quatre syndromes à l'étude et l'atteinte globale hypothétique dans l'équilibre E/I. Un « + » symbolise davantage que ce qui est prévu dans la population neurotypique alors qu'un « - » signifie qu'il y a plutôt une réduction.

1.5.2 Biomarqueurs requis chez l'humain

La normalisation du taux des protéines déficitaires devrait rétablir l'équilibre E/I et ainsi améliorer la condition des personnes présentant une mutation génétique impliquée dans la DI. Toutefois, les essais cliniques chez le SXF, par exemple, n'ont pas été concluants (Hagerman et al., 2014). Le lien entre les anomalies moléculaires observées chez les modèles animaux et les particularités cognitives chez l'humain n'est donc pas aussi trivial que prévu. C'est donc pour cette raison que des biomarqueurs doivent être investigués afin de faire le pont entre la génétique et la cognition chez l'humain (Sahin et al., 2018) et de mieux comprendre la pathophysiologie des diverses difficultés cognitives (Başar & Güntekin, 2013). D'ailleurs l'électroencéphalographie (EEG) correspondrait à un excellent biomarqueur qui serait quantifiable et qui aurait des équivalences entre ce qui est observé dans les modèles animaux et chez l'humain notamment dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux (Creson et al., 2018; Ethridge et al., 2019; Modi & Sahin, 2017; Sahin et al., 2018; Sullivan et al., 2019). Une fois des biomarqueurs clairs précisés en EEG chez l'humain, il sera possible, dans le futur, de faire des liens translationnels plus justes notamment afin de développer une meilleure compréhension à différents niveaux des syndromes impliqués dans la DI.

1.5.2.1 Description de l'EEG et de ses fondements théoriques

Les techniques d'EEG utilisées dans cette thèse seront détaillées afin de mieux apprécier les résultats qui seront présentés dans certains articles. L'EEG est une technique dite non-invasive, elle est également silencieuse et indolore. Cette technique est donc souvent privilégiée en clinique ainsi que lors des projets de recherche impliquant de très jeunes enfants ou encore des participants pouvant être plus difficilement maintenus immobiles, le signal EEG n'étant que faiblement affecté par les mouvements corporels des participants (Light et al., 2010; Lippé, Martinez-Montes, Arcand, & Lassonde, 2009b; Walsh, Kane, & Butler, 2005). De plus, l'EEG est reconnue comme étant une technique d'imagerie ayant une bonne résolution temporelle, c'est-à-dire que le signal mesuré est obtenu à la milliseconde près après sa génération au niveau cérébral. La résolution spatiale est toutefois limitée en EEG en raison de la résistance du crâne causant une distribution moins précise du signal de l'activité cérébrale (Luck, 2014).

L'EEG est une représentation des différences de voltage à travers le temps entre une électrode mesurant de l'activité neuronale et une électrode de référence située à un autre endroit. En EEG, l'activité électrique cérébrale est mesurée par l'entremise de plusieurs électrodes placées sur le crâne des participants. Lors d'un enregistrement de l'activité cérébrale pendant une tâche donnée en

EEG, on enregistre l'activité électrique de plusieurs neurones corticaux et plus particulièrement les neurones pyramidaux. Une activité synaptique synchrone de plus de cent neurones sur une petite surface est nécessaire pour obtenir une activité cérébrale visible en EEG (Luck, 2014; Mecarelli, 2019; Olejniczak, 2006). La Figure 2, ci-dessous, présente plus en détails l'origine de l'activité mesurée en EEG.

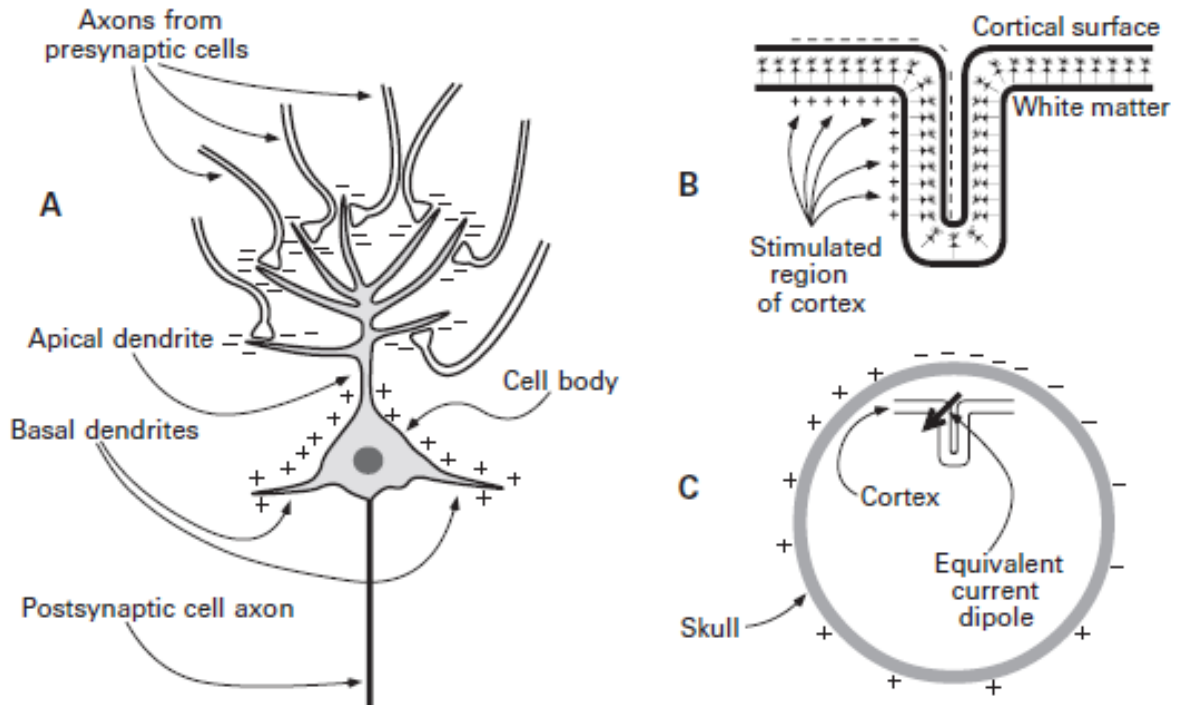


Figure 2. Schéma modifié tiré de l'ouvrage de Luck et Girelli (Luck & Girelli, 1998) avec l'accord de l'éditeur: Parasuraman, Raja (ed.). *The Attentive Brain*, pp. 71-94 © 1998 Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA: The MIT Press. Ce schéma présente la génération des potentiels évoqués mesurés en EEG. (A) Un neurone pyramidal lors de la neurotransmission d'un neurotransmetteur excitateur. Il est possible d'observer la création d'un voltage négatif (-) dans l'espace extracellulaire près des dendrites apicales et la présence d'un petit dipôle (- et + en opposition) créé par la transmission du courant. Chaque synapse peut d'ailleurs être vue comme une batterie où le courant électrique circule (Luck, 2014; Olejniczak, 2006). (B) Dans le contexte du cortex de manière plus large, les différents gyri du cortex contiennent une multitude de neurones pyramidaux qui, lorsqu'ils sont activés de manière synchrone, créent un dipôle plus important par addition des dipôles individuels à l'échelle neuronale. (C) La création d'un dipôle plus important à l'échelle cérébrale est représentée par

la flèche. La position et l'orientation du dipôle déterminent la distribution des voltages qui seront captés sur le crâne par les différentes électrodes en EEG (Luck, 2014; Olejniczak, 2006).

Différentes électrodes sont placées sur le crâne des participants selon le système utilisé. Néanmoins, certaines électrodes sont généralement unanimement utilisées en raison de leurs utilisations répandues dans la littérature ce qui permet une meilleure comparaison entre études. Par exemple, l'électrode située sur le vertex (Cz) ou encore celle située plus frontalement (Fz) sont régulièrement utilisées lors des études évaluant l'activité cérébrale auditive, puisque le champ électrique se propage dans les tissus cérébraux et que la résistance du crâne fait en sorte que l'activité auditive émerge davantage dans les régions environnant ces deux électrodes (Luck, 2005; Saura, 2012). Ainsi, les sites d'électrodes qui correspondent au traitement sensoriel d'une modalité donnée ne sont pas les mêmes que les régions anatomiques du cerveau en raison de la conductance et de la résistance du crâne. Lors d'un enregistrement en EEG, une électrode de référence est toujours utilisée afin d'avoir une valeur référence pour l'ensemble des données mesurées par les autres électrodes. Le signal est ensuite amplifié grâce à un amplificateur et filtré afin d'obtenir un signal plus net. Plusieurs étapes sont ensuite réalisées afin d'éliminer les artefacts ou les mouvements musculaires pouvant contaminer le signal de l'activité cérébrale. Après avoir préparé le signal EEG, une multitude de techniques d'analyses peuvent être effectuées selon les questions et les hypothèses de recherche. L'activité cérébrale mesurée lors des divers essais face à un même stimulus est aussi moyennée pour obtenir la réponse cérébrale face à ce stimulus en particulier. (Luck, 2014). Trois techniques d'analyse du signal EEG seront présentées ci-dessous afin de faciliter la compréhension des articles de cette thèse.

La technique de base : les potentiels évoqués (PE)

Les PE représentent une activité cérébrale générée en réponse à un événement précis (p.ex. un son, une image, etc.). Ils sont concrètement une série de points dans le temps qui sont des moyennes d'amplitudes (exprimées en microvolt (μV)) à partir de la ligne de base (Makeig, Debener, Onton, & Delorme, 2004). Les figures présentant les PE permettent de visualiser ces variations d'amplitudes dans le temps suivant la présentation d'un stimulus, plus spécifiquement elles permettent d'observer les différentes composantes des PE dont les pics P1, N1, P2 et N2 (à titre d'exemple voir la Figure 3 ci-dessous extraite de l'article #1).

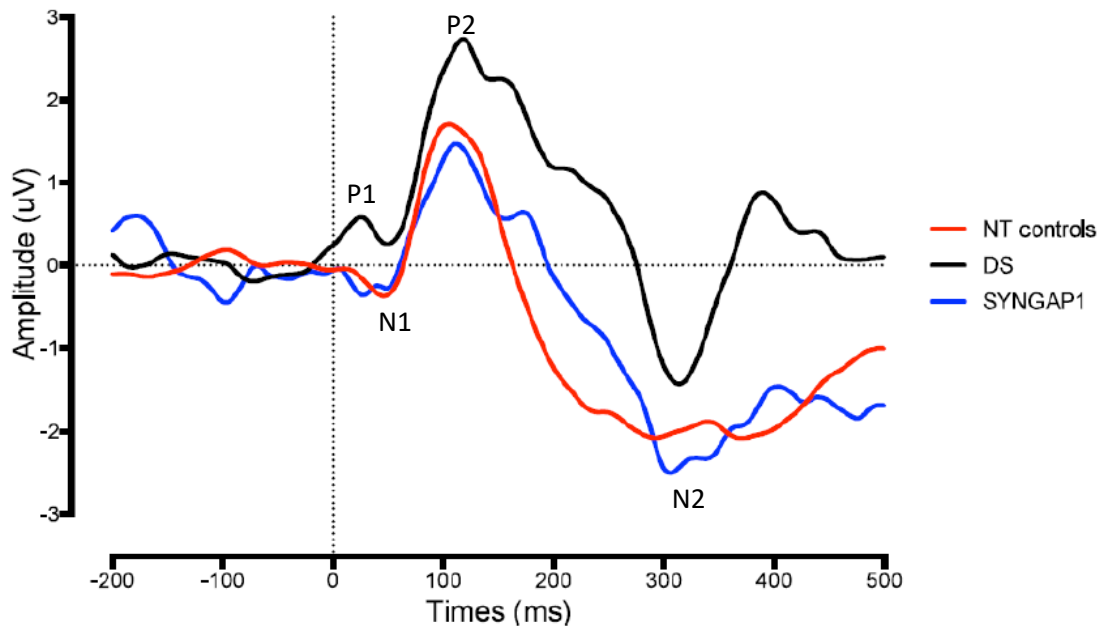


Figure 3. Présentation type des PE. L'amplitude est sur l'axe des y et le temps sur l'axe des x, la figure est extraite de l'article #1. La ligne de base est visible de -200 à 0 ms. Le point 0 représente la présentation du stimulus. Les pics des différentes composantes P1, N1, P2 et N2 sont visibles chez les trois groupes.

Ces différentes composantes peuvent être mesurées de différentes façons, entre autres, par la mesure des latences (en ms) et des amplitudes (en μV) de chaque composante, la mesure de l'amplitude pic à pic (p.ex. la différence d'amplitude entre P1 et N1), la pente entre pics, l'aire, etc. Chacune de ces mesures comportent ses avantages et inconvénients, selon les questions de recherche certaines mesures sont plus appropriées (Luck, 2014). Par exemple, la mesure des PE en utilisant le pic à pic permet d'obtenir une valeur qui n'est pas influencée par la ligne de base ce qui peut s'avérer avantageux dans le contexte où certains groupes cliniques présentent des altérations au niveau de la ligne de base. Les PE constituent une technique d'analyse du signal EEG bien connue et la plupart des composantes des PE sont associées à un processus sensoriel ou cognitif particulier (Addante, Ranganath, & Yonelinas, 2012; Light et al., 2010; Luck, 2005; Polich, 2007). Le Tableau 3, extrait de l'article #2, aborde plus en détails les caractéristiques des composantes P1, N1, P2 et N2 en modalité auditive, puisqu'elles sont particulièrement d'intérêt dans la présente thèse.

Name	Brief description	Process	Presumed variables of influence	Latency of peak (ms)	Peak location	Age of complete maturation	Références
P1	First positive polarity of late latency	Pre-perceptual processing (extracting features and gating of auditory information)	Stimulus characteristics (intensity, background intensity, inter-stimuli interval, stimulus onset asynchrony, etc.), Attention	50-80	Fronto-central sites	Predominant in early childhood (1-4 years old), some study indicated P1 preterm emergence, while other did not detect P1 before 5 years old	(Čeponien, Rinne, & Näätänen, 2002; Hartkopf, Moser, Schleger, Preissl, & Keune, 2019; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Orekhova & Stroganova, 2014; Winkler, Denham, & Escera, 2013)
N1	First negative polarity and most prominent deflection at the vertex	Early sensory processing (sound detection)	Stimulus characteristics (onset, intensity, frequency, rate, etc.), Attention, Arousal, Visual speech cues, Word predictability	100	Fronto-central sites	5-6 years old	(Čeponien et al., 2002; Foxe et al., 2011; Hartkopf et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Orekhova & Stroganova, 2014; Winkler et al., 2013)
P2	Second positive polarity	Early sensory processing (sound detection, pre-attentive alerting mechanism, content encoding)	Stimulus characteristics (type, intensity, pitch, inter-stimulus interval, stimulus onset asynchrony, etc.), Attention, Visual speech cues, Syllable frequency	100-250	Vertex	More prominent in the first months of life, maturation at 5-10 years old	(Čeponien et al., 2002; Hartkopf et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Saura, 2012; Tremblay, Ross, Inoue, McClannahan, & Collet, 2014; Winkler et al., 2013)
N2	Second negative polarity	Cognitive processing (sound content encoding and categorization)	Mismatch, Stimulus probability of occurrence, Stimulus relevance to the task, Attention	250	Central sites	Predominant in children	(Čeponien et al., 2002; Hartkopf et al., 2019; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Winkler et al., 2013)

Tableau 3. Caractérisation des composantes des PE auditifs

Temps-fréquence (TF)

Le signal enregistré en EEG est composé de différentes bandes de fréquences. Des techniques peuvent ainsi être utilisées afin d'analyser l'activité spectrale enregistrée en EEG. La technique des TF permet d'explorer différentes bandes de fréquences tant relativement à leur puissance spectrale qu'à leur distribution temporelle (Herrmann, Grigutsch, & Busch, 2005b; Makeig et al., 2004). Les TF permettent ainsi d'obtenir la puissance en décibel (dB) selon la fréquence et le temps après la présentation d'un stimulus donné tel qu'il est possible de le visualiser dans la Figure 4 ci-dessous extraite de l'article #1 :

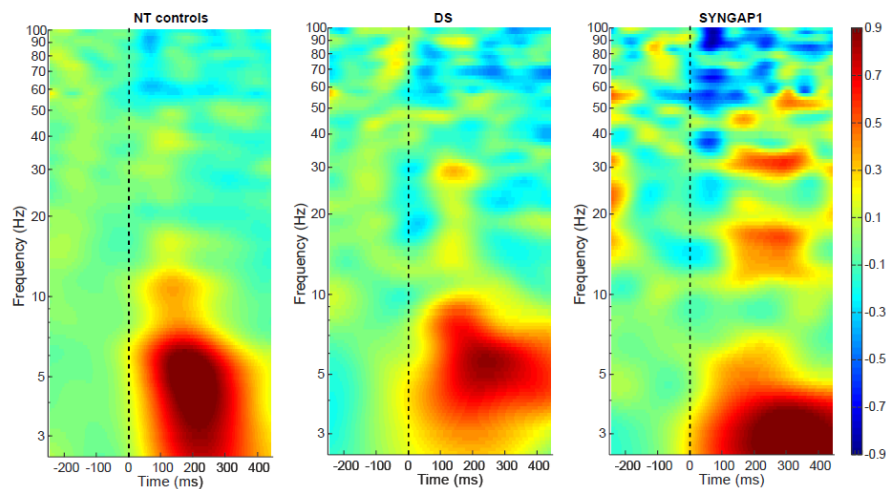


Figure 4. Présentation type des TF. La fréquence est sur l'axe des y et le temps sur l'axe des x, la figure est extraite de l'article #1. La ligne de base est visible de -200 à 0 ms. Le point 0 représente la présentation du stimulus. Les puissances sont observables par les pixels de couleur pour chaque point de fréquence et de temps, la carte des TF étant donc composée d'une multitude de points. Plus les pixels ont une couleur qui s'éloigne de la couleur verte (0 dB) plus cela indique une augmentation (en rouge) ou une diminution (en bleu) de la puissance spectrale.

Les différentes bandes de fréquences qui composent le signal EEG chez l'humain sont présentées plus en détails dans le Tableau 4 ci-dessous :

Nom	Fréquence	Processus sensoriels ou cognitifs associés	Facteurs présumés influençant la bande de fréquences	Références
Delta (δ)	0-4 Hz	Prise de décision, Attention, Détection du signal, Perception des visages	Nature de la tâche, Oscillation delta pré-stimulus	(Başar, Başar-Eroglu, Karakaş, & Schürmann, 2001; Güntekin & Başar, 2016; Herrmann et al., 2005b; Höller, Helmstaedter, & Lehnertz, 2018)
Theta (θ)	4-8 Hz	Attention sélective, Mémoire de travail, Mémoire à long terme épisodique, Navigation spatiale, Intégration des informations top-down et bottom-up	Stimulation bimodale, Prise de médicaments (dont les anticonvulsivants), Phase de delta	(Başar et al., 2001; Herrmann et al., 2005b; Höller et al., 2018; Karakaş, 2020; Sauseng, Griesmayr, Freunberger, & Klimesch, 2010; Sauseng, Klimesch, Gruber, & Birbaumer, 2008)
Alpha (α)	8-12 Hz	Processus sensoriels perceptifs, cognitifs et moteurs, Traitement top-down, Catégorisation sémantique	Fermeture des yeux (créant un rythme alpha), Nature de la tâche, Prise de certains psychotropes (p.ex. anticonvulsivants)	(Başar et al., 2001; Herrmann et al., 2005b; Höller et al., 2018)
Beta (β)	12-30 Hz	Processus perceptuels, cognitifs et sensorimoteurs, Mouvement, Mémoire de travail, Attention, Récupération en mémoire à long terme	Oscillations delta, Nature de la tâche, Prise de certains psychotropes (p.ex. anticonvulsivants)	(Cho et al., 2012; Duncan, 1987; Herrmann et al., 2005b; Höller et al., 2018; Schmidt et al., 2019)
Gamma (γ)	30-80 Hz	Fonctions multiples : Attention, Intégration de l'information perceptuelle, Processus cognitifs de plus haut niveau (p.ex. formation de la trace mnésique).	Phases de delta et de theta, Prise de certains médicaments	(Başar et al., 2001; Herrmann et al., 2005b; Höller et al., 2018; Sauseng et al., 2008)

Tableau 4. Caractérisation des différentes bandes de fréquences composant le signal

Malgré les différents processus identifiés comme étant reliés à ces différentes bandes de fréquences, de multiples et complexes interactions existent entre ces fréquences. Les fonctions cérébrales résideraient donc dans l'action combinée de ces différentes bandes de fréquences. En effet, celles-ci oscilleraient, en interaction et à partir de différentes régions cérébrales, à des degrés variables d'intensité, de synchronisation, de délai et de durée selon chaque tâche effectuée par le cerveau (Başar et al., 2001; Güntekin & Başar, 2016; Sauseng et al., 2010). De plus, ces différentes bandes de fréquences sont elles-mêmes composées d'un éventail de fréquences qui oscillent plus ou moins rapidement, ces différentes oscillations au sein même de ces bandes seraient associées à différents processus cognitifs et comportementaux (Schmidt et al., 2019) ainsi qu'à diverses atteintes dans plusieurs troubles neuropsychiatriques (Başar & Güntekin, 2013; Schmidt et al., 2019).

Cohérence inter-essai ou Inter-trial coherence (ITC)

Une autre technique d'analyse spectrale s'ajoute au TF soit celle de la cohérence inter-essai (ou inter-trial coherence; ITC). Cette technique d'analyse permet d'obtenir des valeurs variant de 0 à 1 qui indiquent le degré et la force de synchronisation entre les phases des différentes fréquences dans le temps (Deiber et al., 2007; Edwards et al., 2009; Makeig et al., 2004; Rojas & Wilson, 2014). La Figure 5 suivante illustre, à titre d'exemple, les cartes obtenues lors de l'analyse des ITC.

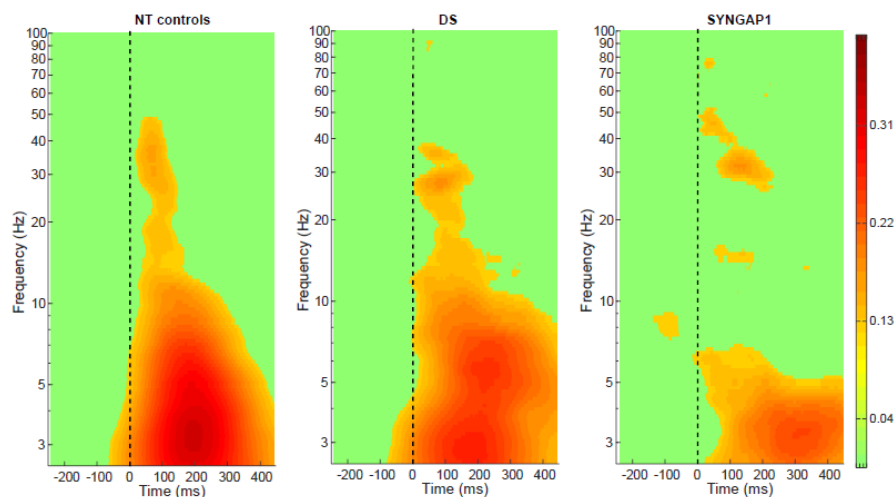


Figure 5. Présentation type des ITC. La fréquence est sur l'axe des y et le temps sur l'axe des x, la figure est extraite de l'article #1. La ligne de base est visible de -200 à 0 ms. Le point 0 représente la présentation du stimulus. Le degré de force de synchronisation des phases est observable par les pixels de couleur pour chaque point de fréquence et de temps. La carte des ITC, comme celle des TF, est donc composée d'une multitude de points. Plus les pixels ont une couleur qui s'éloigne de la couleur

verte (0 = aucune synchronisation des phases) et plus les pixels tendent vers le rouge (1 = synchronisation des phases maximale), plus cela indique une synchronisation des phases élevée.

La technique d'analyse des ITC permet d'obtenir de l'information complémentaire aux deux autres techniques, notamment en décomposant le signal évoqué à travers différentes bandes de fréquences et en distinguant si l'activité spectrale mesurée en TF est induite ou évoquée par le stimulus (Herrmann et al., 2005b; Makeig et al., 2004).

Ces différentes techniques d'analyse du signal EEG permettent d'inférer l'activité électrique des réseaux neuronaux et de vérifier les changements dans la plasticité cérébrale (Garrido et al., 2009; Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006; Makeig et al., 2004; Modi & Sahin, 2017; Port, Gandal, Roberts, Siegel, & Carlson, 2014). L'EEG permet ainsi d'identifier la réponse cérébrale face à un stimulus à différents niveaux, ce qui permet d'inférer le traitement sensoriel ou divers processus cognitifs (Luck, 2014). Des patrons spécifiques d'activité cérébrale, notamment observables via diverses altérations électrophysiologiques, sont reconnus pour certains troubles neurodéveloppementaux (Başar & Güntekin, 2013; Jimenez-Gomez et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Massand, Bowler, Mottron, Hosen, & Jemel, 2013; Port et al., 2014). Les sections suivantes viseront donc à établir quelles sont les altérations électrophysiologiques connues dans la littérature chez les quatre syndromes présentés dans cette thèse.

1.5.2.2 Traitement sensoriel et sensorialité dans la DI

Le traitement sensoriel peut être vu comme la base sur laquelle repose la cognition et les comportements (Rossignol et al., 2014). En effet, le traitement sensoriel est la première étape pour recevoir et intégrer les stimuli entrants provenant de l'environnement. Cela permet par la suite de réaliser des processus plus complexes sur le plan cognitif ainsi que des comportements en réponse aux stimuli reçus (Rais, Binder, Razak, & Ethell, 2018). Il est fréquent d'observer des atteintes du traitement sensoriel dans ces différents syndromes et de constater différentes particularités électrophysiologiques lors de ce type de processus. Les déséquilibres et les altérations E/I au niveau synaptique et cellulaire seraient possiblement sous-adjacents aux patrons EEG du traitement sensoriel ainsi qu'à l'hypersensibilité sensorielle et aux difficultés comportementales observées dans les troubles neurodéveloppementaux impliquant une DI (Rais et al., 2018) ou un TSA (Sinclair, Oranje, Razak, Siegel, & Schmid, 2017). La littérature indique d'ailleurs un taux élevé d'atteintes du traitement sensoriel dans divers syndromes impliquant une DI. Les PE et d'autres techniques d'analyses électrophysiologiques telles que celles spectrales ont d'ailleurs été largement étudiés pour caractériser

le traitement sensoriel auprès de différentes populations présentant des troubles neurodéveloppementaux dont la DI et le TSA (Başar & Güntekin, 2013; Bishop, Hardiman, Uwer, & Suchodoletz, 2007; Bruni, Cameron, Dua, & Noy, 2010; Čeponienė et al., 2003; Ethridge et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Larrain-Valenzuela et al., 2017; Modi & Sahin, 2017; Rigoulot et al., 2017; Sinclair et al., 2017). Des parallèles seront donc dressés avec ce qui est observé sur le plan du traitement sensoriel auditif et les particularités électroencéphalographiques observées jusqu'à maintenant dans la littérature de ces quatre syndromes.

i. Profil du traitement sensoriel des mutations *SYNGAP1*

Les mutations *SYNGAP1* ont, jusqu'à maintenant, été peu étudiées, toutefois certains cas d'hypersensibilité alimentaire ont été rapportés ainsi qu'un seuil de douleur plus élevé dans 72% des cas (Vlaskamp et al., 2019). Ces observations préliminaires pourraient être reliées à une altération du traitement sensoriel via une hyper/hypo sensibilité variant selon le type de stimulus. À notre connaissance, aucune étude en électrophysiologie avec des tâches sensorielles n'a été réalisée jusqu'à maintenant auprès de cette population. Toutefois, des patrons anormaux lors de des différents enregistrements électrophysiologiques cliniques sont rapportés chez les humains présentant ce type de mutations (Agarwal et al., 2019; Jimenez-Gomez et al., 2019; Santa-Cruz, de la Ossa Vela, Rasoamalala, Marcé Grau, & Chaure, 2019; Weldon, Kilinc, Lloyd Holder, & Rumbaugh, 2018). En effet, en plus d'activité épileptique et une photosensibilité, une activité intermittente en delta était présente ainsi qu'un rythme dominant en postérieur chez une grande partie des personnes présentant ces mutations (Holder et al., 2019; Jimenez-Gomez et al., 2019; Vlaskamp et al., 2019).

ii. Profil du traitement sensoriel de la trisomie 21

Approximativement la moitié des jeunes avec une T21 présenteraient un profil sensoriel différent des enfants neurotypiques au niveau de la recherche de sensation/ hyporéactivité de la discrimination auditive et, dans un plus faible pourcentage, une plus grande sensibilité tactile (Bruni et al., 2010). Ainsi, les difficultés dans le traitement sensoriel, et plus particulièrement auditif, sont déjà reconnues dans cette population sur le plan comportemental (Bruni et al., 2010; Wuang & Su, 2011), ce qui est cohérent avec les études de PE indiquant des atteintes mesurables physiologiquement lors de tâches impliquant le traitement de stimuli auditifs. En effet, la population T21 est reconnue comme ayant un délai de latence lors du traitement sensoriel auditif notamment dans la composante N1 mesurée en magnétoencéphalographie (Pekkonen, Osipova, Sauna-Aho, & Arvio, 2007) ainsi que de plus longues latences face à une stimulation auditive en EEG pour les différentes composantes P1, N1,

P2 et N2 (Arisi et al., 2012; César, Caovilla, Munhoz, & Ganança, 2010; Díaz & Zurrón, 1995; Gregory, Rosa, Zen, & Sleifer, 2018). Les amplitudes de ces mêmes composantes face à un stimulus auditif sont parfois rapportées comme étant plus grandes (Dustman & Callner, 1979) ou semblables à celles d'individus neurotypiques (César et al., 2010; Gregory et al., 2018; Seidl et al., 1997).

iii. Profil du traitement sensoriel du Syndrome X Fragile

L'hypersensibilité sensorielle serait une caractéristique du SXF reliée à plusieurs autres manifestations comportementales typiques de ce syndrome dont la présence de traits autistiques ou encore de l'anxiété (Rais et al., 2018). En effet, la présence d'un TSA avec le SXF entraînerait davantage de sensibilité sensorielle notamment auditive et tactile rapportée sur le plan comportemental par des parents ou tuteurs (Kolacz, Raspa, Heilman, & Porges, 2018). Dans le SXF, la littérature suggère jusqu'à maintenant une hypersensibilité sensorielle dont en modalité auditive qui s'exprime notamment par de plus grandes amplitudes et des patrons spectraux particuliers tant chez l'humain que chez les rongeurs (Rais et al., 2018). Cela suggère un important chevauchement entre les phénotypes sensoriels et électrophysiologiques des animaux et des humains dans ce syndrome (Rais et al., 2018). Les études en PE ont rapportées des amplitudes augmentées ainsi que des latences allongées lors de tâches auditives dans cette population (Knoth & Lippé, 2012; Knoth, Vannasing, Major, Michaud, & Lippé, 2014), dont des augmentations d'amplitudes de N1 et de P2 ainsi qu'une latence plus longue de N2 (Sinclair et al., 2017). Sur le plan spectral, la population du SXF semble présenter, lors d'une stimulation auditive, une augmentation de puissance de la bande gamma (Ethridge et al., 2017). Cette augmentation de la puissance en gamma serait cohérente avec l'hyperexcitabilité neuronale et pourrait rendre moins précise et adéquate la synchronisation de phase face à un stimulus (Ethridge et al., 2019). Une diminution de la synchronisation de la phase dans les bandes de fréquence theta et gamma est présente chez le SXF ainsi qu'une augmentation de la synchronisation de la phase en alpha qui serait d'ailleurs cohérente avec l'augmentation des amplitudes rapportées en PE (Ethridge et al., 2017).

iv. Profil du traitement sensoriel de la STB

Cette population est encore peu étudiée et, à notre connaissance, il n'y a pas de profil sensoriel comportemental particulier qui a été décrit jusqu'à maintenant. Chez la STB, la sous-population infantile présentant un TSA aurait une amplitude réduite et une plus longue latence de N1 lors d'une tâche auditive indiquant ainsi une altération du traitement sensoriel de base (Seri, Cerquiglini, Pisani, & Curatolo, 1999). Selon ces auteurs, les atteintes du traitement auditif seraient particulièrement en lien avec la symptomatologie du TSA dans ce syndrome (Seri et al., 1999). Hormis ces auteurs, peu

d'études se sont intéressées au traitement sensoriel auditif dans la STB. Par contre, le traitement sensoriel visuel a été davantage étudié. Malgré des atteintes de traitement lors de stimuli plus complexes s'exprimant notamment par des latences plus longues (Jeste et al., 2013; Tye et al., 2015), le traitement de base visuel serait intact chez de jeunes enfants de 12 mois, mais des altérations pourraient possiblement survenir plus tard dans le développement (Varcin et al., 2015).

Ainsi, le traitement sensoriel n'est pas encore spécifié dans les mutations *SYNGAP1*, contrairement aux autres syndromes où les atteintes mesurées en EEG ont déjà fait l'objet d'études. Il pourrait donc s'avérer pertinent d'approfondir cet aspect pour cette condition génétique spécifique préalablement à l'étude de processus plus complexes d'ordre cognitif.

1.5.2.3 Suppression neuronale, apprentissage et mémoire

Tel que pour le traitement sensoriel, les mutations sur divers gènes impliqués dans les syndromes à l'étude affectent la plasticité cérébrale qui est fondamentale aux fonctions cognitives (Boda et al., 2010; Chechlac & Gleeson, 2003; Hujanir & Nicoll, 2013; Kasai et al., 2010) dont le fonctionnement intellectuel (Ramakers, 2002). D'ailleurs, l'hypothèse de « phénotypes cognitifs » suggère une correspondance entre les mutations génétiques et la cognition, ces correspondances varieraient selon chaque condition génétique (Hatton, 2012; Newey et al., 2005). Toutefois, les disparités cognitives fréquentes au sein d'un même syndrome (Tsao & Kindelberger, 2009) peuvent complexifier la création d'un profil cognitif spécifique mesuré de façon comportementale. En effet, plusieurs éléments environnementaux peuvent affecter le développement des fonctions cognitives et affecter la manière dont elles s'expriment cliniquement et sur le plan fonctionnel (Tsao & Kindelberger, 2009). Comme la relation entre gène et cognition n'est pas directe, les recherches doivent se poursuivre afin de déterminer la véracité de cette hypothèse de phénotype cognitif et trouver des biomarqueurs physiologiques qui seraient possiblement moins sujet aux compensations diverses mises en place par l'environnement chez les personnes présentant une DI.

Il serait donc pertinent d'étudier un mécanisme à la fois cognitif et relié aux changements de plasticité cérébrale en électrophysiologie afin de comparer les profils de nos différents syndromes génétiques à ce niveau. Il sera donc possible de mesurer l'apprentissage et la plasticité à court terme par l'entremise de la suppression neuronale (SN) et les variations dans les différentes composantes de PE. Il est connu que la SN est un mécanisme à la base de l'apprentissage (Grill-Spector et al., 2006). La SN ou habituation survient suite à une ou plusieurs présentations subséquentes d'un même stimulus. Suite à une répétition, les neurones sont moins activés et l'activité cérébrale diminue

relativement à la première présentation du stimulus (Garrido et al., 2009; Grill-Spector et al., 2006). La SN met donc en évidence la création d'attentes de voir survenir, avec régularité, un même stimulus, ce qui indique ainsi que le cerveau a intégré l'information et qu'il l'a apprise (Garrido et al., 2009; Grill-Spector et al., 2006; Millin et al., 2018; Rentzsch, Shen, Jockers-Scherubl, Gallinat, & Neuhaus, 2015). De par la réaction face à l'information entrante et la création d'attentes au niveau cérébral, la SN serait un processus à la fois bottom-up et top-down (Bunzeck & Thiel, 2016; Ewbank et al., 2011; Todorovic, van Ede, Maris, & de Lange, 2011). D'ailleurs, plus le stimulus est attendu plus la SN sera forte et donc plus la diminution de l'activité cérébrale sera importante entre les répétitions d'un même stimulus (Bunzeck & Thiel, 2016; Todorovic et al., 2011). La SN, souvent vue comme étant un mécanisme à court terme, représenterait un mécanisme beaucoup plus à long terme qu'initialement conceptualisé. En effet, elle serait un processus qui contribuerait à la récupération d'informations en mémoire à long terme (Poppenk, McIntosh, & Moscovitch, 2016; Summerfield & de Lange, 2014) en permettant notamment de prioriser l'information pertinente et « d'ignorer les informations familières, prédictibles et sans conséquences » (Traduction libre, (McDiarmid, Bernardos, & Rankin, 2017)). L'habituation serait donc un prérequis pour le fonctionnement cognitif de plus haut niveau (Knoth et al., 2018; McDiarmid et al., 2017). Par ailleurs, l'habituation en modalité visuelle à l'enfance serait corrélée au fonctionnement intellectuel mesuré plus tard dans le développement (Kavšek, 2004). De plus, dans les troubles neuropsychiatriques la réduction de l'habituation serait liée à une plus grande sévérité des symptômes dont ceux cognitifs (McDiarmid et al., 2017). Des déficits dans la SN ont été démontrés dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux dont le trouble de déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH), Syndrome Gilles de la Tourette, la schizophrénie (McDiarmid et al., 2017) et le TSA (McDiarmid et al., 2017; Millin et al., 2018; Modi & Sahin, 2017). La réduction de SN semble cohérente avec la difficulté observable cliniquement à extraire des liens dans l'environnement permettant alors de s'adapter et de faire des inférences avec des expériences antérieures (Millin et al., 2018). L'altération de la SN serait également liée à l'hypersensibilité sensorielle chez les personnes présentant un TSA (Green et al., 2015). Ainsi, les difficultés d'habituation au niveau neuronal pourraient affectées divers aspects se présentant sur le plan comportemental dont l'hypersensibilité (Green et al., 2015) et la capacité à retirer des informations pertinentes de l'environnement (Millin et al., 2018). La SN pourrait éventuellement contribuer à déterminer la cause de DI (Kavšek, 2004) et serait donc un biomarqueur intéressant à investiguer. L'état des connaissances actuelles au sujet de la SN sera dressé chez nos différents syndromes à l'étude. De plus, des parallèles entre la SN mesurée en imagerie et les caractéristiques mnésiques évaluées comportementalement seront décrits dans les sections suivantes.

i. Caractéristiques mnésiques et de l'apprentissage des mutations SYNGAP1

Chez les humains présentant ce type de mutations, l'apprentissage serait atteint, mais les déficits seraient peu spécifiés jusqu'à maintenant (Hamdan, 2009). En plus de l'apprentissage, ces mutations affectent particulièrement le développement du langage ainsi que les fonctions exécutives chez les patients identifiés jusqu'à maintenant (Kilinc et al., 2018). Les déficits cognitifs particulièrement ceux par rapport à l'apprentissage et la mémoire sont toutefois peu caractérisés en imagerie chez l'humain. Compte tenu de l'absence de résultats chez l'humain, les résultats obtenus dans les modèles animaux seront brièvement décrits puisqu'ils sont les seuls témoins des déficits d'ordre cognitif observés jusqu'à maintenant dans ces mutations. Ainsi, cette condition génétique se caractérise, chez les rongeurs, par des déficits en mémoire de travail (Guo et al., 2009; Muhia, Yee, Feldon, Markopoulos, & Knuesel, 2010), en mémoire à long terme et dans les apprentissages qu'ils soient de type visuo-spatial ou social (Guo et al., 2009; Kilinc et al., 2018). Dans ces modèles animaux, les atteintes mnésiques seraient cohérentes avec une altération du traitement de l'information de l'hippocampe, se caractérisant par une hyperexcitabilité neuronale (Clement et al., 2012; Guo et al., 2009; Muhia et al., 2010).

ii. Caractéristiques mnésiques et de l'apprentissage de la trisomie 21

Sur le plan électrophysiologique, les études ont démontré une absence d'habituation chez la T21 lors d'une tâche auditive comparée à des participants neurotypiques qui eux présentaient une réduction de leurs amplitudes (Díaz & Zurrón, 1995; Schafer & Peeke, 1982), indiquant alors une altération à la base des processus physiologiques de l'apprentissage dans ce syndrome. Une réduction significative d'amplitude, et donc une SN, a toutefois été observée en modalité somatosensorielle chez la T21. Or, ce n'était pas le cas en modalité auditive où une diminution non significative des amplitudes des PE était néanmoins présente chez la T21 (Dustman & Callner, 1979). Ces altérations des processus neuronaux de base à l'apprentissage comme la SN pourraient être sous-adjacents aux différentes atteintes mnésiques de la T21 qui est d'ailleurs décrite comme un syndrome hippocampique (Edgin, Pennington, & Mervis, 2010) où des problèmes d'encodage sont présents (Edgin, Mason, Spano, Fernandez, & Nadel, 2012). La mémoire de travail (Zelenova, Yurov, Vorsanova, & Iourov, 2018) et la mémoire à court terme (Baddeley & Jarrold, 2007; Jarrold, Nadel, & Vicari, 2008) semblent généralement toutes deux atteintes, et ce, davantage en modalité verbale qu'en modalité visuelle (Baddeley & Jarrold, 2007; Edgin et al., 2010; Jarrold et al., 2008; Rowe, Lavender, & Turk, 2006).

iii. Caractéristiques mnésiques et de l'apprentissage du Syndrome X Fragile

Dans le SXF, des altérations de la SN ont également été largement rapportées dans la littérature (McDiarmid et al., 2017). En effet, tant une absence d'habituation a été constatée (Knoth & Lippé, 2012) qu'une réduction de la SN (Ethridge et al., 2016; Rais et al., 2018) notamment pour la composante N1 face à des sons répétés (Sinclair et al., 2017). Une étude plus récente avec un plus grand échantillon comprenant notamment des femmes, souvent sous-étudiées dans le SXF, indiquait toutefois la présence d'habituation en modalité auditive chez le SXF notamment pour la composante N1 (Ethridge et al., 2019). Le patron d'habituation dans ce groupe clinique pourrait donc varier selon le type de stimuli présenté et des différences d'échantillonnage. De plus, l'altération de l'habituation dans le SXF pourrait être reliée à l'hypersensibilité auditive et aux difficultés sur le plan social (Ethridge et al., 2016). Des atteintes de l'activité de l'hippocampe et du prosencéphale basal ont également été observées chez les filles atteintes de SXF lors de l'encodage (Greicius et al., 2004) indiquant un lien possible entre les particularités d'ordre physiologique au niveau cérébral et les processus mnésiques. En termes de phénotype mnésique, le SXF se caractérise par des déficits de mémoire de travail et de mémoire à court terme (Lozano, Rosero, & Hagerman, 2014; Munir, Cornish, & Wilding, 2000; Zelenova et al., 2018). La mémoire de travail en modalité visuo-spatiale serait plus atteinte qu'en modalité verbale (Munir et al., 2000) exprimant ainsi un profil inverse à la T21. Toutefois, selon d'autres auteurs, autant la mémoire de travail visuelle que celle verbale est atteinte dans le SXF (Fung et al., 2012). Les déficits présents en mémoire de travail seraient congruents avec des difficultés globales dans les fonctions exécutives chez ce syndrome (Cornish, Sudhalter, & Turk, 2004; Munir et al., 2000).

iv. Caractéristiques mnésiques de la Sclérose tubéreuse

Tout comme pour les mutations *SYNGAP1*, la SN n'a pas fait l'objet d'études dans la STB. Toutefois, la cognition chez l'humain notamment la mémoire a fait l'objet de plusieurs études pour caractériser le phénotype de ce syndrome (de Vries et al., 2018). Chez les personnes présentant une STB, dans une étude ciblant uniquement les individus sans DI, une corrélation serait présente entre la réduction de volume de matière grise et les performances à des tâches mnésiques de mémoire à long terme et de mémoire de travail verbale et visuelle (Ridler et al., 2007). La mémoire de travail est affectée ainsi que la mémoire à long terme surtout lors de la récupération ce qui démontrerait une atteinte de type plutôt frontale dans ce syndrome (de Vries et al., 2018; Ridler et al., 2007).

Les profils de SN dans ces syndromes demeurent donc à investiguer et il serait pertinent de saisir en quoi les patrons EEG se distinguent les uns des autres afin de pouvoir ensuite faire des liens

avec les profils cognitifs spécifiques mnésiques exprimés dans ces différents syndromes. Par ailleurs, au-delà des spécificités cognitives comme l'apprentissage et la SN, d'autres aspects sont présents dans le phénotype des différents syndromes à l'étude.

1.6 Volet 2 : La DI au quotidien

1.6.1 Difficultés comportementales et comorbidités selon les syndromes

Dans plusieurs cas de DI d'origine génétique, on retrouve diverses atteintes cognitives ainsi qu'une fréquence élevée de comorbidités avec d'autres troubles neurodéveloppementaux tels que le TSA ou l'épilepsie (Vissers et al., 2015). Dans la DI de manière générale, l'on parle d'une co-occurrence avec d'autre pathologie de trois à quatre fois plus élevée que dans la population générale et environ 50% des enfants avec une DI auraient au moins une comorbidité comportementale ou psychologique ([APA], 2013; Dekker, Koot, Ende, & Verhulst, 2002). En effet, plusieurs conditions neurodéveloppementales, médicales ou psychopathologiques, dont le TDAH, l'épilepsie, les troubles de l'humeur et anxieux, coexistent en plus de la DI chez les syndromes à l'étude ([APA], 2013; de Vries, Hunt, & Bolton, 2007; Grieco, Pulsifer, Seligsohn, Skotko, & Schwartz, 2015; Lozano et al., 2014; Vlaskamp et al., 2019). Certains syndromes et plus généralement la DI sont également associés à des comportements « défis » qui se caractérisent par des crises, de la non-conformité, de l'automutilation ou de la destruction d'objets (Hudson et al., 2003; Magerotte & Willaue, 2014; Rice et al., 2015; Vlaskamp et al., 2019). Par ailleurs, une hypothèse de phénotypes comportementaux existerait, c'est-à-dire qu'un trouble d'origine biologique serait relié à un profil particulier sur le plan comportemental (Zelenova et al., 2018) un peu à l'image des phénotypes cognitifs abordés dans le volet précédent. Chacun des syndromes à l'étude sera donc abordé sous l'angle de ces caractéristiques comportementales spécifiques rapportées jusqu'à maintenant dans la littérature, et ce, tout en faisant des parallèles entre des éléments communs entre certains syndromes. La connaissance des profils comportementaux de chacun de ces syndromes pourrait contribuer à la création d'interventions plus adaptées pour chacun de ces troubles. En effet, les interventions en DI sont présentement davantage guidées selon la problématique et ne sont pas adaptées selon le syndrome et son profil tant cognitif que comportemental.

i. Caractéristiques comportementales des mutations *SYNGAP1*

Peu d'études décrivent les aspects comportementaux et phénotypiques de cette condition génétique. Néanmoins, des difficultés comportementales sont fréquentes (73%). Celles-ci

correspondent principalement à des comportements défis (Hamdan et al., 2011a; Jimenez-Gomez et al., 2019; Vlaskamp et al., 2019), des comportements d'inattention, d'impulsivité (Hamdan et al., 2011a; Holder et al., 2019), de prise de risque (Weldon et al., 2018) ainsi que des symptômes du TDAH (Holder et al., 2019; Jimenez-Gomez et al., 2019) et d'anxiété (Holder et al., 2019). Des traits correspondant à des difficultés d'humeur et de régulation émotionnelle ont également été rapportés (Hamdan et al., 2011a). Une incidence élevée de TSA (50%) est également présente depuis l'identification de ces mutations (Berryer et al., 2013; Holder et al., 2019; Jimenez-Gomez et al., 2019; Vlaskamp et al., 2019).

ii. Caractéristiques comportementales de la trisomie 21

Sur le plan comportemental, la population T21 présenterait relativement moins de difficultés particulièrement comparée à des populations TSA ou à d'autres syndromes impliquant une DI (Ersoy, Güler, & Çetin, 2018; Griffith, Hastings, Nash, & Hill, 2010). Ce syndrome serait également perçu plus positivement comparé au TSA ou à d'autres syndromes de DI (Abbeduto et al., 2004; Dykens, 2007; Griffith et al., 2010). Bien que cette population exprime moins de difficultés comportementales et/ou est perçue plus positivement, il n'en reste pas moins que la T21 est associée à davantage d'anxiété et à un taux plus élevé de TDAH que la population neurotypique (Dykens, 2007; Ersoy et al., 2018; Grieco et al., 2015). En lien avec le TDAH, les fonctions exécutives sont souvent atteintes dans ce syndrome (Zelenova et al., 2018). Davantage de comportements externalisés, tels l'hyperactivité, sont présents tôt dans leur développement, alors que les comportements internalisés, comme le retrait, apparaissent généralement vers l'adolescence (Dykens, 2007). Les résultats sont toutefois inconsistants pour ce qui est du taux de dépression chez la T21 (Dykens, 2007; Grieco et al., 2015; Griffith et al., 2010). Bien que peu élevé, le taux de TSA est de 6 à 10% dans la population T21 ce qui correspond à un taux plus élevé que dans la population neurotypique (Dykens, 2007; Grieco et al., 2015).

iii. Caractéristiques comportementales du Syndrome X Fragile

Une forte comorbidité avec le TDAH et des difficultés attentionnelles sont fréquentes chez les garçons et les filles atteints de ce syndrome, bien que la prévalence soit plus élevée chez les garçons (Cornish et al., 2004; Zelenova et al., 2018). Ce syndrome est d'ailleurs connu pour des difficultés globales dans les fonctions exécutives (Cornish et al., 2004; Zelenova et al., 2018). L'inhibition et la flexibilité cognitive sont d'ailleurs plus atteintes en comparaison avec la T21 (Cornish et al., 2004). Chez les deux sexes, on rapporte fréquemment de l'anxiété et des comportements obsessifs-compulsifs

(Crawford et al., 2001; Hagerman et al., 2009; Lozano et al., 2014). D'ailleurs, l'anxiété et les problèmes de comportements sont les enjeux rapportés comme étant les plus problématiques par les proches (Weber et al., 2019). Au niveau comportemental, Le SXF présente d'ailleurs davantage de comportements défis comparé à d'autres syndromes présentant une DI tel que la T21 (Abbeduto et al., 2007; Abbeduto et al., 2004). Entre 21 et 50% de la population SXF présente un TSA comorbide, encore une fois les hommes y sont surreprésentés (Abbeduto et al., 2007; Crawford et al., 2001; Hagerman et al., 2009; Moss, Oliver, Nelson, Richards, & Hall, 2013). Une association entre la sévérité de la DI et les traits autistiques est reconnue dans la littérature (Demark, Feldman, & Holden, 2003; Niu et al., 2017), bien que le TSA soit aussi identifié chez la sous-population du SXF présentant un QI dans le registre de la moyenne (Moss et al., 2013). La symptomatologie TSA dans la SXF serait généralement moins sévère (Moss et al., 2013; Niu et al., 2017), mais comporterait davantage de comportements répétitifs comparée au TSA idiopathique (Moss et al., 2013). Par ailleurs, dans ce syndrome, les hommes et les femmes présentent des profils différents où les femmes ont généralement un phénotype plus léger tant sur le plan cognitif que comportemental, le QI serait d'ailleurs une importante variable confondante dans ces différences de profils (Abbeduto et al., 2007; Hagerman et al., 2009).

iv. Caractéristiques comportementales de la Sclérose tubéreuse de Bourneville

Environ 90% de la population STB atteindrait le seuil clinique pour au moins un trouble neuropsychiatrique et un taux élevé aurait plus d'une comorbidité (de Vries et al., 2007; de Vries et al., 2018; Muzykewicz, Newberry, Danforth, Halpern, & Thiele, 2007; Northrup et al., 2018; Prather & de Vries 2004). Les psychopathologies fréquentes dans la STB sont la dépression (6 à 48%), l'anxiété (9 à 56 %), le TDAH (20 à 50%) (de Vries et al., 2018; Kothare et al., 2014; Northrup et al., 2018) ainsi que des symptômes d'agressivité et des comportements défis (13 à 69%) (de Vries et al., 2007; de Vries et al., 2018; Muzykewicz et al., 2007; Northrup et al., 2018; Prather & de Vries 2004). Tout comme c'est le cas pour le SXF, la STB présente un taux élevé de TSA soit entre 16 et 60% (de Vries et al., 2007; Northrup et al., 2018; Prather & de Vries 2004; Pulsifer, Winterkorn, & Thiele, 2007). Par ailleurs, le profil des difficultés d'interactions sociales dans la STB est similaire à celui présent dans le TSA idiopathique (de Vries et al., 2018) ce qui n'est pas le cas pour le SXF (Moss et al., 2013).

1.6.2 Profils du fonctionnement adaptatif selon les syndromes

L'aspect du fonctionnement adaptatif est central dans la DI ([APA], 2013). Ce fonctionnement serait d'ailleurs relié à différents éléments abordés plus haut notamment le traitement sensoriel, le fonctionnement cognitif et comportemental. En effet, mêmes des atteintes au niveau du traitement

sensoriel, entraînant alors des réponses inadéquates face à l'environnement dans la vie quotidienne, mèneraient indéniablement à un fonctionnement adaptatif altéré (Bruni et al., 2010; Wuang & Su, 2011). Par ailleurs, des études ont révélées que le fonctionnement adaptatif est relié au fonctionnement cognitif et comportemental chez la T21 (Wuang & Su, 2011), le SXF (Dykens, Hodapp, Ort, & Leckman, 1993) et le TSA (Pugliese et al., 2015). D'ailleurs, un fonctionnement intellectuel plus limité, tel que présent dans la DI ou dans un sous-groupe TSA avec un faible QI, affecte l'acquisition de compétences pratiques et des acquis scolaires (Kanne et al., 2011; Liss et al., 2001). Il s'avère, par ailleurs, pertinent de dresser l'état actuel des connaissances en ce qui a trait au portrait du fonctionnement adaptatif dans chacune de ces conditions génétiques, hormis les mutations *SYNGAP1* qui sont encore trop peu étudiées jusqu'à maintenant au niveau du fonctionnement au quotidien.

i. Caractéristiques du fonctionnement adaptatif de la trisomie 21

Dans la population T21, le développement du fonctionnement adaptatif, bien que significativement plus lent, suivrait approximativement les mêmes jalons que ceux de la population neurotypique (Van Duijn, Dijkxhoorn, Scholte, & Van Berckelaer-Onnes, 2010). Toutefois, un effet plafond serait observé dans ce groupe, c'est-à-dire que le fonctionnement adaptatif maximal pouvant être atteint serait inférieur chez les T21 (Dykens, Hodapp, & Evans, 2006; Van Duijn et al., 2010). Une plus grande variabilité entre les divers domaines du fonctionnement adaptatif est aussi présente et cette hétérogénéité augmenterait avec l'âge chez les T21 contrairement à ce qui est constaté chez les personnes neurotypiques (Van Duijn et al., 2010). D'ailleurs, une faiblesse relative est rapportée dans la sphère de la communication du fonctionnement adaptatif (Dykens et al., 2006; Van Duijn et al., 2010), ceci s'explique notamment par les difficultés de langage, particulièrement expressives, connues dans ce syndrome (Dykens et al., 2006; Martin, Klusek, Estigarribia, & Roberts, 2009).

ii. Caractéristiques du fonctionnement adaptatif du Syndrome X Fragile

Dans le SXF, le développement du fonctionnement adaptatif serait constant tôt dans le développement, mais un déclin ou un effet plafond serait présent vers l'adolescence chez les hommes atteints du SXF. Le fonctionnement intellectuel serait particulièrement relié au fonctionnement adaptatif dans ce syndrome. Par ailleurs, une force relative dans le fonctionnement adaptatif serait présente dans le domaine des activités de la vie quotidienne impliquant diverses habiletés telles que l'habillage et faire sa toilette. La socialisation serait d'ailleurs l'aspect le plus atteint dans le fonctionnement adaptatif du SXF (Dykens et al., 1993). D'ailleurs, la présence d'un TSA comorbide affecterait négativement le

fonctionnement adaptatif dans ce syndrome (Kolacz et al., 2018), il en est de même pour les symptômes de TDAH qui affecteraient, eux, tout particulièrement le domaine social (Chromik et al., 2019). Ainsi, il est possible d'inférer que les traits autistiques et de TDAH, tous deux ayant une incidence élevée dans le SXF (Cornish et al., 2004; Hagerman et al., 2009; Moss et al., 2013; Zelenova et al., 2018), expliquent, entre autres, la faiblesse dans la sphère de la socialisation décrite dans le fonctionnement adaptatif de ce syndrome. L'acquisition de connaissances et d'habiletés reliées au fonctionnement adaptatif serait également affectée par la présence de comportements agressifs dans le SXF (Wheeler, Raspa, Bishop, & Bailey, 2016).

iii. Caractéristiques du fonctionnement adaptatif de la Sclérose tubéreuse de Bourneville

Dans la STB, un déclin serait observé dans le fonctionnement adaptatif, particulièrement pour les habiletés pratiques. Ce déclin dans les scores standardisés serait davantage en lien avec une difficulté à acquérir de nouvelles habiletés plutôt que dû à une perte des acquis chez les personnes présentant une STB (de Vries et al., 2018). Par ailleurs, les difficultés exécutives et attentionnelles semblent également entraîner un impact sur le fonctionnement dans les activités du quotidien chez les personnes vivant avec la STB (de Vries et al., 2018). Chez d'autres populations présentant un trouble neurodéveloppemental, le fonctionnement intellectuel ainsi que les difficultés comportementales dont celles exécutives ou attentionnelles limiteraient l'acquisition des habiletés reliées au fonctionnement adaptatif (Kanne et al., 2011; Liss et al., 2001). Il est donc possible que les difficultés cognitives présentes dans la STB affectent la capacité à acquérir des habiletés, à les déployer et à les actualiser dans le quotidien.

Le profil comportemental et son impact sur le fonctionnement adaptatif dans ces syndromes demeurent ainsi à investiguer notamment dans l'optique de dresser des cibles d'interventions claires selon les différents syndromes dans le but d'améliorer leur fonctionnement dans la vie quotidienne.

1.6.3 Pistes des interventions en DI

Tel que décrit dans les sections précédentes, la DI s'accompagne de plusieurs atteintes cognitives et comportementales qui entraînent des impacts sur le fonctionnement au quotidien dit adaptatif ([APA], 2013). Il est difficile d'intervenir directement sur les atteintes cognitives, toutefois il est davantage possible d'intervenir sur les différentes comorbidités dont l'anxiété, les symptômes dépressifs et les comportements-défis pour ne nommer que ceux-ci (Hassiotis et al., 2012; McGillivray, McCabe, & Kershaw, 2008; Ogg-Groenendaal, Hermans, & Claessens, 2014; Vereenooghe &

Langdon, 2013). À notre connaissance, il n'y a pas d'interventions adaptées spécifiquement selon le syndrome. Pour l'instant, les interventions visent davantage la problématique présente chez le patient. Différentes études abordent une méthode ou une technique spécifique d'intervention développée par un groupe de recherche, il peut donc s'avérer pertinent de rassembler les différentes pistes d'intervention reliées à la DI.

1.7 Justification de l'étude

Malgré une meilleure compréhension de ces syndromes génétiques au fil des ans, les liens entre les bases moléculaires chez les animaux et les phénotypes cognitifs et comportementaux chez l'humain ne sont toujours pas élucidés. Il est donc pertinent de poursuivre la recherche de biomarqueurs consistants et spécifiques à ces différentes conditions génétiques. Ce projet mènera à une meilleure compréhension du traitement sensoriel de base, puis s'attardera à la plasticité cérébrale chez différents groupes présentant une DI. D'ailleurs, l'utilisation d'analyses novatrices et plus précises en EEG permettra de mieux identifier les divers mécanismes neurobiologiques à la base du traitement sensoriel et des déficits cognitifs notamment l'apprentissage chez ces populations. Par la suite, les aspects comportementaux en lien avec le fonctionnement adaptatif seront étudiés afin de mieux comprendre les enjeux du quotidien auprès de ces populations cliniques.

Cette thèse permet ainsi d'approfondir les connaissances de manière inédite auprès de populations cliniques en caractérisant différents niveaux allant du micro, correspondant au traitement sensoriel, au macro, qui est l'expression comportementale de ces syndromes et les interventions associées à ces difficultés. De plus, il s'agit d'une opportunité exceptionnelle de comparer différents groupes cliniques impliqués dans la DI sur la base de paradigmes similaires. Cela permettra donc de cibler les spécificités de chacun de ces syndromes permettant de mieux les comprendre et d'élaborer des interventions plus ciblées à l'avenir. D'ailleurs, le dernier article de cette thèse présente une revue de littérature des différentes interventions utilisées actuellement en DI.

1.8 Objectifs et hypothèses

De manière générale, le premier volet de cette thèse vise à mieux caractériser sur le plan électrophysiologique les quatre syndromes génétiques impliqués dans la DI. Ainsi, l'objectif sera de clarifier le traitement sensoriel auditif de base chez les mutations *SYNGAP1* (article #1) et de distinguer les patrons d'apprentissage de base via la SN entre les différents syndromes (article #2). Le deuxième volet, davantage comportemental, vise à identifier les particularités comportementales et cognitives

associées au fonctionnement adaptatif (article #3) et à faire l'état des connaissances en matière d'intervention en DI (article #4).

Objectif du volet 1 : Caractériser sur le plan électroencéphalographique quatre syndromes génétiques induisant une DI.

Plus spécifiquement, nous visons à caractériser les particularités de la réponse électroencéphalographique sensorielle et d'apprentissage dans plusieurs conditions génétiques menant à la DI : mutations *SYNGAP1*, T21, SXF et STB.

Le premier sous-objectif est d'identifier le patron sensoriel auditif électroencéphalographique chez les mutations *SYNGAP1*. Nous avons ainsi d'abord investigué la réponse sensorielle auditive en comparant deux syndromes présentant une DI ainsi qu'un groupe d'individus sans trouble neurodéveloppemental.

Hypothèses : 1) La T21 et les mutations *SYNGAP1* montreraient des particularités en latence et amplitude et sur le plan spectral par rapport aux contrôles sans trouble neurodéveloppemental indiquant des altérations électrophysiologiques lors du traitement sensoriel auditif. 2) Des particularités distinctes seraient aussi relevées au sein des syndromes cliniques notamment dans les mutations *SYNGAP1* indiquant des biomarqueurs électrophysiologiques du traitement sensoriel auditif spécifiques à cette condition génétique encore peu étudiée chez l'humain.

Le deuxième sous-objectif est d'identifier la présence et de comparer les patrons de SN mesurés en EEG à travers les quatre syndromes présentant une DI lors de la présentation répétée d'un même stimulus en modalité audio-visuelle.

Hypothèses: 1) La SN sera réduite ou absente chez les groupes cliniques. 2) Les patrons électrophysiologiques suite à une présentation répétée différeront selon le syndrome.

Objectif du volet 2 : Caractériser sur le plan comportemental trois syndromes génétiques induisant une DI et présenter différentes pistes d'interventions en DI.

Plus spécifiquement, nous visons à caractériser les particularités comportementales et leur association avec le fonctionnement adaptatif chez la T21, le SXF et la STB pour ensuite aborder les interventions pouvant être réalisées en DI.

Le troisième sous-objectif de cette thèse est de déterminer quels facteurs comportementaux et cognitifs sont présents et associés au fonctionnement adaptatif chez ces différents syndromes.

Hypothèses : 1) Les syndromes cliniques se distingueront selon leurs particularités comportementales en fonction de leurs comorbidités respectives connues dans la littérature. 2) Le QI sera associé au

fonctionnement adaptatif dans la plupart des syndromes impliquant une DI. 3) Les particularités comportementales seront différemment associées au fonctionnement adaptatif selon le syndrome.

Le quatrième sous-objectif est de dresser l'état des connaissances en matière de pistes d'intervention en DI relatives aux difficultés cognitives et comportementales souvent observées dans ce trouble neurodéveloppemental.

Chapitre II Méthodologie et résultats

2.1 Apports originaux

Apports de manière générale : Pour l'ensemble des articles impliquant des participants, V. Côté a été la personne responsable du recrutement de tous les participants et a administré les tests neuropsychologiques ainsi que les examens électroencéphalographiques auprès d'environ 90% des participants. I. S. Knoth et È. Lalancette ont également contribué à plusieurs passations. Par ailleurs, la cotation des tâches ainsi que le pré-traitement des tâches en électroencéphalographie a été réalisé par V. Côté. Les statistiques ont été sélectionnées et réalisées par V. Côté avec l'aide d'I. S. Knoth et È. Lalancette ainsi qu'en collaboration avec les autres auteurs. S. Lippé est responsable de la conception des études, de l'infrastructure et des fonds qui ont soutenus la recherche. Elle a supervisé les différentes étapes allant du recrutement à la rédaction des articles. Les chercheurs et cliniciens impliqués ont également contribué au recrutement, à l'interprétation des résultats obtenus et à faire des suivis cliniques lors de découvertes fortuites.

Apport original pour l'article #1 : Les analyses TF et ITC ont été réalisées par F. Barlaam et V. Côté avec la contribution des autres co-auteurs.

Apport original pour l'article #2 : La tâche de séquence a été développée par V. Côté et I.S. Knoth. Alors que L. Côté et P. Major ont grandement contribué au recrutement des patients présentant la STB.

Apport original pour l'article #3 : L. Côté et P. Major ont encore une fois été impliqués dans le recrutement des patients présentant la STB. La cotation des questionnaires a été réalisée par V. Côté et J-A Lavergne.

Apport original pour l'article #4 : La rédaction et la revue de littérature des sections portant sur la cognition ont été majoritairement réalisées par V. Côté. Toutefois, les sections portant sur le langage et la communication ont été prises en charge par C. Couture.

2.2 Article #1: OPPOSITE AUDITORY BRAIN RESPONSES IN TWO INTELLECTUAL DISABILITY CONDITIONS: SYNGAP1 MUTATIONS AND DOWN SYNDROME

CÔTÉ, Valérie^{1-3*}, KNOTH, Inga S.^{2,3}, AGBOGBA, Kristian^{2,3}, VANNASING, Phetsamone³, CÔTÉ, Lucie³, MAJOR, Philippe^{3,4}, MICHAUD, Jacques L.^{3,4}, BARLAAM Fanny³, and LIPPÉ, Sarah^{1-3*}

1. Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
2. NED laboratory, Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
3. Research Center, UHC Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada
4. Departments of Pediatrics and Neurosciences, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

État de l'article au moment de la révision suite aux commentaires du jury.

Le premier article aborde le traitement auditif de base particulièrement chez les mutations SYNGAP1 étant un type de mutations très peu étudié chez l'humain. À notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée au traitement sensoriel de base mesuré via l'EEG chez les humains présentant ces mutations. De plus, deux groupes contrôles ont permis de bien caractériser ce type de mutations; le premier, composé de participants neurotypiques, et le deuxième était composé de participants T21 ayant un QI équivalent aux participants présentant des mutations SYNGAP1. L'article a été soumis au journal Clinical Neurophysiology le 25 septembre 2020 et est, au moment du dépôt final, en deuxième tour de révision.

Abstract

Objective: Altered sensory processing is common in intellectual disability (ID). Here, we study electroencephalographic responses to auditory stimulation in human subjects presenting a rare condition (mutations in *SYNGAP1*) which causes ID, epilepsy and autism.

Methods: Auditory evoked potentials, time-frequency and inter-trial coherence analyses were used to compare subjects with *SYNGAP1* mutations with Down syndrome (DS) and neurotypical (NT) participants (N=61 ranging from three to 19 years of age).

Results: Altered synchronization in the brain responses to sound were found in both ID groups. The *SYNGAP1* mutations group showed less phase-locking in early time windows and lower frequency bands compared to NT, and in later time windows compared to NT and DS. Time-frequency analysis showed more power in beta-gamma in the *SYNGAP1* group compared to NT participants.

Conclusions: This study indicated reduced synchronization as well as more high frequencies power in *SYNGAP1* mutations, while maintained synchronization was found in the DS group. These results might reflect dysfunctional sensory information processing caused by excitation/ inhibition imbalance, or an imperfect compensatory mechanism in *SYNGAP1* mutations individuals.

Significance: Our study is the first to reveal the brain responses abnormalities in auditory sensory processing in *SYNGAP1* mutations individuals, that are distinct from DS, another ID condition.

Highlights:

- Human participants with *SYNGAP1* mutations expressed less synchronization when they processing an auditory stimulus.
- The Down syndrome group showed maintained synchronization.
- More gamma and beta power was found in subjects with *SYNGAP1* mutations.

Keywords: *SYNGAP1* mutations¹, Down syndrome², auditory sensory processing³, intellectual disability⁴, time-frequency⁵, inter-trial coherence⁶.

1. Introduction

SYNGAP1 haploinsufficiency in humans causes a specific profile named Mental retardation, autosomal recessive type 5 (MDR5) which includes moderate to severe intellectual disability (ID), with the variable presence of generalized epilepsy (85%), autism spectrum disorder (ASD: 50%) and other neurodevelopmental disorders, such as sleep disorders, behavioral problems, motor and language delays (Agarwal et al., 2019; Berryer et al., 2013; Hamdan et al., 2011a; Holder et al., 2019). *SYNGAP1* mutations have been recently discovered (Hamdan, 2009). It is thus currently a rare condition with only 200 identified cases worldwide (Weldon et al., 2018). But it is estimated that it could explain 0.6 % of ID cases, then representing one of the most common monogenic forms of ID (Fitzgerald et al., 2015).

The *SYNGAP1* gene codes for the synaptic GTPase-activating protein (SynGAP), a brain specific protein, which negatively regulates the Ras-Raf-MEK-ERK pathway in neurons and the recruitment of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors at the post-synaptic membrane of excitatory neurons (Hamdan et al., 2011b; Jeyabalan & Clement, 2016; Kopanitsa et al., 2018). *Syngap1*^{+/-} mice show hyperactivation of the Ras-Raf-MEK-ERK pathway (Kopanitsa et al., 2018), which is thought to impair GABAergic and glutamatergic synaptic functioning (Barnes et al., 2015; Berryer et al., 2016; Clement et al., 2012). These mice are characterized by a disruption of excitation/ inhibition (E/I) balance in the brain (Jeyabalan & Clement, 2016). E/I imbalance is suggested to be present in several other forms of ID, such as Down syndrome (DS) and Fragile X syndrome (FXS), and appears to contribute to sensory processing impairments (Barnes et al., 2015; Boda et al., 2010; Clement et al., 2012; Clement, Ozkan, Aceti, Miller, & Rumbaugh, 2013; Cramer & Galdzicki, 2012; Curatolo et al., 2008; Das & Reeves, 2011; Ehninger et al., 2008; Sidorov et al., 2013; Wang et al., 2013).

The mechanisms leading to cognitive deficits in this population are unclear and may be caused by multiple cascading neurodevelopmental events. A recent review has stated that it would be pertinent to elucidate the neurobiology of this rarely identified genetic condition (Agarwal et al., 2019). In this study, we assessed for the first time how individuals presenting *SYNGAP1*-related disorders process basic auditory stimuli as the *SYNGAP1* gene is thought to play a role in the organization of sensory maps in animal models (Agarwal et al., 2019). The general hypothesis of information processing impairments due to E/I imbalance suggested in several neurodevelopmental disorders may also hold true for individuals with *SYNGAP1* mutations (Agarwal et al., 2019; Boda et al., 2010; Clement et al., 2012; Clement et al., 2013; Cramer &

Galdzicki, 2012; Curatolo et al., 2008; Das & Reeves, 2011; Ehninger et al., 2008; Sidorov et al., 2013; Wang et al., 2013).

In order to understand basic brain sensory processing in human *SYNGAP1*-related disorders, we used an electroencephalogram (EEG) to record responses to simple auditory stimulation as EEG is recognized to have diagnostic significance (Agarwal et al., 2019) and to be a possible prognostic biomarker of this genetic condition (Jimenez-Gomez et al., 2019). Event-related potentials (ERP) have already been studied in several genetic forms of ID and/or ASD (Bishop et al., 2007; Garrido et al., 2009; Rigoulot et al., 2017). In DS and FXS, ERP show delays in latency and larger amplitudes in response to auditory stimulations (Arisi et al., 2012; César et al., 2010; Díaz & Zurrón, 1995; Dustman & Callner, 1979; Knoth & Lippé, 2012; Knoth et al., 2014). In unspecified forms of ASD, amplitudes are reduced for several ERP components (Čeponienė et al., 2003; Sinclair et al., 2017), whereas the latency pattern is inconsistent (Knoth & Lippé, 2012; Sinclair et al., 2017). ID and ASD participants also show anomalies in the spectral EEG domain, such as altered gamma power during auditory sensory tasks (Ethridge et al., 2017; Rojas, Maharajh, Teale, & Rogers, 2008a; Rojas & Wilson, 2014). Gamma power is discussed for its potential to bridge the gap between the physiopathology of ASD and the E/I imbalance (Larrain-Valenzuela et al., 2017; Rojas & Wilson, 2014; Yizhar et al., 2011). *Syngap1* haploinsufficiency in mice has also been found to alter gamma oscillations (Berryer et al., 2016; Sullivan et al., 2019) and reduce inhibition at the synaptic level (Berryer et al., 2016). Inter-trial coherence (ITC) analyses, reflecting signal phase coupling strength between trials, are used to evaluate phase synchrony of relevant activity relative to the presented stimulus across trials (Deiber et al., 2007; Edwards et al., 2009; Rojas & Wilson, 2014). Reduced ITC was found to correlate with cognitive and behavioral impairments in FXS (Ethridge et al., 2017) and lack of phase synchrony was reported in ASD and other neuropsychiatric disorders (Rojas et al., 2008a; Uhlhaas & Singer, 2006).

This study combines ERP, ITC and time-frequency (TF) analyses to compare sensory brain processes in subjects with *SYNGAP1*-related disorders, DS or neurotypical (NT) development. Subjects with pathogenic mutations in *SYNGAP1* were matched with DS subjects with respect to age and intellectual quotient (IQ) and with NT participants with respect to chronological age. We hypothesized that subjects with *SYNGAP1*-related disorders and DS will share common electrophysiological features that are distinct from those of NT controls, defining a basic signature for ID in auditory sensory processing. We also hypothesized that subjects with DS and *SYNGAP1* haploinsufficiency will each display distinctive electrophysiological patterns,

related to their unique pathophysiology such as their opposite E/I imbalance pattern reported in literature (Berryer et al., 2016; Cramer & Galdzicki, 2012; Montoya et al., 2014; Park et al., 2009).

2. Methods

2.1 Participants.

Eight individuals with pathogenic mutations in *SYNGAP1* participated in this study [see Table S1]. 16 IQ and age matched DS participants and 37 age matched NT controls between 3 and 19 years of age were recruited (see Table 1). For our clinical populations, the recruitment was carried out through parent associations and via social media, such as parent groups on Facebook. Controls were recruited via social media (Facebook and Kijiji) and by posters distributed at the UHC Sainte-Justine, the Université de Montréal campus and other institutions (colleges, youth centers). Only controls without a family history of neurodevelopmental disorders such as ID or ASD were recruited. Exclusion criteria for all groups consisted of having undergone neurosurgery and/ or having vision or hearing problems.

2.2 Procedure.

Participants underwent a neuropsychological assessment and an EEG at UHC Sainte-Justine. Parents were asked to fill out questionnaires about the behavior of their children. The protocol was approved by the ethics, scientific and administrative committees of UHC Sainte-Justine and was carried out according to the Declaration of Helsinki. Written informed consent from parents or legal guardians and participants' assent were obtained before study participation.

2.2.1 Neuropsychological assessment.

The Leiter-R brief IQ was used to estimate IQ in children and adults (Roid & Miller, 1997). Receptive vocabulary was assessed using the French adaptation of the Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) Form A for Francophones (Dunn, Dunn, & Thériault-Whalen, 1993) and PPVT-Revised Form L for Anglophones (Dunn & Dunn, 1981). This task was used in order to get an approximation of language abilities as receptive communication is thought to be a predictor of expressive abilities in ID and NT populations (Brady, Thiemann-Bourque, Fleming, & Matthews, 2013) and as it is easier to get valid results in receptive than in expressive tasks in these clinical populations. The neuropsychological evaluation took between 20 and 45 minutes. Administration was adapted for the clinical groups by starting at the first item rather than the starting point for

their chronological age; frequent breaks were proposed, and participants were motivated through many creative incentives if necessary (songs, games, conversations about their interests, etc.) (Thompson et al., 2018). Only for children unable to point and understand basic instructions, stage of development was assessed using the Mullen learning scales (Mullen, 1995).

2.2.2 Questionnaires.

In order to assess the presence of autistic traits in our clinical participants, parents or tutors completed three questionnaires: *Repetitive behaviour scale* (RBS) (Bodfish, Symons, Parker, & Lewis 2000; Lam & Aman, 2007), *Aberrant behavior checklist* (ABC-C) (Aman, Singh, Stewart, & Field, 1985) and *Social responsiveness scale Autoscope Form Parent Record* (SRS) (Constantino & Gruber, 2005). They also completed an in-house developmental questionnaire to collect socio-demographic data as well as life habits, medication, current diagnosis, etc. The General Adaptive Composite score of *Adaptive Behavior Assessment System-Second edition* (ABAS-II) (Harrison & Oakland, 2003) was used to estimate the level of support required by the participants in daily life. The last questionnaire permitted to screen for symptoms of different psychological disorders and conditions: *Children Behavior Checklist* (CBCL) (Achenbach, 1999; Achenbach & Rescorla, 2000) or *Brief Symptom Inventory* (BSI) (Derogatis & Spencer, 1993) for participants older than 17 years of age.

2.2.3 EEG auditory task.

EEG recording took place in an electrically shielded and sound-attenuated room in UHC Sainte-Justine. The recording was carried out using Geodesics 128 electrode nets (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA) and acquired through a G4 Macintosh computer with NetStation EEG Software (Version 4.5.4). The EEG procedure was heavily adapted to the clinical populations in order to increase acceptance. Pictograms and videos were used to prepare participants before coming in for the evaluation and storytelling was used to make the wearing of the EEG net more desirable. A movie was shown during the net installation to increase participants' collaboration.

During the auditory task, lights were turned off and auditory stimuli were presented via two lateral speakers (BX5a, M-Audio® BX studio, Cumberland, RI, USA) at a distance of 30 centimeters from participants' ears. Stimuli were generated by a Dell Optiplex 790 PC using E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., Pittsburgh, PA, USA). EEG was recorded with a

1000Hz sampling rate using the vertex electrode as online reference. Impedances were kept below 40 k Ω (Tucker, 1993).

The auditory stimulus consisted of a 24 dB/ octave white noise burst presented 150 times. Each stimulus lasted 50 ms with an inter-stimulus-interval randomly varying between 1200 and 1400 ms to avoid habituation. Total task duration was about 4 minutes. During the auditory task, a silenced movie without subtitles was presented to ensure maximal collaboration. Participants were told to watch the movie and listen passively to the sounds.

2.2.4 EEG pre-processing.

Pre-processing and segmentation of the acquired EEG data, for all analyses, were carried-out using BrainVision Analyser Software (Brain Products, Munich, Germany). EEG raw data was filtered with a lower bound of 0.5 Hz and a high cut-off at 100Hz. A selective 60Hz notch filter was applied. Twenty-eight electrodes around the neck and the face were excluded from analysis as they contain muscular artifacts and are not useful for further analyses. Blink artefacts and remaining constant artefacts were removed using the semi-automatic independent component analysis (ICA) (Plank, 2013) as implemented in BrainVision Analyser Software using the Infomax Extended Biased algorithm. ICA was first run in order to remove blinks and eye movement artefacts from the continuous recording. In ICA, an average of 28.94 (SD = 4.23) artefactual ICs were removed in NT participants, 38 (SD = 9.54) for the DS group and 35 (SD = 10.03) for individuals with *SYNGAP1* mutations.

Data were re-referenced to an average reference which is common using the EGI 128 electrodes system and permits to filter large intra-individual overall activations (Xiao, Shida-Tokeshi, Vanderbilt, & Smith, 2018).

For ERP analysis, data was segmented from -200 to 500 ms relative to stimulus onset and a baseline correction (-200 to 0 ms) was applied. For ITC and TF analyses, epochs were created -800 to 1000 ms relative to stimulus onset.

A semi-manual artefact rejection was then performed in order to remove epochs containing any other sporadic activities and artefacts such as electromyography, head movement, electrode touching/scratching, etc. The semi-automatic artefact rejection procedure marked segments with voltage exceeding two standard deviations or -200 to 200 microvolt (uV) of amplitude range, which were rejected during the following manual artefact rejection in addition to

other segments that were judged noisy or artefacted. Following artifact rejection, an average of 139.91/ 150 (SD = 11.85) epochs were kept for final analysis in NT participants, 102.69/ 150 (SD = 33.52) for the DS group and 105/ 150 (SD = 35.94) for individuals with *SYNGAP1* mutations.

2.2.5 Regions of Interest.

We selected two regions of interest (ROI) according to literature of auditory sensory processing in EEG. Auditory processing is reported to peak in vertex and frontal midline electrodes (Luck, 2005; Saura, 2012), thus we selected Midline central (MC) and Midline frontal (MF) as ROI for our analyses. MC and MF are composed respectively of Cz and Fz-Fcz in addition to four surrounding electrodes [see Figure S1]. Average time series for each of these electrodes were used in order to calculate the representative time series for the corresponding ROI.

2.2.6 EEG analysis.

For ERP, all trials were averaged and semi-manual peak detection was carried out for P2 and N2, components using ranges pre-determined according to the grand average (P2=180-250ms, N2=150-350ms) and these component peaks were selected manually as they are known to emerge on scalp according to the ERP maturation literature (Lippé, Kovacevic, & McIntosh, 2009a). These selected peaks were then exported by extracting peak-to-baseline values for each participant for each ROI.

For TF and ITC analyses, segments were exported to MATLAB (version R2017b) (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) after artefact rejection. TF and ITC analyses were processed using the EEGLAB toolbox (v.13.6.5b) (La Jolla, CA, USA) (Delorme & Makeig, 2004).

TF analysis allows to explore different frequency bands in terms of their power and temporal distributions (Herrmann et al., 2005b; Makeig et al., 2004). We used complex Morlet's wavelet transformation (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999) to provide power maps in time and frequency domains. The simplified mathematical expression for applying this specific wavelet convolution on our EEG signal is as follows:

$$M(t, f) = W * S = \int_t W\left(\frac{t-a}{b}, f\right) S(t). dt$$

$M(t, f)$ is a matrix of complex values (vectors) for a given time (t) and frequency (f). S was the signal as a function of time (t) and W corresponds to Morlet's wavelet which is a complex exponential (Fourier) with a Gaussian envelope which undergoes a series of translations (a) and dilations (b) dependently of the frequency (f). The event-related spectral perturbation (ERSP) computation uses the complex values (amplitude and phase) given by Morlet's wavelet transform as shown in the following formula calculating the power spectrum for each time and frequency point:

$$P(t, f) = 10 \left(\frac{|M(t, f)|^2}{|baseline|^2} \right)$$

where the baseline was defined as the average of the pre-stimulus segment (-800 to 0ms) and where $P(t, f)$ denotes TF power in terms of decibels (dB). Final TF maps were computed as follows:

$$TF = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N P(t, f)$$

where N is the total number of trials. The range of frequency investigated was from 3 to 100 Hz.

ITC, analogous to PLV (Phase-locking value), allows the assessment of the strength of phase coherence across trials in temporal and spectral domains (Makeig et al., 2004). The ITC computation uses only the phase of the complex values given by Morlet's wavelet transform. In order to extract phase-locking information, ITC was computed according to Lachaux and his colleagues (Lachaux, Rodriguez, Martinerie, & Varela, 1999). ITC measures phase coupling across trials at all latencies and frequencies and is defined by:

$$ITC = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp(j\theta(f, t, n)) \right|$$

where θ represents the phase for a given frequency (f), time point (t) and trial (n). The obtained values are always defined between 0 and 1. Phase-locking values close to 1 indicate strong inter trial phase-locking, thus representing evoked activity while scores closer to 0 indicate a high inter trial phase variability, thus representing induced activity (Herrmann et al., 2005b; Lachaux et al., 1999).

In order to identify relevant and specific windows of interest (WOI) for both ITC and TF analyses, Welch's t-tests were computed between groups (i.e. *SYNGAP1* vs NT controls, *SYNGAP1* vs DS, DS vs NT controls) at each time point and frequencies (pixels). These statistical tests computed t scores for each point of time and frequency in each paired group comparison. We used the approximation formula of Welch-Satterthwaite to determine the minimal degree of freedom in each paired comparison map in order to be more conservative (Ahad & Yahaya, 2014). We chose the t probability threshold ($p < .05$) to determine significant clusters in these maps where group differences were present. We isolated clusters and used boxes based on their extremities. [see Figure S2 for visualization of the selected WOI]. We also made sub-clusters when a larger cluster overlapped different frequency bands as they are thought to represent different brain processes (Herrmann, Grigutsch, & Busch, 2005a). Between groups statistically significant differences guided the extraction of WOI for TF and ITC through clusters and sub-clusters in order to focus on pertinent data. These statistically determined WOI were then, in order to reduce the dimensionality of analyses, transformed to a coefficient averaging the pixels in each WOI. These averaged coefficients represent the power (in TF) or the strength of phase-locking (in ITC) in each given WOI and were used for further statistical comparisons in the results section, similar to other study designs (Roach, Ford, Hoffman, & Mathalon, 2013).

2.2.7 Statistics.

Statistical analyses were carried out using IBM SPSS for Windows, Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Normality of our data set was tested using the Curran, West and Finch skewness and kurtosis criteria (Curran, West, & Finch, 1996). Assumptions for parametric statistical tests were confirmed so that analysis of variance (ANOVA) could be performed. As sample sizes differed between groups, tests that are reliable under these circumstances were chosen. Hochberg's GT2 post hoc test was used when variance was homogeneous and Tamhane T2 was used for heterogeneous variance (Field, 2009; Shingala & Rajyaguru, 2015). Mixed design ANOVA group (3) X ROI (2) X measure (ERP:2 (P2 and N2); TF: 9 WOI and ITC: 16 WOI) was carried out in order to detect interactions between ROI and the selected measures. Based on significant interactions, one-way ANOVAs were carried out (Howell, 2009) for each WOI and ROI and post hoc paired comparisons were performed for significant main effects. Significance level was set to 5% ($p = 0.05$).

3. Results

The database used for statistical analyses in this study is presented in detail [see Table S2, base de données non fournie dans l'actuelle thèse].

3.1 Sample characteristics.

Age and four subscales of the ABC-C (*Hyperactive, Stereotypic, Lethargy* and *Inappropriate speech*) did not differ between groups. As expected, given the presence of ID in both clinical groups ([APA], 2013), individuals with DS and *SYNGAP1* mutations differed from NT subjects on IQ ($F(2,52) = 107.941, p < .001$; DS and *SYNGAP1* mutations $p < .001$), adaptive behavior ($F(2,40) = 55.234, p < .001$; DS and *SYNGAP1* mutations $p < .001$) and receptive vocabulary ($F(2,50) = 85.580, p < .001$; DS and *SYNGAP1* mutations $p < .001$). For the psychopathology symptoms scale, ANOVA revealed a significant difference between groups ($F(2,41) = 12.512, p < .001$) and Tamhane post hoc test indicated that DS subjects presented more psychopathology issues than NT subjects ($p = .020$). Individuals with DS and *SYNGAP1* mutations did not differ in adaptive behavior, receptive vocabulary or psychological symptoms.

Significant differences between the three groups of subjects were found in questionnaires evaluating autistic traits. In the SRS, ANOVA detected a significant difference ($F(2,47) = 109.018, p < .001$); according to Hochberg's GT2 post hoc tests more social responsiveness issues were reported in subjects with *SYNGAP1* mutations compared to DS and NT subjects ($p < .001$), and more social responsiveness issues in DS compared to NT ($p < .001$). Another significant group difference was found for the RBS ($F(2,47) = 41.056, p < .001$); Tamhane post hoc tests showed more repetitive behavior in subjects with *SYNGAP1* mutations compared to DS ($p = .036$) and NT subjects ($p = .002$). The ABC-C irritability subscale presented a significant group difference ($F(2,45) = 13.646, p < .001$), showing more irritability in subjects with *SYNGAP1* mutations compared to NT subjects ($p = .007$). Individuals with *SYNGAP1* mutations were thus found to express overall more autistic traits than NT and DS subjects, as measured by RBS, SRS and ABC-C.

3.2 Determination of Windows of Interest (WOI).

Group differences in TF and ITC revealed through T-test maps guided the extraction of WOI. These WOI [see Tables S3 and S4] were used for statistical comparison through subsequent spectral analyses (i.e. ITC and TF).

3.3 Auditory Evoked Potentials (AEP).

The AEP of the three groups in both ROI are shown in Figure 1 (A for MC; B for MF). Mixed design ANOVA revealed no interaction between groups, components, ROI and measures (latency or amplitude), ($F(2,58) = .898, p=.413 \eta_p^2=.030$). Significant main effects were found individually for components ($F(1,58) = 503.139, p<.001 \eta_p^2=.897$), ROI ($F(1,58) = 1711.888, p<.001, \eta_p^2 = .967$) and measure ($F(1,58) = 29.871, p<.001 \eta_p^2 = .340$), but there was no significant main effect for group ($F(1,58) = 1.068, p=.351 \eta_p^2=.036$). No statistically distinguishable AEP patterns seem to emerge through our specific syndromes.

3.4 ITC analysis.

Mixed design ANOVA revealed a significant interaction between WOI, ROI and groups, ($F(6.894, 199.926)=2.578 p=.015, \eta_p^2 = .082$). One-way ANOVAs and post hoc tests detected WOI and ROI differences between groups. The ITC results for MC and MF by group are presented in the Figure 2 (A for MC; B for MF).

3.4.1 Less phase-locking in *SYNGAP1* mutations.

Subjects with *SYNGAP1* mutations showed less phase-locking compared to NT controls in early time WOI and lower frequency WOI from theta to low beta (see Figure 2 C). A difference was present at MC in theta (3-5 Hz/ 0-300ms) ($F(2,58)= 3.379 p=.041 \eta_p^2 =.104$). Hochberg's GT2 post hoc test revealed a significant difference between subjects with *SYNGAP1* mutations and NT controls ($p=.035$). A significant difference was found in late theta-alpha (6-10Hz/ 300-450ms) in both ROI, (MC: $F(2,58)=5.846 p=.005 \eta_p^2 =.168$; MF: $F(2,58)=13.430 p<.001 \eta_p^2 =.317$). Tamhane post hoc tests showed a significant reduction of synchronization in subjects with *SYNGAP1* mutations compared to NT (MC: $p=.002$; MF: $p=.004$) and DS subjects (MC: $p=.009$; MF: $p=.001$). In alpha (7-12Hz/ 50-300 ms) the same results were observed in both ROI (MC: $F(2,58)=4.717 p=.013 \eta_p^2 =.140$; MF: $F(2,58)=5.071 p=.009 \eta_p^2 =.149$) showing that subjects with *SYNGAP1* mutations displayed, according to Tamhane post hoc tests, less phase-locking compared to NT (MC: $p<.001$; MF: $p=.001$), and DS subjects (MC: $p=.014$; MF: $p=.005$). At MF in early low beta (16-19 Hz/ 0-100ms) a difference was present ($F(2,58)=4.014 p=.023 \eta_p^2 =.122$) showing less phase-locking in subjects with *SYNGAP1* mutations compared to NT subjects in Tamhane post hoc test ($p=.001$).

3.4.2 Increased late phase-locking in theta, alpha and high gamma in DS.

An inverse pattern was present in the DS group, which displayed more phase-locking, especially in late WOI (see Figure 2 D). At MF in late theta (5-8Hz, 300-450ms), ANOVA showed a significant difference ($F(2,58)=10.451$ $p<.001$ $\eta_p^2=.265$), indicating, through Tamhane post hoc tests, more phase-locking in DS compared to NT ($p=.025$) and SYNGAP1 ($p=.005$). Again at MF, in late theta-alpha (6-10Hz/ 300-450ms) ($F(2,58)=13.430$ $p<.001$ $\eta_p^2=.317$), through Tamhane post hoc test DS expressed significantly more phase-locking compared to NT ($p=.015$). Other differences were present in gamma (75-85Hz, 250-350ms) for both ROI, (MC: $F(2,58)=5.514$ $p=.006$ $\eta_p^2=.160$; MF: $F(2,58)=3.335$ $p=.043$ $\eta_p^2=.103$). Hochberg's GT2 post hoc tests showed more phase-locking in this WOI for DS compared to NT (MC: $p=.012$; MF: $p=.036$).

3.5 TF analysis.

Figure 3 shows the result of TF maps in each group for both ROI (A for MC; B for MF). Mixed design ANOVA revealed an interaction between WOI, ROI and group ($F(9.501, 275.516)=3.603$ $p<.001$, $\eta^2=.54$). Follow-up one-way ANOVAs and post hoc tests were carried out in order to specify in which WOI and ROI group differences were present.

3.5.1 Increased late beta and gamma power in subjects with SYNGAP1 mutations.

In TF analysis, subjects with SYNGAP1 mutations expressed generally increased late power compared to NT subjects, particularly in three WOI (see Figure 3 C). A group effect was present in late low beta (15-20 Hz/ 250-350 ms) at MC ($F(2,58)=5.067$ $p=.009$ $\eta_p^2=.149$). Hochberg's GT2 post hoc test revealed more power in subjects with SYNGAP1 mutations compared to NT ($p=.017$) and DS subjects ($p=.010$). Subjects with SYNGAP1 mutations again expressed more power in beta-gamma WOI in MC (18-35 Hz/ 150-300 ms) ($F(2,58)=3.298$ $p=.044$ $\eta_p^2=.102$), Hochberg's GT2 post hoc test revealed a significant difference between SYNGAP1 and NT participants ($p=.038$). In MC and low gamma (30-40 Hz/ 250-380 ms) a group difference was present ($F(2,58)=4.570$ $p=.014$ $\eta_p^2=.136$), Hochberg's GT2 post hoc test showed that SYNGAP1 individuals presented more power than NT participants ($p=.012$) and DS ($p=.043$).

4. Discussion

The objective of this study was to characterize how auditory brain responses differ in individuals with *SYNGAP1* mutations by combining different EEG signal analyses. Reduced phase-locking was found in *SYNGAP1* patients in early lower theta, alpha and beta WOI in response to sound. In contrast, increased phase-locking was found in theta, alpha and gamma over late WOI in DS, suggesting the activity is abnormally maintained in DS. Increased beta and low gamma power were present as distinctive particularities in subjects with *SYNGAP1* mutations.

4.1 Less phase-locking in subjects with *SYNGAP1* mutations.

Subjects with *SYNGAP1* mutations showed significantly reduced phase-locking in theta, alpha and beta WOI as measured by ITC. ITC activity and ERP are related to evoked brain responses to the stimulus (Fries, 2015; Rojas et al., 2011). Phase-locking activity to auditory sensory stimuli typically increases with maturation from infancy through early adulthood (Ehlers, Wills, Desikan, Phillips, & Havstad, 2014; Vakorin, Lippe, & McIntosh, 2011) due to optimization in the organization of neuronal circuits (Ehlers et al., 2014). The diminished phase-locked responses in subjects with *SYNGAP1* mutations reflect delayed maturation or a different organization of neuronal circuits. Reduced phase-locking may be related to an asynchrony in excitability phases and less effective communication in local circuits (Başar & Güntekin, 2008; Ehlers et al., 2014; Fries, 2015; Rojas & Wilson, 2014; Uhlhaas & Singer, 2006). Further, reduction of coupling is thought to be attributable, at the molecular level, to E/I imbalance (Başar & Güntekin, 2008; Ethridge et al., 2017; Uhlhaas & Singer, 2006). Interestingly, disruption of E/I balance has been documented at the cellular level in the cortex and hippocampus of mice with *Syngap1* haploinsufficiency (Berryer et al., 2016; Clement et al., 2012; Kopanitsa et al., 2018), suggesting that particularities in phase-locking observed in the affected individuals might be explained by reduced synchronization associated with E/I imbalance (Uhlhaas & Singer, 2006). Importantly, other neurodevelopmental disorders with E/I imbalances, such as ASD (Başar & Güntekin, 2008; Rojas et al., 2008a; Rojas & Wilson, 2014) and FXS (Ethridge et al., 2017), were also found to present less phase-locking in specific frequency bands. Thus, reduced synchronization might be a general endophenotype of ASD rather than being specific to *SYNGAP1* mutations and may occur related to the molecular hyperexcitability often described in FXS and in *SYNGAP1* mutations, while our DS group, characterized by a different E/I imbalance (i.e. hypoexcitability), did not present less phase-locking.

Strong ITC is known as contributing to ERP amplitudes and latencies (Edwards et al., 2009; Fries, 2015). ERP latency and amplitude results did not reach statistical significance for the *SYNGAP1* mutations group, although group averages suggested delayed latencies and reduced amplitudes. Longer latencies in ERPs have repeatedly been found in ID and ASD (Arisi et al., 2012; Čeponienė et al., 2003; César et al., 2010; Knoth & Lippé, 2012; Sinclair et al., 2017). These delayed evoked responses are thought to reflect delayed maturation in neurodevelopmental disorders, as latencies generally shorten through development in the general population (Arisi et al., 2012; César et al., 2010; Knoth & Lippé, 2012). Small sample size in this rare genetic condition may account for the lack of statistically significant results between syndromes and is one of the limits of our study.

4.2 Maintained phase-locking activity in DS.

In our study, ITC analysis showed more phase-locked activity later in the theta and alpha bands in DS and no difference in early WOI. Moreover, DS also showed increased phase-locking activity in the late gamma band compared to NT. These results suggest that DS maintained auditory evoked responses over time and that evoked sensory responses to the auditory stimulus appeared later in this group. Although ERP latency results did not reach statistical significance, ITC results and averaged AEP, particularly the N2 component, might support results of longer latencies in response to auditory stimulation reported in DS literature (Arisi et al., 2012; César et al., 2010; Díaz & Zurrón, 1995; Gregory et al., 2018; Pekkonen et al., 2007). Longer latencies in sensory processing have already been characterized as an indication of altered auditory sensory processing generally present in ID, such as in DS and in our *SYNGAP1* mutations sample, though not reaching significance. The delayed latencies in ERP have been related to a delayed brain maturation in ID (Knoth & Lippé, 2012). The alteration in phase-locking in DS seems to support the notion of an altered sensory processing profile in DS, complementary to the electrophysiological phenotype reported in DS literature as well as in ID generally (Arisi et al., 2012; César et al., 2010; Díaz & Zurrón, 1995; Gregory et al., 2018).

4.3 More power in gamma and beta in subjects with *SYNGAP1* mutations.

Many neurodevelopmental disorders and genetic conditions display abnormal patterns of neuronal oscillations (Başar & Güntekin, 2008; Gandal et al., 2012; Onitsuka, Oribe, Nakamura, & Kanba, 2013; Rojas & Wilson, 2014). Our TF analysis revealed more power in beta and late low gamma oscillations in response to auditory stimulation in subjects with *SYNGAP1* mutations.

In mice with *Syngap1* haploinsufficiency, gamma power was found to be reduced during an exploration task (Berryer et al., 2016), whereas, an absence of difference was found in the gamma power between the wake/NREM sleep transition in *Syngap1*^{+/-} mice (Sullivan et al., 2019). Gamma power abnormalities in the *Syngap1* mutations condition may be task specific and have to be further explored. The gamma frequency band is recognized as a potential marker of altered neurophysiology and underlying processes such as compromised molecular pathways in ASD and ID (Gandal et al., 2012; Politoff, Stadter, Monson, & Hass, 1996; Rojas & Wilson, 2014; Wang et al., 2017; Yizhar et al., 2011). Gamma band results in other neurodevelopmental disorders tend to differ with stimuli types and populations. Some studies showed reductions in early gamma power in ASD (Rojas & Wilson, 2014), while others found an increase in FXS during a chirp task (Ethridge et al., 2017) and during resting state (Wang et al., 2017). In humans as well as in various animal and cellular models of ASD, altered gamma band power has been related to E/I imbalance (Brunel & Wang, 2003; Rojas & Wilson, 2014; Yizhar et al., 2011) and to synaptic transmission in parvalbumin-expressing basket cells which are known to be regulated by SynGAP (Agarwal et al., 2019). Moreover, gamma-beta dynamics also seem related to E/I balance and neuronal communication (Haenschel, Baldeweg, Croft, Whittington, & Gruzelier, 2000; Kopell, Ermentrout, Whittington, & Traub, 2000). Since we found beta and gamma power increases late after stimulus onset, they may reflect either altered sensory information processing and/or an imperfect inhibitory compensatory mechanism as it was hypothesized in FXS (Wang et al., 2017). This compensatory mechanism would be present in reaction to the hyperexcitability at the synaptic level in FXS and in *SYNGAP1* mutations. In opposition, DS expresses a completely different pattern in gamma oscillations, i.e. a reduction of oscillation in high gamma corresponding to DS literature in visual sensory processing (Politoff et al., 1996). This opposite pattern in gamma oscillations compared to *SYNGAP1* mutations can be related to a different alteration of E/I imbalance where *SYNGAP1* mutations present hyperexcitation while DS presents lack of excitation and disrupted inhibition (Berryer et al., 2016; Cramer & Galdzicki, 2012; Montoya et al., 2014; Park et al., 2009; Wang et al., 2017). However, the results in the beta band have to be interpreted carefully as some of the *SYNGAP1* participants took antiepileptic drugs known to increase beta background activity, such as clobazam (2/8 participants) (Duncan, 1987) and levetiracetam (1/8 participant) (Cho et al., 2012). Nevertheless, gamma oscillations appear to be a reliable biomarker and endophenotype in neurodevelopmental disorders for altered sensory processing and cognitive deficits (Rojas & Wilson, 2014). The increased gamma power observed in subjects with *SYNGAP1* mutations has also been found in FXS (Ethridge et al., 2017). Moreover, recent literature in *SYNGAP1* mutations posited that FMRP (Fragile X Mental

Retardation Protein), the protein directly implied in FXS, would be involved in the regulation of *SYNGAP1* translation in an attempt to compensate the lack of SynGAP protein (Agarwal et al., 2019). These two syndromes, FXS and *SYNGAP1* mutations, are associated with hyperexcitability along neuronal circuits (Hamdan et al., 2011b; McGee et al., 2014; Mignot et al., 2016; Zoghbi & Bear, 2012) and their respective mice models have already been identified as partially convergent at the molecular and cellular levels (Barnes et al., 2015). An almost similar combination of increased gamma power and reduced theta-gamma phase synchrony during an auditory task in FXS was thought to be related to an altered organization in the inhibitory system of the auditory cortex, which might lead to an over-firing of interneurons increasing gamma power while reduced ITC may be caused by deficits in structural organization (Ethridge et al., 2017). Thus, we suggest that this observed spectral pattern in *SYNGAP1*-related disorders may also be related to overexcitation in molecular mechanisms. Increased gamma power may be related to neuronal or interneuron over-firing, while reduced phase-locking would suggest a lack of phase coupling between neuronal assemblies and inadequate neuronal communication. However, links between electrophysiological patterns, molecular biomarkers and behavioural phenotypes should be further investigated in these populations with a larger sample size, especially in *SYNGAP1* mutations.

5. Conclusions

To our knowledge this is the first study investigating EEG in subjects with *SYNGAP1* mutations, a rarely identified genetic condition. Our cohort presented a reduction of phase-locking when compared to NT participants, as well as another ID group with equivalent age and IQ. Spectral particularities, such as increased gamma power and reduced phase-locking found in subjects with *SYNGAP1* mutations could be related to the underlying hyperexcitability at the synaptic level as different patterns were expressed in DS, which is a population presenting the inverse E/I imbalance pattern. Both clinical groups display disrupted auditory processing compared to NT participants indicating alterations of basic sensory processing in ID. In this study, the results observed in ITC and TF analyses suggest that EEG represents a promising biomarker to bridge the gap between molecular imbalances found in animal studies and neuronal functioning in subjects with *SYNGAP1* mutations. Further investigations with a larger clinical sample should verify the patterns observed in this present study, address learning mechanisms associated with *SYNGAP1* disruption and extend translational models.

6. Declarations

6.1 Ethics approval and consent to participate.

Our research project has been performed in accordance with the Declaration of Helsinki and has been approved by the ethics (number FWA00021692), scientific and administrative committees of the UHC Sainte-Justine Research Center.

6.2 Consent for publication.

Written informed consent from parents or caregivers and participants' assent were obtained before study participation. Consent for publication is not applicable for this section as no individual person can be identified in this paper.

6.3 Availability of data and material.

The dataset supporting the conclusions of this article is available as additional supporting file [see Table S2].

6.4 Declarations of interest: none

6.5 Funding.

This work was supported by The Scottish Rite Charitable Foundation of Canada [grant number 12112]; the Fondation des Étoiles; and the Fragile X Research Foundation of Canada. Role of sources of funding were limited and were mainly used for buying neuroimaging materials, paying research employees and give a financial compensation to the participants. Côté is supported by scholarships from the Fonds de Recherche du Québec - Nature et Technologies.

6.6 Authors' contributions.

V.C., I.S.K. and S.L. designed the study. V.C. and I.S.K. carried out the data acquisition. V.C., I.S.K., K.A. and F.B. carried out the analysis. J.L.M. verified all the genetic information sections. All authors have participated in the interpretation of the data. V.C., I.S.K., F.B. and S.L. have drafted the work and all authors have substantively revised it and all authors approved the final article.

6.7 Acknowledgements.

The authors would like to address a special thanks to all participating families.

References

- [APA] APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
- [Achenbach TM. The Child Behavior Checklist and related instruments. The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment, 2nd ed. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1999, p. 429-66.
- Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA preschool forms and profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research center for children, youth, & families; 2000.
- Agarwal M, Johnston MV, Stafstrom CE. SYNGAP1 mutations: Clinical, genetic, and pathophysiological features. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2019;78(1):65-76.
- Ahad NA, Yahaya SSS. Sensitivity analysis of Welch's t-test. *AIP Conference Proceedings* 2014;1605(1):888-93.
- Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency* 1985;89(5):485-91.
- Arisi E, Forti S, Amadeo C, Fagnani E, Filipponi E, Iacona E, et al. Auditory late potentials in normal-hearing adult subjects with Down's syndrome. *Otol Neurotol* 2012;33(7):1113-7.
- Barnes SA, Wijetunge LS, Jackson AD, Katsanevaki D, Osterweil EK, Komiyama NH, et al. Convergence of Hippocampal Pathophysiology in *Syngap*^{+/-} and *Fmr1*^{-/-} Mice. *The Journal of Neuroscience* 2015;35(45):15073-81.
- Başar E, Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Research* 2008;1235:172-93. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.103>
- Berryer MH, Chattopadhyaya B, Xing P, Riebe I, Bosoi C, Sanon N, et al. Decrease of SYNGAP1 in GABAergic cells impairs inhibitory synapse connectivity, synaptic

- inhibition and cognitive function. *Nature Communications* 2016;7:13340.
doi:10.1038/ncomms13340
<https://www.nature.com/articles/ncomms13340#supplementary-information>
- Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, Moller RS, Carmant L, Schwartzentruber J, et al. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat* 2013;34(2):385-94.
- Bishop DVM, Hardiman M, Uwer R, Suchodoletz WV. Atypical long-latency auditory event-related potentials in a subset of children with specific language impairment. *Developmental Science* 2007;10(5):576-87.
- Boda B, Dubos A, Muller D. Signaling mechanisms regulating synapse formation and function in mental retardation. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20(4):519-27.
- Bodfish JW, Symons FJ, Parker DE, Lewis MH. Varieties of Repetitive Behavior in Autism: Comparisons to Mental Retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2000;30(3):237-43.
- Brady NC, Thiemann-Bourque K, Fleming K, Matthews K. Predicting language outcomes for children learning augmentative and alternative communication: Child and environmental factors. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 2013.
- Brunel N, Wang X-J. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *Journal of Neurophysiology* 2003;90(1):415-30.
- Čeponienė R, Lepistö T, Shestakova A, Vanhala R, Alku P, Näätänen R, et al. Speech–sound-selective auditory impairment in children with autism: They can perceive but do not attend. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100(9):5567-72.
- César CPHAR, Caovilla HH, Munhoz MSL, Ganança MM. Late auditory event-related evoked potential (P300) in Down's syndrome patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2010;76(2):206-12.

- Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clinical Neurophysiology* 2012;123(5):883-91. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.012>
- Clement JP, Aceti M, Creson TK, Ozkan ED, Shi Y, Reish NJ, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell* 2012;151(4):709-23.
- Clement JP, Ozkan ED, Aceti M, Miller CA, Rumbaugh G. SYNGAP1 links the maturation rate of excitatory synapses to the duration of critical-period synaptic plasticity. *J Neurosci* 2013;33(25):10447-52.
- Constantino J, Gruber C. Social responsive scale (SRS) manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services 2005.
- Cramer N, Galdzicki Z. From abnormal hippocampal synaptic plasticity in down syndrome mouse models to cognitive disability in down syndrome. *Neural Plast* 2012;2012:101542.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *The Lancet* 2008;372(9639):657-68.
- Das I, Reeves RH. The use of mouse models to understand and improve cognitive deficits in Down syndrome. *Dis Model Mech* 2011;4(5):596-606.
- Deiber M-P, Missonnier P, Bertrand O, Gold G, Fazio-Costa L, Ibañez V, et al. Distinction between Perceptual and Attentional Processing in Working Memory Tasks: A Study of Phase-locked and Induced Oscillatory Brain Dynamics. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2007;19(1):158-72.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 2004;134(1):9-21.
- Derogatis LR, Spencer P. Brief symptom inventory: BSI. Pearson Upper Saddle River, NJ; 1993.
- Díaz F, Zurrón M. Auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1995;96(6):526-37.

- Duncan JS. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia* 1987;28(3):259-66.
- Dunn LM, Dunn LM. Peabody picture vocabulary test-revised. American guidance service, Incorporated; 1981.
- Dunn LM, Dunn LM, Thériault-Whalen CM. Échelle de vocabulaire en images Peabody: série de planches Adaptation française du Peabody Picture Vocabulary test-revised. 1993.
- Dustman R, Callner D. Cortical evoked responses and response decrement in nonretarded and Down's syndrome individuals. *American Journal of Mental Deficiency* 1979.
- Edwards E, Soltani M, Kim W, Dalal SS, Nagarajan SS, Berger MS, et al. Comparison of Time–Frequency Responses and the Event-Related Potential to Auditory Speech Stimuli in Human Cortex. *Journal of Neurophysiology* 2009;102(1):377-86.
- Ehlers CL, Wills DN, Desikan A, Phillips E, Havstad J. Decreases in energy and increases in phase locking of event-related oscillations to auditory stimuli occur during adolescence in human and rodent brain. *Developmental neuroscience* 2014;36(3-4):175-95.
- Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, et al. Reversal of learning deficits in a *Tsc2*^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med* 2008;14(8):843-8.
- Ethridge LE, White SP, Mosconi MW, Wang J, Pedapati EV, Erickson CA, et al. Neural synchronization deficits linked to cortical hyper-excitability and auditory hypersensitivity in fragile X syndrome. *Molecular Autism* 2017;8(38):22.
- Field A. *Discovering statistics using SPSS*. Sage publications; 2009.
- Fitzgerald T, Gerety S, Jones W, van Kogelenberg M, King D, McRae J, et al. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* 2015;519(7542):223.
- Fries P. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron* 2015;88(1):220-35.
- Gandal MJ, Sisti J, Klook K, Ortinski PI, Leitman V, Liang Y, et al. GABAB-mediated rescue of altered excitatory–inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction. *Translational Psychiatry* 2012;2:e142.

- Garrido MI, Kilner JM, Kiebel SJ, Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Repetition suppression and plasticity in the human brain. *NeuroImage* 2009;48(1):269-79.
- Gregory L, Rosa RF, Zen PR, Sleifer P. Auditory evoked potentials in children and adolescents with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2018;176(1):68-74.
- Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M, Gruzelier J. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with *in vitro* models. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97(13):7645-50.
- Hamdan FF, Daoud H, Piton A, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Krebs M-O, et al. De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biological Psychiatry* 2011;69(9):898-901.
- Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, Lin DT, Yoshizawa Y, Higashi K, et al. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2011;88(3):306-16.
- Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, Noreau A, Yang Y, Pellerin S, Dobrzeniecka S, Côté M, Perreau-Linck E, Carmant L, D'Anjou G, Fombonne E, Addington A M, Rapoport J L, Delisi L E, Krebs M-O, Mouaffak F, Joobor R, Mottron L, Drapeau P, Marineau C, Lafreniere R G, Lacaille J C, Rouleau G A, et Michaud J L. Mutations in SYNGAP1 in Autosomal Non-Syndromic Mental Retardation.pdf. *The new england journal of medicine* 2009;360(6):7.
- Harrison P, Oakland T. Adaptive behavior assessment—Second edition manual (ABAS-II). San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2003.
- Herrmann CS, Grigutsch M, Busch NA. EEG oscillations and wavelet analysis. Event-related potentials: A methods handbook. Cambridge, MA: MIT Press; 2005, p. 229-59.
- Holder Jr JL, Hamdan FF, Michaud JL. SYNGAP1-Related Intellectual Disability. *GeneReviews*®[Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
- Howell DC. Statistical methods for psychology. Cengage Learning; 2009.

- Jeyabalan N, Clement JP. SYNGAP1: Mind the Gap. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2016;10(32).
- Jimenez-Gomez A, Niu S, Andujar-Perez F, McQuade EA, Balasa A, Huss D, et al. Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2019;11(1):18.
- Knoth IS, Lippe S. Event-related potential alterations in fragile X syndrome. *Front Hum Neurosci* 2012;6:264.
- Knoth IS, Vannasing P, Major P, Michaud JL, Lippé S. Alterations of visual and auditory evoked potentials in fragile X syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2014;36:90-7.
- Kopanitsa MV, Gou G, Afinowi NO, Bayés À, Grant SGN, Komiyama NH. Chronic treatment with a MEK inhibitor reverses enhanced excitatory field potentials in Syngap1^{+/-} mice. *Pharmacological Reports* 2018;70(4):777-83.
- Kopell N, Ermentrout G, Whittington M, Traub R. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97(4):1867-72.
- Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping* 1999;8(4):194-208.
- Lam KSL, Aman MG. The Repetitive Behavior Scale-Revised: Independent Validation in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2007;37(5):855-66.
- Larrain-Valenzuela J, Zamorano F, Soto-Icaza P, Carrasco X, Herrera C, Daiber F, et al. Theta and Alpha Oscillation Impairments in Autistic Spectrum Disorder Reflect Working Memory Deficit. *Scientific Reports* 2017;7(1):14328.
- Lippe S, Kovacevic N, McIntosh AR. Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system. *Front Hum Neurosci* 2009;3:48.

- Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. 2005.
- Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences* 2004;8(5):204-10.
- McGee A, Li G, Lu Z, Qiu S. Convergent synaptic and circuit substrates underlying autism genetic risks. *Front Biol (Beijing)* 2014;9(2):137-50.
- Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, Ville D, Sanlaville D, Lesca G, et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of *SYNGAP1*-associated intellectual disability and epilepsy. *Journal of Medical Genetics* 2016;53(8):511-22.
- Montoya JC, Fajardo D, Peña A, Sánchez A, Domínguez MC, Satizábal JM, et al. Global differential expression of genes located in the Down syndrome critical region in normal human brain.pdf. *Colombia Médica* 2014;45(4):154-61.
- Mullen EM. Mullen scales of early learning. AGS Circle Pines, MN; 1995.
- Onitsuka T, Oribe N, Nakamura I, Kanba S. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2013;67(7):461-70.
- Park J, Oh Y, Chung KC. Two key genes closely implicated with the neuropathological characteristics in Down syndrome: *DYRK1A* and *RCAN1*. *BMB Rep* 2009;42(1):6-15.
- Pekkonen E, Osipova D, Sauna-Aho O, Arvio M. Delayed auditory processing underlying stimulus detection in Down syndrome. *NeuroImage* 2007;35(4):1547-50.
- Plank M. Downloads & support ocular correction ICA. *Brain* 2013;49(9):1-4.
- Politoff AL, Stadter RP, Monson N, Hass P. Cognition-Related EEG Abnormalities in Nondemented Down Syndrome Subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1996;7(2):69-75.
- Rigoulot S, Knoth IS, Lafontaine M-P, Vannasing P, Major P, Jacquemont S, et al. Altered visual repetition suppression in Fragile X Syndrome: New evidence from ERPs and oscillatory activity. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2017;59:52-9.

- Roach BJ, Ford JM, Hoffman RE, Mathalon DH. Chapter 11 - Converging evidence for gamma synchrony deficits in schizophrenia. In: Başar E, Başar-Eroğlu C, Özerdem A, Rossini PM, Yener GG, editors. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. Elsevier; 2013, p. 163-80.
- Roid GH, Miller LJ. *Leiter international performance scale-revised (Leiter-R)*. Wood Dale, IL: Stoelting 1997.
- Rojas DC, Maharajh K, Teale P, Rogers SJ. Reduced neural synchronization of gamma-band MEG oscillations in first-degree relatives of children with autism. *BMC psychiatry* 2008;8:66-.
- Rojas DC, Teale PD, Maharajh K, Kronberg E, Youngpeter K, Wilson LB, et al. Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 2011;2:11-.
- Rojas DC, Wilson LB. Gamma-band abnormalities as markers of autism spectrum disorders. *Biomarkers in medicine* 2014;8(3):353-68.
- Saura S. *Cognitive Auditory Evoked Potentials in Investigation of Hearing Discrimination*. 2012.
- Shingala MC, Rajyaguru A. Comparison of post hoc tests for unequal variance. *International Journal of New Technologies in Science and Engineering* 2015;2(5):22-33.
- Sidorov MS, Auerbach BD, Bear MF. Fragile X mental retardation protein and synaptic plasticity. *Mol Brain* 2013;6:15.
- Sinclair D, Oranje B, Razak KA, Siegel SJ, Schmid S. Sensory processing in autism spectrum disorders and Fragile X syndrome—From the clinic to animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017;76:235-53.
- Sullivan BJ, Ammanuel S, Kipnis PA, Araki Y, Haganir RL, Kadam SD. Low-dose Perampanel rescues cortical gamma dysregulation associated with parvalbumin interneuron GluA2 upregulation in epileptic *Syngap1*^{+/-} mice. *bioRxiv* 2019:718965.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences* 1999;3(4):151-62.

- Thompson T, Coleman JM, Riley K, Snider LA, Howard LJ, Sansone SM, et al. Standardized Assessment Accommodations for Individuals with Intellectual Disability. *Contemporary School Psychology* 2018;22(4):443-57.
- Tucker DM. Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;87(3):154-63.
- Uhlhaas PJ, Singer W. Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron* 2006;52(1):155-68.
- Vakorin VA, Lippe S, McIntosh AR. Variability of brain signals processed locally transforms into higher connectivity with brain development. *J Neurosci* 2011;31(17):6405-13.
- Wang CC, Held RG, Hall BJ. SynGAP regulates protein synthesis and homeostatic synaptic plasticity in developing cortical networks. *PLoS ONE* 2013;8(12):e83941.
- Wang J, Ethridge LE, Mosconi MW, White SP, Binder DK, Pedapati EV, et al. A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2017;9:11.
- Weldon M, Kilinc M, Lloyd Holder J, Rumbaugh G. The first international conference on SYNGAP1-related brain disorders: a stakeholder meeting of families, researchers, clinicians, and regulators. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2018;10(1):6.
- Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, Schneider F, Davidson TJ, O'Shea DJ, et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature* 2011;477:171-8.
- Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(3).

Table 1. Sample characteristics

	SYNGAP1	DS	NT controls
N	8	16	37
Age^a	9.5(5)	10.06(4.9)	10.4(4.3)
Sex ratio^b	5:3	7:9	15:22
IQ^{ac}	45(13.3)	52.3(12.1)	113.4(15.8)
Receptive vocabulary^{ac}	42.4(5.4)	50.4(27.4)	120.9(13.3)
ASD official diagnosis^d	3	0	0
ABAS-II Adaptive functioning^{ac}	41.5(2.38)	57.77(12.72)	100.23(13.43)
CBCL/ BSI psychopathology symptoms^{ae}	58.80(13.54)	58.5(9.24)	43.97(6.91)
RBS Global score^{af}	-.64(.44)	-1.23(.37)	-1.58(.09)
SRS total score^{af}	3.67(1.16)	1.09(.28)	-.73(.56)
Irritability score^{af}	.48(.65)	-.63(1.03)	-.98(.32)
Lethargy score^{af}	1.12(1.47)	-.31(.85)	-.79(.27)
ABC-C Stereotypic score^{af}	-.25(.57)	-.77(.29)	-.85(.22)
Hyperactivity score^{af}	.02(.98)	-.61(.97)	-1.03(.48)
Inappropriate speech score^{af}	-.06(1.33)	-.04(.91)	-.39(.6)
Current epilepsy^d	8	0	0
Epilepsy medication^d	7	0	0
Psychostimulant medication^d	0	1	0

^a Age (in years) and these others scales have been reported in the following format: Mean(Standard deviation).

^b Sex ratio is presented in the following format: Men:Women.

^c IQ, Receptive vocabulary and adaptive functioning norms are standardized (mean=100 and SD=15) based on a general population sample.

^d Categorical variables such as ASD official diagnostic, Current epilepsy, Epilepsy medication and Psychostimulant medication have been reported as n.

^e CBCL and BSI norms are T scores (mean=50 and SD=10) based on a general population sample.

^f Autistic traits were assess using RBS, SRS and ABC-C with Z scores (mean=0 and SD=2), SRS uses a general population sample as norms, RBS-R used ASD norms while ABC-C has norms based on ID and ASD samples.

Figures

Figure 1. AEP grand average. AEP in MC (A) and MF (B), for NT controls (red), DS (black) and individuals with *SYNGAP1* mutations (blue).

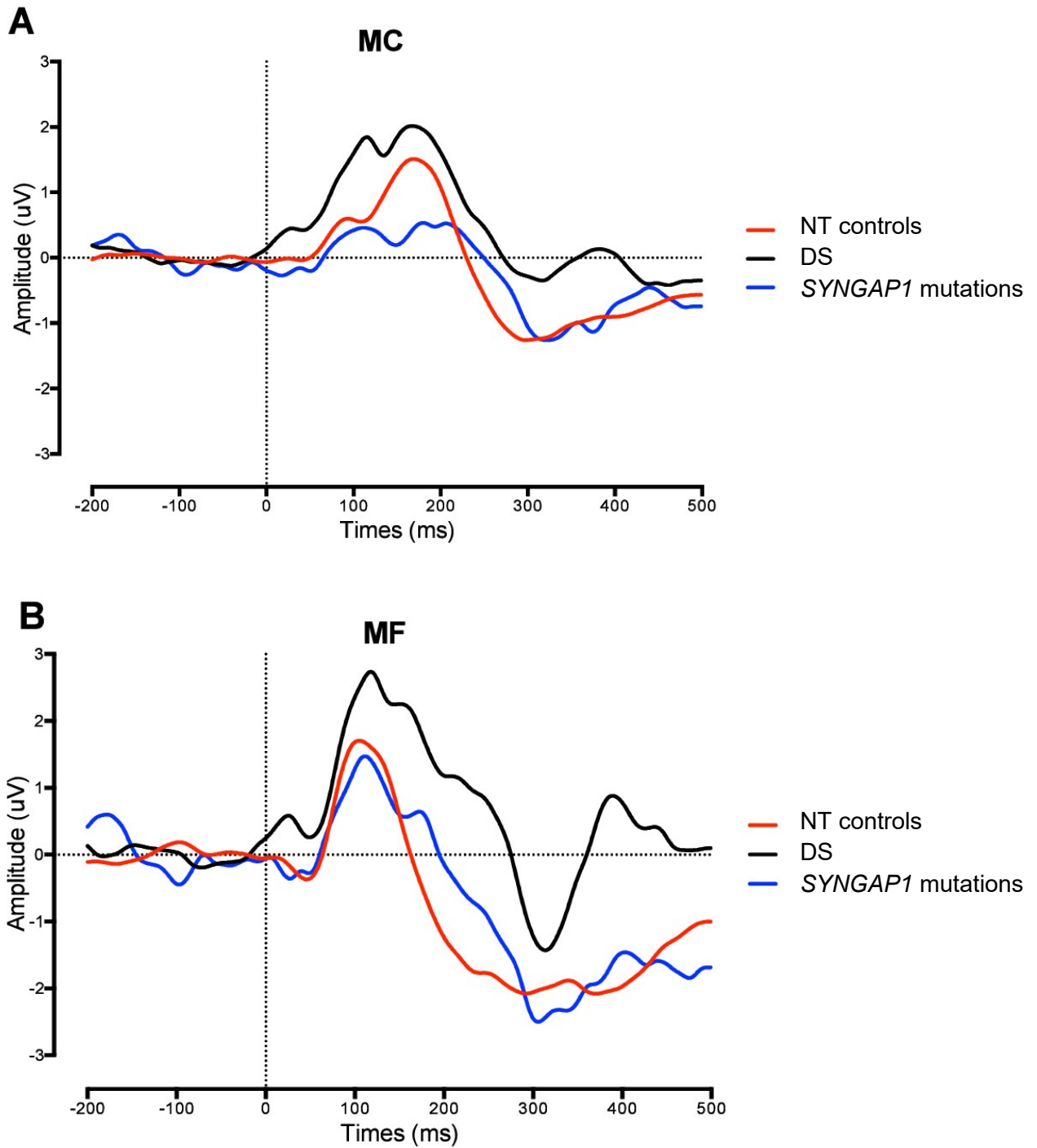


Figure 2. ITC maps. ITC maps are presented in the three groups for MC (A) and MF (B) with a .13 value threshold (indicating a 0 value when ITC values were below .13). ITC results in our three groups for each WOI in which a group difference was present, consistently presenting less phase-locking in individuals with *SYNGAP1* mutations (C) and more phase-locking in DS (D).

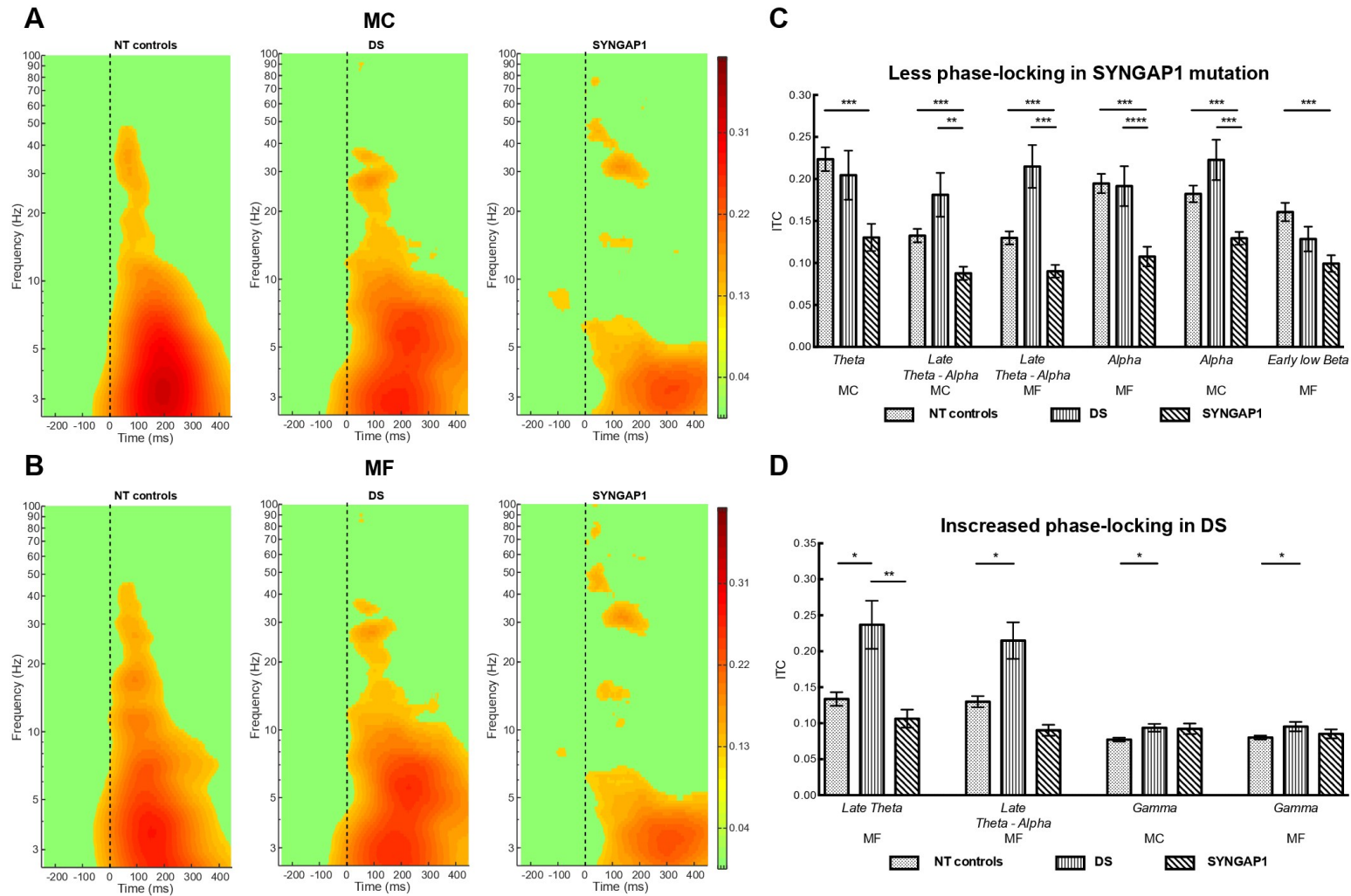


Figure 3. TF maps. TF maps are presented in the three groups for MC (A) and MF (B). TF results in our three groups for each WOI in which a group difference was present. Individuals with *SYNGAP1* mutations presented more power (C).

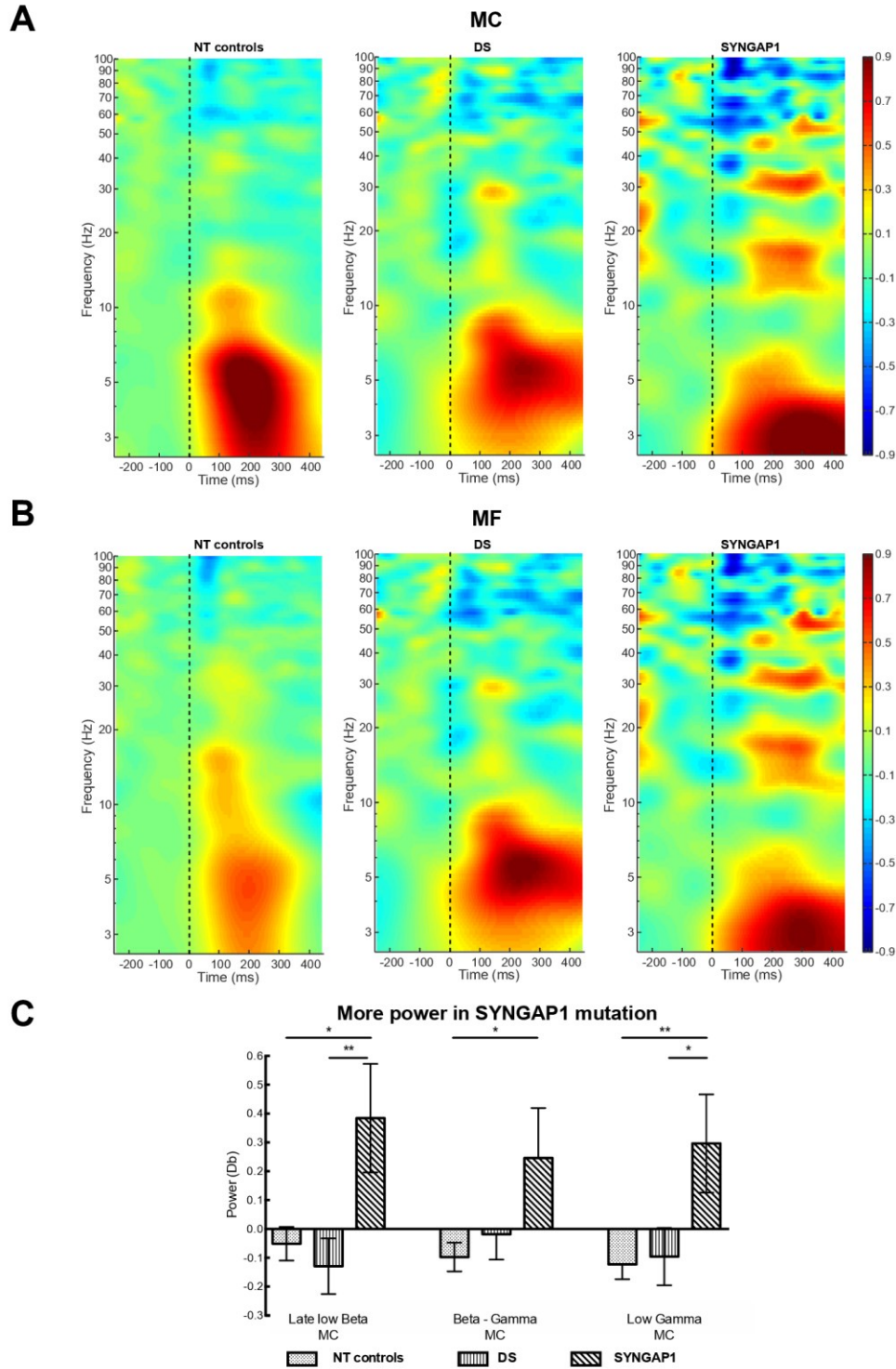


Table S1 - Genotype of individuals with SYNGAP1-related disorders.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Variant ^a	p.P562L	p.L689Pfs*49	c.3583-6G>A	p.L465Ffs*9	p.W362R	p.R579X	p.Q893Rfs*184	p.Q503X
	c.1685C>T	c.2066_2071delinsC		c.1393delC	c.1084T>C	c.1735C>T	c.2677delC	c.1507C>T
Inheritance	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo	de novo
Patient previously described	Patient 3 in Berryer et al. (2013)	nil	nil	nil	Patient 2 in Berryer et al. (2013)	Patient 2 in Hamdan et al. (2009)	Patient 1 in Hamdan et al. (2011)	nil
Variant previously reported	Berryer et al. (2013)	nil	Redin et al. (2014) Bowling et al. (2017)	nil	Berryer et al. (2013)	Hamdan et al. (2009)	Hamdan et al. (2011)	nil

^a Nucleotide numbering of the mutations herein reflects cDNA numbering with +1 corresponding to the A of the ATG translation initiation codon in the NCBI reference sequence NM_006772.2.

Eight of the individuals studied here bear de novo pathogenic variants in SYNGAP1. Variant, inheritance and information about each patient or variant previously reported are presented in the table. Five of these variants are predicted to truncate the protein and/or induce non-sense mediated decay of the transcript. Two other variants are missenses (p.P562L, p.W362R); they affect conserved residue and are absent from gnomAD. Functional studies have shown that these variants affect the Ras-GAP activity of SYNGAP1. The last variant (c.3583-6G>A) is predicted to affect splicing and has been observed in at least 2 other affected unrelated individuals (see references in the table). The genotype of these eight subjects is consistent with the existing literature on SYNGAP1-related disorders.

Table S2 – Database with all individuals data for descriptive and electroencephalographic analyses (AEP, ITC and TF) presented in this article. (Non fourni dans la présente thèse).

Table S3 – Inter-trial coherence (ITC) windows of interest (WOI) based on T-tests maps between groups (neurotypical controls vs Down syndrome, neurotypical controls vs SYNGAP1 mutations, Down syndrome vs SYNGAP1 mutations).

ITC WOI	Frequency (Hz)	Time (ms)
WOI 1	3-4	250-325
WOI 2	30-50	0-100
WOI 3	4-6	0-150
WOI 4	16-19	0-100
WOI 5	3-5	0-300
WOI 6	7-12	50-300
WOI 7	5-8	300-450
WOI 8	18-28	50-150
WOI 9	28-40	0-80
WOI 10	65-72	300-350
WOI 11	3-6	100-350
WOI 12	6-10	300-450
WOI 13	7-12	80-300
WOI 14	15-22	0-140
WOI 15	20-28	100-180
WOI 16	75-85	250-350

Table S4 – Time-frequency (TF) windows of interest (WOI) based on T-tests maps between groups (neurotypical controls vs Down syndrome, neurotypical controls vs SYNGAP1 mutations, Down syndrome vs SYNGAP1 mutations).

<u>TF WOI</u>	<u>Frequency (Hz)</u>	<u>Time (ms)</u>
WOI 1	4-8	0-300
WOI 2	8-12	100-200
WOI 3	18-35	150-300
WOI 4	80-100	0-100
WOI 5	3-4	250-400
WOI 6	15-20	250-350
WOI 7	30-40	150-250
WOI 8	30-40	250-380
WOI 9	15-17	150-450

Figure S1 – Regions of interest (ROI) selected to measure auditory sensory processing in electroencephalography for auditory evoked potentials, time-frequency and inter-trial coherence analyses. The two selected ROIs are shown in yellow: Midline central (MC) and Midline frontal (MF).

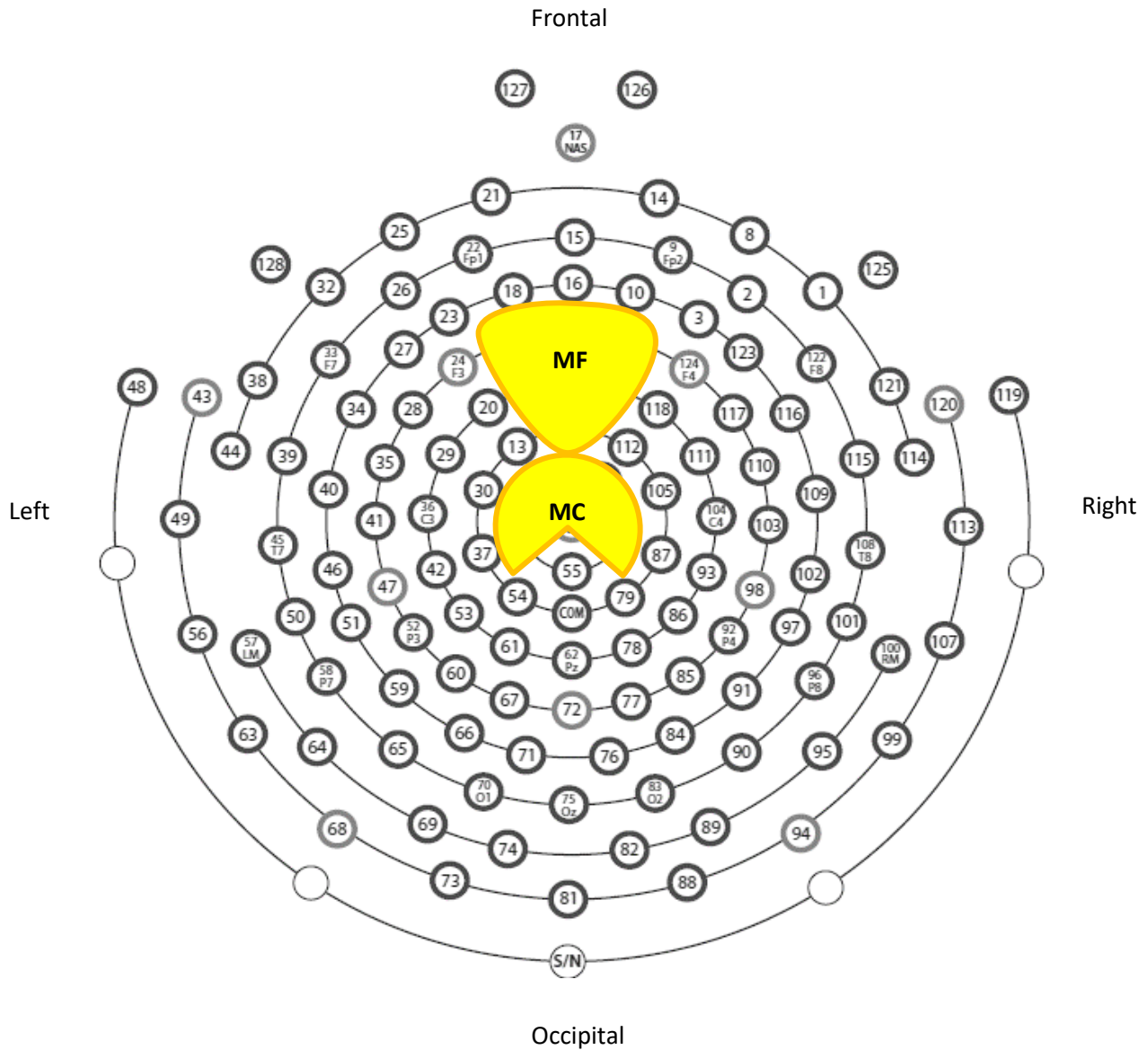
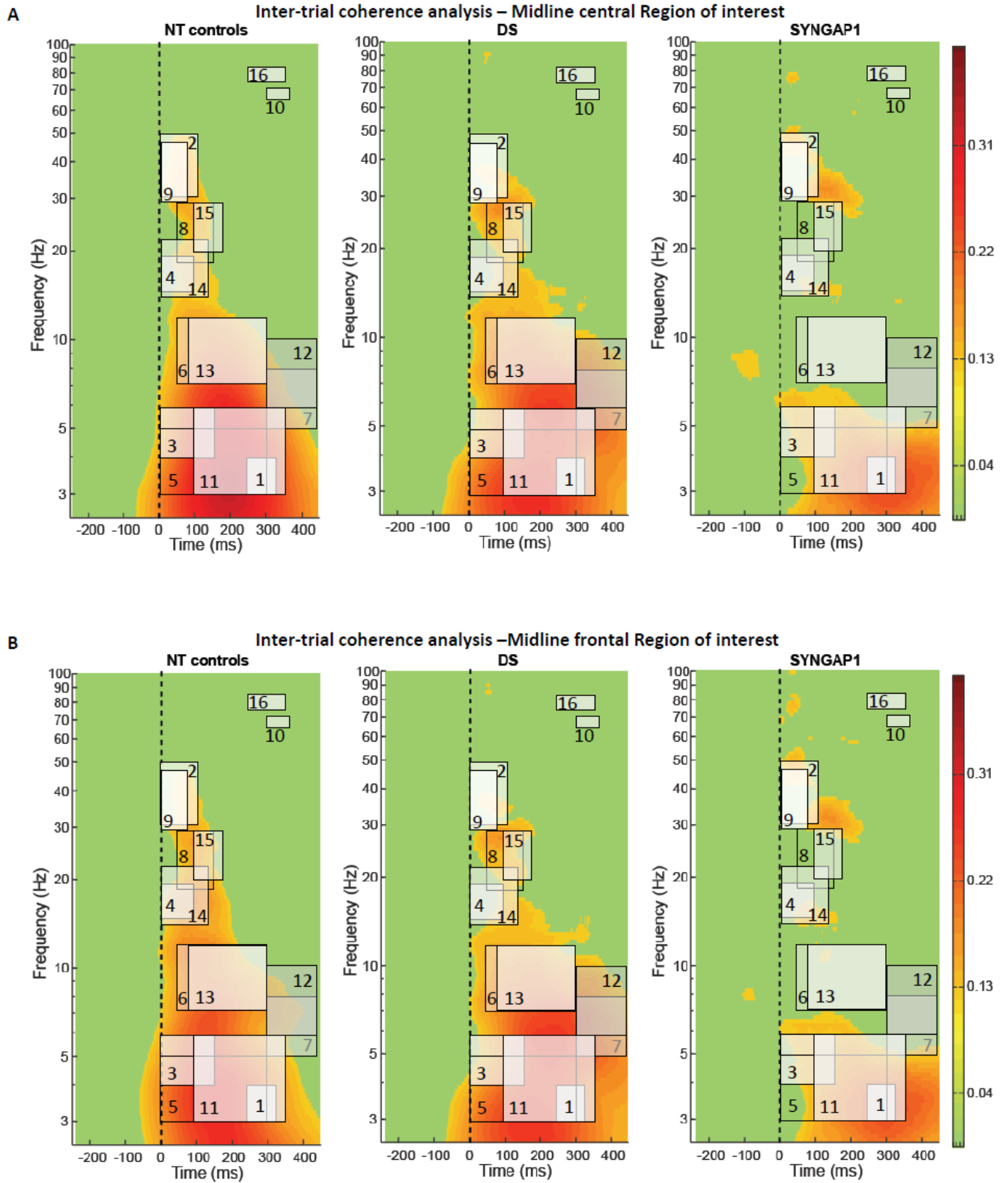
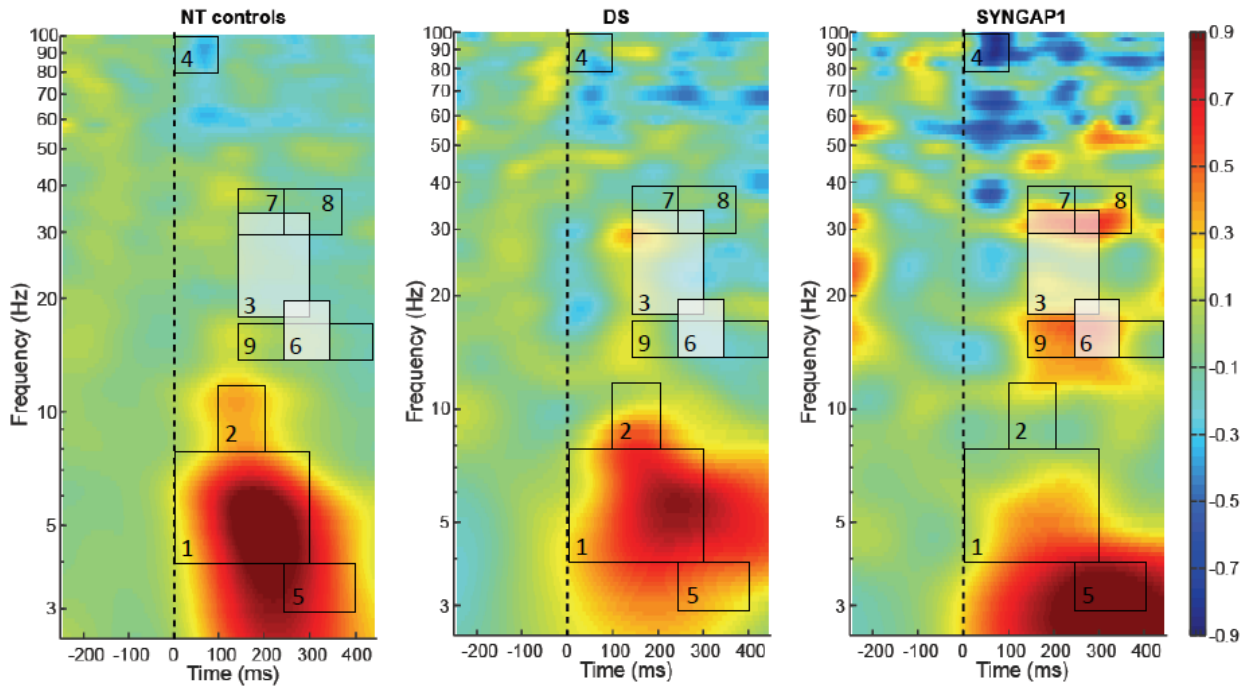


Figure S2



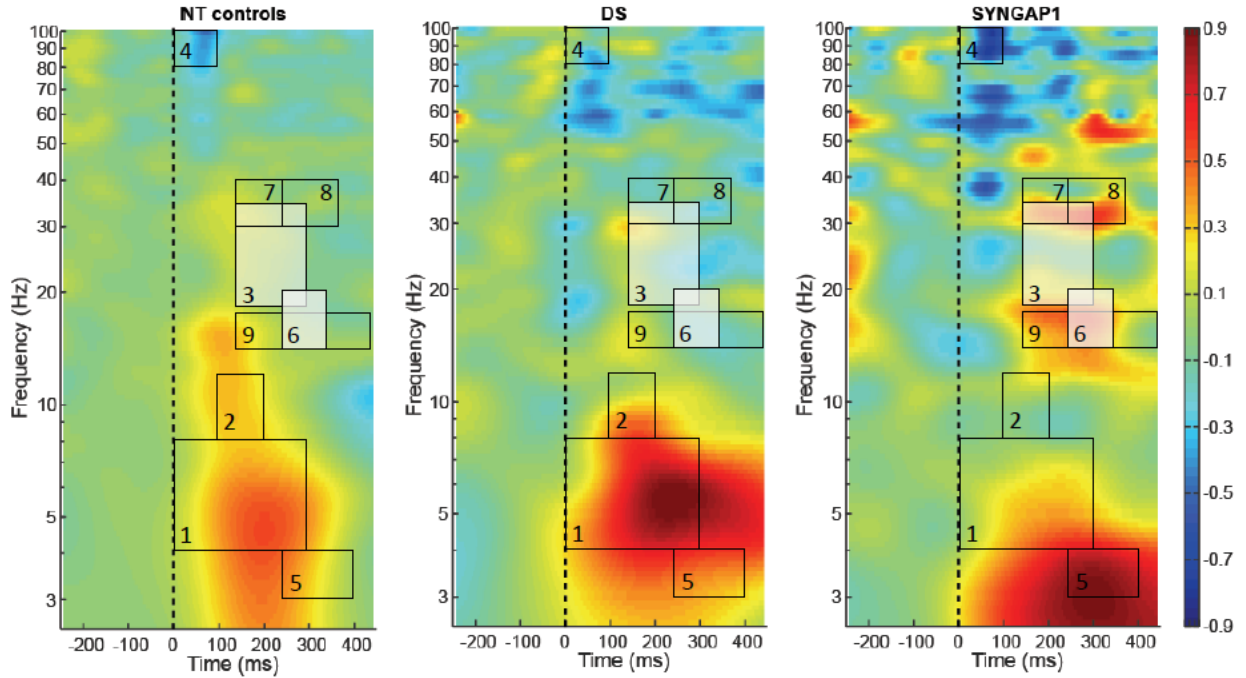
C

Time-frequency analysis – Midline central Region of interest



D

Time-frequency analysis – Midline frontal Region of interest



2.3 Article #2: DISTINCT PATTERNS OF REPETITION SUPPRESSION IN FRAGILE X SYNDROME, DOWN SYNDROME, TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX AND MUTATIONS IN SYNGAP1.

CÔTÉ, Valérie^{1-3*}, LALANCETTE, Ève¹⁻³, KNOTH, Inga S.^{2,3}, CÔTÉ, Lucie³, AGBOGBA, Kristian^{2,3}, Phetsamone VANNASING³, MAJOR, Philippe^{3,4}, BARLAAM, Fanny^{2,3} MICHAUD Jacques L.³ and LIPPÉ, Sarah¹⁻³

1. Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
2. NED laboratory, Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
3. Research Center, UHC Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada
4. Departments of Pediatrics and Neurosciences, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

État de l'article au moment du dépôt final.

Le deuxième article a pour objectif de comparer la SN chez différents groupes de syndromes génétiques présentant une DI. Cet article permet de mieux déterminer les patrons de SN chez des syndromes peu étudiés en EEG (mutations *SYNGAP1* et *STB*). De plus, la vérification de l'EEG en tant que biomarqueur entraînera également des impacts tant en recherche qu'en clinique afin de mieux distinguer les spécificités propres à chaque trouble impliqué dans la DI. Finalement, l'obtention d'un biomarqueur, sensible et objectif, pourra révéler l'efficacité des interventions pharmacologiques ou comportementales en investigation auprès de ces syndromes. Cet article a été publié dans le journal *Brain Research* le 15 janvier 2021.

Abstract

Sensory processing is the gateway to information processing and more complex processes such as learning. Alterations in sensory processing is a common phenotype of many genetic syndromes associated with intellectual disability (ID). It is currently unknown whether sensory processing alterations converge or diverge on brain responses between syndromes. Here, we compare for the first time four genetic conditions with ID using the same basic sensory learning paradigm. One hundred and five participants, aged between 3 to 30 years old, composing four clinical ID groups and one control group, were recruited : Fragile X syndrome (FXS; n=14), tuberous sclerosis complex (TSC; n=9), Down syndrome (DS; n=19), *SYNGAP1* mutations (n=8) and Neurotypical controls (NT; n=55). All groups included female and male participants. Brain responses were recorded using electroencephalography (EEG) during an audio-visual task that involved three repetitions of the pronunciation of the phoneme /a/. Event Related Potentials (ERP) were used to: 1) compare peak-to-peak amplitudes between groups, 2) evaluate the presence of repetition suppression within each group and 3) compare the relative repetition suppression between groups. Our results revealed larger overall amplitudes in FXS. A repetition suppression (RS) pattern was found in the NT group, FXS and DS, suggesting spared repetition suppression in a multimodal task in these two ID syndromes. Interestingly, FXS presented a stronger RS on one peak-to-peak value in comparison with the NT. The results of our study reveal the distinctiveness of ERP and RS brain responses in ID syndromes. Further studies should be conducted to understand the molecular mechanisms involved in these patterns of responses.

1. Introduction

Fragile X syndrome (FXS), Down syndrome (DS), Tuberous sclerosis complex (TSC) and human subjects with mutations in *SYNGAP1* (*SYNGAP1* mutations) are genetic conditions associated with intellectual disability (ID) and autism spectrum disorder (ASD) (Abbeduto et al., 2007; Edgin et al., 2010; Hagerman et al., 2009; Hamdan et al., 2011a; Hamdan, 2009; Lott, 2012; Prather & de Vries 2004; van Eeghen et al., 2012b). Through molecular synaptic regulation pathways, these four genetic conditions all present excitation/inhibition imbalances at the synaptic level, affecting synaptic and cerebral plasticity (Boda et al., 2010; Clement et al., 2012; Clement et al., 2013; Cramer & Galdzicki, 2012; Curatolo et al., 2008; Das & Reeves, 2011; Ehninger et al., 2008; McGee et al., 2014; Sidorov et al., 2013; Wang et al., 2013; Zoghbi & Bear, 2012). These imbalances, found in animal models of FXS, DS, TSC and *SYNGAP1* mutations, are believed to alter brain development and to have further repercussions on basic sensory processing and sensitivity (Rais et al., 2018), as well as on the cognitive development of patients living with these syndromes (Clement et al., 2012; DiMario, 2004; McGee et al., 2014; Zoghbi & Bear, 2012).

Sensory processing is altered in various neurodevelopmental disorders such as ASD and ID (Lane, Young, Baker, & Angley, 2010). Behavioural studies have shown impaired sensory sensitivity and/or clinical sensory profiles in neurodevelopmental disorders such as FXS (Rais et al., 2018), DS (Bruni et al., 2010; Wuang & Su, 2011) and ASD (Lane et al., 2010). Auditory processing alterations have also been found in ID related syndromes through the study of event related potentials (ERP). Studies have shown delayed latencies and sometimes increased amplitudes of auditory ERPs in DS (Arisi et al., 2012; César et al., 2010; Dustman & Callner, 1979; Gregory et al., 2018; Pekkonen et al., 2007). Higher amplitudes and longer latencies were also found in FXS (Knoth & Lippé, 2012; Knoth et al., 2014; Sinclair et al., 2017). More complex audio-visual language-type stimuli processing is also altered in toddlers with FXS and DS due to a possible lack of intermodal integration in these syndromes (D'Souza, D'Souza, Johnson, & Karmiloff-Smith, 2016). In an autism sub-population of TSC, decreased amplitudes and longer latencies of the N1 component have been reported (Seri et al., 1999). The different auditory ERP components investigated in our study are briefly described in Table 1 in the supplementary material. It is generally considered that earlier components such as P1 and N1 are mostly related to primary early sensory processing, such as sound detection, while the following components would be associated with more complex processes, such as pre-attentive mechanism and content encoding (Luck, 2014; Tremblay et al., 2014; Winkler et al., 2013). The auditory N1 component is

known to be altered in different neurodevelopmental disorders such as FXS (Knoth & Lippé, 2012; Sinclair et al., 2017) and DS (Arisi et al., 2012; César et al., 2010; Díaz & Zurrón, 1995; Seidl et al., 1997). Amplitudes and latencies of these components may vary across ID syndromes.

Sensory processing can be considered as the information's entry point, preceding more complex brain processes such as learning and memory (Rais et al., 2018; Rossignol et al., 2014). Repetition suppression (RS) is a well-known phenomenon conceptualized as a basic sensory form of learning. RS occurs in response to the repetition of the exact same stimulus. When the stimulus is presented a second time within a given interval, the amplitude of brain activity is known to decrease in comparison to the first presentation (Garrido et al., 2009; Grill-Spector et al., 2006). RS could reflect the expectation of being exposed to the same stimulus again, demonstrating that the stimulus has been "learnt" (Garrido et al., 2009; Grill-Spector et al., 2006; Rentzsch et al., 2015). This reflects a bottom-up but also top-down process (Ewbank et al., 2011), where the creation of expectations at higher levels in the brain would modulate sensory processing (Utzerath, St. John-Saaltink, Buitelaar, & de Lange, 2017). RS is thus considered to reflect learning and short-term plasticity (Díaz & Zurrón, 1995; McDiarmid et al., 2017; Schafer & Pecke, 1982).

In order to disentangle the particularities of RS in these genetic syndromes in humans, we studied perceptual learning through ERP measures. RS studies in neurodevelopmental disorders such as ID and/or ASD have shown that electroencephalography (EEG), especially ERP, is a great tool to identify RS patterns in various populations (Bruni et al., 2010; Čeponienė et al., 2003; Knoth & Lippé, 2012; Millin et al., 2018; Modi & Sahin, 2017; Rigoulot et al., 2017; Sinclair et al., 2017; Winkler et al., 2013) and has been related to specific cognitive processes (Addante et al., 2012; Light et al., 2010; Luck, 2005; Polich, 2007). To our knowledge, RS alterations have not yet been studied in TSC and *SYNGAP1* mutations. In DS, an absence of auditory habituation has been repeatedly reported in the literature using clicks and oddball auditory paradigms (Barnet, Ohlrich, & Shanks, 1971; Díaz & Zurrón, 1995; Schafer & Pecke, 1982). In FXS, even though studies have found alterations of the habituation response in the auditory modality (McDiarmid et al., 2017), results remain unclear: some studies report an absence of habituation (Knoth & Lippé, 2012), others a reduction (Ethridge et al., 2016; Rais et al., 2018; Sinclair et al., 2017), while a recent study, which included women with FXS, has shown no difference in the habituation pattern of individuals with FXS compared to normally developed controls (Ethridge et al., 2019). The alteration or preservation of RS in these genetic syndromes needs to be disentangled by comparing them on the exact same paradigm.

These four genetic conditions offer the unique opportunity to test theories about ID on how specific genetic mutations affect brain responses during basic learning. This study will investigate whether ERP and RS vary across the three syndromes.

2. Results

2.1 Sample description.

No differences in age ($p=.164$) or overall psychopathological symptoms ($p=.187$) were found between groups. No differences in intellectual quotient (IQ) were found between clinical groups (TSC with ID, FXS with ID, DS and *SYNGAP1* mutations). As expected, the neurotypical control (NT) group showed significantly higher IQ and receptive vocabulary when compared to all clinical groups ($p<.05$). The NT group also showed significantly higher adaptive functioning compared to the DS, FXS and *SYNGAP1* mutations groups ($p<.001$), while *SYNGAP1* mutations expressed lower adaptive functioning compared to DS ($p=.001$) and FXS ($p<.001$).

The autistic traits questionnaires revealed more social difficulties and repetitive behaviours in FXS, DS and *SYNGAP1* mutations compared to NT, both on the SRS ($p<.005$) and on the RBS scales ($p<.05$). On the Lethargy ABC-C subscale, TSC, FXS and *SYNGAP1* mutations showed more autistic traits related to lethargy issues compared to the NT ($p<.05$). FXS presented more issues on the Inappropriate Speech ABC-C subscale compared to the NT ($p=.030$). *SYNGAP1* mutations expressed more social autistic related issues on the SRS compared to DS ($p=.014$) and on the Lethargy subscale compared to DS ($p<.001$) and FXS ($p=.016$). The *SYNGAP1* mutations group also showed more autistic traits on the Irritability ABC-C subscale compared to all other groups ($p<.005$). No differences between groups were found on the Stereotypic and the Hyperactivity ABC-C subscales.

Chi-square tests allowed us to identify a statistically significant association between our groups and the intake of psychostimulants ($\chi(4) = 19.450, p = .001$) and anticonvulsants ($\chi(4) = 71.497, p<.001$). Anticonvulsants and psychostimulants were added as covariates in our subsequent between group analyses.

2.2 EEG pre-processing.

2.2.1 Spatial PCA results

One main factor was significantly predominant in our spatial principal component analysis (PCA). The first factor explained 38% of the variance and showed two electrode sub-regions: a positive middle-frontal (MF) sub-region and a negative occipito-parietal (OP) sub-region. The MF sub-region identified by the first factor has been selected for subsequent analyses as it accounted for most of the variance and also concurs with the area that is typically analyzed with regards to auditory processing. The MF region is then the only region that will be analysed in this article. This region corresponds to a set of 14 electrodes, in total, including and surrounding FCz and Fz. MF region can be visualized more precisely by the electrodes identified in yellow in Figure 1.

2.2.2 Number of epochs

The number of epochs retained after artefact rejection was compared between groups using a one-way ANOVA ($F(4,104)=2.688, p=.035$). Post hoc tests did not reveal any differences between specific groups. The minimum number of conserved epochs from our overall sample was 34. The number of epochs was added as a covariate in our subsequent analyses.

2.3 ERP amplitudes between syndromes, between age categories and repetition effect within syndromes.

Figure 2 in the supplementary material presents butterfly view of EEG activity and grand average topographic maps for each group means peak values. Figure 2 then presents each repetition of /a/ (i.e. A1, A2 and A3) for each group.

In a four-way multivariate analysis of covariance (MANCOVA), syndromes, repetitions, age categories and sex were entered as variables, while the number of epochs and medication intake (anticonvulsants and psychostimulants) were entered as covariates. The MANCOVA revealed a statistically significant interaction between repetitions, syndromes and age categories when controlling for the number of epochs and medication intake, ($F(60,329) = 1.652 p=.003$; Wilk's $\Lambda=0.456, \eta_p^2=.230$). Based on this result, group and within group comparisons were performed using univariate analyses, controlling for the number of epochs as well as for medication intake for group comparisons. Results are presented in the following sections.

2.3.1 ERP amplitudes differences between groups

A significant group difference was found in P1-N1 peak-to-peak measures at A1 ($F(4,81)=4.860$ $p=.001$ $\eta_p^2=.194$), FXS expressing larger peak-to-peak values than TSC ($p=.044$) and DS ($p=.005$). For the same peak-to-peak measure, group differences were found at A2 ($F(4,81)=2.687$ $p=.037$ $\eta_p^2=.117$). However, pairwise comparisons did not show any differences between specific groups. The A3 presentation did not show any significant difference in P1-N1 peak-to-peak values between groups.

A significant group difference in N1-P2 peak-to-peak measures was found at A1 ($F(4,81)=12.914$ $p<.001$ $\eta_p^2=.389$). Pairwise comparisons revealed a larger peak-to-peak value in FXS compared to the NT ($p<.001$), DS ($p<.001$) and TSC ($p=.004$). At A2, ($F(4,81)=4.199$ $p=.004$ $\eta_p^2=.172$), FXS again showed a larger peak-to-peak value compared to TSC ($p=.010$).

Similarly, the P2-N2 peak-to-peak measures at A2 showed a significant group difference ($F(4,81)=2.820$ $p=.030$ $\eta_p^2=.122$), but pairwise comparisons did not show differences between specific groups. No differences were found in the other presentations of the stimulus.

2.3.2 ERP amplitudes differences between age categories within clinical groups

In the FXS group, age category differences were found on P2-N2 at A2 ($F(2,11)=4.766$ $p=.032$ $\eta_p^2=.464$), but post-hoc comparisons did not reveal any significant differences between specific age categories. No significant age category differences were found in the DS group. Comparisons between age categories were not performed in the *SYNGAP1* mutations and TSC groups due to their limited number of observations in each age categories.

2.3.3 Repetition effects within groups

No repetition effects were found in the TSC and *SYNGAP1* mutation groups for any peak-to-peak amplitude.

For the P1-N1 peak-to-peak amplitude, repeated measures analyses of variance (ANOVA) within groups revealed significant repetition effects in the NT ($F(1.592,85.986)=31,298$ $p<.001$, $\eta_p^2=.367$), FXS ($F(1.562,20.3)=45.113$ $p<.001$, $\eta_p^2=.776$) and DS groups ($F(1.439,25.903)=5.937$ $p=.013$, $\eta_p^2=.248$). Post-hoc comparisons revealed a significant decrease between A1 and A2

and from A1 to A3 in both the NT and FXS groups ($p < .001$), while the DS group showed a significant decrease from A1 to A2 only ($p = .021$; see Figure 3A).

For the N1-P2 peak-to-peak value, a significant repetition effect was found in the NT ($F(1.415, 76.432) = 5.121$ $p = .016$, $\eta_p^2 = .087$) and FXS ($F(1.288, 16.75) = 19.990$ $p < .001$, $\eta_p^2 = .606$) groups. Post-hoc comparisons revealed a significant decrease in the FXS group from A1 to A2 ($p = .001$) and from A1 to A3 ($p = .002$), whereas the NT group only showed a decrease from A1 to A3 ($p = .045$; see Figure 3B).

Repetition effects were also found in the P2-N2 peak-to-peak amplitude in the NT ($F(1.48, 79.94) = 28.218$ $p < .001$, $\eta_p^2 = .343$), FXS ($F(1.103, 14.336) = 19.035$ $p < .001$, $\eta_p^2 = .594$) and DS ($F(1.720, 30.957) = 17.353$ $p < .001$, $\eta_p^2 = .491$) groups. Post-hoc comparisons revealed a significant decrease from A1 to A2 and from A1 to A3 in those three groups (NT: $p < .001$ for both comparisons; DS; A1 vs A2 $p < .001$ and A1 vs A3 $p = .001$; FXS $p = .002$ for both comparisons; see Figure 3C).

Repetition effects measured through peak-to-peak amplitudes did not differ between age categories within clinical groups.

2.4 Repetition effects between groups using percentage of discrepancy.

A three-way MANCOVA was conducted and a statistically significant interaction was found between syndromes, sex and age categories ($F(42, 336) = 2.064$ $p < .001$; Pillais' Trace = 1.230, $\eta_p^2 = .205$). Based on this result, group comparisons using univariate analyses were performed, controlling for the number of epochs as well as for medication intake.

As follow-up tests, univariate analyses of covariance (ANCOVA) indicated significant group differences between A1 and A2 on the P1-N1 percentage of discrepancy ($F(4, 81) = 3.269$; $p = .015$; $\eta_p^2 = .139$; see Figure 4). Pairwise comparisons between adjusted means for number of epochs and medication intake showed significantly larger percentage of discrepancy through repetitions in FXS compared to the NT ($p = .022$).

The percentage of discrepancy did not differ between age categories nor sex within syndromes.

2.5 Exploratory correlations between clinical symptoms and EEG data within clinical groups.

The following results should be taken with caution as these analyses were performed in an exploratory intend and not in a confirmatory design. Moreover, as our TSC and *SYNGAP1* mutations groups are small, we only presented the correlations obtained in the DS and FXS groups. In the DS group, a significant correlation was found between the Inappropriate Speech ABC-C subscale and the A1 vs A3 percentage of discrepancy on P2-N2 ($r=-.529$, $p=.020$). In the FXS group, P1-N1 amplitudes at A2 were related to SRS scores ($r=-.534$, $p=.049$), measuring autistic traits specific to social issues. A1 vs A2 percentage of discrepancy on P1-N1 was related to IQ ($r=.563$, $p=.036$) and to irritability ($r=.600$, $p=.030$) and lethargy ($r=.578$, $p=.039$) ABC-C subscales. A1 vs A2 percentage of discrepancy on N1-P2 was also related to irritability ($r=.748$, $p=.003$).

3. Discussion

In FXS, we found overall larger peak-to-peak amplitudes. As expected, RS was present in the NT group. However, RS was also observed in two clinical groups, namely FXS and DS. A percentage of discrepancy analysis showed that FXS participants had even higher RS from A1 to A2 compared to the NT group.

3.1 Higher ERP amplitudes in FXS.

Peak-to-peak values, especially in response to the first stimulus presentation, represent a basic sensory response to an auditory stimulus. Higher amplitudes found in FXS on auditory sensory processing have already been reported in the literature, especially with regards to the N1 and P2 components (Ethridge et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Knoth et al., 2014; Sinclair et al., 2017). Larger ERP component amplitudes are thought to correspond to hyperexcitability at the synaptic level in FXS (Knoth & Lippé, 2012; McGee et al., 2014; Sinclair et al., 2017). Moreover, sensorial hypersensitivity is frequently present in FXS, especially in the auditory modality, which might be reflected in the larger ERP amplitudes observed not only in humans but also in rodent models of FXS (Ethridge et al., 2019; Rais et al., 2018). Our results support the notion that larger ERP component amplitudes are part of the electroencephalographic signature of FXS, making it a pertinent biomarker reflecting underlying pathophysiological dynamics, such as synaptic

hyperexcitability and altered sensory processing (Ethridge et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Knoth et al., 2014; Rais et al., 2018; Sinclair et al., 2017).

3.2 RS presence in specific ID syndromes.

3.2.1 RS found in FXS

The most important result of this study is that RS occurred not only as expected in the NT, but also in DS and FXS. Moreover, FXS even presented the largest RS response compared to other groups. Higher overall amplitudes, which are typical for FXS (Knoth & Lippé, 2012; Knoth et al., 2014; Sinclair et al., 2017), might contribute to the larger RS response. However, the stronger RS response from first to second presentation in P1-N1 peak-to-peak value in FXS remained even when controlling for larger overall amplitudes through percentage of discrepancy. Generally, less or altered habituation has been found in FXS (Ethridge et al., 2016; Knoth et al., 2018; Rigoulot et al., 2017; Van der Molen et al., 2012). However, another study reported conserved habituation in FXS during an auditory task using repetitive white noise bursts. As in the present paper, this latter study reported larger overall amplitudes in FXS; however, habituation levels were comparable between FXS and the control group (Ethridge et al., 2019). Hence, results from different studies are not coherent with regards to whether or not RS is conserved in FXS. Stronger habituation was related to higher autism-like traits and lower adaptive functioning in the male FXS subpopulation (Ethridge et al., 2019). Our results show that stronger RS, measured through percentage of discrepancy, might be related to ASD traits such as irritability and lethargy. P1-N1 amplitude in response to A2 was also found to be negatively associated with social responsiveness (SRS) issues which correspond to ASD traits. Our results seem to indicate that more ASD traits were associated with stronger RS in our overall FXS sample. Higher IQ was also associated with larger P1-N1 RS, supporting a study that found non-verbal IQ to be a significant predictor of auditory RS (Knoth et al., 2018). RS appears to be sensitive to variations in phenotype in FXS. While RS brain responses are associated with better cognitive outcomes, greater RS is also associated with more psychiatric symptoms such as ASD traits. No sex differences were found despite being expected, especially in this syndrome. FXS is known to present a disparity between males and females with males usually being more cognitively impaired and presenting more ASD traits (Abbeduto et al., 2007; Crawford et al., 2001; Hagerman et al., 2009; Moss et al., 2013). Ethridge et al found habituation in FXS when females were included in the sample (Ethridge et al., 2019). The absence of sex differences in our FXS sample, might be explained by the small

sample size and by the small number of female participants in our FXS sample. These factors might have prevented us from observing smaller effects. Further studies will be needed to disentangle the relation between stimulation paradigm, behavioral phenotype, sex and RS in FXS.

3.2.2 RS found in DS

DS also presented a RS response, comparable to the one observed in NT (i.e. significant reduction between A1 and A2 and a similar amount of percentage of discrepancy). In DS, some studies have shown no auditory RS (Díaz & Zurron, 1995), whereas others have shown a decrease in amplitudes that, however, did not reach significance in contrast to the typically developing group (Dustman & Callner, 1979). Few recent studies have investigated RS in DS, and our results tend to confirm its presence in this population. Our results then indicate that a basic form of inter-sensory learning is preserved in DS. Moreover, in our study, a larger P2-N2 RS in DS might be associated with fewer inappropriate speech issues, which were part of an ASD questionnaire. In DS, issues such as ASD traits might be associated with less RS, in contrast to the opposite effect found in FXS. Speech is known to be impaired in DS (Ersoy et al., 2018; Grieco et al., 2015) and these impairments, as measured partially by the Inappropriate Speech ABC-C subscale, can be associated with a weaker RS in DS. Indeed, difficulties with phonological processes might contribute, and inversely, to impaired basic learning as reflected by RS given that it is already thought that these processes would impact learning and memory in DS (Grieco et al., 2015).

3.2.3 Nature of the task hypothesized to facilitate RS in both FXS and DS

It is likely that the design of our task contributed to the presence of RS in DS and FXS in contrast to previous studies finding no such effect. It is known that different paradigms can lead to different RS patterns which has been found in neurodevelopmental disorders such as schizophrenia as well as in normally developed individuals (Coffman, Haigh, Murphy, & Salisbury, 2017; Hartkopf et al., 2019). Our task consisted of a simultaneous and coherent phonemic stimulation in two sensory modalities. Thus the inter-sensory design of our task could lead to an increased sensitivity towards the stimulus. It is known that typically developing infants are more receptive to multimodal stimulation, such as people speaking (Bahrick & Lickliter, 2012). Cross-modality correspondence of a speaking face is a percept typically maturing early in development (Bahrick & Lickliter, 2012; Mani, Mills, & Plunkett, 2012) and is an important prerequisite for the

subsequent development of speech perception and higher cognitive abilities (D'Souza et al., 2016). Added visual information has proven to help speech perception in typically developing infants (D'Souza et al., 2016) and visual speech cues help normally developed adults to predict a congruent auditory stimulus (Knowland, Mercure, Karmiloff-Smith, Dick, & Thomas, 2014). Inter-sensory information is also thought to guide and facilitate stimuli perception by increasing selective attention (Bahrick & Lickliter, 2012; Esber & Haselgrove, 2011). The auditory part of our task is also salient and a recent study using a similarly salient phonemic stimuli has shown that N1 top-down modulation in early sensory speech processing in FXS is relatively similar to normally developed individuals (Schmitt et al., 2020). The auditory stimulus used in this paper also corresponds to an already familiar phoneme used in the native language of our participants. Familiarity and familiar associations are believed to drive the neuronal response promoting RS as they enable faster processing of the relevant information (Reggev, Bein, & Maril, 2016). Moreover, the task contains silent inter-stimulus intervals, which may influence how FXS and DS process the auditory information. Silence gaps are known to increase sensorial integration and might permit a better perception (Denham, Gyimesi, Stefanics, & Winkler, 2010) by driving attention to each stimulus presentation in a sequence (Cusack, Decks, Aikman, & Carlyon, 2004). Since some components of RS are known to be attention dependant, a more attention targeted task will lead to the presence of RS (Hsu, Hämäläinen, & Waszak, 2014). Attention is recognized to be an important factor in the top-down processing in RS (Hsu et al., 2014; Knoth et al., 2018). Altered RS in FXS has also been related to the alteration of attention circuitry (Knoth et al., 2018). Both FXS and DS present structural alterations in the frontal lobe (Cramer & Galdzicki, 2012; Edgin et al., 2012; Gothelf et al., 2008; Hoeft et al., 2011) and attention issues on a cognitive and behavioural levels (Cornish et al., 2004; Grieco et al., 2015; Lott, 2012; Lozano et al., 2014). Attention is necessary to create the expectation that the up-coming stimulus will be the same one as before. This is a well-known predominant part of the predictive coding model of RS, with RS itself being modulated by attention (Grotheer & Kovács, 2016). Thus, a task leading to an increased level of attention and more information binding might permit RS in FXS and DS. It is possible that the nature of our task allowed our FXS and DS participants to deploy a sufficient level of attention and thus to be more receptive to the stimulus in order to express proper RS. Since our task involves a familiar, salient, congruent bimodal and attention driven speech stimulus, we can hypothesize that the convergence of all these facilitating factors induce RS patterns in these two clinical syndromes that may fail to show RS in other contexts. Our study shows that these clinical populations are able to express basic learning abilities under facilitating conditions

that favour an enhancement of selective attention. This is especially encouraging knowing that RS is a prerequisite for the acquisition of higher cognitive functions (Knoth et al., 2018; McDiarmid et al., 2017). Interestingly, FXS and DS do not show the exact same RS pattern. While the RS pattern in DS resembled the one found in the NT, FXS showed distinctly increased RS which may present another specific electrophysiological signature of this syndrome.

3.3 Low ERP amplitudes in TSC and *SYNGAP1* mutations.

Very low amplitudes were observed in TSC and *SYNGAP1* mutations for the three repetitions of the stimulus. The response to the first presentation of a series typically shows a larger amplitude while amplitudes usually decrease in response to subsequent presentations (Garrido et al., 2009; Grill-Spector et al., 2006). However, this RS pattern was absent in these two populations. Furthermore, they did not exhibit clear auditory sensory processing components which are usually expected on the first presentation with this type of basic sensory stimulation. Auditory sensory processing has been found to be altered in TSC with comorbid ASD as reflected by reduced amplitudes of ERP components such as N1 (Seri et al., 1999). A recent study on *SYNGAP1* mutations also reported altered auditory sensory processing, which was expressed through less synchronization in this population (Côté et al., unpublished results). In agreement with previous studies on these populations, our data suggest alterations at a very basic sensory level in a multimodal task featuring a speech-related stimulus. However, many of our participants in these two groups were medicated. We controlled for medication intake when between groups comparison were realized, but it is known that antiepileptic drugs (Cho et al., 2012; Duncan, 1987) and psychostimulants (Broyd et al., 2005; Korostenskaja, Kičić, & Kähkönen, 2008) affect EEG activity. Antiepileptic medications, such as clobazam (Duncan, 1987) and levetiracetam (Cho et al., 2012), are known to increase beta background activity and alter various frequency bands such as alpha and theta (Höller et al., 2018). Other anticonvulsants, such as valproic acid, may reduce low frequency activity (Duncan, 1987; Marciani et al., 1996) while lamotrigine is thought to increase latencies of auditory-evoked responses in the brainstem (Höller et al., 2018). As the ERP signal is known to be composed of low frequencies, anticonvulsants may have impacted the ERPs in these two clinical groups. Moreover, psychostimulants are known to affect latencies and amplitudes in basic auditory tasks in ADHD and normally developed individuals (Korostenskaja et al., 2008; Yamamuro et al., 2016). Our TSC group included participants taking psychostimulants or anticonvulsants, which may have led to additional confounding variables. TSC with ID and *SYNGAP1* mutations both present very low amplitude levels and high variability between

individuals. Considering all these confounding factors, it can be difficult to state with certainty about either the presence or absence of RS in these clinical populations.

3.4 Limitations.

Our results might have been affected by various medications taken by the clinical participants especially in both TSC and *SYNGAP1* mutations groups. Moreover, the small sample size for TSC and *SYNGAP1* mutations could have impacted the lack of observed patterns in these groups. The small sample sizes also limit the possibility of analysing different electrode regions. Indeed, a larger sample size would allow analyses on different regions between age categories and would also allow a clearer interpretation of age differences on RS in these clinical groups. The absence of significant differences between age categories, sex and behavioural correlations in clinical groups might be related to the small sample size in these groups. It would be interesting to further investigate how age and sex affect RS and its correlates in these clinical groups.

3.5 Conclusions.

The most important result of this study is that, even with comparable IQ, ERP patterns differ across ID syndromes. Furthermore, some syndromes unexpectedly present RS. In line with the literature, larger amplitudes were found in FXS, which are thought to be related to underlying pathophysiological mechanisms, such as hyperexcitability (Knoth & Lippé, 2012; Knoth et al., 2014; Sinclair et al., 2017). Larger amplitudes promise to be a pertinent biomarker of FXS, especially as they seem to be specific to this syndrome compared not only to the NT but also other ID syndromes. DS presented RS at a comparable level to the NT, while FXS presented relatively stronger RS for the P1-N1 value. Moreover, patterns observed for each syndrome can be related to the different RS patterns described by McDiarmid and his colleagues (McDiarmid et al., 2017). FXS seems to correspond to the “hyperresponsive phenotype” for almost all peak-to-peak values expressing larger amplitudes and equal rates of RS compared to the NT. For the P1-N1 value, the pattern seems to be more related to an “increased habituation phenotype” in FXS compared to the NT. DS does not show a characteristic pattern as they resemble the NT. TSC with ID and *SYNGAP1* mutations data did not show any clear distinguishable patterns. However, these two syndromes could be described as presenting “no response decrement and hyporesponsive” (McDiarmid et al., 2017). Sensory processing in these two syndromes has to be further investigated in order to quantify their particular characteristics. Finally, an audio-visual speech-

related task appeared to have promoted RS in DS and FXS despite cognitive impairment. It would be pertinent to evaluate the participants on more behavioral scales, assessing, among other things, attention, learning, short term memory and long term memory. This information could elucidate the relationships between electrophysiology and both the cognitive and behavioural phenotypes in each of these syndromes and in their various sub-populations.

4. Experimental procedure methodology

4.1 Participants.

One hundred and five participants between 3 and 30 years of age were included in this study (see Table 2), four age categories were created for further statistical EEG analyses: young children (3-4 years old), children (5-10 years old), adolescents (11-17 years old) and adults (18-30 years old). Clinical groups (total n=50) were participants with official clinical diagnosis of FXS (n=14), TSC (n=9), DS (n=19) and *SYNGAP1* mutations (n=8). Females and males were included in all these clinical groups with ID. Some members of the clinical groups took antiepileptic or psychostimulant medication (see Table 2). Exclusion criteria were having undergone neurosurgery or presenting a non-verbal IQ above 70. Clinical participants were recruited at the CHU Sainte-Justine hospital through neurogenetic clinics, social media and by parents' associations. Chronological age matched neurotypical controls (NT; n=55) were recruited through selected websites and social media (Facebook), as well as posters in colleges and community centers. Exclusion criteria for the NT group were histories of health-related problems that could affect cognitive and neurological development (e.g. epilepsy, neurodevelopmental disorders, psychopathology, etc.). The protocol was approved by the ethics, scientific and administrative committees of UHC Sainte-Justine and was carried out according to the Declaration of Helsinki. Written informed consent from parents or legal guardians and participants' assent were obtained before study participation. Each participant received a compensation of \$30CAD.

4.2 Procedure.

4.2.1 Questionnaires.

Participants' descriptive information were collected through six questionnaires completed by the parents. First, an in-house questionnaire was used to assess sociodemographic information. The *Repetitive Behavior Scale – Revised* (Bodfish , Symons , & Lewis 1999; Lam &

Aman, 2007), the *Aberrant Behavior Checklist- Community* (Aman et al., 1985) and the *Social Responsiveness Scale* (Bölte, Poustka, & Constantino, 2008; Constantino & Gruber, 2005) were used to assess autistic traits. Adaptive functioning was assessed using the *Adaptive Behaviour Assessment System - Second Edition* (Harrison & Oakland, 2003) while behavioural and psychopathological issues were collected through the *Children Behaviour Checklist* (Achenbach, 1999; Achenbach & Rescorla, 2000) or the *Brief Symptom Inventory* (BSI) for older participants (Derogatis & Spencer, 1993).

4.2.2 Neuropsychological assessment.

Participants underwent a short cognitive assessment for phenotype and learning ability description. The IQ was obtained through Leiter-R (four core subtests) for children and adults (Roid & Miller, 1997). A receptive vocabulary score was obtained through the Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) Form A for Francophones and PPVT-Revised Form L for Anglophones (Dunn & Dunn, 1981; Dunn et al., 1993). Receptive vocabulary was assessed in order to get an approximation of language abilities as receptive communication is known to predict expressive abilities in ID and the NT (Brady et al., 2013).

4.2.3 EEG acquisition.

The recording was carried out using Geodesics 128 electrode nets (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA) and acquired at a 1000Hz sampling rate through a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (Version 4.5.4). The vertex electrode was used as online reference, impedances were kept under 40 k Ω during the recording. The EEG recording was adapted to the clinical populations in order to increase acceptance. Pictograms and videos were used to prepare participants before coming in for the procedure and storytelling was used to make the wearing of the EEG net more desirable. A movie was shown during the net installation to increase participants' collaboration. EEG acquisitions took place in an electrically shielded, dark and sound-attenuated experimental chamber at CHU Sainte-Justine. The task was presented via E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc. Pittsburgh, PA, USA). Sounds were presented through two speakers (BX5a, M-Audio; Cumberland, RI, USA) located laterally at 30cm from the participants' ears while visual stimuli were presented on a screen located at 60cm from the participants' eyes.

4.2.4 EEG task.

We used audio-visual speech stimuli as they were previously shown to capture children's attention and maximise participants' collaboration. Based on a task established by Basirat and colleagues (Basirat, Dehaene, & Dehaene-Lambertz, 2014), we carried out a modified version of the task as described by Thébault-Dagher and colleagues (Thébault-Dagher et al., 2020). In the task, a woman and a man alternate in the articulation of 96 sequences of four vowels "a"/"a"/"a"/"i" (80 sequences) and "a"/"a"/"a"/"a" (16 sequences pseudorandomised through all sequences). As in Thébault-Dagher and colleagues, we analysed 80 sequences, excluding the sequences following the 16 "a"/"a"/"a"/"a" deviant sequences. The audio track and corresponding face (mouth open) of each vowel lasted 200ms, followed by 400ms without any sound with a progressive closing and closed mouth, for a total of 600ms per vowel and then a total of 2400 per sequence. We used the first three phonemes "a"/"a"/"a" in order to assess the RS induced through stimulus repetition. The three /a/ presentations will be referred to as A1 (first presentation), A2 (second presentation) and A3 (third presentation).

4.2.5 EEG pre-processing.

Pre-processing and segmentation of the acquired EEG data were performed in BrainVision Analyser Software (Brain Products, Munich, Germany). EEG raw data was filtered with a lower bound of .5Hz and a high cut-off of 100Hz. A notch was applied at 60Hz. 28 electrodes around the neck and face were removed from further analysis as they mainly contained muscular activity. The signal was segmented from -500 ms (prior to the stimulus onset) to 1000 ms based on each marker of /a/ and a baseline correction (-200 to 0 ms) was applied on the following time window. An independent component analysis (ICA) was run in order to correct for blinks and muscular movement. Data was re-referenced to an average reference. A semi-manual artefacts rejection was then performed. Channels with a poor signal all along the recording were removed. Participants had to have at least 30 clean epochs for each /a/ to be kept for subsequent analyses. Following artefact rejection, an average of 65.95/ 80 (SD = 10.96) epochs were kept for final analysis in the NT participants, 54.07/ 80 (SD = 12.62) for the TSC with ID group, 57.88/ 80 (SD = 11.71) for the DS group, 56.21/ 80 (SD = 13.99) for the FXS with ID group and 52.96/ 80 (SD = 15.86) for *SYNGAP1* mutations carriers. Segments were afterwards exported to MATLAB (version R20174b) (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Event-related potentials (ERP) analyses were processed using the EEGLAB toolbox (v.13.6.5b) (La Jolla, CA, USA).

4.2.6 Region of interest.

Region of interest (ROI) was determined by using a PCA (Rigoulot et al., 2017) in order to reduce data by identifying the most relevant and contributing cluster of electrodes while avoiding redundant dimensions (Spencer, Dien, & Donchin, 2001). A spatial PCA was done using a Varimax Rotation on IBM SPSS, Version 25 (IBM, Armonk, NY, USA).

The observations consisted of the three presentations of the /a/ in all participants, while the 99 channels were the dependent variables. The auditory part of our task was the most salient since face stimuli were presented continuously. Moreover, it is known that attention is allocated to the most salient modality in a task (Bahrick & Lickliter, 2012). Then, only the spatial PCA factor accounting for the most variance and corresponding to electrode sites related to auditory processing in the literature would be analysed (Luck, 2005; Saura, 2012).

4.2.7 Event-related potentials.

ERPs were obtained by averaging all artefact-free epochs of the first, second and third presentations of the /a/. Semi-manual peak detection was carried out for P1, N1, P2 and N2 components using ranges pre-determined according to the grand average (P1=60-120ms, N1=80-130ms, P2=180-250ms, N2=150-350ms). These selected peaks were then exported for each subject for the selected ROI and for each /a/ separately (A1, A2, A3). Amplitudes were defined using peak-to-peak measures between P1-N1, N1-P2 and P2-N2 which attenuates the effect of the baseline amplitude variations. RS was analysed through the variation of these peak-to-peak amplitudes between A1, A2 and A3 within groups and through the percentage of discrepancy between repetitions in order to give a relative value of RS permitting an appropriate comparison between groups.

4.2.8 Percentage of discrepancy.

The percentage of discrepancy of RS was calculated between A1 and A2 and from A1 to A3. The percentage of discrepancy was defined as the value of the difference in peak-to-peak amplitude between A2 and A1 (as well as A3 and A1) relative to the value of peak-to-peak (p2p) of the first presentation. This obtained value was then multiplied by one hundred to get the total percentage of discrepancy of the chosen repetition (A2 or A3) relative to A1:

$$\frac{A2 \text{ or } A3 \text{ p2p} - A1 \text{ p2p}}{A1 \text{ p2p}} \times 100 = \% \text{ discrepancy } A2 \text{ vs } A1 \text{ or } A3 \text{ vs } A1$$

The percentage of discrepancy obtained shows the direction of the discrepancy. This value was positive when the peak-to-peak amplitudes of A2 or A3 were larger than the peak-to-peak value of A1. A negative percentage of discrepancy meant a diminution of peak-to-peak value through repetitions. These percentages of discrepancy were later averaged by group in order to carry out statistical comparisons.

4.3 Statistics.

Statistical analyses were carried out using IBM SPSS for Windows, Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Parametric tests were conducted since all variables fall within acceptable kurtosis and skewness ranges. Homogeneity of variance was tested by Levene's test (Field, 2009). Post-hoc tests compatible with different sample size were selected. When variance was homogeneous, the Gabriel post-hoc test was used as this test is recommended when sample sizes differ (Field, 2009). The Tamhane T2 post-hoc test was used in a single analysis where the variance was heterogeneous (Field, 2009; Shingala & Rajyaguru, 2015). Sphericity was assessed using Mauchly's test and the Greenhouse-Geisser adjustment was used when violated (Field, 2009). To ensure an adequate rate of Type I error while keeping statistical power, we corrected for multiple testing using Bonferroni's adjustment.

To describe our sample, one-way ANOVA were carried out between groups on questionnaire results. Frequencies were calculated and associations were calculated on relevant categorical variables using Pearson Chi-Square.

A four-way MANCOVA was conducted to assess the variation of peak-to-peak amplitudes through repetitions, groups, as well as sex and age categories controlling for the number of epochs conserved for each group and the intake of medication. The goal of this analysis was to determine if there was a significant interaction effect between repetitions, syndromes, sex and age categories. Significant interactions were followed by univariate analyses (i.e. ANCOVA for between groups and ANOVA to observe RS within groups) in order to: 1) investigate the amplitude differences through syndromes allowing to measure basic sensory processing and 2) determine

if there was significant RS in each syndromes. Our third question was to understand how RS differed across groups. A three-way MANCOVA was performed on the percentage of discrepancy computed through groups, as well as sex and age categories controlling for the number of epochs conserved for each group and the intake of medication. A significant MANCOVA allows for follow-up ANCOVAs that determine how percentage of discrepancy differs between syndromes (Pituch & Stevens, 2015) and identify RS differences between sex and age categories within syndromes.

A Pearson correlation coefficient was used to explore correlations between EEG variables and behavioural data. Theses analyses were carried out within each clinical group. The goal was to correlate EEG variables (peak-to-peak values and percentages of discrepancy) with behavioural data (IQ, adaptive functioning and ASD traits investigated through SRS, RBS and ABC-C questionnaires). As these correlations are intended to be exploratory, the results would not be corrected for multiple comparisons, which will thus make it possible to explore the possible relationships between EEG activity and the clinical aspects of interest.

5. Acknowledgements

The authors would like to address a special thanks for all the participating families. We would like to thank the CHU Sainte-Justine for making the testing of our participants possible in the installations of the NED laboratory directed by Sarah Lippé. V. Côté has a PhD scholarship from FRQNT and received funding from the University of Montreal in order to pursue her PhD project which includes the current paper. We would also like to thank all the professionals and students involved in this project, specifically Domitille Malfait, Karine Côté, Laura Caron Desrochers and Nadine Younis.

Ethics approval and consent to participate.

Our research project was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and has been approved by the ethics (number FWA00021692), scientific and administrative committees of the UHC Sainte-Justine Research Center.

Declarations of interest: none

6. References

- Abbeduto, L., Brady, N., Kover Sara, T., 2007. Language development and fragile X syndrome: Profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 13, 36-46.
- Achenbach, T.M., 1999. The Child Behavior Checklist and related instruments. In *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment*, 2nd ed., Vol., ed.^eds. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ, US, pp. 429-466.
- Achenbach, T.M., Rescorla, L.A., 2000. Manual for the ASEBA preschool forms and profiles. Vol. 30, Burlington, VT: University of Vermont, Research center for children, youth, & families.
- Addante, R.J., Ranganath, C., Yonelinas, A.P., 2012. Examining ERP correlates of recognition memory: evidence of accurate source recognition without recollection. *Neuroimage*. 62, 439-50.
- Aman, M.G., Singh, N.N., Stewart, A.W., Field, C.J., 1985. The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*. 89, 485-491.
- Arisi, E., Forti, S., Amadeo, C., Fagnani, E., Filipponi, E., Iacona, E., Ambrosetti, U., Cesarani, A., 2012. Auditory late potentials in normal-hearing adult subjects with Down's syndrome. *Otol Neurotol*. 33, 1113-7.
- Bahrack, L.E., Lickliter, R., 2012. The role of intersensory redundancy in early perceptual, cognitive, and social development. *Multisensory development*. 183-206.
- Barnet, A.B., Ohlrich, S., Shanks, B.L., 1971. EEG Evoked Responses to Repetitive Auditory Stimulation in Normal and Down's Syndrome Infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 13, 321-329.
- Basirat, A., Dehaene, S., Dehaene-Lambertz, G., 2014. A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*. 132, 137-150.

- Boda, B., Dubos, A., Muller, D., 2010. Signaling mechanisms regulating synapse formation and function in mental retardation. *Curr Opin Neurobiol.* 20, 519-27.
- Bodfish, J., Symons, F., Lewis, M., 1999. The repetitive behavior scale. Western Carolina Center Research Reports.
- Bölte, S., Poustka, F., Constantino, J.N., 2008. Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Research.* 1, 354-363.
- Brady, N.C., Thiemann-Bourque, K., Fleming, K., Matthews, K., 2013. Predicting language outcomes for children learning augmentative and alternative communication: Child and environmental factors. *Journal of speech, language, and hearing research.*
- Broyd, S.J., Johnstone, S.J., Barry, R.J., Clarke, A.R., McCarthy, R., Selikowitz, M., Lawrence, C.A., 2005. The effect of methylphenidate on response inhibition and the event-related potential of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology.* 58, 47-58.
- Bruni, M., Cameron, D., Dua, S., Noy, S., 2010. Reported Sensory Processing of Children with Down Syndrome. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics.* 30, 280-293.
- Čeponien, R., Rinne, T., Näätänen, R., 2002. Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials. *Clinical Neurophysiology.* 113, 870-882.
- Čeponienė, R., Lepistö, T., Shestakova, A., Vanhala, R., Alku, P., Näätänen, R., Yaguchi, K., 2003. Speech–sound-selective auditory impairment in children with autism: They can perceive but do not attend. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 100, 5567-5572.
- César, C.P.H.A.R., Caovilla, H.H., Munhoz, M.S.L., Ganança, M.M., 2010. Late auditory event-related evoked potential (P300) in Down's syndrome patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 76, 206-212.
- Cheng, X., Schafer, G., Riddell, P.M., 2014. Immediate auditory repetition of words and nonwords: An ERP study of lexical and sublexical processing. *PloS one.* 9, e91988.

- Cho, J.R., Koo, D.L., Joo, E.Y., Yoon, S.M., Ju, E., Lee, J., Kim, D.Y., Hong, S.B., 2012. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clinical Neurophysiology*. 123, 883-891.
- Clement, J.P., Aceti, M., Creson, T.K., Ozkan, E.D., Shi, Y., Reish, N.J., Almonte, A.G., Miller, B.H., Wiltgen, B.J., Miller, C.A., Xu, X., Rumbaugh, G., 2012. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell*. 151, 709-23.
- Clement, J.P., Ozkan, E.D., Aceti, M., Miller, C.A., Rumbaugh, G., 2013. SYNGAP1 links the maturation rate of excitatory synapses to the duration of critical-period synaptic plasticity. *J Neurosci*. 33, 10447-52.
- Coffman, B.A., Haigh, S.M., Murphy, T.K., Salisbury, D.F., 2017. Impairment in Mismatch Negativity but not Repetition Suppression in Schizophrenia. *Brain Topography*. 30, 521-530.
- Constantino, J., Gruber, C., 2005. Social responsive scale (SRS) manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Cornish, K., Sudhalter, V., Turk, J., 2004. Attention and language in fragile X. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 10, 11-16.
- Cramer, N., Galdzicki, Z., 2012. From abnormal hippocampal synaptic plasticity in down syndrome mouse models to cognitive disability in down syndrome. *Neural Plast*. 2012, 101542.
- Crawford, D.C., Acuna, J.M., Sherman, S.L., 2001. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med*. 3, 359-371.
- Curatolo, P., Bombardieri, R., Jozwiak, S., 2008. Tuberous sclerosis. *The Lancet*. 372, 657-668.
- Cusack, R., Decks, J., Aikman, G., Carlyon, R.P., 2004. Effects of Location, Frequency Region, and Time Course of Selective Attention on Auditory Scene Analysis. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 30, 643-656.

- D'Souza, D., D'Souza, H., Johnson, M.H., Karmiloff-Smith, A., 2016. Audio-visual speech perception in infants and toddlers with Down syndrome, fragile X syndrome, and Williams syndrome. *Infant Behavior and Development*. 44, 249-262.
- Das, I., Reeves, R.H., 2011. The use of mouse models to understand and improve cognitive deficits in Down syndrome. *Dis Model Mech*. 4, 596-606.
- Denham, S.L., Gyimesi, K., Stefanics, G., Winkler, I., 2010. Stability of perceptual organisation in auditory streaming. In *The neurophysiological bases of auditory perception*. Vol., ed.^eds. Springer, pp. 477-487.
- Derogatis, L.R., Spencer, P., 1993. *Brief symptom inventory: BSI*. Vol., Pearson Upper Saddle River, NJ.
- Díaz, F., Zurrón, M., 1995. Auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 96, 526-537.
- DiMario, F.J., Jr., 2004. <Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex.pdf>.
- Duncan, J.S., 1987. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia*. 28, 259-266.
- Dunn, L.M., Dunn, L.M., 1981. *Peabody picture vocabulary test-revised*. Vol., American guidance service, Incorporated.
- Dunn, L.M., Dunn, L.M., Thériault-Whalen, C.M., 1993. Échelle de vocabulaire en images Peabody: série de planches Adaptation française du Peabody Picture Vocabulary test-revised.
- Dustman, R., Callner, D., 1979. Cortical evoked responses and response decrement in nonretarded and Down's syndrome individuals. *American Journal of Mental Deficiency*.
- Edgin, J.O., Pennington, B.F., Mervis, C.B., 2010. Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. *J Intellect Disabil Res*. 54, 406-17.

- Edgin, J.O., Mason, G.M., Spano, G., Fernandez, A., Nadel, L., 2012. Human and mouse model cognitive phenotypes in Down syndrome: implications for assessment. *Prog Brain Res.* 197, 123-51.
- Ehninger, D., Han, S., Shilyansky, C., Zhou, Y., Li, W., Kwiatkowski, D.J., Ramesh, V., Silva, A.J., 2008. Reversal of learning deficits in a *Tsc2*^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med.* 14, 843-8.
- Ersoy, S.A., Güler, H.A., Çetin, F.H., 2018. Psychopathology in Down Syndrome. In *Advances in Research on Down Syndrome*. Vol., ed.^eds. InTech.
- Esber, G.R., Haselgrove, M., 2011. Reconciling the influence of predictiveness and uncertainty on stimulus salience: a model of attention in associative learning. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 278, 2553-2561.
- Ethridge, L.E., White, S.P., Mosconi, M.W., Wang, J., Byerly, M.J., Sweeney, J.A., 2016. Reduced habituation of auditory evoked potentials indicate cortical hyper-excitability in Fragile X Syndrome. *Translational Psychiatry.* 6, e787.
- Ethridge, L.E., De Stefano, L.A., Schmitt, L.M., Woodruff, N.E., Brown, K.L., Tran, M., Wang, J., Pedapati, E.V., Erickson, C.A., Sweeney, J.A., 2019. Auditory EEG Biomarkers in Fragile X Syndrome: Clinical Relevance. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 13.
- Ewbank, M.P., Lawson, R.P., Henson, R.N., Rowe, J.B., Passamonti, L., Calder, A.J., 2011. Changes in “Top-Down” Connectivity Underlie Repetition Suppression in the Ventral Visual Pathway. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 31, 5635-5642.
- Field, A., 2009. *Discovering statistics using SPSS*. Vol., Sage publications.
- Foxe, J.J., Yeap, S., Snyder, A.C., Kelly, S.P., Thakore, J.H., Molholm, S., 2011. The N1 auditory evoked potential component as an endophenotype for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives, first-episode, and chronic schizophrenia patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 261, 331-339.

- Garrido, M.I., Kilner, J.M., Kiebel, S.J., Stephan, K.E., Baldeweg, T., Friston, K.J., 2009. Repetition suppression and plasticity in the human brain. *Neuroimage*. 48, 269-79.
- Gothelf, D., Furfaro, J.A., Hoeft, F., Eckert, M.A., Hall, S.S., O'Hara, R., Erba, H.W., Ringel, J., Hayashi, K.M., Patnaik, S., Golianu, B., Kraemer, H.C., Thompson, P.M., Piven, J., Reiss, A.L., 2008. Neuroanatomy of fragile X syndrome is associated with aberrant behavior and the fragile X mental retardation protein (FMRP). *Ann Neurol*. 63, 40-51.
- Gregory, L., Rosa, R.F., Zen, P.R., Sleifer, P., 2018. Auditory evoked potentials in children and adolescents with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 176, 68-74.
- Grieco, J., Pulsifer, M., Seligsohn, K., Skotko, B., Schwartz, A., 2015. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 169, 135-149.
- Grill-Spector, K., Henson, R., Martin, A., 2006. Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci*. 10, 14-23.
- Grotheer, M., Kovács, G., 2016. Can predictive coding explain repetition suppression? *Cortex*.
- Hagerman, R.J., Berry-Kravis, E., Kaufmann, W.E., Ono, M.Y., Tartaglia, N., Lachiewicz, A., Kronk, R., Delahunty, C., Hessel, D., Visootsak, J., Picker, J., Gane, L., Tranfaglia, M., 2009. Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics*. 123, 378-390.
- Hamdan, F.F., Daoud, H., Piton, A., Gauthier, J., Dobrzyńska, S., Krebs, M.-O., Joob, R., Lacaille, J.-C., Nadeau, A., Milunsky, J.M., 2011. De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biological psychiatry*. 69, 898-901.
- Hamdan, F.F., Gauthier, J., Spiegelman, D., Noreau, A., Yang, Y., Pellerin, S., Dobrzyńska, S., Côté, M., Perreault-Linck, E., Carmant, L., D'Anjou, G., Fombonne, E., Addington, A. M., Rapoport, J. L., Delisi, L. E., Krebs, M.-O., Mouaffak, F., Joob, R., Mottron, L., Drapeau, P., Marineau, C., Lafrenière, R. G., Lacaille, J. C., Rouleau, G. A., et Michaud, J. L. , 2009. Mutations in SYNGAP1 in Autosomal Non-Syndromic Mental Retardation.pdf. *The new england journal of medicine*. 360, 7.

- Harrison, P., Oakland, T., 2003. Adaptive behavior assessment—Second edition manual (ABAS-II). Vol., ed. eds. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Hartkopf, J., Moser, J., Schleger, F., Preissl, H., Keune, J., 2019. Changes in event-related brain responses and habituation during child development – A systematic literature review. *Clinical Neurophysiology*. 130, 2238-2254.
- Hoefl, F., Walter, E., Lightbody, A.A., Hazlett, H.C., Chang, C., Piven, J., Reiss, A.L., 2011. Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile x syndrome and idiopathic autism. *Arch Gen Psychiatry*. 68, 295-305.
- Höller, Y., Helmstaedter, C., Lehnertz, K., 2018. Quantitative Pharmaco-Electroencephalography in Antiepileptic Drug Research. *CNS Drugs*. 32, 839-848.
- Hsu, Y.-F., Hämäläinen, J.A., Waszak, F., 2014. Repetition suppression comprises both attention-independent and attention-dependent processes. *NeuroImage*. 98, 168-175.
- Knöth, I.S., Lippé, S., 2012. Event-related potential alterations in fragile X syndrome. *Front Hum Neurosci*. 6, 264.
- Knöth, I.S., Vannasing, P., Major, P., Michaud, J.L., Lippé, S., 2014. Alterations of visual and auditory evoked potentials in fragile X syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 36, 90-97.
- Knöth, I.S., Lajnef, T., Rigoulot, S., Lacourse, K., Vannasing, P., Michaud, J.L., Jacquemont, S., Major, P., Jerbi, K., Lippé, S., 2018. Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 10, 4.
- Knowland, V.C.P., Mercure, E., Karmiloff-Smith, A., Dick, F., Thomas, M.S.C., 2014. Audio-visual speech perception: a developmental ERP investigation. *Developmental Science*. 17, 110-124.
- Korostenskaja, M., Kičić, D., Kähkönen, S., 2008. The effect of methylphenidate on auditory information processing in healthy volunteers: a combined EEG/MEG study. *Psychopharmacology*. 197, 475-486.

- Kraus, N., Nicol, T., 2009. Auditory Evoked Potentials. In Encyclopedia of Neuroscience. Vol., M.D. Binder, N. Hirokawa, U. Windhorst, ed.^eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 214-218.
- Lam, K.S.L., Aman, M.G., 2007. The Repetitive Behavior Scale-Revised: Independent Validation in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 37, 855-866.
- Lane, A.E., Young, R.L., Baker, A.E.Z., Angley, M.T., 2010. Sensory Processing Subtypes in Autism: Association with Adaptive Behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 40, 112-122.
- Light, G.A., Williams, L.E., Minow, F., Sprock, J., Rissling, A., Sharp, R., Swerdlow, N.R., Braff, D.L., 2010. Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. *Curr Protoc Neurosci*. Chapter 6, Unit 6 25 1-24.
- Lippé, S., Martinez-Montes, E., Arcand, C., Lassonde, M., 2009. Electrophysiological study of auditory development. *Neuroscience*. 164, 1108-18.
- Lott, I.T., 2012. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res*. 197, 101-21.
- Lozano, R., Rosero, C.A., Hagerman, R.J., 2014. Fragile X spectrum disorders. *Intractable Rare Dis Res*. 3, 134-46.
- Luck, S.J., 2005. An introduction to the event-related potential technique. Vol.
- Luck, S.J., 2014. An introduction to the event-related potential technique. Vol.
- Mani, N., Mills, D.L., Plunkett, K., 2012. Vowels in early words: an event-related potential study. *Developmental science*. 15, 2-11.
- Marciani, M.G., Spanedda, F., Bassetti, M.A., Maschio, M., Gigli, G.L., Matia, D., Bernardi, G., 1996. Effect of lamotrigine on EEG paroxysmal abnormalities and background activity: a computerized analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 42, 621-627.

- McDiarmid, T.A., Bernardos, A.C., Rankin, C.H., 2017. Habituation is altered in neuropsychiatric disorders—A comprehensive review with recommendations for experimental design and analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 80, 286-305.
- McGee, A., Li, G., Lu, Z., Qiu, S., 2014. Convergent synaptic and circuit substrates underlying autism genetic risks. *Front Biol (Beijing)*. 9, 137-150.
- Millin, R., Kolodny, T., Flevaris, A.V., Kale, A.M., Schallmo, M.-P., Gerdtts, J., Bernier, R.A., Murray, S., 2018. Reduced auditory cortical adaptation in autism spectrum disorder. *eLife*. 7, e36493.
- Modi, M.E., Sahin, M., 2017. Translational use of event-related potentials to assess circuit integrity in ASD. *Nature Reviews Neurology*. 13, 160.
- Moss, J., Oliver, C., Nelson, L., Richards, C., Hall, S., 2013. Delineating the Profile of Autism Spectrum Disorder Characteristics in Cornelia de Lange and Fragile X Syndromes. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*. 118, 55-73.
- Orehova, E.V., Stroganova, T.A., 2014. Arousal and attention re-orienting in autism spectrum disorders: evidence from auditory event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*. 8, 34.
- Pekkonen, E., Osipova, D., Sauna-Aho, O., Arvio, M., 2007. Delayed auditory processing underlying stimulus detection in Down syndrome. *NeuroImage*. 35, 1547-1550.
- Pituch, K.A., Stevens, J.P., 2015. *Applied multivariate statistics for the social sciences: Analyses with SAS and IBM's SPSS*. Vol., Routledge.
- Polich, J., 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 118, 2128-48.
- Prather, P., de Vries, P.J., 2004. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*. 19, 666-674.
- Rais, M., Binder, D.K., Razak, K.A., Ethell, I.M., 2018. Sensory Processing Phenotypes in Fragile X Syndrome. *ASN Neuro*. 10, 1759091418801092.

- Reggev, N., Bein, O., Maril, A., 2016. Distinct Neural Suppression and Encoding Effects for Conceptual Novelty and Familiarity. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 28, 1455-1470.
- Rentzsch, J., Shen, C., Jockers-Scherubl, M.C., Gallinat, J., Neuhaus, A.H., 2015. Auditory mismatch negativity and repetition suppression deficits in schizophrenia explained by irregular computation of prediction error. *PLoS One*. 10, e0126775.
- Rigoulot, S., Knoth, I.S., Lafontaine, M.-P., Vannasing, P., Major, P., Jacquemont, S., Michaud, J.L., Jerbi, K., Lippé, S., 2017. Altered visual repetition suppression in Fragile X Syndrome: New evidence from ERPs and oscillatory activity. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 59, 52-59.
- Roid, G.H., Miller, L.J., 1997. *Leiter international performance scale-revised (Leiter-R)*. Wood Dale, IL: Stoelting.
- Rossignol, R., Ranchon-Cole, I., Pâris, A., Herzine, A., Perche, A., Laurenceau, D., Bertrand, P., Cercy, C., Pichon, J., Mortaud, S., Briault, S., Menuet, A., Perche, O., 2014. Visual Sensorial Impairments in Neurodevelopmental Disorders: Evidence for a Retinal Phenotype in Fragile X Syndrome. *PLOS ONE*. 9, e105996.
- Saura, S., 2012. *Cognitive Auditory Evoked Potentials in Investigation of Hearing Discrimination*.
- Schafer, E.W., Peeke, H.V., 1982. Down syndrome individuals fail to habituate cortical evoked potentials. *Am J Ment Defic*. 87, 332-7.
- Schmitt, L.M., Wang, J., Pedapati, E.V., Thurman, A.J., Abbeduto, L., Erickson, C.A., Sweeney, J.A., 2020. A neurophysiological model of speech production deficits in fragile X syndrome. *Brain Communications*. 2, fcz042.
- Seidl, R., Hauser, E., Bernert, G., Marx, M., Freilinger, M., Lubec, G., 1997. Auditory evoked potentials in young patients with Down syndrome. Event-related potentials (P3) and histaminergic system. *Cognitive Brain Research*. 5, 301-309.
- Seri, S., Cerquiglini, A., Pisani, F., Curatolo, P., 1999. Autism in tuberous sclerosis: evoked potential evidence for a deficit in auditory sensory processing.pdf>. *Clinical Neurophysiology*. 110, 1825-1830.

- Shingala, M.C., Rajyaguru, A., 2015. Comparison of post hoc tests for unequal variance. *International Journal of New Technologies in Science and Engineering*. 2, 22-33.
- Sidorov, M.S., Auerbach, B.D., Bear, M.F., 2013. Fragile X mental retardation protein and synaptic plasticity. *Mol Brain*. 6, 15.
- Sinclair, D., Oranje, B., Razak, K.A., Siegel, S.J., Schmid, S., 2017. Sensory processing in autism spectrum disorders and Fragile X syndrome—From the clinic to animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 76, 235-253.
- Spencer, K.M., Dien, J., Donchin, E., 2001. Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology*. 38, 343-358.
- Thébault-Dagher, F., Deguire, F., Knoth, I.S., Lafontaine, M.-P., Barlaam, F., Côté, V., Agbogba, K., Lippé, S., 2020. Prolonged and unprolonged complex febrile seizures differently affect frontal theta brain activity. *Epilepsy Research*. 159, 106217.
- Tremblay, K., Ross, B., Inoue, K., McClannahan, K., Collet, G., 2014. Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? *Frontiers in Systems Neuroscience*. 8.
- Utzerath, C., St. John-Saaltink, E., Buitelaar, J., de Lange, F.P., 2017. Repetition suppression to objects is modulated by stimulus-specific expectations. *Scientific Reports*. 7, 8781.
- Van der Molen, M.J., Van der Molen, M.W., Ridderinkhof, K.R., Hamel, B.C., Curfs, L.M., Ramakers, G.J., 2012. Auditory and visual cortical activity during selective attention in fragile X syndrome: a cascade of processing deficiencies. *Clin Neurophysiol*. 123, 720-9.
- van Eeghen, A.M., Chu-Shore, C.J., Pulsifer, M.B., Camposano, S.E., Thiele, E.A., 2012. Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy Behav*. 23, 10-5.
- Wang, C.C., Held, R.G., Hall, B.J., 2013. SynGAP regulates protein synthesis and homeostatic synaptic plasticity in developing cortical networks. *PLoS One*. 8, e83941.
- Winkler, I., Denham, S.L., Escera, C., 2013. Auditory event-related potentials.

Wuang, Y.-P., Su, C.-Y., 2011. Correlations of sensory processing and visual organization ability with participation in school-aged children with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 32, 2398-2407.

Yamamuro, K., Ota, T., Iida, J., Nakanishi, Y., Matsuura, H., Uratani, M., Okazaki, K., Kishimoto, N., Tanaka, S., Kishimoto, T., 2016. Event-related potentials reflect the efficacy of pharmaceutical treatments in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 242, 288-294.

Zoghbi, H.Y., Bear, M.F., 2012. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 4.

Descriptive information	Sub-scales of descriptive information	N	Groups				
			NT	TSC	DS	FXS	SYNGAP1 mutations
N		105	55	9	19	14	8
Age in years (SD)		105	14.51 (7.71)	11.67(4.33)	15.63(7.86)	16.43(6.51)	9.5(4.99)
Sex (M:W)		105	20:35	5:4	9:10	9:5	5 :3
ID official diagnosis		100	0	7	17	8	7
Participants with IQ < 70		101	0	6	16	14	6
ASD diagnosis		96	0	1	0	7	2
Epilepsy		105	0	8	2	1	8
Anticonvulsant medication		103	0	7	0	0	7
Psychostimulant medication		102	0	3	1	4	0
Neuropsychological assessment	IQ (Leiter-R; SD)	101	110.38 (17.08)	50.71 (14.71)	48.39(13.37)	51.29(12.47)	45 (13.3)
	Receptive vocabulary (PPVT; SD)	99	120.11 (13.06)	50(35.83)	48.05(26.51)	65.46 (25.69)	42.4(5.37)
General adaptive functioning composite (ABAS-II; SD)		84	102,28 (12,88)	57,67 (29,89)	61,83 (16,8)	66,15 (14,66)	41,5 (2,38)
Psychopathology symptoms (CBCL and BSI; SD)		85	35.47(15.64)	44.5(25.14)	37.56(26.5)	40(26.19)	58.8(13.54)
Autistic traits' questionnaires	RBS Global (SD)	91	-1.51(.21)	-1.11(.59)	-1.2(.35)	-.87(.56)	-.64(.44)
	SRS total (SD)	93	-.52(.55)	1.6(2.64)	1.48(1.14)	1.85(1.2)	3.67(1.16)
	Irritability subscale (SD)	95	-.98 (.27)	-.82(.31)	-.63(.88)	-.62(.97)	.48(.65)
	Lethargy subscale (SD)	95	-.81 (.3)	.05(1.13)	-.27(.86)	-.02(.89)	1.12(1.47)
	Stereotypic subscale (SD)	95	-.88 (.19)	-.18(.86)	-.52(.79)	-.36(.72)	-.25(.57)
	Hyperactivity subscale (SD)	95	-1 (.4)	-.61(.81)	-.66(.68)	-.39(.95)	.02(.98)
	Inappropriate speech subscale (SD)	95	-.44(.49)	.75(2.11)	-.09(.64)	1.07(1.47)	-.06(1.33)

Note: IQ, Receptive vocabulary and ABAS-II are standardized scores (mean=100 and SD=15) based on norms of a general population sample. CBCL and BSI norms are T scores (mean=50 and SD=10) based on a general

population sample.

SRS, RBS and ABC-C use Z scores (mean=0 and SD=2), SRS uses a general population sample as norms, RBS-R used ASD norms while ABC-C has norms based on ID and ASD samples

Table 2 Description of the groups through sociodemographic information, cognitive, adaptive and behavioural characteristics

Figures

Figure 1. Principal region of interest identified through PCA on the Geodesics 128 electrode net, middle-frontal (MF) sub-region identified in yellow.

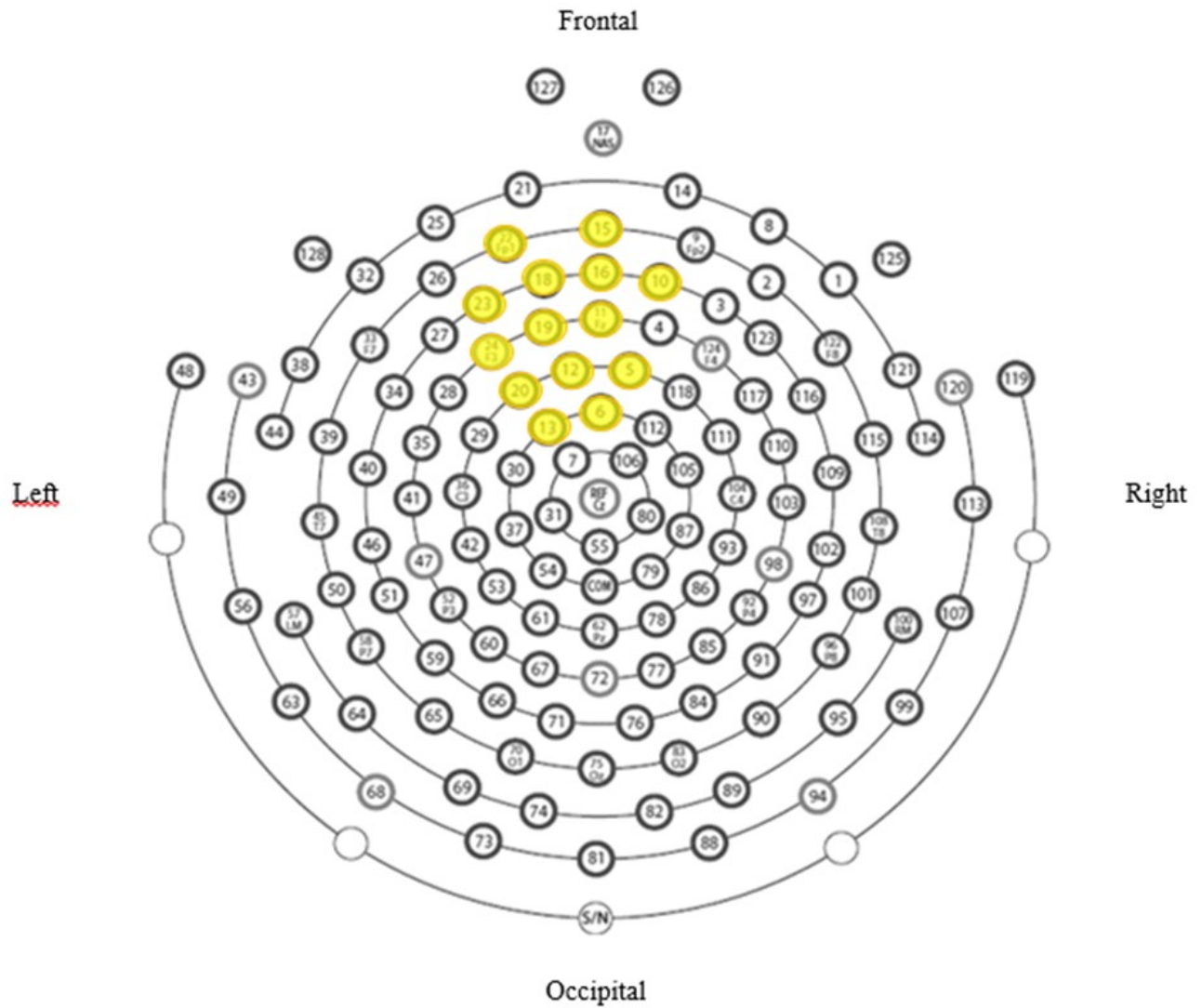
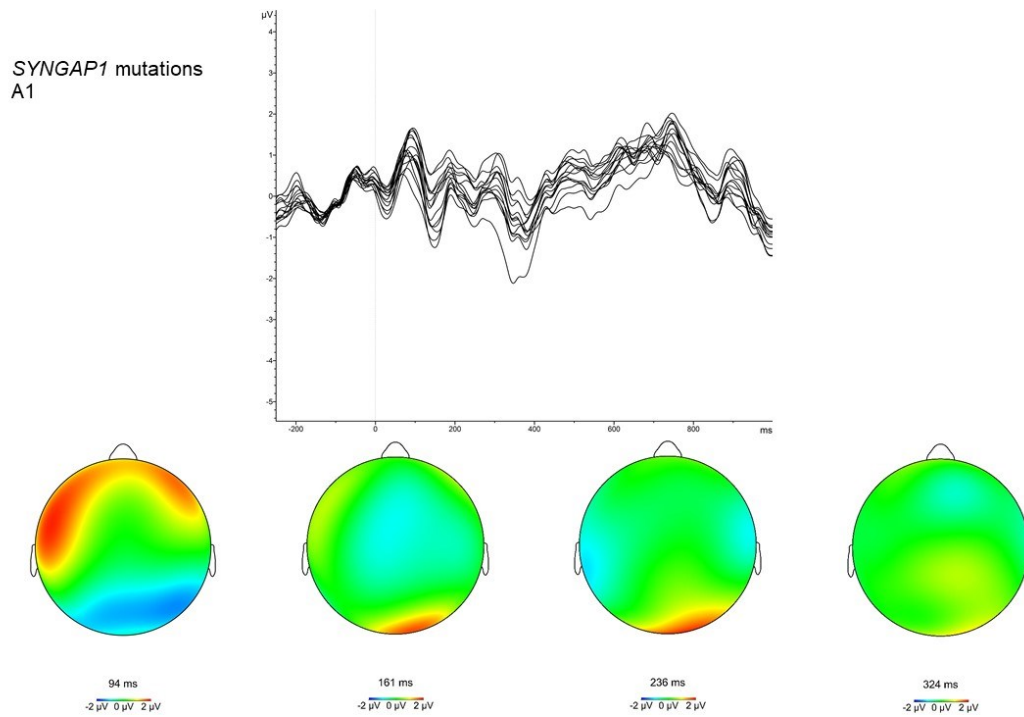
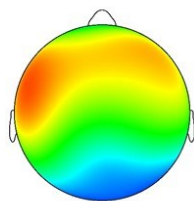
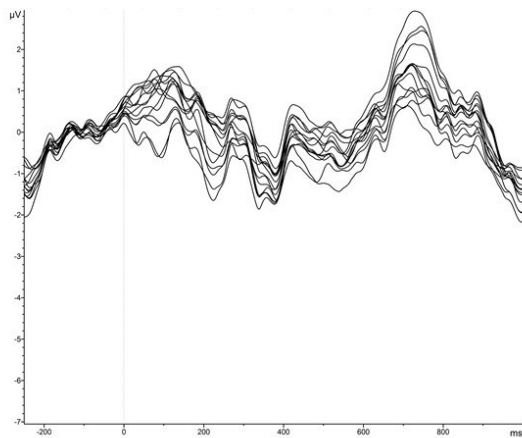


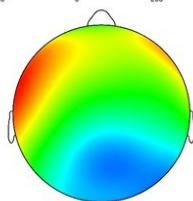
Figure 2. At the top, group grand average ERP waveforms for the given group and the given presentation of /a/ (first presentation: A1, second presentation: A2, third presentation: A3). Here, we generated topographic maps by group to support data visualization. Each topographic map corresponds to the group mean values of the individually determined best peak corresponding in amplitude and latency to P1, N1, P2 and N2, respectively.



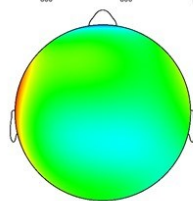
SYNGAP1 mutations
A2



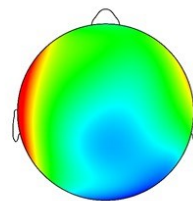
92 ms
-2 µV 0 µV 2 µV



143 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

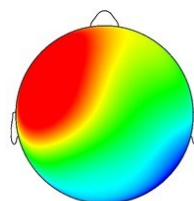
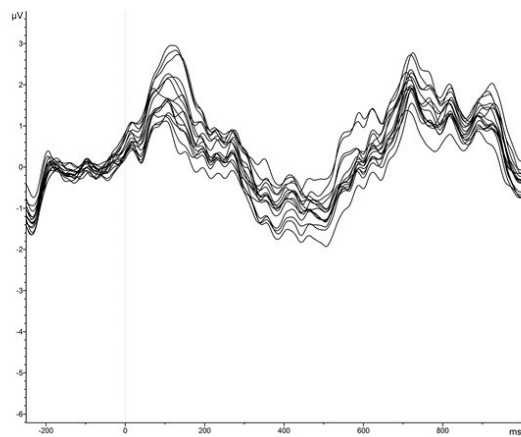


219 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

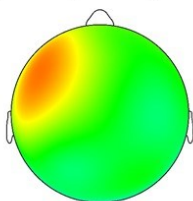


303 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

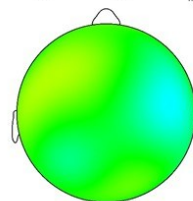
SYNGAP1 mutations
A3



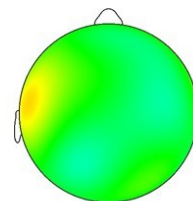
124 ms
-2 µV 0 µV 2 µV



180 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

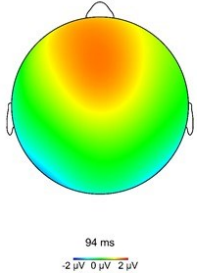
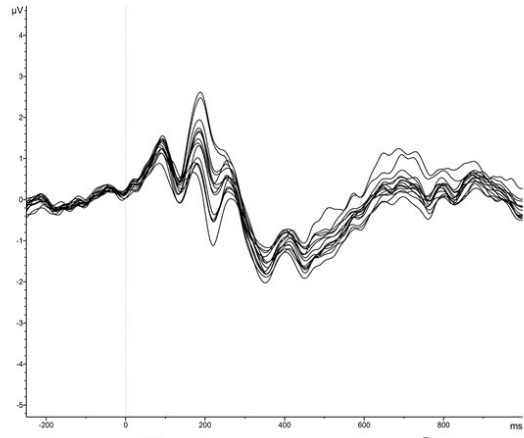


247 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

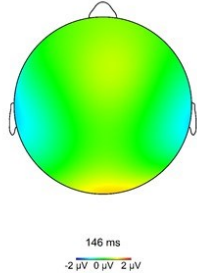


296 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

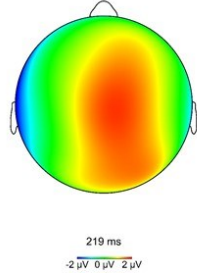
Down syndrome
A1



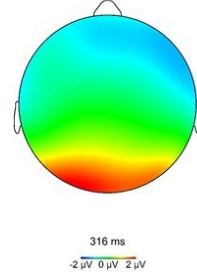
94 ms
-2 μV 0 μV 2 μV



146 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

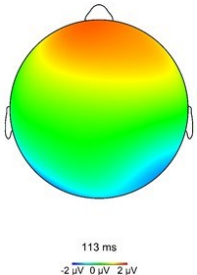
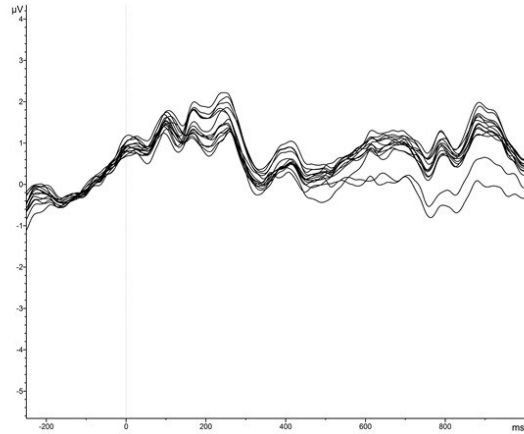


219 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

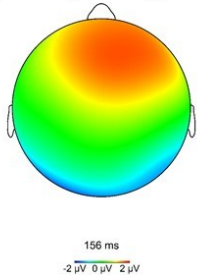


316 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

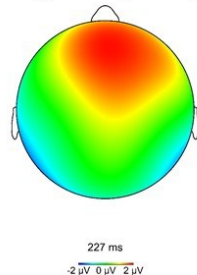
Down syndrome
A2



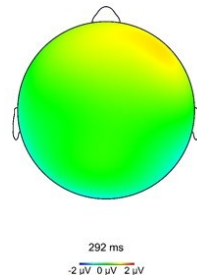
113 ms
-2 μV 0 μV 2 μV



156 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

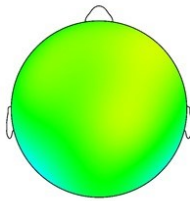
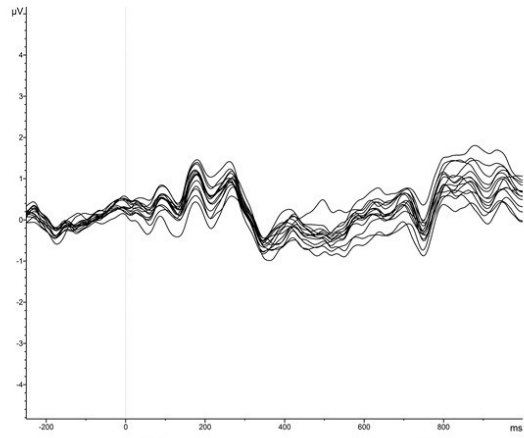


227 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

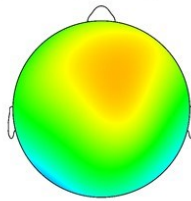


292 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

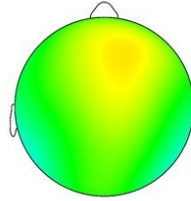
Down syndrome
A3



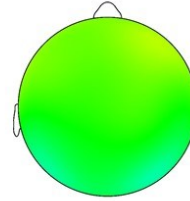
107 ms
-2 μV 0 μV 2 μV



161 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

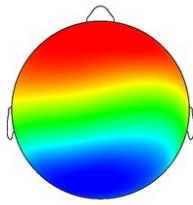
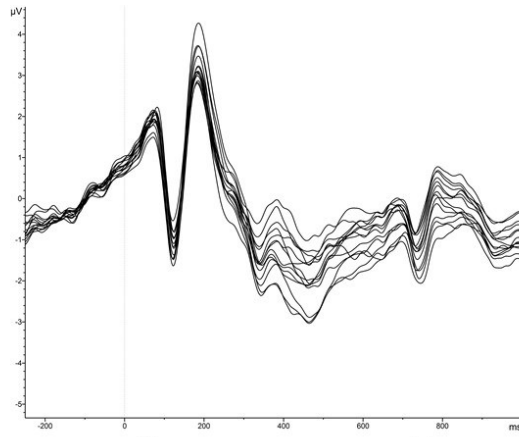


232 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

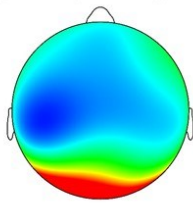


292 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

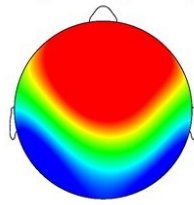
Fragile X syndrome
A1



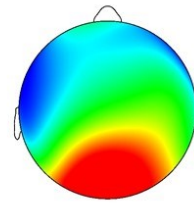
72 ms
-2 μV 0 μV 2 μV



128 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

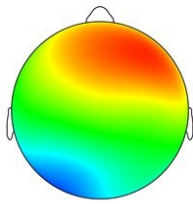
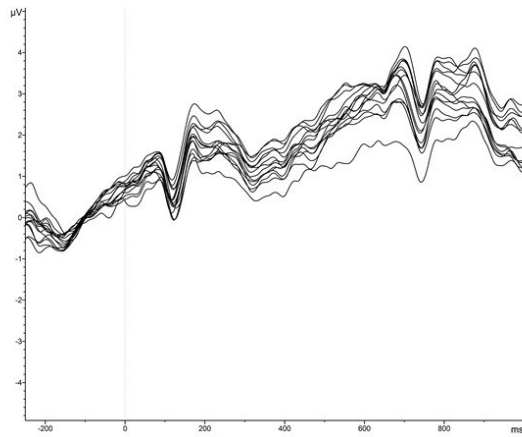


193 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

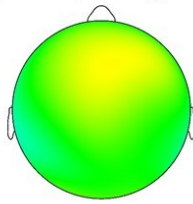


314 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

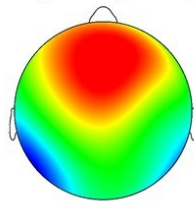
Fragile X syndrome
A2



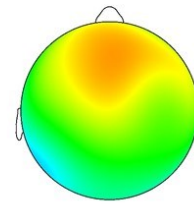
85 ms
-2 μV 0 μV 2 μV



128 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

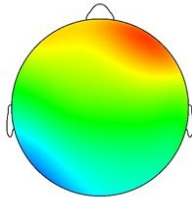
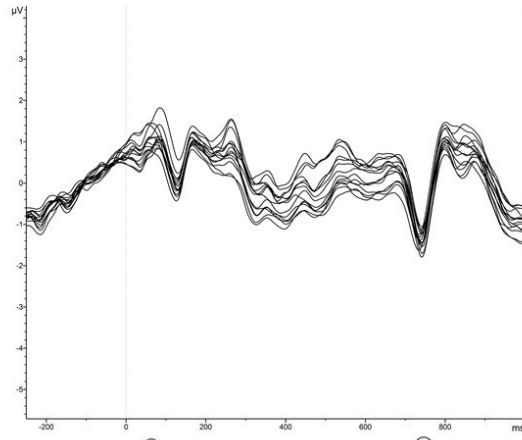


210 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

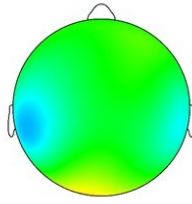


307 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

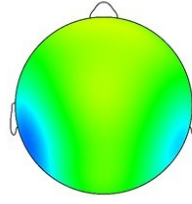
Fragile X syndrome
A3



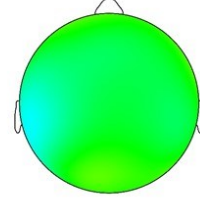
79 ms
-2 μV 0 μV 2 μV



133 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

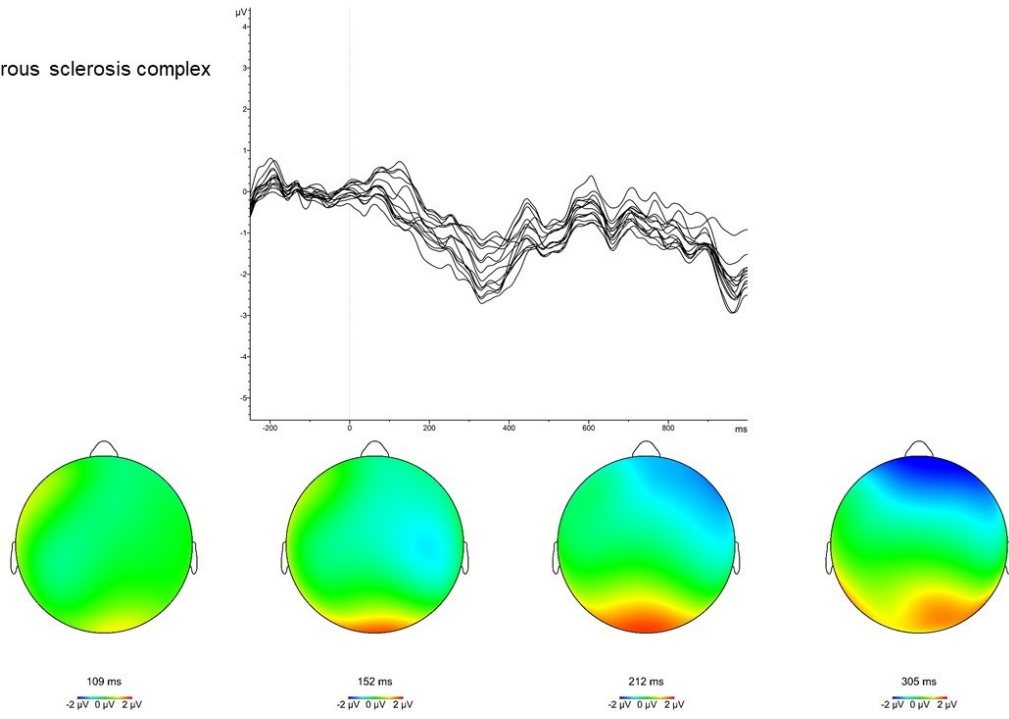


215 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

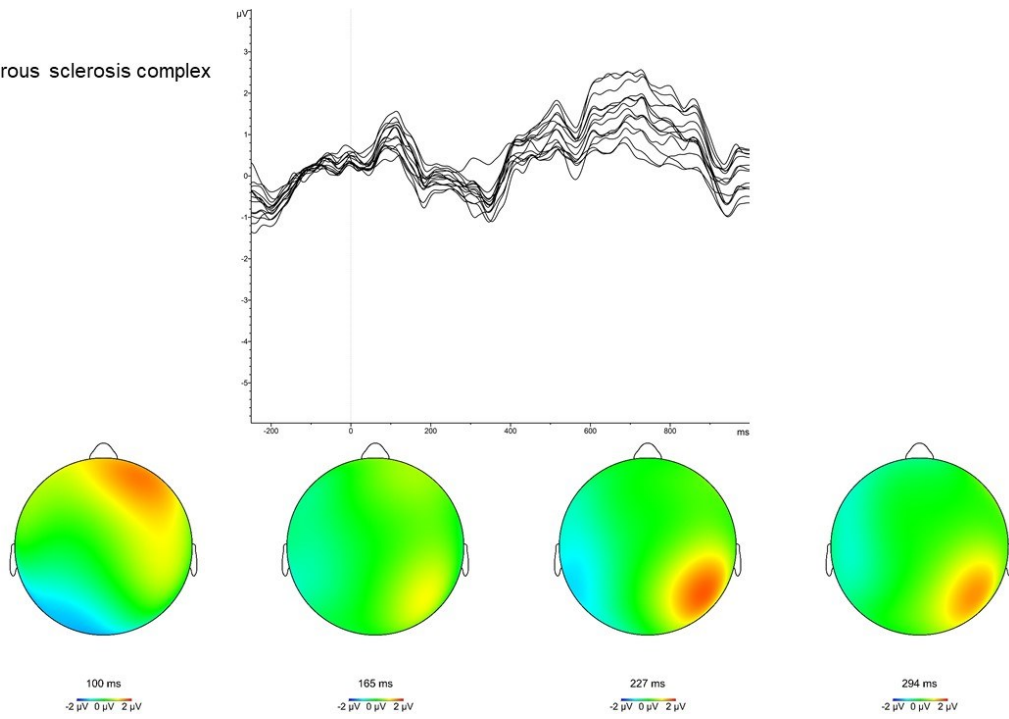


303 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

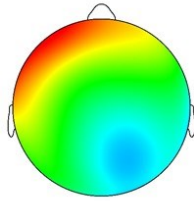
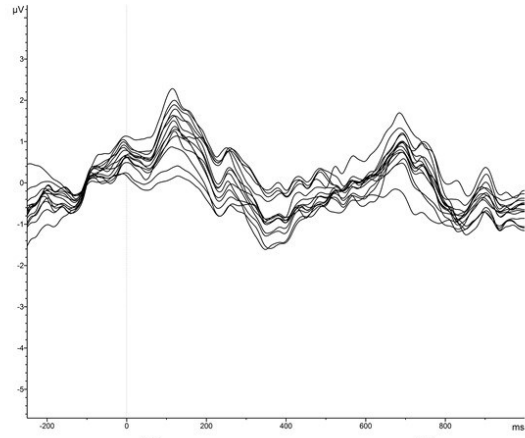
Tuberous sclerosis complex
A1



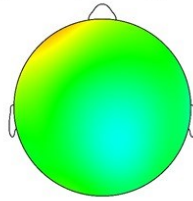
Tuberous sclerosis complex
A2



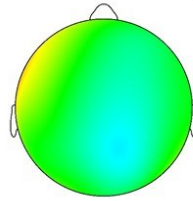
Tuberous sclerosis complex
A3



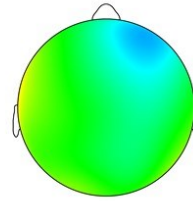
118 ms
-2 μV 0 μV 2 μV



189 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

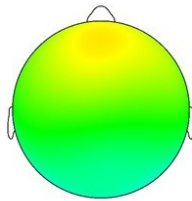
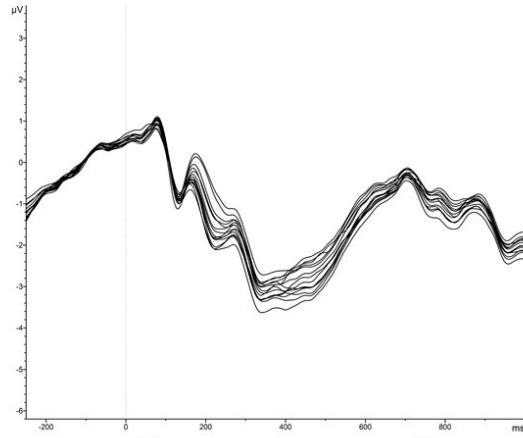


264 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

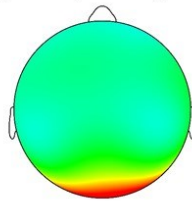


320 ms
-2 μV 0 μV 2 μV

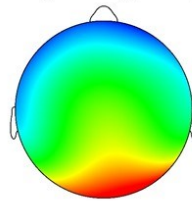
Neurotypical controls
A1



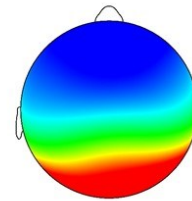
83 ms
-2 µV 0 µV 2 µV



146 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

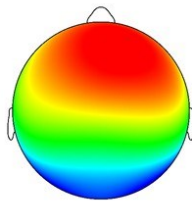
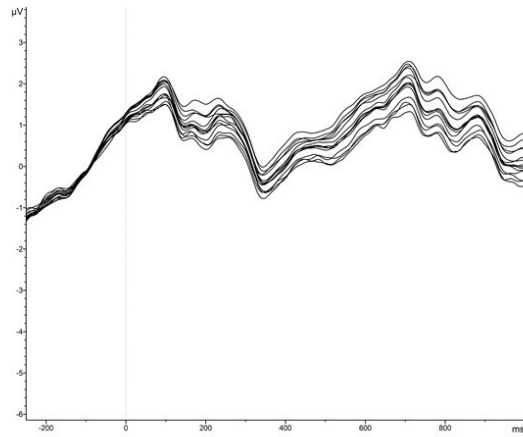


204 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

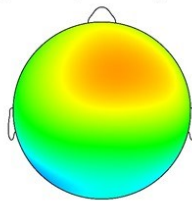


305 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

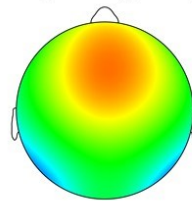
Neurotypical controls
A2



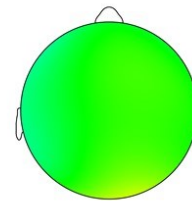
92 ms
-2 µV 0 µV 2 µV



150 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

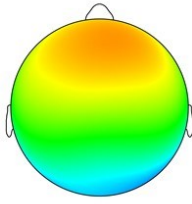
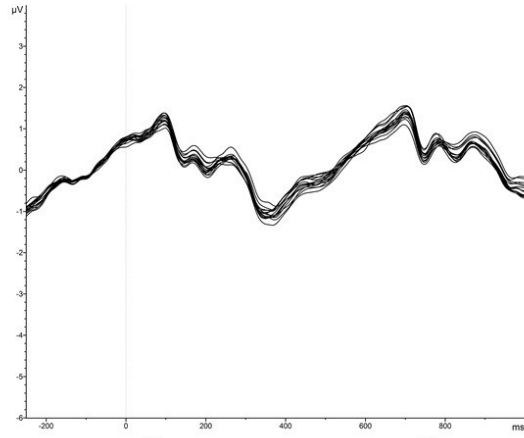


223 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

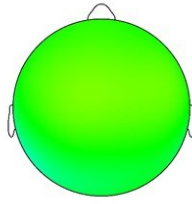


324 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

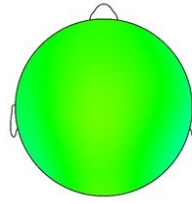
Neurotypical controls
A3



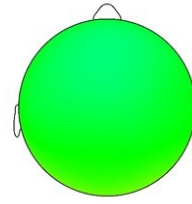
93 ms
-2 µV 0 µV 2 µV



150 ms
-2 µV 0 µV 2 µV



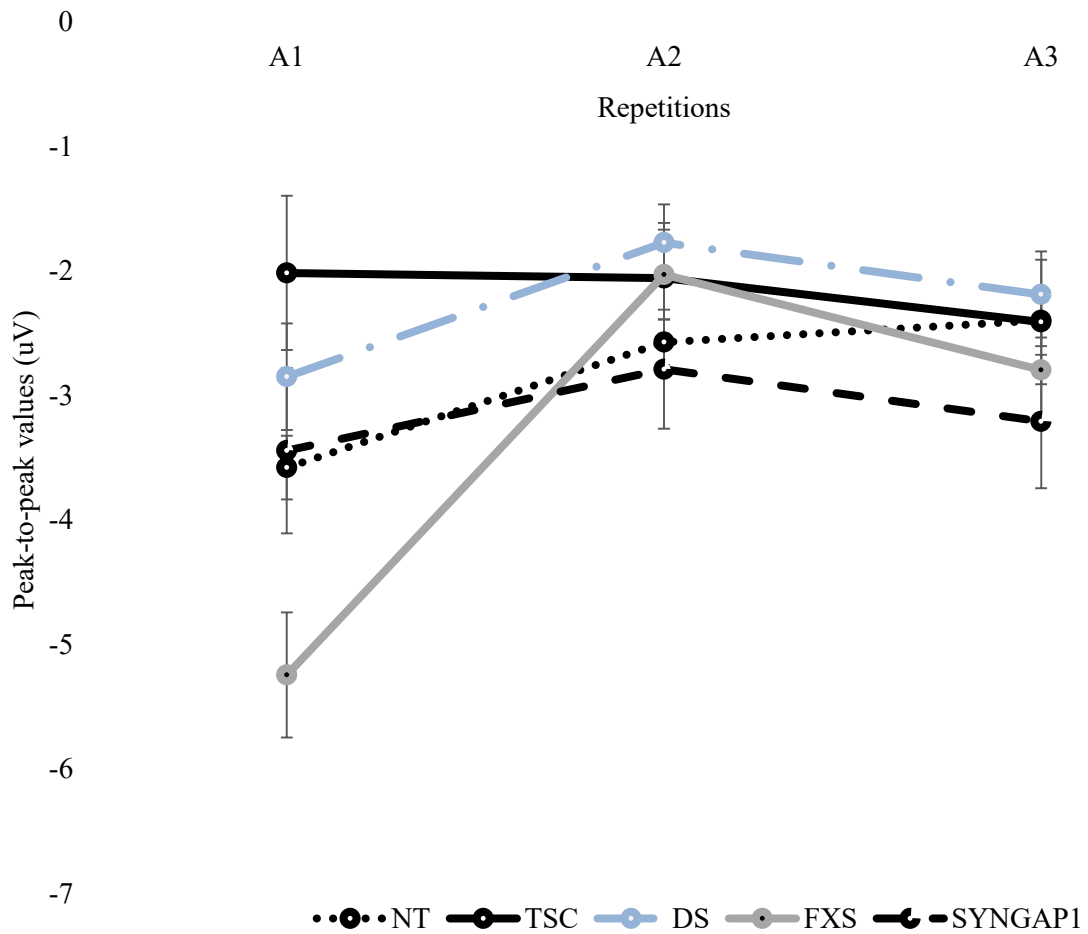
225 ms
-2 µV 0 µV 2 µV



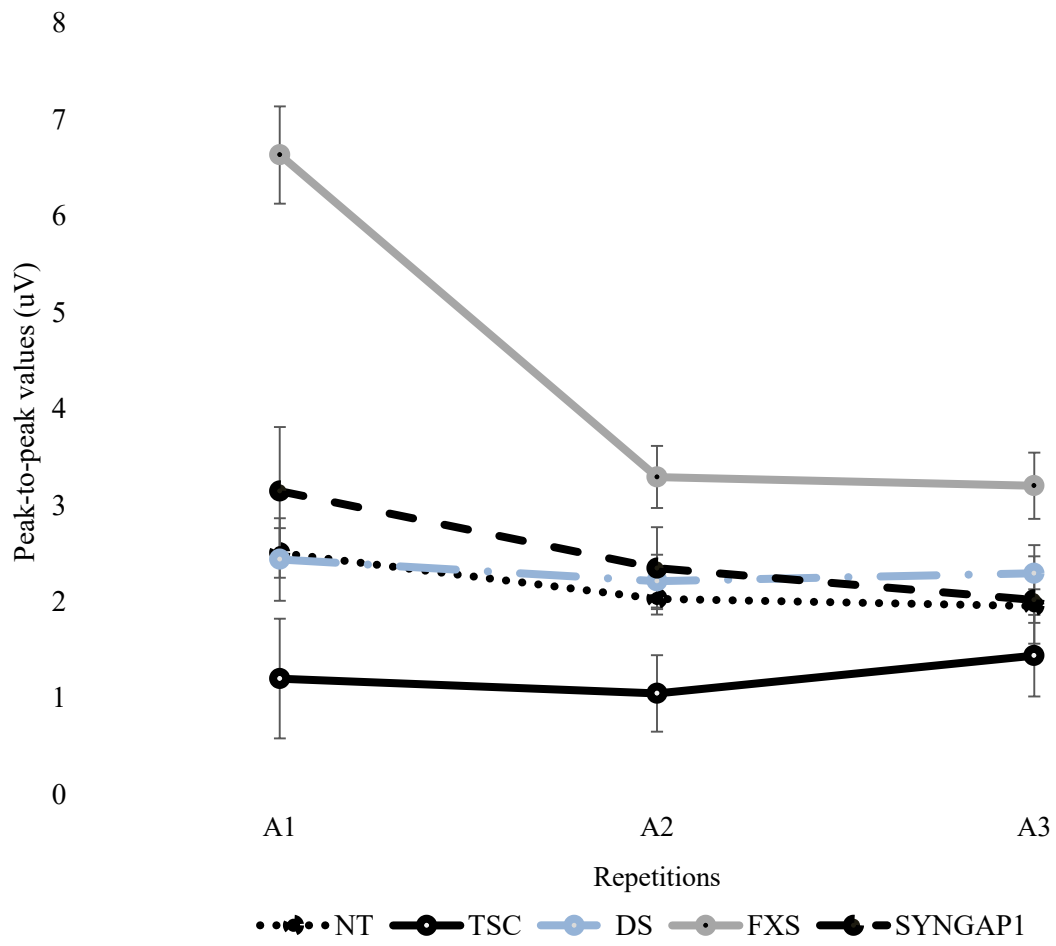
309 ms
-2 µV 0 µV 2 µV

Figure 3. Adjusted means of peak-to-peak values through /a/ repetitions by groups between P1-N1 (A), N1-P2 (B) and P2-N2 (C) components with standard errors. The groups correspond to NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberous sclerosis complex, DS = Down syndrome, FXS = Fragile X syndrome and SYNGAP1 = human subjects with mutations in *SYNGAP1* mutations.

A



B



c

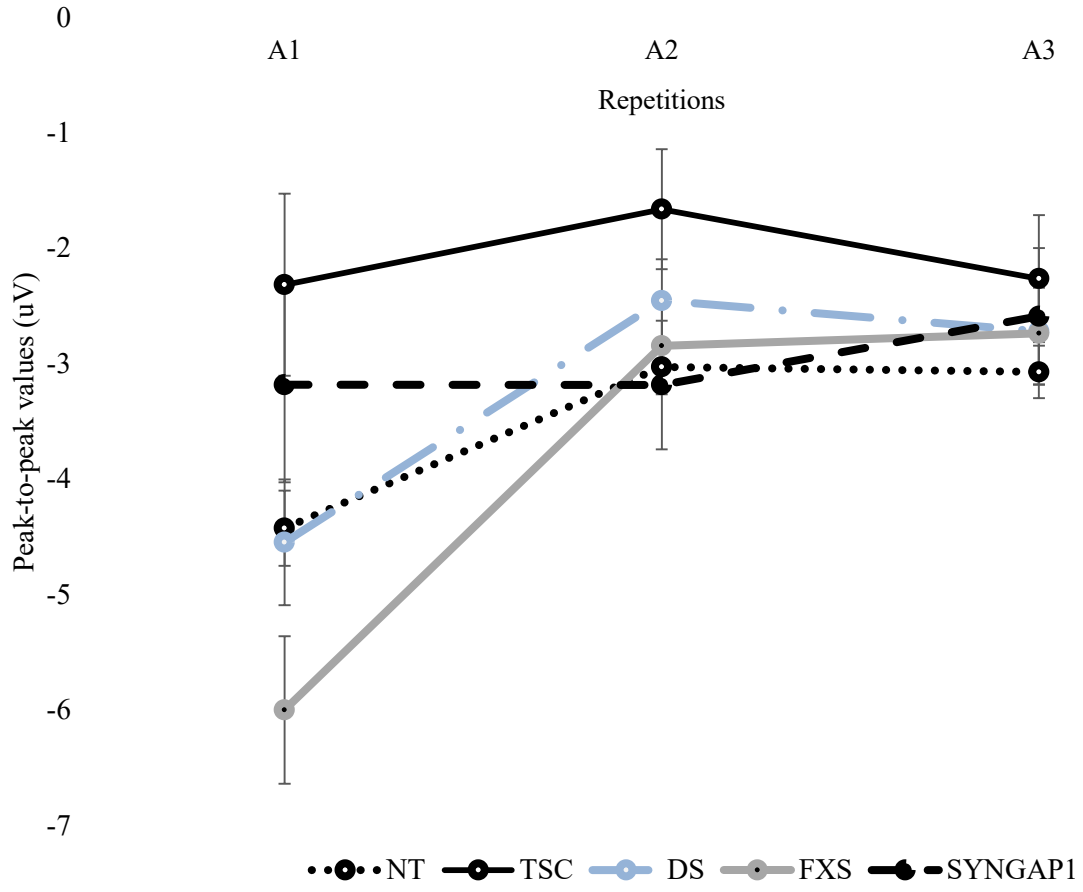
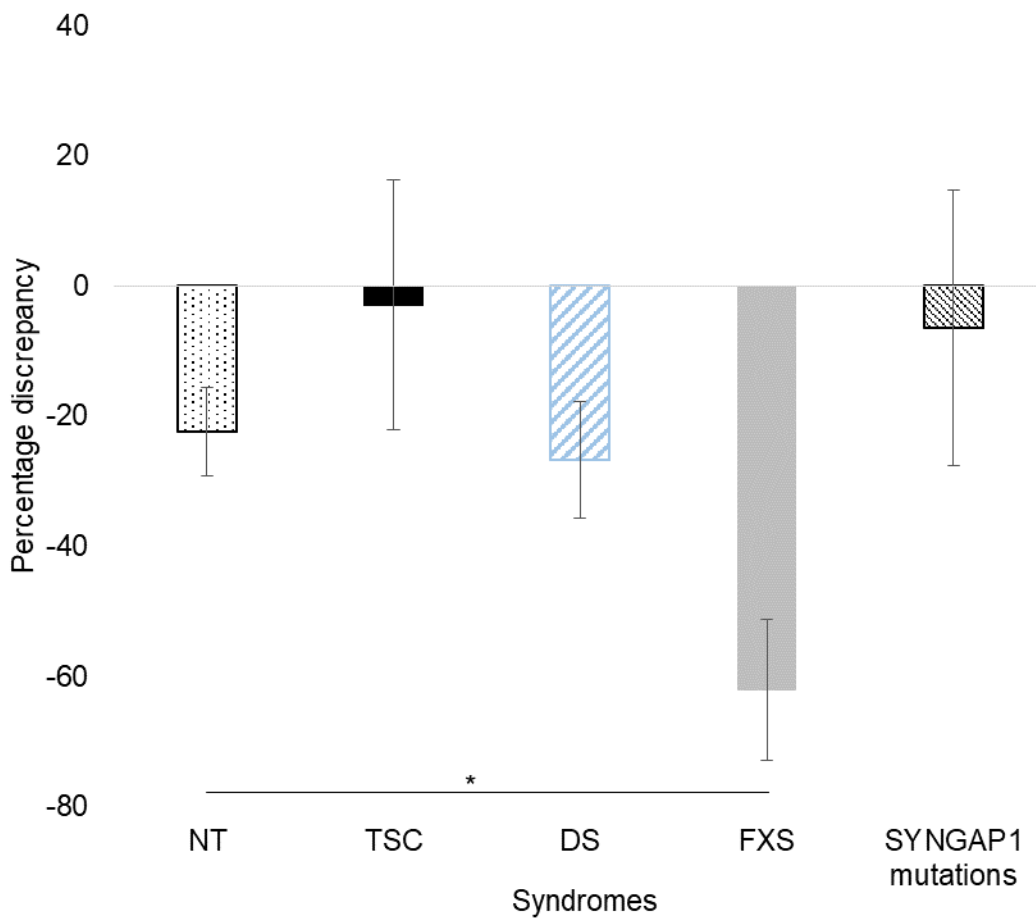


Figure 4. Adjusted means of percentage discrepancy in peak-to-peak values on P1-N1 components between A1 and A2 by groups. The groups correspond to NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberous sclerosis complex, DS = Down syndrome, FXS = Fragile X syndrome and SYNGAP1 = human subjects with mutations in *SYNGAP1* mutations.

* $p < .05$.



Supplementary material

Table 1. Overview of the different auditory ERP components (Čeponien et al., 2002; Cheng, Schafer, & Riddell, 2014; Foxe et al., 2011; Hartkopf et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Knowland et al., 2014; Kraus & Nicol, 2009; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Orekhova & Stroganova, 2014; Tremblay et al., 2014; Van der Molen et al., 2012; Winkler et al., 2013)

Name	Brief description	Process	Presumed variables of influence	Latency of peak (ms)	Peak location	Age of complete maturation	References
P1	First positive polarity of late latency	Pre-perceptual processing (extracting features and gating of auditory information)	Stimulus characteristics (intensity, background intensity, inter-stimuli interval, stimulus onset asynchrony, etc.), Attention	50-80	Fronto-central sites	Predominant in early childhood (1-4 years old), some study indicated P1 preterm emergence, while other did not detect P1 before 5 years old	(Čeponien et al., 2002; Hartkopf et al., 2019; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Orekhova & Stroganova, 2014; Winkler et al., 2013)
N1	First negative polarity and most prominent deflection at the vertex	Early sensory processing (sound detection)	Stimulus characteristics (onset, intensity, frequency, rate, etc.), Attention, Arousal, Visual speech cues, Word predictability	100	Fronto-central sites	5-6 years old	(Čeponien et al., 2002; Foxe et al., 2011; Hartkopf et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Orekhova & Stroganova, 2014; Winkler et al., 2013)
P2	Second positive polarity	Early sensory processing (sound detection, pre-attentive alerting mechanism, content encoding)	Stimulus characteristics (type, intensity, pitch, inter-stimulus interval, stimulus onset asynchrony, etc.), Attention, Visual speech cues, Syllable frequency	100-250	Vertex	More prominent in the first months of life, maturation at 5-10 years old	(Čeponien et al., 2002; Hartkopf et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Saura, 2012; Tremblay et al., 2014; Winkler et al., 2013)
N2	Second negative polarity	Cognitive processing (sound content encoding and categorization)	Mismatch, Stimulus probability of occurrence, Stimulus relevance to the task, Attention	250	Central sites	Predominant in children	(Čeponien et al., 2002; Hartkopf et al., 2019; Lippé et al., 2009b; Luck, 2005; Luck, 2014; Winkler et al., 2013)

2.4 Article #3: BEHAVIOURAL CHARACTERISTICS RELATED TO ADAPTIVE FUNCTIONING IN YOUNG PERSONS WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX, DOWN SYNDROME AND FRAGILE X SYNDROME.

CÔTÉ, Valérie^{1-3*}, KNOTH, Inga S.^{2,3}, LALANCETTE, Ève¹⁻³, LAVERGNE, Jade-Audrey¹, CÔTÉ, Lucie³, MAJOR, Philippe^{3,4}, and LIPPÉ, Sarah¹⁻³

1. Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
2. NED laboratory, Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
3. Research Center, UHC Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada
4. Departments of Pediatrics and Neurosciences, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

État de l'article au moment de la révision suite aux commentaires du jury.

Le troisième article dresse un portrait comportemental des divers syndromes génétiques en incluant tous les niveaux de fonctionnement intellectuel (c'est-à-dire en incluant tant les participants présentant une DI que ceux présentant un phénotype plus léger tel des troubles de l'apprentissage). L'objectif principal de cet article est de déterminer quelles sont les difficultés comportementales et cognitives associées au fonctionnement adaptatif. Le fonctionnement adaptatif est d'ailleurs reconnu comme la cible thérapeutique principale en DI et dans divers troubles neurodéveloppementaux. Ainsi, la capacité à mieux déterminer quels sont les aspects comportementaux reliés au fonctionnement adaptatif permettra de mieux diriger et adapter les interventions selon les différents syndromes impliquant une multitude de troubles ou difficultés fréquemment comorbides. L'article a été soumis au *Journal of Developmental and Physical Disabilities* le 26 septembre 2019 et a été accepté le 9 février 2020. L'article a été publié le 23 mai 2020.

Abstract

This study investigated which specific behavioural issues is best associated with adaptive functioning in three specific genetic syndromes. Behavioural issues were assessed in neurotypical (NT) (n=43), Tuberous sclerosis complex (TSC) (n=19), Down syndrome (DS) (n=24) and Fragile X syndrome (FXS) (n=23) participants ranging from 3 to 30 years of age. First, we compared the behaviours characteristics between these genetic conditions and also according to age within these clinical groups. Multiple regressions included five behavioural scales (CBCL/BSI) and IQ as factors associated with adaptive functioning (ABAS-II's composite scores). These regressions were carried out in order to observe which behavioural characteristics are associated with adaptive functioning in each syndrome. Results showed specific behavioural profiles between syndromes but no differences between ages within syndromes. Results also showed that IQ and inattention/hyperactivity accounted for a large amount of variance of adaptive functioning in TSC and FXS groups in almost all adaptive domains. A lower IQ and more issues in attention and hyperactivity were associated with a lower adaptive functioning. These results are consistent with existing literature on adaptive functioning through neurodevelopmental disorders (Chromik et al., 2019; Kanne et al., 2011; Liss et al., 2001; Sikora, Vora, Coury, & Rosenberg, 2012; Stein, Szumowski, Blondis, & Roizen, 1995). Results linking social issues and anxiety to adaptive functioning remained inconsistent.

Keywords: Adaptive functioning; Behavioural issues; Neurodevelopmental disorders; Behavioural profile; Co-existing diagnosis; Intellectual disability.

1. Introduction

Adaptive functioning corresponds to the ability to express, on a daily basis, “skills required to function and meet environmental demands” ([APA], 2013; Harrison & Oakland, 2003). Adaptive functioning is generally divided into three domains. A conceptual domain, referring to the acquisition of concepts, knowledge and academic skills such as writing, mathematics, etc.; a social domain related to interpersonal relations and leisure and a practical domain involving domestic abilities, personal care, health and safety ([APA], 2013; Harrison & Oakland, 2003). Measurement of this concept can be realized through different tools but has generally been done through completing *Vineland Adaptive Behaviour Scales (VABS)* or *Adaptive Behaviour Assessment System-Second edition (ABAS-II)* which present good psychometric properties in order to assess different adaptive behaviours (Price, Morris, & Costello, 2018). It is thought that adaptive functioning will be culturally dependant by definition as it represent a given adaptive behaviour in a specific context and that current tools present occidental bias (Price et al., 2018). In neurodevelopmental disorders, the relation between adaptive functioning and intellectual quotient (IQ) is not as straightforward as in the normally developed population (Liss et al., 2001; McDonald et al., 2015) and then may be influenced by other factors such as parental anxiety (Jones & Reilly, 2016). Parenting stress in family can also impact the children with special needs and their behavioural issues also affect the parental stress and concerns in a two-sided relationship (Golfenshtein, Srulovici, & Medoff-Cooper, 2016). It is known that co-occurrence of intellectual disability (ID) and other neurodevelopmental disorders may lead to an increased vulnerability to adaptive impairments (Chorpita, 2018). As adaptive functioning is a core component in ID diagnosis ([APA], 2013), we aim to gain a better understanding of the behavioural impacts on adaptive functioning in three specific genetic syndromes involving ID.

Tuberous sclerosis complex (TSC), Down syndrome (DS) and Fragile X syndrome (FXS) are genetic syndromes that can cause ID. Several co-existing issues are associated with each syndrome and specific behavioural profiles have been defined (de Vries et al., 2007; De Vries et al., 2015; Dykens, 2007; Grieco et al., 2015; Lozano et al., 2014; Muzykewicz et al., 2007). However, we do not know the relation between these behavioural profiles and adaptive functioning in these specific syndromes.

DS occurs from a variable chromosomal aneuploidy on chromosome 21 and is as prevalent in boys and girls. ID is one of the widely known cognitive phenotype of this mutation

(Lott, 2012). Besides the widely known cognitive phenotypes of ID in DS (Basten et al., 2018; Lott, 2012), the population also presents a higher incidence of psychopathologies and behavioural issues than the general population (del Hoyo Soriano, Thurman, & Abbeduto, 2018; Dykens, 2007; Ersoy et al., 2018; Grieco et al., 2015). Amongst the behavioural issues described, DS shows, compared to general population, high rates of anxiety and attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) (Dykens, 2007; Ersoy et al., 2018; Grieco et al., 2015), more externalizing problems at a younger age, while internalizing problems like withdrawal increase throughout adolescence (Dykens, 2007). ASD co-existing diagnosis in DS is relatively low (6-10%) (Dykens, 2007; Grieco et al., 2015). However, DS is typically associated with less behavioural challenges, such as anxiety, anger, depression and autistic behaviour compared to other causes of ID (Abbeduto et al., 2004; Dykens, 2007; Ersoy et al., 2018; Griffith et al., 2010).

As FXS occurs with a mutation on FMR1 gene located on sexual chromosome X, it is well-known to impact more strongly boys (Lozano et al., 2014). In FXS, IQ seems to be an important confounding variable in the differences present between sex. Indeed, boys typically show moderate to severe ID, while only 25 to 50% of fully mutated girls present light to moderate ID or learning disabilities (Abbeduto et al., 2007; Hagerman et al., 2009). FXS individuals are recognized to present challenging behavioural issues such as aggression and autistic-like traits (Garber et al., 2008; Wheeler et al., 2016). High rates of ASD (25-30%) are present among the overall FXS population, although are associated with ID severity (Demark et al., 2003) and consequently are more prevalent in boys (Abbeduto et al., 2007; Crawford et al., 2001; Hagerman et al., 2009). ADHD and anxiety are also prominent in the behavioural phenotype of FXS (Crawford et al., 2001; Hagerman et al., 2009; Lozano et al., 2014).

Identified genetic causes of TSC are mutations on TSC1 or TSC2 genes which affect various systems such as the central nervous system sometimes leading to an alteration of cognitive functioning and ID (Curatolo et al., 2008; DiMario et al., 2015; Inlow & Restifo, 2004; Leung & Robson, 2007). Recent results have shown that TSC would rather present an unimodal distribution of IQ when a better management of epilepsy was realized (Tye et al., 2018) and about half of the population present ID (Curatolo, Moavero, & de Vries, 2015; Tye et al., 2018; van Eeghen, Black, Pulsifer, Kwiatkowski, & Thiele, 2012a). In the TSC sub-population with normal IQ, 30% present symptoms of a developmental disorder (de Vries et al., 2007). Overall, 66% of the TSC population reach the clinical threshold for at least one psychiatric disorder, such as depression, anxiety, ADHD and aggressive/disruptive behaviour (de Vries et al., 2007;

Muzykewicz et al., 2007; Prather & de Vries 2004). In the cognitively impaired TSC sub-population, diagnostic overshadowing may limit reports of anxiety and explain the presence of an higher rates of aggressive/disruptive behaviour and ADHD reported (Muzykewicz et al., 2007; Pulsifer et al., 2007). TSC also presents high rates of autistic spectrum disorder (ASD) or autistic traits in both sub-populations (de Vries et al., 2007; Prather & de Vries 2004; Pulsifer et al., 2007).

Given these various behavioural profiles through these syndromes, it would be pertinent to first observe if these behavioural issues are present specifically through these syndromes and if they are present at all ages within syndromes. As it is thought that the presence of co-existing issues in neurodevelopmental disorders leads to an additive impact on adaptive behaviour (Chromik et al., 2019; Ditterline, Banner, Oakland, & Becton, 2008; Matson, Rivet, Fodstad, Dempsey, & Boisjoli, 2009). The second objective will be to observe how behavioural issues are associated with adaptation functioning in each of these genetic syndromes.

2. Methodology

2.1 Participants

One hundred and nine participants between 3 and 30 years of age which had grew up in families were recruited (see Online Resource for additional information about the age distribution through groups). Table 1 presents the demographic information for each syndrome. Neurotypical (NT) controls were recruited via social media and by posters distributed in social and educational institutions. Exclusion criteria for NT participants were psychological, neurodevelopmental or medical conditions affecting behaviour or brain functions. Clinical participants were included based on having one of the three studied syndrome diagnoses and were recruited through specialized clinics, parents' associations and social media. Exclusion criteria for our clinical groups were having undergone neurosurgery.

2.2 Procedure

The study was approved by ethical, scientific and administrative review boards of the University Health Center. All participants and parents received detailed explanations before written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The study conforms to recognized ethical standards as adopted through Declaration of Helsinki. Parents and NT participants of legal age completed a series of questionnaires.

2.2.1 Questionnaires

Six standardized questionnaires were completed by caregivers or NT adults (see Online Resource for additional information about these standardized questionnaires). 1) An in-house questionnaire was used to collect information about diagnoses and genetic conditions. Three ASD related symptoms questionnaires were used: 2) *Repetitive behavior scale-Revised* (RBS-R) measures autistic traits relative to restricted repetitive behaviour and Z scores (mean=0 and SD=2) were obtained based on ASD norms (Bodfish et al., 1999; Lam & Aman, 2007), scores in the norm range and higher indicate autistic traits. 3) *Aberrant behavior checklist-Community* (ABC-C) is a questionnaire especially designed for ID populations measuring different types of problematic behaviour, such as lethargy and inappropriate speech. We used the ABC-C norms based on ID and ASD samples in order to obtain Z scores for each subscale (Aman et al., 1985). Scores in the normal range or higher indicate problematic behaviour as expected in ID/ASD populations. 4) *Social responsiveness scale Autoscope Form Parent Record* (SRS) measures social reciprocity, particularly related to autistic symptomatology. Norms were based on a NT sample and Z scores were calculated (Bölte et al., 2008; Constantino & Gruber, 2005). Higher scores indicate more ASD symptoms.

CBCL and BSI questionnaires sub-scales were used as behavioural issues measures and were including in our statistical model as variables accounting for a given amount of variance of adaptive functioning. 5) *Children Behaviour Checklist* (CBCL) (Achenbach, 1999; Achenbach & Rescorla, 2000) or *Brief Symptom Inventory* (BSI for older participants) (Derogatis & Spencer, 1993) measure general behavioural and emotional issues. The CBCL provides an overview on psychopathology through DSM-oriented subscales and is recognized as a good tool for comparing ID, ASD and NT populations (Achenbach & Rescorla, 2001; Dekker et al., 2002; Miranda et al., 2010). For participants older than 17 years, the BSI was used. The BSI assesses psychological problems (Derogatis & Spencer, 1993) and is appropriate for ID adult populations (Kellett, Beail, Newman, & Frankish, 2003). In order to compare behavioural scores of CBCL and BSI, five scales were created: *Anxiety* (CBCL: Anxiety problems and BSI: Anxiety), *Depression* (CBCL: Depressive problems and BSI: Depression), *Social issues* (CBCL: Social problems and BSI: Interpersonal Sensitivity), *Attention & hyperactivity* (only CBCL) and *Opposition* (only CBCL). Standardized scores were obtained from chronological age CBCL/BSI normative NT samples. Higher scores indicate more psychopathology symptoms. 6) *Adaptive Behaviour Assessment System-Second edition* (ABAS-II) was used to assess adaptive functioning (Harrison & Oakland,

2003). Composites scores of ABAS-II were used as adaptive functioning measures. ABAS-II is frequently used in clinic and research especially for ID, ASD and developmental disabilities ([APA], 2013; Harrison & Oakland, 2003; Harrison & Oakland, 2008; Price et al., 2018). Three composites were calculated to obtain the adaptive domains: *Conceptual*, *Social* and *Practical*. A *general adaptive composite* (GAC) was also calculated. Standardized scores (mean=100 and SD=15) were obtained from a chronological age normative sample. Higher scores indicate better adaptive functioning.

2.2.2 Neuropsychological assessment

Due to the level of cognitive impairment in our studied populations, IQ was evaluated non-verbally using the four core subtests of the Leiter-R battery (Roid & Miller, 1997). Receptive vocabulary was assessed, for sample description purpose, using Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) Form A for Francophones and PPVT-Revised Form L for Anglophones (Dunn & Dunn, 1981; Dunn et al., 1993). For children with difficulties administration was adapted (frequent breaks, songs, games, etc.) (Thompson et al., 2018).

2.2.3 Statistical Analysis

Statistics were carried out using IBM SPSS, Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). First, group differences and age differences within groups on cognitive, behavioural and adaptive functioning were investigated. As homogeneity of variance and normality postulates were not met, non-parametric Kruskal-Wallis tests were used to compare groups and compare groups of age within groups.

Our main study goal was to detect which behavioural and cognitive scales were associated with adaptive functioning in each syndromes. Sample size was unfortunately limited in each group and may limit the observation of even great effects (Cohen, 1992), but as an exploratory study it would be interesting to see if some behavioural issues will stand out. Moreover, residuals of our dependant variables (adaptive composites) were normally distributed according to Shapiro-Wilk test in each group (Williams, Grajales, & Kurkiewicz, 2013). Multicollinearity between our independent variables were identified using correlations. Then multiple regressions were carried out individually within each group for each adaptive functioning composite using the stepwise method between the five behavioural scales (CBCL and BSI), IQ and the four composites of adaptive functioning. These regression analyses revealed which behavioural and cognitive

scales best accounted for adaptive functioning variance in each group. Significance level was set to 5% ($p=.05$) and correction for multiple comparisons was applied to regression analyses within syndromes.

3. Results

3.1 Sample characteristics and group differences on cognitive and behavioural scales

Table 2 presents group differences on questionnaires and cognitive scales. Groups did not differ on age ($\chi^2(3) = 1.748, p=.626, \eta^2=.012$) and *Depression scale* ($\chi^2(3) = 5.440, p=.142, \eta^2=.025$).

All clinical groups showed lower IQ ($\chi^2(3) = 68.912, p<.001, \eta^2=.653$) and receptive vocabulary scores ($\chi^2(3) = 69.092, p<.001, \eta^2=.654$) compared to NT ($p<.005$). However, TSC showed higher IQ ($p=.025$) and receptive vocabulary ($p=.035$) compared to DS.

In all composites, clinical groups expressed significantly less adaptive behaviour compared to NT (GAC: $\chi^2(3) = 45,231, p<.001, \eta^2=.431, p<.005$; Conceptual composite: $\chi^2(3) = 50,114, p<.001, \eta^2=.466, p<.005$; Practical composite: $\chi^2(3) = 50,851, p<.001, \eta^2=.479, p<.005$; and Social composite: $\chi^2(3) = 50,874, p<.001, \eta^2=.469, p<.001$).

Regarding autistic trait questionnaires, all clinical groups differed significantly from NT on global SRS ($\chi^2(3) = 50.821, p<.001, \eta^2=.464, p<.001$) and on the *Lethargy subscale* of the ABC-C ($\chi^2(3) = 21.928, p<.001, \eta^2=.186, p<.05$). In the ABC-C, FXS showed significantly more *Irritability* ($\chi^2(3) = 9.745, p=.021, \eta^2=.066, p=.018$), *Stereotypic behaviour* ($\chi^2(3) = 10.679, p=.014, \eta^2=.075, p=.014$) and *Inappropriate speech* ($\chi^2(3) = 22.897, p<.001, \eta^2=.195, p<.001$) compared to NT. FXS and TSC both expressed more *Hyperactivity* ($\chi^2(3) = 19.995, p<.001, \eta^2=.167, p<.05$), while FXS and DS presented more issues on the RBS ($\chi^2(3) = 27.985, p<.001, \eta^2=.247, p<.005$) compared to NT.

NT participants presented significantly less social difficulties in the *Social issues scale* compared to clinical groups ($\chi^2(3) = 17,641, p=.001, \eta^2=.156, p<.05$). FXS and TSC showed more symptoms on the *Attention & hyperactivity scale* ($\chi^2(3) = 24.306, p<.001, \eta^2=.313, p<.005$) and FXS had higher *Anxiety* scores ($\chi^2(3) = 13.752, p=.003, \eta^2=.111, p=.003$) compared to NT, respectively. On the *Opposition scale*, TSC expressed significant higher scores and FXS

presented a trend for increased scores compared to NT ($\chi^2(3) = 15.609, p=.001, \eta^2=.185$ TSC; $p=.005$, FXS; $p=.054$).

Figure 1 shows percentages of participants reaching clinical thresholds indicating objective issues on the behavioural scales (CBCL and BSI) and on the adaptive functioning scale (ABAS-II) in each group.

Analyses within each group divided through four groups of age showed that NT group present itself, in all groups, the most predominant disparity through ages especially in adaptive composites. In NT, the GAC as significantly lower in primary school age compared to young adults ($\chi^2(3) = 11.577, p=.009, \eta^2=.246, p=.012$). Young adults again expressed higher level of Conceptual adaptive functioning compared to Preschoolers and Primary school age ($\chi^2(3) = 21.463, p<.001, \eta^2=.487$, Preschoolers; $p=.005$, Primary school age; $p<.001$). Adolescents presented significantly less issues compared to Preschoolers and young adults on RBS scale in NT ($\chi^2(3) = 11.379, p=.010, \eta^2=.234$, Preschoolers; $p=.029$, Young adults; $p=.022$). Adolescents express again significantly less *Stereotypic behaviour* compared to Preschoolers and Primary school age in NT group ($\chi^2(3) = 13.206, p=.004, \eta^2=.28$, Preschoolers; $p=.014$, Primary school age; $p=.027$).

Figure 2 represents average IQ scores and Figure 3 represented behavioural characteristics for each age sub-groups within syndromes. Through IQ and behavioural characteristics, only one difference was present where IQ was different through young adults and Preschoolers ($\chi^2(3) = 13.909, p=.003, \eta^2=.627$) where Preschoolers expressed significantly higher IQ in DS group ($p=.002$). No significant differences were present between age groups within TSC and FXS groups and neither in NT group for these variables.

3.2 Behavioural issues associated to adaptive functioning: Multiple regression analysis

In DS, *Anxiety* and *Social issues* scales were strongly correlated ($r=.877$); the *Social issues* scale was thus eliminated from multiple regression in DS as anxiety is a more prominent symptom in DS whereas the social sphere is generally considered as a strength (Dykens, 2007; Grieco et al., 2015).

Results for multiple regressions within groups are presented in Table 3. These analyses indicated that IQ and the *Attention & Hyperactivity scale* were significant variables associated with

almost every adaptive functioning composite in TSC and FXS. In TSC, the *Social issues scale* was associated with *Conceptual* and *Practical composites* and the *Anxiety scale* was related to the *GAC*. A trend was present in DS, suggesting that *Anxiety scale* was linked to *GAC* ($p=.039$, $sr^2=.393$). In FXS participants a trend was present where *Opposition* was related to the *Practical composite* ($p=.037$, $sr^2=.126$). Interestingly, results did not indicate any significant behavioural nor cognitive correlate with the *Social composite*.

4. Discussion

This study aimed to differentiate the behavioural profiles of three distinct genetic syndromes and to examine how behavioural issues are associated with adaptive functioning in these populations. Our study replicated behavioural profiles reported in literature for the three clinical groups and did not express age differences within syndromes. Further, our multiple regression results showed that IQ and attention and hyperactivity were associated with adaptive functioning in TSC and FXS groups. Moreover, several behavioural issues were found to be related to adaptive functioning through specific syndromes.

4.1 Syndromic clinical profiles

Clinical groups differed from the NT group on all adaptive functioning composites and cognitive scales, attributable to the presence of ID, which is conceptualized by altered intellectual and adaptive functioning ([APA], 2013). Moreover, the TSC group showed higher cognitive performances when compared to the DS group, which was to be expected as DS induces a more homogeneous and ID like cognitive profile than TSC (Curatolo et al., 2008; Lott, 2012; van Eeghen et al., 2012b).

DS participants were found to express more repetitive behaviour. Although individuals with DS can present co-existing ASD traits (Lott, 2012), repetitive behaviour in participants with DS may be more attributable to ID as results of compromised intellectual functioning rather than to autistic symptomatology (Bodfish et al., 2000).

TSC participants presented more inattention and hyperactivity issues, as well as increased opposition as shown in literature (Chromik et al., 2019; Lozano et al., 2014; Muzykewicz et al., 2007; Prather & de Vries 2004; Pulsifer et al., 2007; Wheeler et al., 2016).

Our results show that the FXS group was the most affected by various type of behavioural difficulties. FXS participants showed anxiety, irritation and autistic traits such as increased repetitive behaviour (del Hoyo Soriano et al., 2018; Lozano et al., 2014). They also presented more inattention and hyperactivity issues and a tendency for increased oppositional behaviour as shown in previous literature (Lozano et al., 2014; Wheeler et al., 2016).

Our results within groups did not express significant behavioural difference with age in our clinical groups. Only IQ was higher in Preschools in DS and this difference can be attributable to a widening gap between DS and normally developed children where preschool DS children are less outlying at this age and then express higher standardized score early in their development. This phenomena has already been studied in other ID populations such as FXS where slower learning through development explain the appearance of a decline in standardized IQ due to the increased gap with normally developed population (Hall, Burns, Lightbody, & Reiss, 2008). The presence of disparity between groups of age in our NT group, even if all means were in the average range, generally reflect better scores in older groups in adaptive functioning and less autistic traits in adolescents. This may be explain by a certain recruitment bias. Overall, it can be thought that the behavioural characteristics found in our clinical groups, when standardized for chronological age, are present through our different groups of age assessed.

4.2 Behavioural issues associated with adaptive functioning in syndromic ID

As different syndromic clinical profiles were observed, we could take a look on which of these behavioural issues or characteristics were associated with adaptation functioning.

Non-verbal IQ was a variable accounting for an important part of variance of adaptive functioning in TSC and FXS. This is coherent with findings in low-functioning ASD populations where IQ explains half of the variance in adaptive functioning (Kanne et al., 2011; Liss et al., 2001). Limited reasoning capacities are likely to affect practical competencies (autonomy, domestic abilities, etc.) and could compromise prerequisites for acquiring academics competences (Liss et al., 2001). However, there is still a great amount of variance in adaptive functioning not attributable to IQ, suggesting the implication of other factors.

Specifically, lower attention issues and hyperactivity were associated with higher *GAC* and *Practical composites* in the TSC and FXS groups and higher *Conceptual composite* in the TSC group. This is concordant with literature showing that increased ADHD symptoms is related

with lower social adaptive functioning in FXS (Chromik et al., 2019), and lower adaptive functioning in ASD (Sikora et al., 2012). Impaired adaptive functioning has also been reported in ADHD populations without ID and may be due to inconsistent attention and a lack of self-control (Stein et al., 1995). In the DS group, the *Attention & hyperactivity scale* was not related with adaptive functioning, and this might be explained as it is known that DS usually present less behavioural issues compared to other ID/ASD related syndromes (Abbeduto et al., 2004; del Hoyo Soriano et al., 2018; Dykens, 2007; Griffith et al., 2010).

Social issues was a correlate for adaptive functioning in the TSC group. Surprisingly, the relation between the *Social issues scale* and both *Practical* and *Conceptual composites* were positive in our sample, meaning that more social difficulties seemed to be related with a better adaptive functioning. Even though TSC sub-populations without ID are known to present less autistic features than TSC with ID (de Vries et al., 2007; Prather & de Vries 2004), high rates of social difficulties are still reported (Pulsifer et al., 2007). Our surprising result may be explained by ID overshadowing where parents might report less social difficulties when their child present ID. In literature, a negative relation between autistic symptomatology, including social and interpersonal difficulties, and social adaptive skills have been already reported by parents of children with ASD (Kanne et al., 2011), high-functioning ASD (Liss et al., 2001) and ID (De Bildt, Sytema, Kraijer, Sparrow, & Minderaa, 2005). Autistic traits and socialization issues in FXS are also reported to have an additive impact on various spheres of development, such as adaptive behaviour, social development and social functioning (Bailey, Hatton, Skinner, & Mesibov, 2001; Chromik et al., 2019). However, this relationship between autistic symptomatology/ interpersonal difficulties and adaptive functioning has not been found in people with ASD when evaluated by clinicians (Kanne et al., 2011), nor in ASD with lower IQ (Liss et al., 2001). Thus, there are some inconsistencies in the literature with regards to the impact of autistic symptomatology and, by extension, social issues on adaptive functioning (Kanne et al., 2011; Liss et al., 2001). Hence, the relation between social issues and adaptive functioning is not clear, suggesting various confounding variables, including variations within ID and ASD symptomatology.

Anxiety scale was significantly associated with *GAC* in the TSC group and a tendency was found in the DS group. However, the relation presented itself in opposing directions according to clinical group. While in the DS group higher anxiety tended to be linked to a lower *GAC*, the opposite was found in the TSC group. It is important to note that none of the TSC participants reached the clinical threshold for the *Anxiety* scale, placing anxiety scores in this group within

normal range. The relation between anxiety and adaptive functioning in TSC has to be studied further, ideally with larger range of variation in anxiety levels including clinical range. However, in general, it appears that increased anxiety tends to be related with a lower adaptive functioning, as seen in the DS group and in other genetic neurodevelopmental disorders (Angkustsiri et al., 2012). High levels of anxiety might be linked to the alteration of adaptive functioning notably by perceiving learning opportunities as a threat or by reducing involvement with one's environment (Angkustsiri et al., 2012). Surprisingly, anxiety was not found to be associated with adaptive functioning in FXS group, despite them being the only group presenting significantly more anxiety compared to NT in our sample.

In the FXS group, an unexpected tendency was found. Indeed, higher scores on the *Opposition scale* were associated with an increased level of *Practical composite*. However, it is important to concede that this surprising result may be more attributable to the fact that FXS did not express significant higher opposition level compared to NT and that less than 9% of FXS sample reach clinical threshold for this scale. Moreover, aggressive behaviour in individuals with FXS has been already shown to have a negative impact on the social sphere and the acquisition of knowledge and abilities (Wheeler et al., 2016). With a larger sample size, this correlate may reach a different significance, enabling the detection of smaller effects that might only be present in some syndromes like FXS and TSC, both known to express aggressive and disruptive behaviour (Prather & de Vries 2004; Wheeler et al., 2016).

The *Depression scale* was not found to be associated with adaptive functioning. Moreover, no group differences were found for the *Depression scale*. Homogeneous scores and lack of variability in our sample might explain the absence of results for this scale.

5. Study design and limits

A small sample size is associated with less detection of smaller pertinent variables in a regression model (Cohen, 1992), which may explain why few significant correlates were observed for some composites and groups. With a larger sample size, it would also be interesting to compare different subgroups within a same syndrome in order to get more information of the impact of age, sex, specific genetic variant, etc. Additionally, other cognitive domains, such as memory, expressive language or attention can also be taken into account in order to understand how cognitive strengths and weaknesses might affect adaptive functioning in different syndromes.

Moreover, almost all measures were based on parent reports, leading to a possible perception bias (Kanne et al., 2011). Future research should add various informants in order to counteract this bias. It will also be pertinent to add some variables identifying parenting perceptions of the disorder, parenting styles and description of the environment that can affect the presentation of the behavioural difficulties (Golfenshtein et al., 2016) and that could be associated with adaptive functioning as it was found in other populations (Jones & Reilly, 2016). This study was realized in a western society, cultural bias can then limit the generalization of our conclusions, especially at it is known that adaptive functioning measurement tools are cultural biased and mostly western centered (Price et al., 2018). Additional measures would permit a more complete model to find out which factors are associated with adaptive functioning.

6. Conclusion and perspective

To our knowledge, this is the first study comparing and investigating the impact of behavioural co-existing issues on adaptive functioning in different genetic syndromes implying ID. Our results showed specific and homogenous behavioural profiles through syndromes. IQ was identified as a prominent correlate of various domains of adaptive functioning in TSC and FXS. Inattention and hyperactivity were also associated with *GAC*, *Practical*, and *Conceptual composites* of adaptive functioning in these same two syndromes. In contrast, results linking social issues, anxiety and opposition to adaptive functioning in these genetic conditions are somewhat inconsistent possibly due to diagnosis overshadowing. Future studies with larger sample sizes and more within-group variability would permit to analyse sub-populations of these genetic conditions and thus limiting the impact of possible ID overshadowing. Importantly, our study showed that behavioural issues are associated differently with adaptive functioning through genetic syndromes. Precise relationships between all of these behavioural issues and adaptive functioning needs to be elucidated. Ultimately, behavioural issues in people with genetic syndromes implying ID may be used as a starting point for interventions targeting adaptive behaviour in neurodevelopmental disorders.

Compliance with Ethical Standards

Disclosure of potential conflicts of interest

Funding: This project is funded by a grant awarded by « The Scottish Rite Charitable Foundation of Canada » and a grant by the « Fragile X Research Foundation of Canada ». Scholarships from the Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies (FRQ-NT) were obtained for a grad student. Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval

All procedures involving human participants performed in this study were in accordance with the ethical standards of the University Health Center research committee (reference number FWA00021692) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- American Psychiatric Association [APA], A. P. A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Abbeduto, L., Brady, N., & Kover Sara, T. (2007). Language development and fragile X syndrome: Profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(1), 36-46, doi:10.1002/mrdd.20142.
- Abbeduto, L., Seltzer, M. M., Shattuck, P., Krauss, M. W., Orsmond, G., & Murphy, M. M. (2004). Psychological Well-Being and Coping in Mothers of Youths With Autism, Down Syndrome, or Fragile X Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 109(3), 237-254, doi:10.1352/0895-8017(2004)109<237:pwacim>2.0.co;2.
- Achenbach, T. M. (1999). The Child Behavior Checklist and related instruments. In *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment, 2nd ed.* (pp. 429-466). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. (2001). ASEBA school-age forms & profiles. Aseba Burlington, VT.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). *Manual for the ASEBA preschool forms and profiles* (Vol. 30): Burlington, VT: University of Vermont, Research center for children, youth, & families.
- Aman, M. G., Singh, N. N., Stewart, A. W., & Field, C. J. (1985). The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*, 89(5), 485-491.
- Angkustsiri, K., Leckliter, I., Tartaglia, N., Beaton, E. A., Enriquez, J., & Simon, T. J. (2012). An examination of the relationship of anxiety and intelligence to adaptive functioning in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 33(9), 713-720, doi:10.1097/DBP.0b013e318272dd24.
- Bailey, D. B., Hatton, D. D., Skinner, M., & Mesibov, G. (2001). Autistic Behavior, FMR1 Protein, and Developmental Trajectories in Young Males with Fragile X Syndrome. [journal

article]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(2), 165-174, doi:10.1023/a:1010747131386.

Basten, I., Boada, R., Taylor, H., Koenig, K., Barrionuevo, V., Brandão, A., et al. (2018). On the Design of Broad-Based Neuropsychological Test Batteries to Assess the Cognitive Abilities of Individuals with Down Syndrome in the Context of Clinical Trials. *Brain sciences*, 8(12), 205.

Bodfish, J., Symons, F., & Lewis, M. (1999). The repetitive behavior scale. *Western Carolina Center Research Reports*.

Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. (2000). Varieties of Repetitive Behavior in Autism: Comparisons to Mental Retardation. [journal article]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 237-243, doi:10.1023/a:1005596502855.

Bölte, S., Poustka, F., & Constantino, J. N. (2008). Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Research*, 1(6), 354-363, doi:10.1002/aur.49.

Chorpita, B. F. (2018). *Child & Adolescent Psychotherapy: Components of Evidence-Based Treatments for Youth and their Parents*: Cambridge University Press.

Chromik, L. C., Quintin, E.-M., Lepage, J.-F., Hustyi, K. M., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2019). The Influence of Hyperactivity, Impulsivity, and Attention Problems on Social Functioning in Adolescents and Young Adults With Fragile X Syndrome. *Journal of Attention Disorders*, 23(2), 181-188, doi:10.1177/1087054715571739.

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159, doi:10.1037/0033-2909.112.1.155.

Constantino, J., & Gruber, C. (2005). Social responsive scale (SRS) manual. *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.

Crawford, D. C., Acuna, J. M., & Sherman, S. L. (2001). FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med*, 3(5), 359-371.

- Curatolo, P., Bombardieri, R., & Jozwiak, S. (2008). Tuberous sclerosis. *The Lancet*, 372(9639), 657-668, doi:10.1016/s0140-6736(08)61279-9.
- Curatolo, P., Moavero, R., & de Vries, P. J. (2015). Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*, 14(7), 733-745.
- De Bildt, A., Sytema, S., Kraijer, D., Sparrow, S., & Minderaa, R. (2005). Adaptive functioning and behaviour problems in relation to level of education in children and adolescents with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(9), 672-681, doi:10.1111/j.1365-2788.2005.00711.x.
- de Vries, P. J., Hunt, A., & Bolton, P. F. (2007). The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC). *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16(1), 16-24.
- De Vries, P. J., Whittemore, V. H., Leclezio, L., Byars, A. W., Dunn, D., Ess, K. C., et al. (2015). Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric neurology*, 52(1), 25-35.
- Dekker, M. C., Koot, H. M., Ende, J. v. d., & Verhulst, F. C. (2002). Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(8), 1087-1098, doi:doi:10.1111/1469-7610.00235.
- del Hoyo Soriano, L., Thurman, A. J., & Abbeduto, L. (2018). Specificity: a phenotypic comparison of communication-relevant domains between youth with Down syndrome and fragile X syndrome. *Frontiers in genetics*, 9.
- Demark, J. L., Feldman, M. A., & Holden, J. J. A. (2003). Behavioral Relationship Between Autism and Fragile X Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 108(5), 314-326, doi:10.1352/0895-8017(2003)108<314:brbaaf>2.0.co;2.
- Derogatis, L. R., & Spencer, P. (1993). *Brief symptom inventory: BSI*: Pearson Upper Saddle River, NJ.
- DiMario, F. J., Jr., Sahin, M., & Ebrahimi-Fakhari, D. (2015). Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am*, 62(3), 633-648, doi:10.1016/j.pcl.2015.03.005.

- Ditterline, J., Banner, D., Oakland, T., & Becton, D. (2008). Adaptive Behavior Profiles of Students with Disabilities. *Journal of Applied School Psychology, 24*(2), 191-208, doi:10.1080/15377900802089973.
- Dunn, L. M., & Dunn, L. M. (1981). *Peabody picture vocabulary test-revised*: American guidance service, Incorporated.
- Dunn, L. M., Dunn, L. M., & Thériault-Whalen, C. M. (1993). Échelle de vocabulaire en images Peabody: série de planches Adaptation française du Peabody Picture Vocabulary test-revised.
- Dykens, E. M. (2007). Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 13*(3), 272-278, doi:doi:10.1002/mrdd.20159.
- Ersoy, S. A., Güler, H. A., & Çetin, F. H. (2018). Psychopathology in Down Syndrome. In *Advances in Research on Down Syndrome*: InTech.
- Garber, K. B., Visootsak, J., & Warren, S. T. (2008). Fragile X syndrome. [Practical Genetics]. *European Journal of Human Genetics, 16*, 666, doi:10.1038/ejhg.2008.61.
- Golfenshtein, N., Srulovici, E., & Medoff-Cooper, B. (2016). Investigating Parenting Stress Across Pediatric Health Conditions - A Systematic Review. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing, 39*(1), 41-79, doi:10.3109/01460862.2015.1078423.
- Grieco, J., Pulsifer, M., Seligsohn, K., Skotko, B., & Schwartz, A. (2015). Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 169*(2), 135-149, doi:doi:10.1002/ajmg.c.31439.
- Griffith, G. M., Hastings, R. P., Nash, S., & Hill, C. (2010). Using Matched Groups to Explore Child Behavior Problems and Maternal Well-Being in Children with Down Syndrome and Autism. [journal article]. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 40*(5), 610-619, doi:10.1007/s10803-009-0906-1.

- Hagerman, R. J., Berry-Kravis, E., Kaufmann, W. E., Ono, M. Y., Tartaglia, N., Lachiewicz, A., et al. (2009). Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics*, *123*(1), 378-390, doi:10.1542/peds.2008-0317.
- Hall, S. S., Burns, D. D., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2008). Longitudinal Changes in Intellectual Development in Children with Fragile X Syndrome. [journal article]. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(6), 927-939, doi:10.1007/s10802-008-9223-y.
- Harrison, P., & Oakland, T. (2003). Adaptive behavior assessment—Second edition manual (ABAS-II). San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Harrison, P. L., & Oakland, T. (2008). Chapter 3 - ABAS-II Assessment Methods. In T. Oakland, & P. L. Harrison (Eds.), *Adaptive Behavior Assessment System-II* (pp. 37-49). San Diego: Academic Press.
- Inlow, J. K., & Restifo, L. L. (2004). Molecular and comparative genetics of mental retardation.pdf>. *Genetics*, *166*, 835-881.
- Jones, C., & Reilly, C. (2016). Parental anxiety in childhood epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, *57*(4), 529-537, doi:10.1111/epi.13326.
- Kanne, S. M., Gerber, A. J., Quirnbach, L. M., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. (2011). The Role of Adaptive Behavior in Autism Spectrum Disorders: Implications for Functional Outcome. [journal article]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(8), 1007-1018, doi:10.1007/s10803-010-1126-4.
- Kellett, S., Beail, N., Newman, D. W., & Frankish, P. (2003). Utility of the Brief Symptom Inventory in the Assessment of Psychological Distress. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, *16*(2), 127-134, doi:doi:10.1046/j.1468-3148.2003.00152.x.
- Lam, K. S. L., & Aman, M. G. (2007). The Repetitive Behavior Scale-Revised: Independent Validation in Individuals with Autism Spectrum Disorders. [journal article]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*(5), 855-866, doi:10.1007/s10803-006-0213-z.
- Leung, A. K., & Robson, W. L. (2007). Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care*, *21*(2), 108-114, doi:10.1016/j.pedhc.2006.05.004.

- Liss, M., Harel, B., Fein, D., Allen, D., Dunn, M., Feinstein, C., et al. (2001). Predictors and Correlates of Adaptive Functioning in Children with Developmental Disorders. [journal article]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(2), 219-230, doi:10.1023/a:1010707417274.
- Lott, I. T. (2012). Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res*, 197, 101-121, doi:10.1016/B978-0-444-54299-1.00006-6.
- Lozano, R., Rosero, C. A., & Hagerman, R. J. (2014). Fragile X spectrum disorders. *Intractable Rare Dis Res*, 3(4), 134-146, doi:10.5582/irdr.2014.01022.
- Matson, J. L., Rivet, T. T., Fodstad, J. C., Dempsey, T., & Boisjoli, J. A. (2009). Examination of adaptive behavior differences in adults with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*, 30(6), 1317-1325, doi:<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.05.008>.
- McDonald, C. A., Thomeer, M. L., Lopata, C., Fox, J. D., Donnelly, J. P., Tang, V., et al. (2015). VABS-II Ratings and Predictors of Adaptive Behavior in Children with HFASD. [journal article]. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 27(2), 235-247, doi:10.1007/s10882-014-9411-3.
- Mirenda, P., Smith, I. M., Vaillancourt, T., Georgiades, S., Duku, E., Szatmari, P., et al. (2010). Validating the Repetitive Behavior Scale-Revised in Young Children with Autism Spectrum Disorder. [journal article]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(12), 1521-1530, doi:10.1007/s10803-010-1012-0.
- Muzykewicz, D. A., Newberry, P., Danforth, N., Halpern, E. F., & Thiele, E. A. (2007). Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*, 11(4), 506-513, doi:<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.07.010>.
- Prather, P., & de Vries, P. J. (2004). Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*, 19(9), 666-674.
- Price, J. A., Morris, Z. A., & Costello, S. (2018). The Application of Adaptive Behaviour Models: A Systematic Review. *Behavioral Sciences*, 8(1), 11, doi:10.3390/bs8010011.

- Pulsifer, M. B., Winterkorn, E. B., & Thiele, E. A. (2007). Psychological profile of adults with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*, *10*(3), 402-406.
- Roid, G. H., & Miller, L. J. (1997). Leiter international performance scale-revised (Leiter-R). *Wood Dale, IL: Stoelting*.
- Sikora, D. M., Vora, P., Coury, D. L., & Rosenberg, D. (2012). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Adaptive Functioning, and Quality of Life in Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, *130*(Supplement 2), S91-S97, doi:10.1542/peds.2012-0900G.
- Stein, M. A., Szumowski, E., Blondis, T. A., & Roizen, N. J. (1995). Adaptive Skills Dysfunction in ADD and ADHD Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *36*(4), 663-670, doi:10.1111/j.1469-7610.1995.tb02320.x.
- Thompson, T., Coleman, J. M., Riley, K., Snider, L. A., Howard, L. J., Sansone, S. M., et al. (2018). Standardized Assessment Accommodations for Individuals with Intellectual Disability. [journal article]. *Contemporary School Psychology*, *22*(4), 443-457, doi:10.1007/s40688-018-0171-4.
- Tye, C., Thomas, L. E., Sampson, J. R., Lewis, J., O'Callaghan, F., Yates, J. R. W., et al. (2018). Secular changes in severity of intellectual disability in tuberous sclerosis complex: A reflection of improved identification and treatment of epileptic spasms? *Epilepsia Open*, *3*(2), 276-280, doi:10.1002/epi4.12111.
- van Eeghen, A. M., Black, M. E., Pulsifer, M. B., Kwiatkowski, D. J., & Thiele, E. A. (2012a). Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet*, *20*(5), 510-515, doi:10.1038/ejhg.2011.241.
- van Eeghen, A. M., Chu-Shore, C. J., Pulsifer, M. B., Camposano, S. E., & Thiele, E. A. (2012b). Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy Behav*, *23*(1), 10-15, doi:10.1016/j.yebeh.2011.10.005.

Wheeler, A. C., Raspa, M., Bishop, E., & Bailey, D. B. (2016). Aggression in fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 60*(2), 113-125, doi:10.1111/jir.12238.

Williams, M. N., Grajales, C. A. G., & Kurkiewicz, D. (2013). Assumptions of multiple regression: Correcting two misconceptions. *Practical Assessment, Research & Evaluation, 18*(11).

Tables

Table 1. Descriptive data for each group.

Demographic information	Groups			
	NT	TSC	DS	FXS
<i>N</i>	43	19	24	23
Age ^a	12.95(7.7)	11.16(4.36)	14.58(8.28)	13.87(7.11)
Sex ^b	18:25	9:10	12:12	15:8
ID diagnosis	0	6	24	16
Participants with IQ < 70	0	7	22	15
Learning disorder diagnosis	0	2	0	2
ASD diagnosis	0	4	0	9
ADHD diagnosis	0	11	1	8
Language disorder diagnosis	0	3	6	8
Mood disorder diagnosis	0	3	2	0
Anxiety disorder diagnosis	0	3	3	1
Psychostimulant medication	0	6	1	7

Note The groups correspond to NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberous sclerosis complex, DS = Down syndrome and FXS = Fragile X syndrome. The abbreviation used in the demographic information correspond to ID = intellectual disability, IQ = intellectual quotient, ASD = Autistic spectrum disorder, ADHD = Attention deficit/ hyperactivity disorder. ^a Age is presented in years with the mean and, in brackets, the standard deviation. ^b The sex ratio is presented in the following format: Men: Women.

Table 2. Group average results for neuropsychological assessment, autistic traits questionnaires, adaptive functioning questionnaire and behavioural/ psychopathological questionnaires.

Descriptive information	Sub-scales of descriptive information	N	Groups				
			NT	TSC	DS	FXS	
Neuropsychological assessment	IQ (Leiter-R)	105	115.7(12.97)	84.35(26.32)***	48.14(12.36)****	64.52(26.18)****	
	Receptive vocabulary (PPVT)	105	122.41(12.49)	87.65(30.77)***	48.48(24.46)****	71.95(27.13)****	
	RBS Global ^a	105	-1.54(.1)	-1.3(.4)	-1.18(.38)***	-.92(.65)****	
	SRS total ^a	107	-.48(.51)	1.57(1.64)****	1.51(1.12)****	1.72(1.36)****	
Autistic traits' questionnaires ^a	ABC-C ^a	Irritability subscale	106	-.96(.28)	-.42(1.04)	-.56(.86)	-.27(1.09)*
		Lethargy subscale	106	-.78(.32)	-.08(1.2)**	-.2(.95)*	.03(1.09)****
		Stereotypic subscale	106	-.86(.2)	-.56(.69)	-.53(.73)	-.38(.62)*
		Hyperactivity subscale	106	-1(.42)	-.22(1.25)*	-.6(.79)	-.08(1)****
		Inappropriate speech subscale	106	-.42(.52)	.29(1.3)	.05(.83)	.96(1.37)****

Adaptive functioning composites (ABAS-II)	GAC	102	102.05(12.69)	75(30.11)***	59.95(16.8)****	68.74(21.5)****
	Conceptual adaptive composite	105	105(14.05)	78.13(27.14)***	60.22(19.14)****	68.09(24.41)****
	Social adaptive composite	106	106.88(11.87)	81.06(23.51)****	73.38(22.51)****	76.7(12.92)****
	Practical adaptive composite	104	97.33(13.1)	73.06(27.51)***	55.7(17.99)****	69.52(17.21)****
Behavioural issues (CBCL and BSI)	Anxiety scale	101	.17(.52)	.59(.65)	.5(1.2)	1.04(1.02)***
	Depression scale	101	.2(.45)	.66(.86)	.41(1)	.55(.89)
	Social issues	98	-.02(.36)	.76(.95)*	.65(1.17)*	.76(.96)**
	Attention & hyperactivity	72	.17(.25)	.97(.78)***	.72(.79)	1.19(.83)****
	Opposition	72	.15(.26)	.85(.88)**	.61(.67)	.63(.74)

Note For each scale and group, results are presented in the following format: Mean(Standard deviation). In the two left columns, cognitive test or questionnaires corresponding to the scale mentioned are presented in brackets. The groups correspond to NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberous sclerosis complex, DS = Down syndrome and FXS = Fragile X syndrome. a Autistic traits were assess using RBS, SRS and ABC-C. * $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .005$. **** $p < .001$. The asterisks only present the corresponding probability level values identified in the table when a significant difference was present compared to NT group.

Table 3. Multiple regression results for each group.

	Adaptive functioning composites ^a	Correlates and statistics	Groups		
			TSC	DS	FXS
Statistical models	GAC's statistical models	<i>R</i> ²	.992	.393	.740
		F	362.010	5.836	12.800
		Significance of the model	<.001	.039	.002
	Practical composite's statistical models	<i>R</i> ²	.986		.838
		F	209.088		13.825
		Significance of the model	<.001		.002
	Conceptual composite's statistical models	<i>R</i> ²	.987		
		F	219.718		
			Significance of the model	<.001	

		$\beta (sr^2)$	$\beta(sr^2)$	$\beta(sr^2)$
GAC correlates	IQ ^b	.647 (.527) ^{****}		1.008 (.332) ^{***}
	<i>Attention & hyperactivity</i> ^c	-.856 (.200) ^{****}		-.770 (.408) ^{**}
	<i>Anxiety</i> ^c	.659 (.264) ^{****}	-.627 (.393)	
Correlates Practical composite correlates	IQ ^b	.968 (.511) ^{****}		1.014 (.352) ^{****}
	<i>Attention & hyperactivity</i> ^c	-1.134 (.217) ^{****}		-1.093 (.360) ^{***}
	<i>Social issues</i> ^c	.885 (.258) ^{****}		
	<i>Opposition</i> ^c			.507(.126)
	IQ ^b	.935 (.421) ^{****}		
Conceptual composite correlates	<i>Attention & hyperactivity</i> ^c	-1.241 (.239) ^{****}		
	<i>Social issues</i> ^c	.996 (.326) ^{****}		

Note The groups correspond to NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberous sclerosis complex, DS = Down syndrome and FXS = Fragile X syndrome. ^a The four adaptive functioning composites used are from ABAS-II. ^b The correlates correspond to IQ measured through Leiter-R and ^c the behavioural scales created are from CBCL and BSI. ^{**} $p < .0125$. ^{***} $p < .005$. ^{****} $p < .001$. The asterisks present the corresponding probability level values identified in the table when the statistical predictor was significant, then indicating that the correlate accounted significantly for the variance of corresponding adaptive functioning composite.

Figures

Figure 1. Percent of participants in each group whom reach the clinical threshold for the different adaptive functioning composites and the different behavioural scales. The legend below the graph indicates which design correspond to which group (NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberous sclerosis complex, DS = Down syndrome and FXS = Fragile X syndrome).

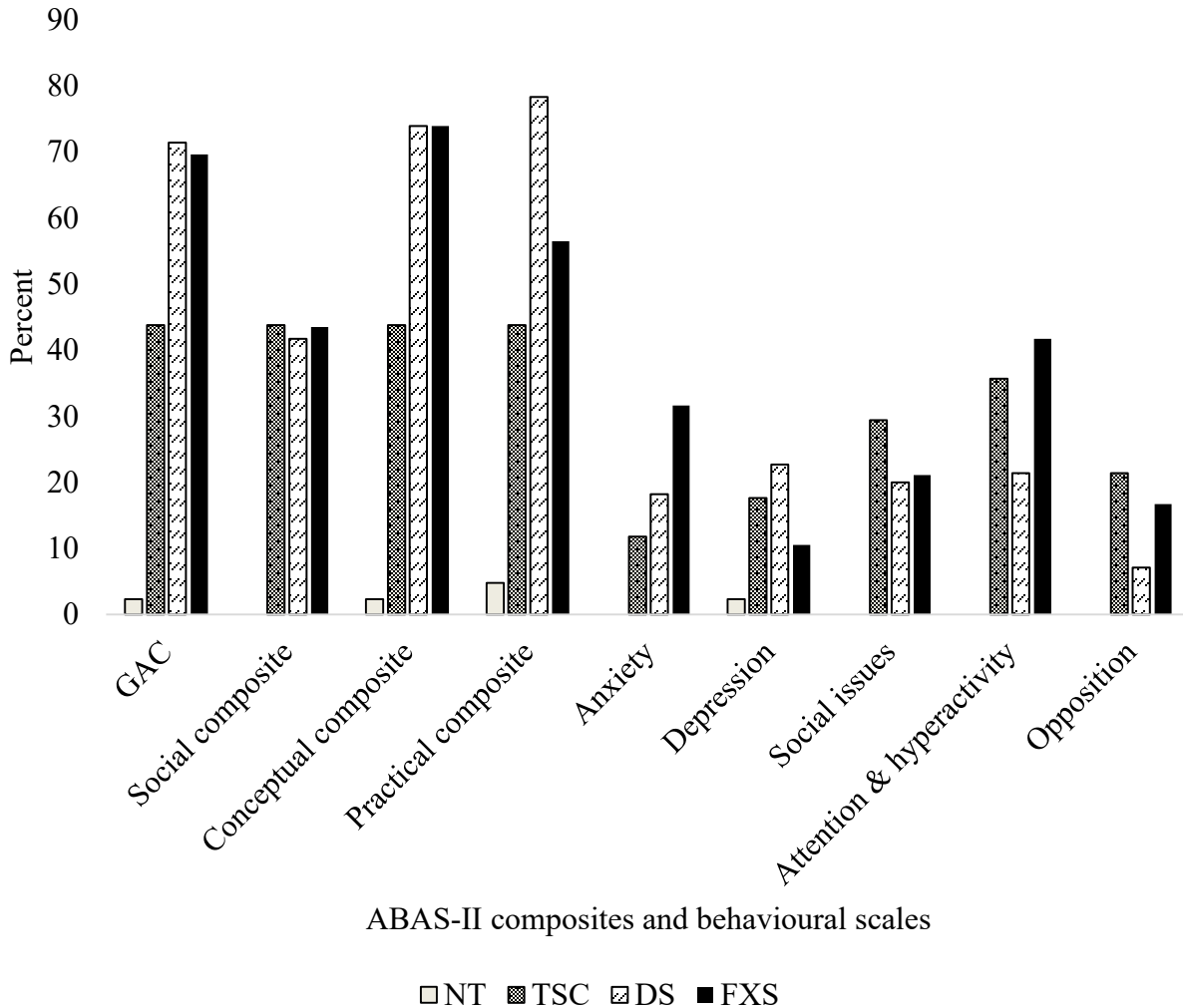


Figure 2. Means of IQ standardized score for each age sub-groups within syndromes (NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberous sclerosis complex, DS = Down syndrome and FXS = Fragile X syndrome). The legend below the graph indicates which color correspond to which age group.

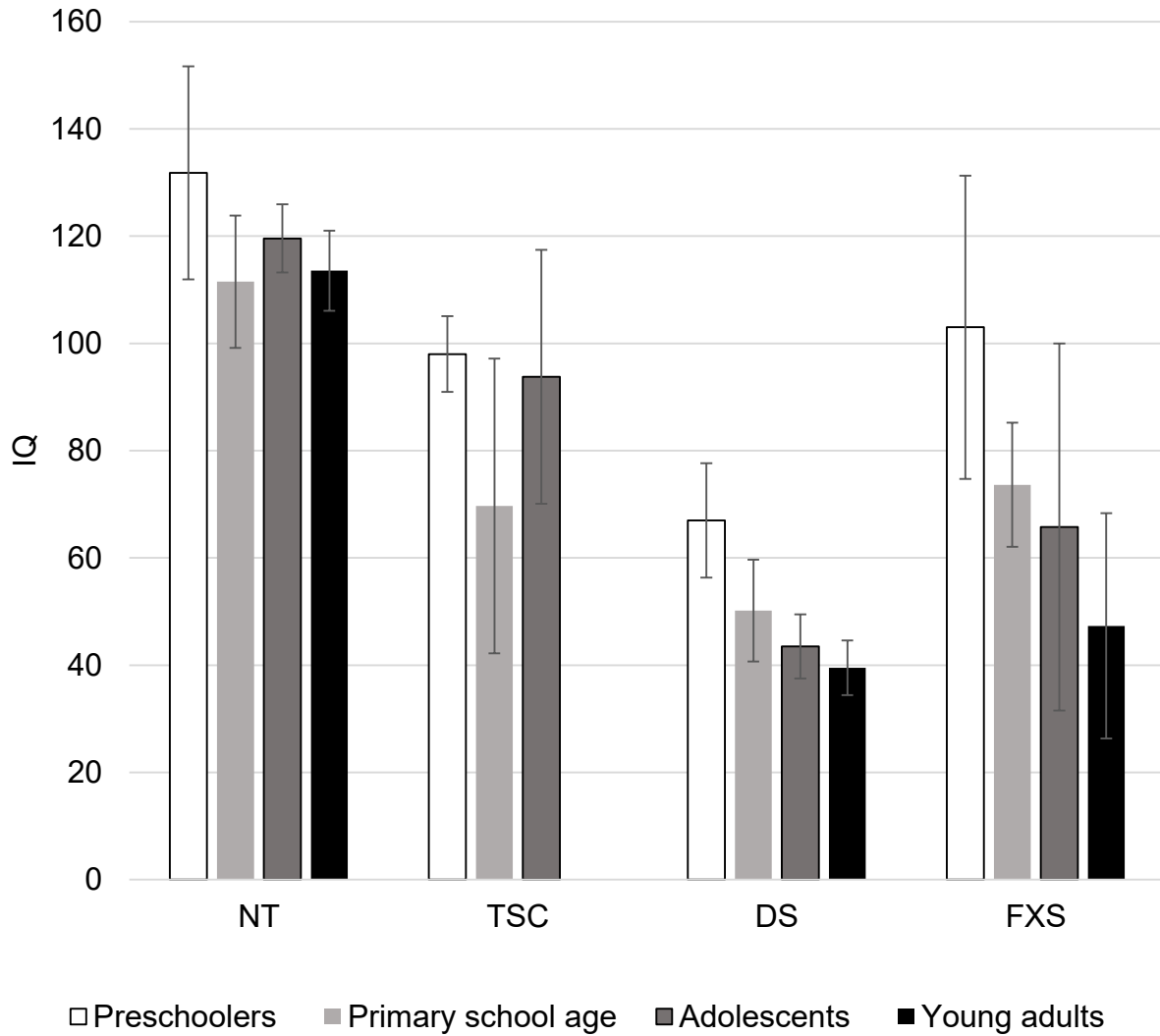
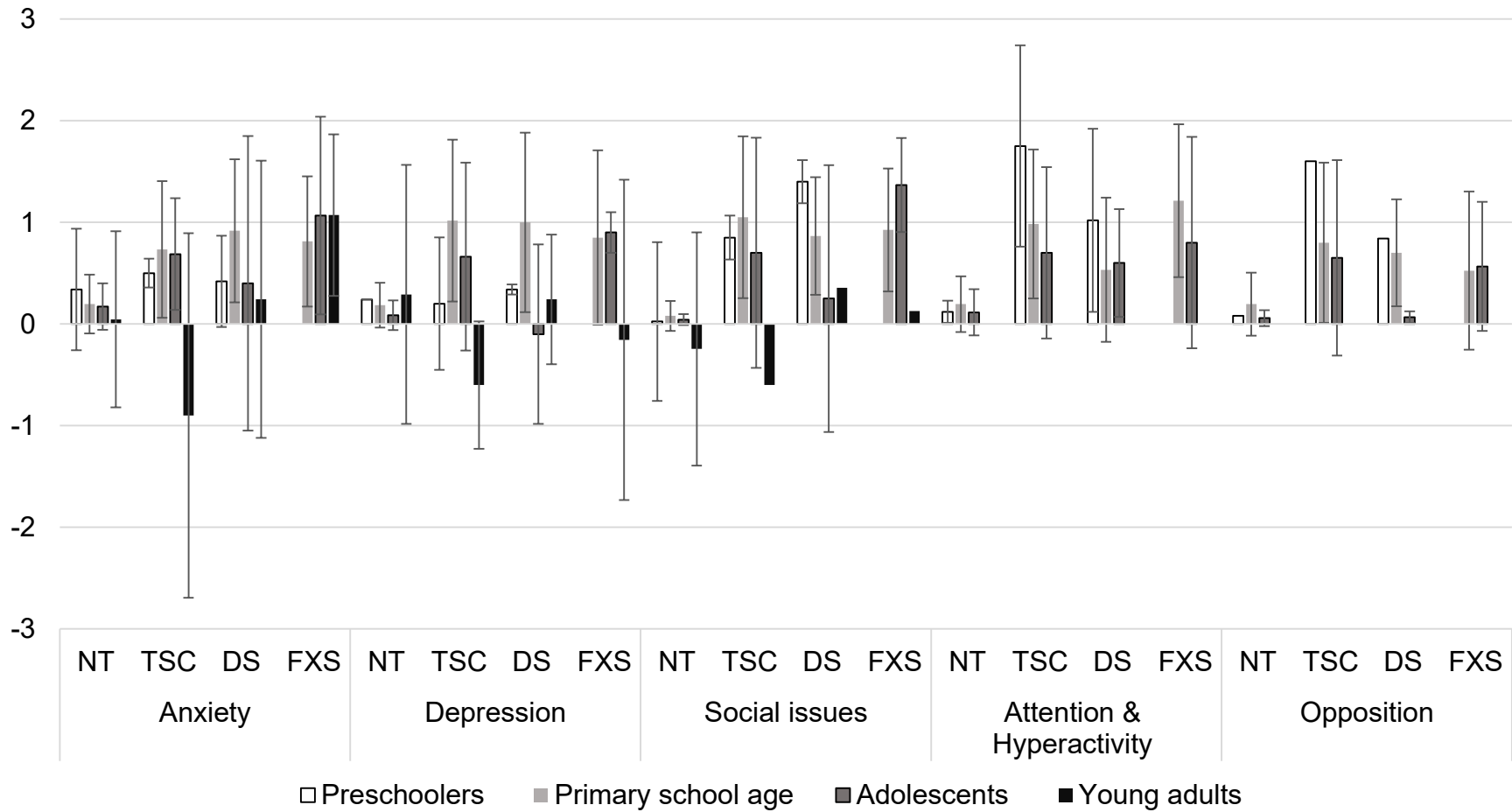
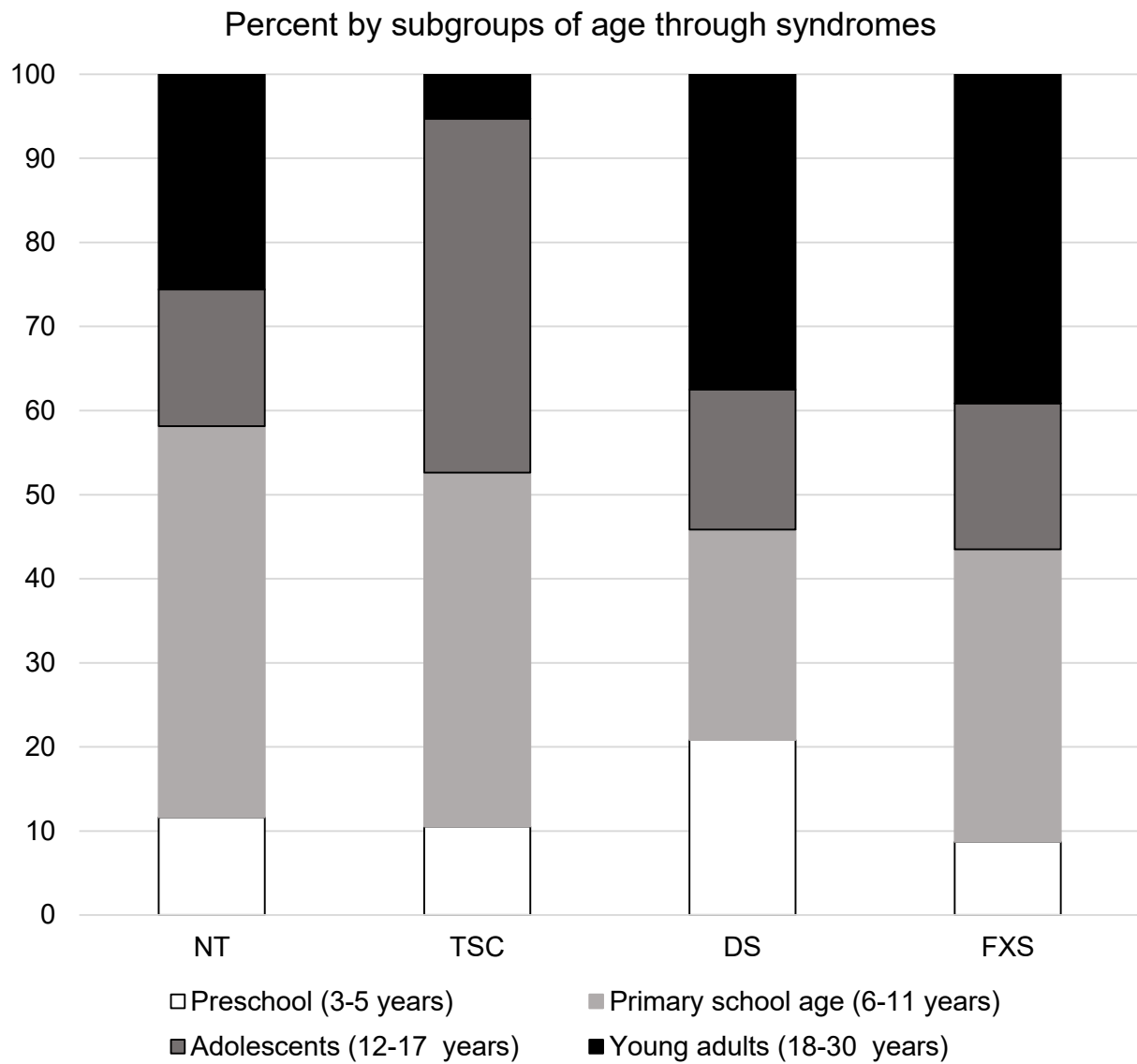


Figure 3. Means of behavioural issues z-scores for each age sub-groups within syndromes (NT = Neurotypical controls, TSC = Tuberosus sclerosis complex, DS = Down syndrome and FXS = Fragile X syndrome). The legend below the graph indicates which color correspond to which age group.



Additional material

Additional file 1: Figure 4. Percent by subgroups of age through syndromes.



Additional file 2: Table 4. Selected relevant reliability and validity results and additional information on standardized questionnaires.

<u>Forms</u>	<u>Number of items</u>	<u>Subscales/ composites</u>	<u>Likert scales description</u>	<u>Reliability</u>	<u>Validity</u>	<u>References</u>
ABC-C	58	5 scales (Irritability, Lethargy, Stereotypic, Hyperactivity and Inappropriate speech)	0 (not at all a problem) to 3 (the problem is severe in degree)	Internal consistency: $\alpha=.81$ to $.92$ for subscales, $\alpha=.96$ total/ $\alpha=.83$ to $.93$ for subscales in parents reporting symptoms for their children, adolescents or young adults with ID Test-retest: $r=.80$ to $.95$ in parents reporting for their children/adolescents/ young adults with ID Cross-informant: $r=.39$ to $.49$ between parents and teacher reporting for ID population	Construct validity: correlation with subscales of RBQ and BPI-01 (ex. Irritability $r=.49$, Stereotypy $r=.35$, $p<.01$ with BPI-01); (ex. Stereotypy $r=.55$, $p<.01$ with RBQ)	(Aman, Singh, Stewart and Field 1985; Freund and Reiss 1991; Rojahn, Schroeder, Mayo-Ortega, Oyama-Ganiko, LeBlanc, Marquis and Berke 2013)

RBS-R	43	5 subscales (Stereotypic Behavior, Self-Injurious, Compulsive Behavior, Ritualistic/Sameness Behavior, Restricted Interests)/ General score	0 (behaviour <u>does not</u> <u>occur</u>) to 3 (behaviour occurs and is a severe problem)	Internal consistency: $\alpha=.55$ to $.75$ for different subscales, $\alpha=.89$ total)	Construct validity: correlations with subscales of ABC and BPI-01 (ex. Stereotypy $r=.36, p<.01$ with BPI-01)	(Bodfish , Symons , & Lewis 1999; Lam & Aman, 2007; Rojahn et al., 2013) (Bölte, Poustka and Constantino 2008; Chan, Smith, Hong, Greenberg and Mailick 2017; Constantino and Gruber 2005)
SRS	65	General scale	1 (Not true) to 4 (Almost always true)	Internal consistency: Women: $\alpha=.93$, Men: $\alpha=.94$ Cross-informant: between fathers and mothers of ASD children, $r=.91$	Construct validity: correlation with ADI-R ($r=.30$ to $.61$ in ASD adults/ $r=.65$ to $.77$ mother, $r=.60$ to $.74$, father of children consulting in psychiatry)/ correlation with ADOS $r=.37$ to $.58$ / correlation with Vineland Screener ($r=-.54$ to $.40$) and with ABCL ($r=.47$ to $.58$) in adults with ASD	

ABAS-II	Between 232 to 241 (Parent and Adult forms)	10 skills scales (Communication, Community use, Functional academics, Home living, Health and safety, Leisure, Self-care, Self-direction, Social and Work (5-21 years old version and Adult form)/ Motricity (0-5 years old version)); 4 composites (Conceptial, Social, Practical and GAC)	0 (is not able) to 3 (always or almost always when needed)	<p>Internal consistency: High degree of internal consistency/ Four composites: Parent/ Primary caregiver form 5-21 years old $\alpha=.80$ to $.95$; Adult form 16-89 years old $\alpha=.79$ to $.96$/</p> <p>Intercorrelations between skills areas and four composites Parent/ Primary caregiver form 5-21 years old $r=.45$ to $.75$; Adult form $r=.69$ to $.87$</p> <p>Test-retest: Four composites Parent/ Primary caregiver forms All Ages mean $r = .89$ to $.93$: Adult form All Ages mean $r= .94$ to $.96$</p>	<p>Construct validity: Correlations with other instruments: VABS ($r=.49$ to $.74$); IQ measures (WISC-III $r=.31$ to $.50$; WISC-IV $r=.16$ to $.49$; WAIS-III $r=.35$ to $.58$)</p> <p>Clinical validity: Mean scores of the clinical samples (such as ID, ASD or learning disability) were significantly lower ($p<.05$) than most of their matched control groups on the GAC</p>	(Harrison and Oakland 2003)
---------	---	--	--	--	--	-----------------------------

Cross-informant Four
 composites Parent/ Primary
 caregiver form All Ages
 mean $r = .76-.91$; Adult form
 rated by others All Ages
 mean $r=.85-.89$

CBCL	Between 100- 113 (Parents forms)	8 Syndromes Scales (1 used: Social Problems); 6 DSM- Oriented Scales (4 used: Depressive Problems, Anxiety Problems, Attention Deficit Hyperactivity Problems and Oppositional Defiant Problems)	0 (not true (as far as you know)) and 2 (very often or often true)	For DSM-Oriented scales: Internal consistency $\alpha = .72$ $\alpha .91$ Test-retest: mean $r = .88$ Cross-informant: mean $r=.73, p<.05$	Construct validity: correlations with other instruments (for DSM- Oriented scales and Social problems scale): Conners scale ($r=.71$ to .80); BASC ($r=.52$ to .80) Clinical validity: correlations with diagnoses evaluated by clinicians according to DSM-IV: $r=.27$ to .60	(Achenbach and Rescorla 2001; Achenbach and Rescorla 2000)
------	--	--	---	---	---	---

BSI	53	10 subscales (3 used: Interpersonal Sensitivity, Anxiety, Depression) and 3 combined measures	0 (Not at all) and 4 (Extremely)	Internal consistency: For the 9 dimensions, $\alpha=.71$ to $.85$ Test-retest: $r=.80$ to $.90$ for global domains	Construct validity: correlation between the 9 shared dimensions subscales between BSI and SCL-90 ($r=.92$ to $.99$ in psychiatric patients)	(Derogatis and Spencer 1993)
-----	----	--	----------------------------------	---	--	------------------------------

2.5 Article #4: FONCTIONNEMENT DE L'ENFANT QUI PRÉSENTE UNE DÉFICIENCE INTELLECTUELLE ET PISTES D'INTERVENTIONS

Titre abrégé: Profil de la déficience intellectuelle et intervention

CÔTÉ, Valérie^{1-3*}, COUTURE, Catherine⁴, et LIPPÉ, Sarah¹⁻³

1. Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
2. Laboratoire NED, Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
3. Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada
4. CISSS Gaspésie, établissement CLSC de Chandler, Chandler, Québec, Canada

État de l'article au moment de la révision suite aux commentaires du jury.

Cette revue de littérature comporte une première section qui dresse les différentes atteintes typiquement présentes dans la DI dont au niveau du fonctionnement cognitif. Par la suite, les pistes d'intervention occupent une place centrale au sein de cette revue. Les différentes interventions tant celles cognitives que comportementales sont présentées notamment en décrivant leurs caractéristiques et modalités. Par ailleurs, une attention particulière a été portée pour détailler l'efficacité des dites interventions en lien avec la généralisation des acquis ou le transfert des compétences dans le quotidien chez les gens présentant une DI. Cet article a été publié en juin 2016 dans le volume 37, numéro 2 de la *Revue québécoise de psychologie*.

Résumé

Les personnes qui présentent une déficience intellectuelle (DI) ont des atteintes du fonctionnement cognitif, langagier, psychologique et comportemental qui entravent leurs comportements adaptatifs. L'objectif de cet article est de décrire les différentes atteintes des personnes ayant une DI et de suggérer des pistes d'interventions pour chacun des types d'atteintes. Les connaissances actuelles sur l'efficacité de ces interventions chez les personnes qui présentent une DI seront décrites.

Mots clés : déficience intellectuelle, plasticité cérébrale, intervention, neuropsychologie, langage, psychologie

1. Introduction

La déficience intellectuelle (DI) touche environ 1% de la population mondiale (APA, 2013) et représente 160 600 Canadiens de plus de 15 ans (Statistics Canada, 2012). Ce trouble neurodéveloppemental affecte le fonctionnement intellectuel tel que le raisonnement, la résolution de problème, la planification, l'apprentissage ainsi que le fonctionnement adaptatif dans les activités quotidiennes. Il est souvent diagnostiqué au cours de l'enfance et doit apparaître avant l'âge de 18 ans (APA, 2013). Le degré de sévérité de la DI est basé sur le fonctionnement adaptatif. Quatre catégories de sévérité de la DI sont évoquées, allant d'une faible atteinte du fonctionnement adaptatif à une atteinte plus importante : légère, modérée, sévère et profonde (APA, 2013).

Plusieurs causes peuvent expliquer la présence d'une DI. Ce trouble neurodéveloppemental est d'origine génétique ou acquise. Une maladie telle qu'une méningite, une épilepsie ou une condition environnementale comme la malnutrition ou l'exposition à des tératogènes en bas âge, peut mener à une DI acquise (APA, 2013; Fiala, Spacek & Harris, 2002, McGee, Li, Lu & Qiu, 2014). Les causes génétiques peuvent, quant à elles, expliquer entre 25 à 50% des cas de DI, mais l'origine demeure inconnue pour environ 50% des cas de DI sévère à modérée (Chelly, Khelfaoui, Francis, Chérif & Bienvenu, 2006). Un peu moins de 300 gènes causeraient un trouble neurodéveloppemental de type DI chez l'humain et des centaines d'autres gènes pourraient encore être découverts (Inlow & Restifo, 2004). Il n'y a donc pas de cause génétique unique (Inlow & Restifo, 2004; McGee & al., 2014; Zoghbi & Bear, 2012). Les mutations génétiques impliquent que des protéines ne seront pas adéquatement codées, causant alors des déséquilibres de la plasticité synaptique (Pavlowsky, Chelly & Billuart, 2012; McGee & al., 2014; Zoghbi & Bear, 2012). Selon la théorie de la plasticité Hebbienne, des connexions se renforcent alors que d'autres s'estompent en fonction de l'environnement durant le développement (Kasai, Fukuda, Watanabe, Hayashi-Takagi, & Noguchi, 2010; Matsuzaki, 2007; Park, Jung & Eun, 2014; Tolia, Duman & Um, 2011; Vaillend, Poirier & Laroche, 2008). Ces connexions formées selon l'expérience raffinent les réseaux sensoriels et cognitifs incluant les réseaux essentiels à l'apprentissage (Kasai & al., 2010; Matsuzaki, 2007; Vaillend & al., 2008; Park & al., 2014; Tolia & al., 2011). Dans la DI, l'hypothèse actuelle stipule que les connexions neuronales renforcées ou diminuées ne seraient pas formées à partir de l'expérience vécue (Kasai & al., 2010), ce qui compromettrait le développement des réseaux neuronaux (Ba, Van der Raadt & Kasri, 2013; Boda, Dubos, & Muller, 2010; McGee, & al., 2014; Vaillend & al., 2008; Newey, Velamoor, Govek & Van

Aelst, 2005; Yoshihara, De Roo, & Muller, 2009). Les modèles animaux de la DI décrivent deux cas de figures extrêmes; tant une trop grande excitabilité qu'une trop grande dépression au niveau des synapses peuvent entraîner un phénotype de DI (Zoghbi & Bear, 2012). À partir des études animales, un lien est suggéré entre les altérations synaptiques et neuronales et le phénotype cognitif observé chez les personnes ayant une DI (Fung, Quintin, Haas & Reiss, 2012; Jarrold, Nadel, & Vicari, 2008; Newey & al. 2005; Ramakers, 2002). Toutefois, les connaissances qui nous permettraient d'établir des liens directs entre les voies moléculaires affectées et les troubles cognitifs de la personne DI sont encore limitées. L'objectif de cet article est de décrire un portrait global du fonctionnement des personnes ayant une DI et de proposer diverses stratégies d'interventions.

2. Fonctions atteintes

2.1 Fonctions cognitives

La mémoire de travail est régulièrement touchée dans divers syndromes de la DI (Jarrold & al., 2008; Rowe, Lavender & Turk, 2006; Lozano, Rosero & Hagerman, 2014; Munir, Cornish & Wilding, 2000; Schuchardt, Maehler & Hasselhorn, 2011). La mémoire de travail se définit comme l'habileté de manipuler de l'information en mémoire. Cette fonction est par exemple évaluée par la répétition de séries de chiffres à l'envers et est requise lors de la résolution de calculs mentaux (Baddeley & Hitch, 1974, Baddeley, 2000; Lezak, Howieson & Bigler, 2012). Elle se distingue de la mémoire à court terme qui se définit par la capacité à conserver de l'information sur une courte période et qui est mesurée par la répétition de séries de chiffres ou de mots tels qu'ils ont été présentés initialement (Lezak, & al., 2012). D'autres fonctions cognitives sont également touchées comme l'attention qui peut se diviser en divers types dont l'attention sélective, soutenue et divisée (Kerns, Eso, & Thomson, 1999). D'ailleurs, une comorbidité élevée de trouble de déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH) est présente dans la DI (APA, 2013). Des déficits dans les fonctions exécutives comme l'inhibition (capacité à résister à une réponse automatique; il s'agit en quelque sorte d'un frein de nos réflexes cognitifs), la flexibilité (capacité à s'adapter à des changements ou à alterner facilement d'une tâche à l'autre) et la planification (capacité à utiliser des stratégies pour réaliser une tâche en fonction des priorités et des différentes étapes à suivre) de même que la résolution de problème (Lezak, & al., 2012) seraient communs aux divers syndromes impliquant une DI légère à sévère (Lanfranchi, Jerman, Dal Pont, Alberti & Vianello, 2010). Ces difficultés pourraient s'expliquer par un développement altéré du cortex préfrontal où

siègent une partie de ces fonctions comme l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (Bear, Connors, & Paradiso, 2007; Lanfranchi & al., 2010; Rowe & al., 2006; Kirk, Gray, Riby & Corish, 2015). Par ailleurs, des différences existent entre chaque syndrome quant aux profils neuropsychologiques; par exemple, certains ont plus de facilité dans la modalité verbale en comparaison avec la modalité visuelle, et inversement (Schuchardt & al., 2011). Par exemple, les personnes atteintes du syndrome de Down ont une meilleure mémoire de travail en modalité visuelle alors que les individus atteints du syndrome de Williams ont un profil inverse, étant meilleurs en modalité verbale que visuelle (Jarrold & al., 2008; Munir & al., 2000). Les individus atteints du syndrome de X Fragile présentent souvent un trouble du langage alors que certaines études suggèrent qu'ils auraient aussi un profil cognitif particulier, en étant moins performants en modalité visuelle. Il faut souligner que ces écarts entre les performances visuospaciales et verbales demeurent controversés car les difficultés pourraient être davantage reliées à un déficit plus global des fonctions exécutives (Fung & al., 2012; Munir & al., 2000).

2.2 Communication

Malgré de grandes différences entre les syndromes et entre les individus, la majorité des personnes présentant une DI éprouvent des difficultés sur le plan de la communication, ces difficultés pourraient en partie s'expliquer par leurs difficultés en mémoire à court et à long terme (Kaiser & Roberts, 2013). Les personnes avec une DI présentent souvent un délai dans l'acquisition des habiletés de communication pré-langagières (par exemple: attention conjointe, imitation verbale) et ont généralement moins d'initiatives de communication que des individus neurotypiques du même âge chronologique (Marder & Cholmain, 2006; Van der Schuit, Segers, Van Balkom, & Verhoeven, 2011-b). Tant les habiletés de compréhension que les habiletés expressives sont touchées dans la DI. La compréhension constitue un bon prédicteur des habiletés expressives futures tant chez les enfants neurotypiques que chez les enfants présentant une DI (Brady, Thiemann-Bourque, Fleming & Matthews, 2013). Les habiletés expressives sont décrites comme la capacité à nommer des réalités en utilisant et en combinant des mots. L'acquisition du langage expressif chez les DI présente un délai (Marder & Cholmain, 2006). Certaines personnes rencontrent aussi des difficultés sévères dans la production de la parole qui peuvent être d'origines diverses (particularités morphologiques, déficits sensoriels et incidence de troubles praxiques ou de bégaiement plus élevées que chez la population à développement typique) (Marder & Cholmain, 2006; Van der Schuit & al., 2011-b). En ce qui a trait au langage écrit, plusieurs études suggèrent que, lorsque le support nécessaire leur est fourni, les personnes

avec une DI légère ou modérée sont en mesure d'acquérir des notions de lecture et d'écriture (Allor, Mathes, Roberts, Jones & Champlin, 2010; Dessemontet & de Chambrier, 2015; Flores, Shippen, Alberto & Crowe, 2004).

Il s'avère, par ailleurs, important de s'assurer que des évaluations en audiologie et en optométrie attestent de l'atteinte ou non de l'audition ou de la vision qui sont plus fréquentes chez les DI (Marder & Cholmain, 2006). Cela permettra de mieux orienter les interventions qui seront réalisées et de mieux comprendre des difficultés pouvant provenir d'un déficit d'ordre perceptuel.

2.3 Troubles de l'humeur et du comportement

Les troubles anxieux et de l'humeur sont souvent comorbides de la DI (APA, 2013; Bouvet & Coulet, 2015). La dépression est régulièrement présente chez les individus présentant une DI. En effet, la prévalence serait plus élevée que dans la population générale (McGillivray, McCabe & Kershaw, 2008). Certains comportements particuliers sont également présents dans la DI, et peuvent entraîner un diagnostic supplémentaire si les critères sont atteints. Ainsi, la comorbidité de troubles de comportements avec la DI est élevée (APA, 2013). Certains des comportements peuvent être problématiques; on parle alors de comportements « défi » qui peuvent s'exprimer par de l'agression. Près de 11 à 27% des individus atteints de DI présenteraient des particularités au plan de la gestion de la colère (Willner & al., 2013) et celle-ci seraient davantage présentes chez les individus vivant dans des milieux institutionnels que dans des milieux communautaires comme leur famille (Taylor, Novaco, Gillmer & Thorne, 2002). Plusieurs autres types de difficultés psychologiques et comportementales touchent les gens atteints de DI, que ce soit en matière de jugement social, troubles de personnalités, etc. (APA, 2013).

3. Pistes d'interventions

Différentes pistes d'interventions seront décrites dans cette section. Les interventions seront présentées par problématique ou thème spécifique. Bien que non exhaustives, ces pistes d'intervention seront exposées selon différents domaines de déficits; cognitifs, communicatifs et langagiers, psychologiques et comportementaux. Plusieurs autres difficultés ne seront pas abordées, car l'accent sera mis ici sur les déficits majeurs touchant une plus vaste majorité d'individus atteints de DI. De plus, il est important de souligner que la population ciblée pour ce

type d'intervention présente souvent une DI légère à modérée, les interventions présentées pourraient ainsi avoir une capacité d'impact limitée pour des DI sévères et profondes.

3.1 Principes généraux de l'intervention

Des principes généraux de l'intervention peuvent être dégagés avant d'entreprendre la description de pistes d'intervention plus spécifiques.

1) *Adaptation des méthodes d'intervention* : Une intervention efficace en DI se base sur l'adaptation du niveau de difficulté par rapport à l'individu et la supervision de l'entraînement (Kirk, & al., 2015; Klingberg, 2015). Par exemple, des programmes utilisés pour entraîner la mémoire de travail chez les neurotypiques pourraient être adaptés à la DI. Il serait par ailleurs possible de se baser sur l'âge mental plutôt que chronologique pour choisir le programme d'entraînement réalisé avec une personne DI (Kirk, & al., 2015). Des études doivent toutefois être réalisées afin de déterminer l'efficacité et les spécificités de l'entraînement ciblant particulièrement les individus présentant une DI.

2) *Implication des parents*: On peut également constater un effet bénéfique des interventions qui outillent les parents à utiliser des stratégies d'intervention auprès de leur enfant présentant une DI (Hudson & al., 2013; Roberts & Kaiser, 2011), plutôt que de travailler en silo avec la personne DI.

3) *Apprentissages fonctionnels* : La généralisation des apprentissages est plus difficile chez les personnes qui présentent une DI (Kaiser & Roberts, 2013; Van der Schuit & al., 2011-b). Ainsi, l'intervenant devrait cibler des apprentissages concrets et fonctionnels, c'est-à-dire des interventions qui auront un impact sur le fonctionnement et l'autonomie de la personne. Par exemple, sur le plan du langage, les couleurs ou les jours de la semaine sont des apprentissages moins fonctionnels que les concepts « encore » et « fini », (c'est-à-dire des marqueurs de récurrence et de cessation). En effet, ces derniers peuvent être utilisés dans la plupart des activités et lui permettent d'améliorer son fonctionnement quotidien en exprimant ses désirs et ses besoins.

4) *Utilisation des technologies* : L'utilisation de la technologie dans le cadre des interventions est également particulièrement efficace, puisqu'elle suscite l'intérêt et augmente la motivation chez les individus ayant une DI (Kagohara & al, 2013; Kirk & al., 2015; Mengue-Topio, Courbois, Farran & Sockeel, 2011).

5) *Durée et fréquence* : La question de la durée de chaque intervention se pose dans le contexte de l'intervention avec une personne DI car leur condition implique souvent qu'ils sont

moins attentifs, ont moins d'endurance et de patience. De manière générale, une plus grande fréquence d'intervention (quotidienne versus hebdomadaire) est généralement associée à de meilleurs résultats (Kirk & al., 2015; Taylor & al., 2002; Yoder, Woynaroski, Fey, & Warren, 2014). Aussi, il s'avère important de répéter fréquemment les nouveaux apprentissages et de maintenir des interventions à long terme. Cela évitera la diminution des apprentissages à la suite de l'arrêt de l'intervention (Van der Schuit, Segers, Van Balkom, & Verhoeven, 2011-a). Chez une personne neurotypique, les entraînements cognitifs sont d'une durée d'environ 30-40 minutes, une durée souvent trop longue pour les personnes ayant une DI. Ainsi, il est intéressant de noter qu'une durée de 6 minutes par entraînement serait suffisante dans un protocole adapté à la DI pour l'entraînement de la mémoire de travail (Van der Molen, Van Luit, Van der Molen, Klugkist & Jongmans, 2010). Pour ce qui est du nombre d'entraînements cognitifs, une fréquence approximative de 5 jours par semaine pendant quelques semaines (souvent entre quatre et sept semaines dans les divers protocoles expérimentaux) semble offrir de meilleurs résultats (Kirk, & al., 2015; Klingberg, 2015).

3.2 Interventions neuropsychologiques : L'entraînement cognitif

Pour améliorer le devenir de la personne DI, il faudrait arriver à influencer la plasticité cérébrale (Kirk, & al., 2015). Dans cette optique, les fonctions cognitives atteintes sont ciblées et un entraînement cognitif est effectué (Danielsson, Zottarel, Palmqvist & Lanfranchi, 2015; Kirk, & al., 2015; Klingberg, 2010; Rueda, Checa & Combita, 2012). Par contre, l'enseignement de stratégies est souvent couplé à ce type d'intervention pour en maximiser l'efficacité.

3.2.1 Mémoire à court terme et mémoire de travail

La mémoire de travail contribue à plusieurs fonctions cognitives de haut niveau et au succès académique. Chez l'enfant neurotypique, l'entraînement de la mémoire de travail résulterait en des changements structuraux du cerveau par les processus de plasticité cérébrale (Klingberg, 2010).

Type d'entraînement. Selon la méta-analyse de Danielsson & al., (2015), l'entraînement de la mémoire de travail permettrait d'améliorer significativement cette habileté chez les personnes ayant une DI. Des interventions multimodales (à la fois en modalité visuelle et verbale) utilisées pour améliorer la mémoire de travail consistaient en l'enseignement de stratégies et à l'identification des situations propices à l'utilisation de ces stratégies dans la vie quotidienne afin

d'arriver à manipuler mentalement plus efficacement l'information (Danielsson & al., 2015). L'identification précise des situations où ces techniques pourraient être utiles constitue une composante "métacognitive" de l'intervention. Celle-ci permet aux individus atteints de DI de savoir quand et comment utiliser les stratégies pour améliorer leurs capacités en mémoire de travail et en mémoire à court terme et serait l'un des éléments justifiant le succès de ce type d'intervention (Danielsson & al., 2015). Une équipe de recherche a aussi réussi à entraîner la mémoire de travail chez des adolescents atteints de DI sous forme de jeux de mémorisation à l'ordinateur sans intégrer de composante métacognitive (Van der Molen & al., 2010) ce qui suggère un impact positif de l'entraînement même si l'utilisation de stratégies n'est pas enseignée explicitement. La méthode Cogmed (www.Cogmed.com) réalisée à l'ordinateur offre un soutien empirique important et serait particulièrement efficace. Cette intervention consiste en un entraînement d'au minimum 20 sessions au cours de cinq semaines (Kirk & al., 2015; Spencer-Smith & Klingberg, 2015). Il s'agit d'activités pratiquant tant la mémoire de travail visuelle que verbale.

Efficacité. Les entraînements multimodaux, c'est-à-dire intervenant dans plus d'une modalité, seraient plus efficaces. L'entraînement de la mémoire de travail et le développement de stratégies de manière implicite se répercutent sur d'autres fonctions dont la mémoire à court terme, mais aussi les fonctions exécutives (Danielsson & al., 2015; Kirk & al., 2015; Van der Molen & al., 2010). Il n'en demeure pas moins que l'efficacité réelle de ce type d'intervention et son transfert à d'autres situations sont controversés. En effet, dans la littérature, on souligne qu'une bonne performance aux tâches utilisées pour l'entraînement n'est pas nécessairement reliée à une amélioration dans les tâches de la vie quotidienne. Toutefois, certains entraînements de la mémoire de travail réalisés dans une population sans DI présentant un trouble de déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH) indiquent un transfert possible des habiletés dans d'autres situations de la vie quotidienne (Spencer-Smith & Klingberg, 2015). Par exemple, l'efficacité de l'intervention Cogmed se transférerait particulièrement au niveau du fonctionnement attentionnel (Spencer-Smith & Klingberg, 2015) et de la mémoire de travail de façon globale dans les populations TDAH (Klingberg, 2010). Malheureusement, chez les personnes avec DI, l'entraînement de la mémoire de travail serait peu transférable, c'est-à-dire que l'entraînement ne se transférerait qu'à des tâches et stimuli similaires (Kirk & al., 2015).

3.2.2 Mémoire à long terme et apprentissage

L'entraînement de la mémoire de travail aurait des impacts positifs sur l'apprentissage et la mémoire à long terme notamment verbale. Les résultats seraient, par ailleurs, meilleurs lors du suivi à plus long terme indiquant ainsi un impact de l'entraînement sur l'apprentissage (Van der Molen & al., 2010). D'autres études indiquent un faible taux de transfert de l'entraînement de la mémoire de travail, par exemple sur les performances scolaires dans une population présentant d'importants troubles de l'apprentissage avec et sans TDAH (Gray & al., 2012). L'apprentissage de diverses informations est nécessaire dans la vie quotidienne notamment pour l'autonomie. Par exemple, connaître le chemin pour rentrer chez soi s'avère utile et favorise l'autonomie des personnes présentant une DI.

Type d'entraînement. Des interventions ont été réalisées afin de comprendre comment l'apprentissage d'un chemin s'effectue chez les gens ayant une DI. Les résultats ont montré qu'une exploration active de l'environnement ainsi que des déplacements indépendants permettaient d'améliorer le développement de connaissances spatiales de son environnement.

Efficacité. L'apprentissage réalisé en réalité virtuelle semble favorable dans la population de DI et serait transférable dans l'environnement physique (Mengue-Topio & al., 2011). Il n'en demeure pas moins que les individus présentant une DI suivront le chemin appris et mettront plus de temps à trouver un chemin alternatif plus court qui n'a pas été explicitement appris (Mengue-Topio & al., 2011). L'apprentissage à long terme est possible et son entraînement le serait ainsi tout autant chez des gens présentant une DI. L'étude de Mengue-Topio & al. (2011) en est un exemple.

3.2.3 Fonctions attentionnelles.

Type d'entraînement. Le programme "Pay Attention" a été utilisé dans diverses études (Kerns & al., 1999). Il s'agit d'un programme pour enfants d'entraînement de l'attention réalisé sans ordinateur à l'aide de cartes. Ce programme cible divers types d'attention (attention sélective, soutenue et divisée) et s'est avéré efficace pour améliorer notamment l'attention, mais aurait également un effet sur certaines fonctions exécutives dont l'inhibition et la planification chez une population présentant un TDAH (Kerns, & al., 1999; Tamm, Epsteina, Peugha, Nakonezny, & Hughes, 2013). Des effets similaires sont rapportés lors de l'entraînement des différents types d'attention dans des programmes réalisés à l'ordinateur (Shalev, Tsal & Mevorach, 2007).

D'autres programmes existent afin d'entraîner l'attention dont BRAIN train et TEAMS (Kirk & al., 2015).

Efficacité. Ces programmes d'entraînement ne réduisent pas directement les symptômes de TDAH. Il est important de souligner qu'une amélioration des fonctions attentionnelles, ne sera pas nécessairement reliée à une amélioration des symptômes et à une réduction des impacts du trouble dans la vie quotidienne (Cortese & al., 2015). Dans la DI, les caractéristiques neuropsychologiques s'approchent davantage de ce qu'est concrètement la pathologie dans la vie quotidienne. Le diagnostic doit d'ailleurs se baser sur la présence de déficits intellectuels obtenus à partir de batteries d'évaluation cognitives standardisées, alors que le diagnostic de TDAH ne s'effectue pas selon un profil cognitif ou selon les fonctions neuropsychologiques atteintes (APA, 2013). Ainsi, l'amélioration des fonctions attentionnelles dans la DI pourrait contribuer à un meilleur niveau de fonctionnement. Des recherches doivent toutefois être entreprises afin d'objectiver les améliorations de l'attention rapportées, et ce, particulièrement au sein d'une population présentant plusieurs autres types de difficultés comme la DI (Kirk & al., 2015).

3.2.4 Les fonctions exécutives

Les fonctions cognitives étant rarement requises de manière isolée dans les activités de la vie quotidienne, certaines interventions sur la mémoire de travail et l'attention ont eu des impacts sur différentes fonctions exécutives que ce soit la flexibilité mentale, l'inhibition, etc. (Kirk, & al., 2015). Les résultats sont toutefois controversés chez les individus présentant une DI quant à l'efficacité de l'entraînement de la mémoire de travail sur d'autres fonctions cognitives et en matière de transfert à des tâches exigeant un ensemble de fonctions exécutives (Kirk, & al., 2015).

Type d'entraînement. Certains programmes visent à entraîner directement les fonctions exécutives, c'est le cas des projets réalisés par Rueda et ses collègues chez des enfants sains d'âge préscolaire (Rueda & al, 2012). Ils auraient prouvé que l'entraînement de diverses fonctions exécutives (résolution de problèmes, attention, inhibition, auto-régulation, etc.) améliorerait l'intelligence fluide et l'autorégulation impliquant éventuellement des modifications sur le plan comportemental au quotidien. Cet entraînement à l'ordinateur au cours de 10 sessions avec divers jeux inspirés de tâches neuropsychologiques (Stroop, Go- no go, etc.) modifierait les patrons d'activité cérébrale du cortex préfrontal lors de tâches impliquant la résolution de problèmes. À

notre connaissance, la littérature ne propose pas d'interventions spécialisées pour améliorer directement les fonctions exécutives dont la flexibilité et la planification chez les personnes atteintes de DI. Des méthodes de compensation peuvent toutefois être utilisées. Par exemple, les pictogrammes, qui seront abordés dans les pistes d'intervention langagières, peuvent appuyer la planification et l'organisation chez les personnes présentant une DI. De plus, pour ce qui est de la flexibilité, des interventions seront présentées dans la dernière section et cibleront plus directement les comportements "défis" qui sont souvent des comportements où une certaine rigidité est présente. D'ailleurs, les enfants faisant preuve de flexibilité mentale ont souvent une meilleure régulation émotionnelle et présentent une meilleure résolution de problèmes (Rueda & al., 2012).

Efficacité. Le programme d'entraînement des fonctions exécutives réalisé par Rueda et al. (2012) indique que les réseaux associés aux fonctions exécutives seraient plus rapidement activés à la suite d'un entraînement. De plus, ces changements observés dans les potentiels évoqués subsisteraient même deux mois après l'intervention chez des enfants sains ce qui indique un impact de l'intervention (Rueda & al., 2012). Des interventions basées uniquement sur le contrôle afin d'améliorer les capacités d'inhibition semblent toutefois avoir peu d'impacts. Cette absence de résultats pourrait s'expliquer par le manque de connaissances actuelles au sujet du concept de l'inhibition et de la difficulté à créer des tâches visant à entraîner directement cette fonction (Kirk, & al., 2015). Pour ce qui est de la flexibilité, des études indiquent que l'entraînement à des tâches d'alternance serait efficace, toutefois, la question du transfert à de nouvelles tâches ne fait pas l'unanimité (Karbach & Kray, 2009).

De manière générale, les interventions comprenant des entraînements cognitifs interactifs et utilisant la technologie sont plus motivants et permettraient le développement d'un intérêt plus élevé notamment chez la population présentant une DI (Kirk & al., 2015; Mengue-Topio & al., 2011), en plus de fournir une gradation équivalente de difficultés au fil des essais et de donner des rétroactions directement associées à la tâche réalisée (Shalev & al., 2007). De plus, selon une méta-analyse, l'entraînement de plusieurs fonctions cognitives à la fois serait plus efficace dans le cas de troubles impliquant des déficits à différents niveaux cognitifs (Cortese & al., 2015). Cela pourrait donc indiquer que dans la DI, comportant typiquement plusieurs difficultés, un entraînement cognitif pourrait combiner différentes fonctions cognitives afin d'avoir une répercussion plus systémique.

3.3 Interventions langagières

Les habiletés de communication permettent à une personne de participer à des interactions significatives qui stimulent son développement global. De plus, considérant que l'apparition et le maintien de la plupart des comportements inappropriés chez les personnes présentant une DI sont causés par des habiletés communicationnelles et langagières insuffisantes (Van der Schuit & al., 2011-b), il est fondamental de considérer les aspects langagiers dans les interventions auprès de cette clientèle.

3.3.1 Habiletés expressives.

Type d'entraînement. Les principes du *Milieu Teaching* (MT) sont de fournir une intervention centrée sur les intérêts de l'enfant, de l'inciter à communiquer dans sa forme la plus avancée et à reconnaître ses actes de communication en lui fournissant une réponse contingente. Ces principes sont adaptés pour fournir une intervention personnalisée à chaque enfant (Warren, Fey, Finestack, Brady, Bredin-Oja, & Fleming, 2008). De nombreuses stratégies pour stimuler la communication peuvent être enseignées avec succès auprès des parents (Roberts & Kaiser, 2011) et auprès des pairs d'un enfant qui présente une DI (Goldstein, English, Shafer, & Kaczmarek, 1997; Odom & al, 1999). L'application de ces stratégies permet aux proches de communiquer davantage avec la personne présentant une DI, d'être plus sensibles à leurs besoins et de stimuler les apprentissages au quotidien, ce qui pourrait éventuellement stimuler le développement de diverses fonctions cognitives.

Efficacité. Le MT est une intervention dont l'impact positif sur les habiletés expressives des personnes présentant une DI a été démontré dans plus de 50 études, dont plusieurs essais randomisés contrôlés (Kaiser & Roberts, 2013; Warren & al., 2008). Lorsque les parents ou les pairs utilisent des stratégies pour améliorer les habiletés expressives, des effets positifs sont observés chez les personnes qui présentent une DI. En effet, celles-ci communiquent davantage (Goldstein & al., 1997) et développent de meilleures habiletés réceptives et expressives (Roberts & Kaiser, 2011).

3.3.2 Participation sociale et amélioration comportementale.

Type d'entraînement. La *Communication Alternative et Augmentée* (CAA) réfère à tout moyen autre que la parole permettant à une personne de communiquer (ASHA, 2015). L'utilisation

de pictogrammes, du langage signé ou d'un outil technologique doté d'une synthèse vocale sont des exemples de CAA.

Efficacité. De nombreux effets bénéfiques de l'utilisation d'un système de CAA sont reconnus: une augmentation de la participation sociale, mais également des gains sur le plan de la compréhension. De plus, une revue de nombreuses études étudiant les effets de la CAA sur des populations variées (Millar, Light & Schlosser, 2006) rapporte que celle-ci n'entrave pas le développement de la parole. Au contraire, elle accélère plutôt son développement dans 89% des cas étudiés. Des recherches récentes démontrent l'efficacité de l'utilisation de tablettes électroniques à écran tactile pourvues d'une application de synthèse vocale chez les personnes présentant une DI sévère (Kagohara & al., 2013). Les études répertoriées utilisant ce type de CAA avec cette population démontrent leur capacité d'apprendre à réaliser des demandes spontanées et à nommer des objets. Plus encore, lorsque plusieurs modes de CAA (langue signée, PECS et tablette électronique) sont enseignées, une majorité de personnes qui présentent une DI préfèrent utiliser la tablette électronique et obtiennent de meilleurs résultats à long terme avec ce type de CAA.

3.3.3 Langage écrit

Auparavant, les interventions en lecture auprès des personnes présentant une DI étaient basées sur la lecture globale des mots, considérée moins exigeante sur le plan cognitif que la lecture par assemblage phonologique. Or, depuis une quinzaine d'années, un corps de recherche grandissant a démontré que les personnes qui présentent une DI étaient en mesure de développer les habiletés de conscience phonologique nécessaires pour l'apprentissage de la lecture phonologique (Hansen, Wadsworth, Roberts & Poole, 2014; Wood-Fields, Judge & Watson, 2015).

3.4 Interventions psychologiques et comportementales

Au-delà des aspects cognitifs et langagiers, la DI est souvent présente avec des particularités psychologiques qui peuvent être abordées en fonction de la prévalence dans cette population. Le défi est alors d'intervenir avec une population présentant des caractéristiques particulières notamment en matière de fonctionnement intellectuel en général (APA, 2013).

3.4.1 Troubles de l'humeur et troubles anxieux.

Type d'entraînement. La participation à un groupe de relaxation durant dix semaines à raison d'une heure à chaque semaine aurait un impact positif sur l'anxiété et la régulation émotionnelle. La technique utilisée consistait en une relaxation progressive des muscles permettant de diminuer les tensions musculaires (Bouvet & Coulet, 2015). Un programme d'entraînement physique de 12 semaines a d'ailleurs permis de réduire significativement l'anxiété comparé au groupe contrôle (Carraro & Gobbi, 2012; Carraro & Gobbi, 2014). Une méta-analyse a démontré que des séances d'exercice plus courtes étaient préférables aux plus longues. La durée idéale varierait entre 31 et 60 minutes (Shin & Park, 2012). En termes de fréquence, plus de bénéfices sont obtenus lorsque quatre séances sont réalisées en comparaison avec trois séances par semaine (Shin & Park, 2012).

La thérapie cognitivo-comportementale(TCC) serait également efficace pour la réduction de l'anxiété et des divers troubles de l'humeur. Le clinicien devra toutefois être en mesure d'adapter ses interventions. Il est, par ailleurs, important de considérer que le participant à une telle intervention doit être en mesure d'effectuer des relations entre divers éléments, ce qui est souvent le cas des individus présentant une DI légère à modérée (Hassiotis & al., 2011; McGillivray & al., 2008). Le client doit également être en mesure de comprendre et de s'exprimer verbalement de manière adéquate (McGillivray & al., 2008) d'où l'importance de bien intervenir au niveau du langage. La TCC s'effectue en utilisant des images, des jeux de rôles et des questions simplifiées. Une grande adaptabilité doit être présente de la part du clinicien qui doit être en mesure d'adapter son rythme au client. Le clinicien peut également valider régulièrement avec l'individu s'il a bien compris la question ou lui demander de reformuler l'information dans ses propres mots. La concision est fondamentale afin d'éviter une surcharge cognitive qui empêcherait la compréhension de l'individu (Hassiotis & al., 2011; McGillivray & al., 2008). De plus, la création de l'alliance est fondamentale dans toutes les thérapies de ce type afin de préparer le terrain pour l'intervention (Taylor & al., 2002). Hassiotis et al. (2013) a d'ailleurs rédigé un manuel décrivant leur programme d'intervention comportant 16 séances à fréquence hebdomadaire d'une durée d'une heure. Un autre programme de TCC "*Think happy, Feel happy, Be happy*" aurait également des impacts sur la présentation clinique de la dépression tant cognitive que comportementale. L'intervention serait réalisée durant 12 sessions à raison de deux heures par semaine. Ce programme comporte trois modules; Sentiments, Pensées et Social et laisse place à la discussion entre pairs (McGillivray & al., 2008).

Efficacité. La relaxation et l'exercice physique seraient efficaces pour réduire la dépression ainsi que l'anxiété. Le groupe de recherche de Hassiotis a conclu que la réalisation d'une thérapie cognitivo-comportementale est efficace notamment pour réduire la dépression dans la DI sans présentation d'anxiété (Hassiotis & al., 2013). Les effets d'une thérapie TCC, telle que "*Think happy, Feel happy, Be happy*", pourraient être présents jusqu'à 3 mois après la fin de l'intervention (McGillivray & al., 2008). Cette thérapie pourrait être réalisée en groupe, des évidences empiriques mettent d'ailleurs de l'avant cette manière de faire qui aurait un avantage additionnel en fournissant des bénéfices sociaux supplémentaires (McGillivray & al., 2008). Les auteurs ne s'entendent toutefois pas à ce sujet, puisque d'autres soutiennent qu'une efficacité est plus grande dans le cadre d'une thérapie réalisée individuellement (Vereenooghe & Langdon, 2013). L'approche TCC peut également être utilisée pour une multitude de difficultés chez les adultes atteints de DI comme les troubles de l'humeur mais aussi, la colère (voir section suivante), les comportements obsessifs-compulsifs, les épisodes de stress post-traumatique, les troubles alimentaires et psychotiques (Vereenooghe & Langdon, 2013). Ces derniers ne seront toutefois pas abordés dans cet article.

3.4.2 Gestion de la colère.

Type d'entraînement. Un programme a été réalisé sur 12 semaines où un total de 18 rencontres individuelles d'une heure chacune ont été effectuées. Ce programme s'est soldé par un impact significatif sur l'intensité de la colère (Taylor & al., 2002). Six de ces séances avaient pour objectif de préparer le terrain pour l'intervention qui visait, entre autres, une restructuration cognitive et l'apprentissage de stratégies de résolution de problèmes à l'aide notamment des jeux de rôles. Les différentes psychothérapies ciblant la colère sont d'une durée d'entre 30 à 120 minutes se déroulant, pour la plupart hebdomadairement, au cours de 9-12 semaines. La plupart comportent divers volets dont du « modeling » comportemental, l'enseignement de stratégies de relaxation, l'inoculation du stress, des discussions de groupe sur la colère, etc. (Vereenooghe & Langdon, 2013).

Efficacité. La thérapie cognitivo-comportementale améliorerait efficacement la gestion de la colère tant de manière individuelle qu'en groupe chez les adultes avec une DI (Taylor & al., 2002; Vereenooghe & Langdon, 2013). Les techniques de relaxation et d'autorégulation seraient efficaces pour réduire la colère chez les individus ayant une DI, notamment puisque ces techniques ne nécessitent pas un niveau élevé d'habiletés langagières expressives et réceptives.

Il est d'autant plus pertinent d'intervenir directement au niveau de la colère puisque celle-ci est une source importante de divers comportements agressifs (Taylor & al., 2002), il s'agit donc d'une intervention en amont.

3.4.3 Gestion des comportements « défis »

Les comportements « défis » tels que conceptualisés par Eric Willaye sont aussi connus sous le nom de « challenging-behavior » (Willaye & Magerotte, 2008) et se caractérisent par des crises, de la non-conformité, de l'automutilation ou de la destruction d'objets (Hudson & al., 2003). Lorsque les proches font face à ce type de comportements particuliers qui ne sont pas adaptés, il est nécessaire d'intervenir immédiatement, d'autant plus que ces comportements peuvent affecter d'autres sphères telles que les relations sociales, les apprentissages, etc.

Type d'entraînement. Le programme *Sign-posts for Building Better Behaviour* comporte des manuels, des vidéos et des cahiers d'exercice permettant de guider les parents et les professionnels dans leurs interventions pour diminuer la récurrence de ces comportements « défis » (Hudson & al., 2003). Ce programme a été administré à des groupes de parents ou encore par des suivis téléphoniques. Au total, six suivis avec les parents étaient réalisés à un rythme d'un à chaque deux mois. Ce programme est apprécié par les parents qui rapportent une amélioration de divers aspects des comportements notamment pour ce qui est des comportements perturbateurs, antisociaux, et ce, après quatre à six mois (Hudson & al., 2003). Des interventions comportementales « pures » pourraient également être réalisées chez les individus présentant une DI sévère à profonde et auraient un appui empirique (Vereenooghe & Langdon, 2013). Celles-ci, ne nécessitant pas un niveau d'abstraction ou de langage élevé, seraient davantage adaptées à cette population de DI. L'exercice physique permettrait également de réduire les comportements « défis ». Il n'y a toutefois pas de recommandations exactes en terme d'intensité et de durée pour avoir le plus d'impacts bénéfiques (Ogg-Groenendaal, Hermans & Claessens, 2014). Les recommandations en termes de fréquence et de durée dans la section sur les troubles anxieux et de l'humeur peuvent tout de même servir à titre de repères.

Efficacité. L'exercice physique et les thérapies tant comportementales que cognitivo-comportementales seraient efficaces pour réduire les comportements agressifs chez les gens présentant une DI. Il n'en demeure pas moins que les évidences sont encore limitées (Ali, Hall, Blickwedel & Hassiotis, 2015).

4. Conclusion

Bien que les pistes d'intervention présentées ne soient pas exhaustives, elles pourront contribuer à la mise en place de recommandations pour la population présentant une DI et permettront ainsi de répondre à plusieurs plaintes relatives à la cognition, au langage, aux comportements et à certains aspects psychologiques de cette population clinique. Les pistes d'intervention cognitives avaient pour but d'influencer le développement des réseaux neuronaux. Dans la population DI, la plasticité cérébrale est affectée. Ainsi, certains entraînements cognitifs pourraient contribuer à créer des réseaux plus efficaces et alors permettre une amélioration de la fonction qui est entraînée (Kirk, & al., 2015). Par ailleurs, les interventions langagières permettent d'améliorer l'expression et la compréhension, notamment en favorisant des interventions compensatoires permettant de palier aux difficultés (Millar & al., 2006). Pour ce qui est des interventions comportementales et psychologiques, plusieurs stratégies seraient efficaces comme la relaxation et l'exercice physique. Sur le plan psychothérapeutique, la thérapie cognitivo-comportementale serait valide pour diverses difficultés. Des études doivent toutefois investiguer l'efficacité de ce type de thérapie chez les enfants et les adolescents atteints de DI (Vereenooghe & Langdon, 2013). De plus, la majorité des études portant sur des interventions ont été réalisées chez des individus ayant une DI variant de légère à modérée. Des études devraient donc être effectuées afin de vérifier l'efficacité des différentes pistes d'intervention proposées sur des populations présentant des déficits plus importants sur les plans intellectuels, langagiers, adaptatifs et sociaux.

Références

- Ali, A., Hall, I., Blickwedel, J., & Hassiotis, A. (2015). Behavioural and cognitive-behavioural interventions for outwardly-directed aggressive behaviour in people with intellectual disabilities [Abstract]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD003406. DOI: 10.1002/14651858.CD003406.pub4.
- Allor, J. H., Mathes, P. G., Roberts, J. K., Jones, F. G., & Champlin, T. M. (2010). Teaching students with moderate intellectual disabilities to read: An experimental examination of a comprehensive reading intervention. *Education and Training in Autism and Developmental Disabilities*, 3-22.
- American Psychiatric Association APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- American Speech-Language-Hearing Association. (2015). Augmentative and Alternative Communication. Repéré à <http://www.asha.org/public/speech/disorders/AAC/>
- Ba, W., Van der Raadt, J., & Kasri, N. N. (2013). Rho GTPase signaling at the synapse: Implications for intellectual disability. *Experimental cell research*, 319, 2368-2374.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.
- Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A. (2007). Apprentissage et mémoire. In Éditions Pradel (Troisième Ed.), *Neurosciences à la découverte du cerveau* (36). Paris: Publisher.
- Boda, B., Dubos, A., & Muller, D. (2010). Signaling mechanisms regulating synapse formation and function in mental retardation. *Current Opinion in Neurobiology*, 20, 519-527.
- Bouvet, C., & Coulet, A. (2015). Relaxation therapy and anxiety, self-esteem, and emotional regulation among adults with intellectual disabilities: A randomized controlled trial. *Journal of Intellectual Disabilities*, pii: 1744629515605942. [Epub ahead of print]

- Brady, N. C., Thiemann-Bourque, K., Fleming, K., & Matthews, K. (2013). Predicting language outcomes for children learning augmentative and alternative communication: Child and environmental factors. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 56*(5), 1595-1612.
- Carraro, A. & Gobbi, E. (2012). Effects of an exercise programme on anxiety in adults with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities, 33*(4). 1221-1226. doi: 10.1016/j.ridd.2012.02.014. Epub 2012 Mar 22.
- Carraro, A. & Gobbi, E. (2014). Exercise intervention to reduce depressive symptoms in adults with intellectual disabilities. *Perceptual and Motor Skills, 119*(1), 1-5.
- Chelly, J., Khelfaoui, M., Francis, F., Chérif, B., & Bienvenu, T. (2006). Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European Journal of Human Genetics, 14*, 701-713. doi:10.1038/sj.ejhg.5201595
- Danielsson, H., Zottarel, V., Palmqvist, L., & Lanfranchi, S. (2015). The effectiveness of working memory training with individuals with intellectual disabilities – a meta-analytic review. *Frontiers in Psychology, 6*, 1230. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01230>
- Dessemontet, R. S., & de Chambrier, A. F. (2015). The role of phonological awareness and letter-sound knowledge in the reading development of children with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities, 41*, 1-12.
- Flores, M. M., Shippen, M. E., Alberto, P., & Crowe, L. (2004). Teaching Letter-Sound Correspondence to Students with Moderate Intellectual Disabilities. *Journal of Direct Instruction, 4*(2), 173-188.
- Fiala, J. C., Spacek, J., & Harris, K. M. (2002). Dendritic spine pathology: cause or consequence of neurological disorders?. *Brain Research Reviews, 39*, 29-54.
- Fung, L. K., Quintin, E.-M., Haas, B. W., & Reiss, A. L. (2012). Conceptualizing neurodevelopmental disorders through a mechanistic understanding of fragile X syndrome and Williams syndrome. *Current Opinion in Neurology, 25*(2), 112–124. doi:10.1097/WCO.0b013e328351823c

- Goldstein, H., English, K., Shafer, K., & Kaczmarek, L. (1997). Interaction Among Preschoolers With and Without Disabilities: Effects of Across-the-Day Peer Intervention. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 40*(1), 33-48.
- Gray, S. A., Chaban, P., Martinussen, R., Goldberg, R., Gotlieb, H., Kronitz, R., Hockenberry, M., & Tannock, R. (2012). Effects of a computerized working memory training program on working memory, attention, and academics in adolescents with severe LD and comorbid ADHD: a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 53*(12), 1277-1284.
- Hansen, B. D., Wadsworth, J. P., Roberts, M. R., & Poole, T. N. (2014). Effects of naturalistic instruction on phonological awareness skills of children with intellectual and developmental disabilities. *Research in developmental disabilities, 35*(11), 2790-2801.
- Hassiotis, A., Serfaty, M., Azam, K., Strydom, A., Martin, S., Parkes, C., ... & King, M. (2011). Cognitive behaviour therapy (CBT) for anxiety and depression in adults with mild intellectual disabilities (ID): a pilot randomised controlled trial. *Trials, 12*, 95. <http://doi.org/10.1186/1745-6215-12-95>
- Hassiotis, A., Serfaty, M., Azam, K., Strydom, A., Martin, S., Parkes, C., ... & King, M. (2013). Manualised Individual Cognitive Behavioural Therapy for mood disorders in people with mild to moderate intellectual disability: a feasibility randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders, 151*(1), 186-195. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.076. Epub 2013 Jul 1.
- Hudson, A. M., Matthews, J. M., Gavidia-Payne, S. T., Cameron, C. A., Mildon, R. L., Radler, G. A. & Nankervis, K. L. (2003). Evaluation of an intervention system for parents of children with intellectual disability and challenging behaviour. *Journal of Intellectual Disability Research, 47*, 238-249. doi: 10.1046/j.1365-2788.2003.00486.x
- Inlow, J. K., & Restifo, L. L. (2004). Molecular and comparative genetics of mental retardation. *Genetics, 166*(2), 835-881.
- Jarrold, C., Nadel, L., & Vicari, S. (2008). Memory and neuropsychology in Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice, 68-73*. doi:10.3104/reviews.2068

- Kagohara, D. M., van der Meer, L., Ramdoss, S., O'Reilly, M. F., Lancioni, G. E., Davis, T. N., ... & Green, V. A. (2013). Using iPods® and iPads® in teaching programs for individuals with developmental disabilities: A systematic review. *Research in developmental disabilities, 34*(1), 147-156.
- Karbach, J., & Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Developmental Science, 12*(6), 978-990.
- Kaiser, A. P., & Roberts, M. Y. (2013). Parent-implemented enhanced milieu teaching with preschool children who have intellectual disabilities. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 56*(1), 295-309.
- Kasai, H., Fukuda, M., Watanabe, S., Hayashi-Takagi, A., & Noguchi, J. (2010). Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends in Neurosciences, 33*(3), 121-129.
- Kerns, K. A., Eso, K., & Thomson, J. (1999) Investigation of a Direct Intervention for Improving Attention in Young Children With ADHD, *Developmental Neuropsychology, 16*(2), 273-295, doi: 10.1207/S15326942DN1602_9
- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends in Cognitive Sciences, 14*(7), 317–324. doi:10.1016/j.tics.2010.05.002
- Kirk, H. E., Gray, K., Riby, D. M., & Cornish, K. M. (2015). Cognitive training as a resolution for early executive function difficulties in children with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities, 38*, 145-160.
- Lanfranchi, S., & al. (2010). Executive function in adolescents with Down Syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 54*(4), 308-319.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Bigler, E. D. Neuropsychological Assessment. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.
- Lozano, R., Rosero, C. A., & Hagerman, R. J. (2014). Fragile X spectrum disorders. *Intractable & rare diseases research, 3*(4), 134-136. doi : 10.5582/irdr.2014.01022

- Marder, L., & Cholmáin, C. N. (2006). Promoting language development for children with Down's syndrome. *Current Paediatrics*, 16(7), 495-500.
- Matsuzaki, M. (2007). Factors critical for the plasticity of dendritic spines and memory storage. *Neuroscience Research*, 57, 1-9. doi:10.1016/j.neures.2006.09.017
- McGee, A., Li, G., Lu, Z., & Qiu, S. (2014). Convergent synaptic and circuit substrates underlying autism genetic risks. *Frontiers in Biology*, 9(2), 137–150. doi:10.1007/s11515-014-1298-y
- McGillivray, J. A., McCabe, M. P., & Kershaw, M. M. (2008). Depression in people with intellectual disability: An evaluation of a staff-administered treatment program. *Research in Developmental Disabilities*, 29(6), 524-536.
- Mengue-Topio, H., Courbois, Y, Farran, E. K., & Sockeel, P. (2011). Route learning and shortcut performance in adults with intellectual disability: A study with virtual environments. *Research in Developmental Disabilities*, 32(1), 345-352.
- Millar, D. C., Light, J. C., & Schlosser, R. W. (2006). The impact of augmentative and alternative communication intervention on the speech production of individuals with developmental disabilities: A research review. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 49(2), 248-264.
- Munir, F., Cornish, K. M., & Wilding, J. (2000). Nature of the Working Memory Deficit in Fragile-X Syndrome. *Brain and Cognition*, 44, 387-401.
- Newey, S. E., Velamoor, V., Govek, E.-E., & Van Aelst, L. (2005). Rho GTPases, dendritic structure, and mental retardation. *Journal of Neurobiology*, 64, 58–74.
- Odom, S. L., McConnell, S. R., McEvoy, M. A., Peterson, C., Ostrosky, M., Chandler, L. K., ... & Favazza, P. C. (1999). Relative effects of interventions supporting the social competence of young children with disabilities. *Topics in Early Childhood Special Education*, 19(2), 75-91.
- Ogg-Groenendaal, M., Hermans, H., & Claessens, B. (2014). A systematic review on the effect of exercise interventions on challenging behavior for people with intellectual disabilities.

Research in developmental disabilities, 35(7). 1507-1517. doi:
10.1016/j.ridd.2014.04.003. Epub 2014 Apr 21.

Park, J. M., Jung, S.-C., & Eun, S.-Y. (2014). Long-term Synaptic Plasticity: Circuit Perturbation and Stabilization. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 18(6), 457–460. doi:10.4196/kjpp.2014.18.6.457

Pavlovsky, A., Chelly, J., & Billuart, P. (2012). Emerging major synaptic signaling pathways involved in intellectual disability. *Molecular Psychiatry*, 17, 682-693.

Ramakers, G. J. (2002). Rho proteins, mental retardation and the cellular basis of cognition. *Trends in Neurosciences*, 25, 191–199. doi:10.1016/S0166-2236(00)02118-4

Roberts, M. Y., & Kaiser, A. P. (2011). The effectiveness of parent-implemented language interventions: A meta-analysis. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 20(3), 180-199.

Rowe, J., Lavender, A., & Turk, V. (2006) Cognitive executive function in Down's syndrome. *The British Journal of Clinical Psychology*, 45(1), 5–17.

Rueda, M. R., Checa, P., & Cómbita, L. M. (2012). Enhanced efficiency of the executive attention network after training in preschool children: Immediate changes and effects after two months. *Developmental Cognitive Neuroscience 2, Supplement 1*: S192-S204.

Schuchardt, K., Maehler, C., & Hasselhorn, M. (2011). Functional deficits in phonological working memory in children with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 1934-1940.

Shalev, L., Tsal, Y., & Mevorach, C. (2007) Computerized Progressive Attentional Training (CPAT) Program: Effective Direct Intervention for Children with ADHD, *Child. Neuropsychology*, 13(4), 382-388, doi: 10.1080/09297040600770787

Shin, I.-S., & Park, E.-Y. (2012). Meta-analysis of the effect of exercise programs for individuals with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 33(6), 1937-1947.

- Spencer-Smith, M., & Klingberg, T. (2015). Benefits of a Working Memory Training Program for Inattention in Daily Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *10*(3), e0119522. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0119522>
- Statistics Canada. (2012). Canadian Survey on Disability. Statistics Canada. Repéré à <http://www5.statcan.gc.ca/olc-cel/olc.action?objId=89-654-X&objType=2&lang=en&limit=0>
- Tamm, L., Epstein, J. N., Peugh, J. L., Nakonezny, P. A., & Hughes, C. W. (2013). Preliminary data suggesting the efficacy of attention training for school-aged children with ADHD. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *4*, 16-28.
- Taylor, J. L., Novaco, R. W., Gillmer, B., & Thorne, I. (2002). Cognitive-behavioural treatment of anger intensity among offenders with intellectual disabilities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, *15*(2), 151-165.
- Tolias, K. F., Duman, J. G., & Um, K. (2011). Control of synapse development and plasticity by Rho GTPase regulatory proteins. *Progress in Neurobiology*, *94*(2), 133–148. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.04.011
- Vaillend, C., Poirier, R., & Laroche, S. (2008). Genes, plasticity and mental retardation. *Behavioural Brain Research*, *192*, 88-105.
- Van der Molen, M. J., Van Luit, J. E. H., Van der Molen, M. W., Klugkist, I. & Jongmans, M. J. (2010). Effectiveness of a computerised working memory training in adolescents with mild to borderline intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, *54*, 433–447. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01285.x
- Van der Schuit, M., Segers, E., Van Balkom, H., & Verhoeven, L. (2011a). Early language intervention for children with intellectual disabilities: a neurocognitive perspective. *Research in developmental disabilities*, *32*(2), 705-712.
- Van der Schuit, M., Segers, E., Van Balkom, H., & Verhoeven, L. (2011b). How cognitive factors affect language development in children with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities*, *32*(5), 1884-1894.

- Vereenoghe, L., & Langdon, P. E. (2013). Psychological therapies for people with intellectual disabilities: A systematic review and meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities, 34*(11), 4085-4102.
- Warren, S. F., Fey, M. E., Finestack, L. H., Brady, N. C., Bredin-Oja, S. L., & Fleming, K. K. (2008). A randomized trial of longitudinal effects of low-intensity responsivity education/prelinguistic milieu teaching. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 51*(2), 451-470.
- Willaye, E. & Magerotte, G. (2008). Évaluation et intervention auprès des comportements-défis. Déficience intellectuelle et/ou autisme. Bruxelles : De Boeck-Université.
- Willner, P., Rose, J., Jahoda, A., Stenfert Kroese, B., Felce, D., MacMahon, P., Stimpson, A., Rose, N., Gillespie, D., Shead, J., Lammie, C., Woodgate, C., Townson, J. K., Nuttall, J., Cohen, D., & Hood, K. (2013). A cluster randomised controlled trial of a manualised cognitive behavioural anger management intervention delivered by supervised lay therapists to people with intellectual disabilities. *Health Technology Assessment, 17*(21), 1 -173. doi: 10.3310/hta17210.
- Wood-Fields, C., Judge, S., & Watson, S. M. (2015). Instructional Methods that Foster the Reading Development of Students with Significant Intellectual Disabilities. *Journal of Intellectual Disability-Diagnosis and Treatment, 3*(1), 13-20.
- Yoder, P., Woynaroski, T., Fey, M., & Warren, S. (2014). Effects of dose frequency of early communication intervention in young children with and without Down syndrome. *American journal on intellectual and developmental disabilities, 119*(1), 17-32.
- Yoshihara, Y., De Roo, M., & Muller, D. (2009). Dendritic spine formation and stabilization. *Current opinion in Neurobiology, 19*, 146-153.
- Zoghbi, H. Y., & Bear, M. F. (2012). Synaptic Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders Associated with Autism and Intellectual Disabilities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 4*(3), 1-22. a009886. doi:10.1101/cshperspect.a009886

Chapitre III Discussion générale

3.1 Aperçu global et interprétation générale des résultats obtenus

La présente thèse comporte deux volets distincts. Le premier consiste à déterminer des biomarqueurs physiologiques des processus de base dont le traitement sensoriel auditif (article #1) et la suppression neuronale (article #2). Le deuxième volet se penche davantage sur la DI dans le quotidien. En effet, des facteurs cognitifs et comportementaux associés au fonctionnement adaptatif ont été identifiés selon les différents syndromes (article #3). Enfin, de manière plus générale, les diverses interventions utilisées auprès de la clientèle DI ont été dressées (article #4).

Dans ce chapitre final de thèse, les découvertes majeures seront d'abord décrites brièvement puis nous discuterons de leurs implications dans la conceptualisation théorique des syndromes abordés. Les implications sur le plan clinique seront présentées. Les limites, les contributions originales de cette thèse ainsi que l'orientation des recherches futures auprès de ces populations cliniques seront décrites. Enfin, une conclusion générale fera un survol des aspects les plus centraux.

3.1.1 Volet 1

Le premier objectif de l'étude #1 était de déterminer les particularités du traitement sensoriel dans les mutations *SYNGAP1* afin de caractériser davantage cette condition génétique encore peu connue chez l'humain. En lien avec cet objectif, nous souhaitons comparer le patron EEG des mutations *SYNGAP1* avec un groupe contrôle neurotypique et un groupe contrôle présentant un QI similaire et représentant une population déjà bien connue. Conformément aux hypothèses associées avec cet objectif, l'altération du traitement sensoriel auditif chez les deux groupes cliniques a été confirmée de même que des spécificités électrophysiologiques aux mutations *SYNGAP1*. Les deux groupes présentant une DI démontraient une atteinte au niveau de la synchronisation de phase, l'atteinte était toutefois diamétralement opposée. En effet, la T21 exprimait un maintien ainsi qu'une plus grande synchronisation. Les mutations *SYNGAP1*, elles, exprimaient moins de synchronisation dans les bandes de basses fréquences et une synchronisation survenant plus tardivement. Les mutations *SYNGAP1* exprimaient aussi plus de puissance en beta et en gamma. Ce qui suggère des patrons très distincts entre ces deux groupes cliniques.

L'objectif de l'étude #2 était de comparer les différents syndromes dans un même paradigme de suppression neuronale afin de déterminer les caractéristiques de ceux-ci au niveau d'un processus de base d'apprentissage. En lien avec le premier objectif, il a été possible de déterminer que le SXF et la T21 parviennent à avoir une suppression neuronale dans une tâche présentée en modalité auditive et visuelle. Des différences sont également présentes entre ces deux syndromes comparés aux neurotypiques suggérant donc des patrons distincts dans la SN.

3.1.2 Volet 2

L'objectif central de l'étude #3 était de déterminer les facteurs cognitifs et comportementaux reliés au fonctionnement adaptatif auprès de nos différents syndromes. Un sous-objectif de cette étude était d'identifier les comorbidités ou les traits cliniques particuliers présents dans ces conditions génétiques. En lien avec l'objectif central, tel qu'attendu, le fonctionnement intellectuel est la variable expliquant davantage la variance du fonctionnement adaptatif. Par ailleurs, d'autres facteurs plus spécifiques ont été ciblés comme étant associés au fonctionnement adaptatif dans chaque syndrome comme les symptômes de TDAH, les habiletés sociales, l'anxiété ou encore la présence d'opposition. Notre étude #3 a également répliqué les profils comportementaux généralement observés auprès du SXF, de la STB et de la T21. Plus précisément, la T21 est ressortie comme étant le syndrome génétique posant le moins de défis sur le plan comportemental, alors que le SXF est celui qui présente davantage de difficultés comportementales dont des traits autistiques, de l'anxiété et des symptômes de TDAH.

L'article #4 avait comme objectif principal de dresser les différentes interventions disponibles auprès de la population présentant une DI. Différents programmes et moyens d'intervention ont donc été présentés, puis leur efficacité a été détaillée afin d'identifier s'ils atteignaient leurs objectifs et s'ils permettaient d'améliorer d'autres aspects qu'ils soient cognitifs ou comportementaux. L'aspect du transfert et de la généralisation était tout particulièrement abordé afin de déterminer si les interventions se répercutent réellement dans le quotidien. Les interventions comportementales semblaient généralement plus prometteuses que les entraînements cognitifs. Un objectif secondaire de l'article #4 était de dresser un profil des atteintes cognitives et comportementales selon chaque syndrome en vue de la littérature disponible au moment de sa publication en 2016.

3.2 Implications théoriques et apports méthodologiques

3.2.1 Renforcement de l'hypothèse des biomarqueurs électrophysiologiques

Cette thèse s'inscrit, notamment le volet 1, dans la lignée de la recherche sur des biomarqueurs chez l'humain qui permettront d'étayer notre compréhension et de caractériser ces différents syndromes génétiques (Sahin et al., 2018). Dans l'étude #1, nos résultats du traitement sensoriel auditif chez la T21 appuient la littérature confirmant une altération comparée au traitement sensoriel réalisé chez les neurotypiques. Bien que préliminaires, des altérations du traitement auditif semblent aussi être présentes chez les humains présentant des mutations *SYNGAP1*. Par ailleurs dans notre étude #1, il est intéressant de constater que ces altérations observées dans les mutations *SYNGAP1* et la T21 se distinguent tout particulièrement par des patrons électrophysiologiques opposés lors du traitement sensoriel auditif. En effet, cette opposition pourrait refléter ce qui se passe au niveau synaptique dans les modèles animaux de ces deux conditions génétiques différentes. D'ailleurs, les mutations *SYNGAP1* seraient causées par une excitabilité démesurée (Aceti et al., 2015; Boda et al., 2010; Hamdan et al., 2011b; Wang et al., 2013) alors que la T21 serait davantage associée à une diminution de l'excitabilité au niveau synaptique (Cramer & Galdzicki, 2012; Das & Reeves, 2011; Park et al., 2009). Il semble donc que, dans une tâche sensorielle auditive de base, les tracés électrophysiologiques des mutations *SYNGAP1* et de la T21 viennent appuyer les différences pathophysiologiques, reconnues comme étant opposées dans leurs modèles animaux respectifs. Entre autres, les mutations *SYNGAP1* expriment moins de synchronisation de phases ce qui pourrait être attribuable à une trop grande excitabilité (Başar & Güntekin, 2008; Ethridge et al., 2017; Uhlhaas & Singer, 2006). En effet, il est possible d'inférer que la réduction dans la synchronisation de phases, observée dans l'étude #1, soit due à une trop grande excitabilité neuronale de base empêchant alors une activité coordonnée et donc limitant la synchronisation de phase face à un stimulus précis. Il est aussi possible que la diminution de synchronisation de phase représentant différents déséquilibres E/I soit un endophénotype du TSA (Başar & Güntekin, 2008; Rojas, Maharajh, Teale, & Rogers, 2008b; Rojas & Wilson, 2014), qui est d'ailleurs fréquemment comorbide avec les mutations *SYNGAP1* (Jimenez-Gomez et al., 2019; Vlaskamp et al., 2019). Cette hyperexcitabilité au niveau synaptique dans les mutations *SYNGAP1* semble aussi s'exprimer par l'entremise de l'augmentation de la puissance dans la bande gamma qui serait liée au déséquilibre E/I dans d'autres troubles neurodéveloppementaux comme le SXF (Brunel & Wang, 2003; Rojas & Wilson, 2014; Wang et al., 2017; Yizhar et al., 2011). Dans l'étude #2, le tracé électrophysiologique des

participants présentant des mutations *SYNGAP1* évoque encore une fois une altération au niveau du traitement sensoriel de base. Il est connu que dans le TSA des altérations dans le traitement sensoriel de base sont présentes lorsque des visages sont présentés (Modi & Sahin, 2017) et il en est de même dans la sous-population TSA chez la population STB (Jeste et al., 2013; Tye et al., 2015). Ainsi, le profil électrophysiologique plat observé dans l'étude #2 chez les mutations *SYNGAP1* et la STB pourrait, en partie, s'expliquer par la nature de la tâche utilisée dans cette étude. Dans le cas des mutations *SYNGAP1* certaines similitudes semblent être présentes avec ce qui est observé dans le TSA dans la littérature, les particularités d'une signature électrophysiologique précise demeurent donc à investiguer encore davantage auprès de cette population.

Dans l'étude #1, les résultats confirment une altération du traitement sensoriel dans la T21. L'ITC étant une mesure évoquée de l'activité cérébrale, il est possible d'inférer que nos résultats sont cohérents avec les latences plus longues fréquemment retrouvées dans cette population et dans la DI de manière plus générale (Arisi et al., 2012; César et al., 2010; Díaz & Zurrón, 1995; Gregory et al., 2018; Pekkonen et al., 2007).

Dans l'étude #2, le SXF présente une augmentation de l'amplitude, et ce, particulièrement lors de la première présentation d'un stimulus ce qui indique donc une particularité électrophysiologique au niveau du traitement sensoriel dans une tâche audio-visuelle. Ce résultat est, par ailleurs, cohérent avec la littérature déjà existante chez cette population et serait possiblement relié à la présence d'hyperexcitabilité au niveau synaptique (Ethridge et al., 2019; Knoth & Lippé, 2012; Knoth et al., 2014; Sinclair et al., 2017). Une augmentation de l'amplitude semble d'ailleurs être un endophénotype caractéristique chez cette population clinique.

Il est donc possible de constater, par l'entremise des études #1 et #2, que ces syndromes présentent différentes altérations dans le traitement sensoriel auditif et que celles-ci divergent de manière distincte par rapport au profil attendu des neurotypiques. Ainsi, tant une augmentation ou une diminution des amplitudes, de la synchronisation de phase ou de la puissance des bandes de fréquences sont présentes dans nos différentes conditions génétiques. Nos résultats semblent donc suggérer l'existence d'un profil distinct par syndrome se présentant sous forme d'une signature électrophysiologique type. Il semble également important de considérer le profil électrophysiologique dans son ensemble par condition génétique. En effet, l'absence de différences entre deux syndromes ou troubles peut survenir lors de l'utilisation d'une technique

d'analyses comme ce fut le cas dans les PE entre les mutations *SYNGAP1* et la T21, mais des différences peuvent apparaître au niveau spectral notamment. Ainsi, la combinaison unique de différentes altérations, à différents niveaux, pour un même syndrome peut être vue comme sa signature électrophysiologique allant au-delà de similitudes et des caractéristiques plus globales et générales associées à la DI et au TSA (Knoth & Lippé, 2012; Rojas & Wilson, 2014).

L'étude #2 abordait principalement la SN au sein de nos différents syndromes et a également permis d'identifier des patrons distincts de SN entre les syndromes supportant encore une fois l'hypothèse de biomarqueurs électrophysiologiques spécifiques aux différents syndromes. En effet, selon les patrons de SN identifiés par McDiarmid et ces collègues (McDiarmid et al., 2017), le SXF présente un patron distinct qui s'apparente à un « phénotype d'habituation augmentée » ainsi qu'à un « phénotype de réponse plus élevée » en fonction des différentes caractéristiques observées dans le paradigme de l'étude #2. Ainsi, cette particularité propre au SXF serait cohérente avec l'hyperexcitabilité au niveau synaptique présente dans ce syndrome qui affecte aussi le traitement sensoriel de base tel qu'abordé précédemment. Par contre, ce n'est pas tous les syndromes ayant une hyperexcitabilité synaptique qui présentent ce profil. En effet, les mutations *SYNGAP1* et la STB, qui sont tous deux associées à une augmentation du ratio E/I au niveau synaptique, ne présentent pas d'augmentation de la SN contrairement au SXF. Toutefois, la réponse électrophysiologique des mutations *SYNGAP1* et de la STB, lors de la première présentation du stimulus dans l'étude #2, indique une altération au niveau du traitement sensoriel à la base. Il est donc difficile de les considérer dans l'interprétation de la SN. Cette absence de réponse dans ce type de paradigme chez ces deux conditions génétiques reste donc à être élucidée. Dans la T21, il n'y a pas de patron de SN qui se distingue particulièrement comparativement aux neurotypiques. Des explications plus détaillées de la présence de SN en lien avec la nature de la tâche audio-visuelle chez le SXF et la T21 sont présentées dans la discussion de l'article #2. Par ailleurs, les divergences présentes entre ces groupes cliniques indiquent qu'il n'y a pas un seul patron de SN dans la DI, mais plutôt divers types de profils selon la condition génétique.

En bref, nos résultats obtenus dans les études #1 et #2 mis en lien avec la littérature déjà existante soulignent différents profils spécifiques selon la condition génétique tant pour le traitement auditif sensoriel que pour la SN. Ainsi, il est intéressant de constater que la condition génétique semble être une meilleure explication à ces profils distincts que la présence d'une DI où un profil homogène aurait été attendu entre nos groupes cliniques. De plus, les résultats ne

semblent pas être expliqués uniquement par la présence d'une hyperexcitabilité ou d'une hypoexcitabilité au niveau synaptique. D'ailleurs, le SXF, la STB et les mutations *SYNGAP1* ne présentent pas des profils similaires malgré la présence d'une hyperexcitabilité au niveau synaptique et les patrons électrophysiologiques de la T21 ne semblent pas toujours leur être diamétralement opposés. Ainsi, la présence d'hyperexcitabilité ou d'une réduction de l'excitabilité ne mène pas à deux patrons électrophysiologiques distincts, bien que l'équilibre E/I s'avère pertinent pour mieux comprendre le développement cérébral dans ces syndromes. Nos résultats semblent donc appuyer l'hypothèse où des particularités électrophysiologiques spécifiques existent selon la condition génétique. En effet, les combinaisons des différentes particularités au niveau électrophysiologique observables lors de paradigmes sensoriels et de SN sont garantes de la présence d'une signature électrophysiologique représentant des mécanismes sous-adjacents multiples à chacune de ces conditions génétiques.

3.2.2 Complémentarité des techniques d'analyses du signal EEG

L'une des forces majeures de l'article #1 repose dans l'utilisation de diverses techniques d'analyses permettant d'examiner sous différents angles un même signal EEG. Au-delà des résultats obtenus pour la condition génétique des mutations *SYNGAP1*, l'utilisation simultanée de ces trois techniques permet sans contredit une caractérisation plus complète des atteintes électrophysiologiques. En effet, il semble pertinent d'utiliser des techniques d'analyses complémentaires pour décrire le signal EEG. La technique des PE est déjà bien connue et bien caractérisée (Garrido et al., 2009; Grill-Spector et al., 2006). Les PE permettent d'observer le signal directement via un moyennage de différents essais d'un même stimulus permettant alors d'observer les différentes composantes du signal EEG présentes sous forme de pics avec des amplitudes plus ou moins larges selon les composantes et le développement (Lippé et al., 2009b; Luck, 2005). Le TF permet, quant à lui, d'observer la puissance spectrale exprimée à travers les différentes bandes de fréquences dans le temps (Herrmann et al., 2005b; Makeig et al., 2004), alors que l'ITC évalue à quel point des phases sont alignées ensemble à travers les essais dans le temps et dans les différentes bandes de fréquence face à un stimulus (Deiber et al., 2007; Edwards et al., 2009; Makeig et al., 2004; Rojas & Wilson, 2014). Le TF et l'ITC permettent ainsi d'obtenir des informations spectrales qui ne sont pas présentes dans l'analyse circonscrite des PE. L'ITC, calculé à partir de l'ondelette de Morlet, s'intéresse au niveau de la force de synchronisation entre les phases des ondelettes (Lachaux et al., 1999; Makeig et al., 2004). Cela permet alors d'interpréter plus justement les résultats des TF en distinguant si une différence de puissance spectrale particulière correspond à une activité induite ou

évoquée. L'ITC permet aussi de constater s'il y a des particularités dans la synchronisation des phases tant au niveau des bandes de fréquence que dans le temps. D'ailleurs, en ce sens l'ITC et les PE permettent tous deux d'observer des réponses évoquées face à un stimulus, mais l'analyse ITC est indépendante des amplitudes alors qu'elles sont centrales dans les PE (Fries, 2015; Rojas et al., 2011). De plus en plus d'études utilisent différentes techniques pour analyser un même signal EEG (Rigoulot et al., 2017). L'article #1 illustre de manière impeccable comment l'utilisation de différentes techniques permet de cibler à différents niveaux les particularités électrophysiologiques de divers groupes cliniques présentant un trouble neurodéveloppemental. En effet, l'utilisation de techniques évaluant l'aspect spectral du signal a permis de constater des différences dans le traitement sensoriel auditif à divers niveaux qui permettent d'encore mieux préciser le profil des mutations *SYNGAP1* et de la T21 et à dresser leur signature électrophysiologique.

3.2.3 Hypothèse de phénotypes comportementaux

Dans un autre ordre d'idées, l'article #3 a permis d'identifier des profils comportementaux distincts qui renforcent ainsi l'hypothèse des phénotypes comportementaux. Tel que dans notre article #3, la T21 est généralement décrite comme présentant peu de difficultés comportementales lorsque comparée à d'autres syndromes impliquant une DI (Abbeduto et al., 2004; Dykens, 2007; Griffith et al., 2010). Toutefois, lorsque comparée à la population neurotypique ce syndrome présente davantage d'anxiété, un taux plus élevé de TDAH et de TSA (Dykens, 2007; Ersoy et al., 2018; Grieco et al., 2015). D'ailleurs, l'anxiété serait associée au fonctionnement adaptatif dans la T21 dans notre étude #3 suggérant ainsi que l'anxiété joue un rôle particulier chez cette population. Cette étude a aussi permis de déterminer que la DI dans la T21 fait ressortir la présence de comportements répétitifs. Cela indique donc certaines particularités comportementales dans la T21 qui divergent de la population générale tel que rapporté précédemment dans diverses études (Dykens, 2007; Ersoy et al., 2018; Grieco et al., 2015). Dans la STB, de l'opposition, des difficultés d'attention et d'hyperactivité sont rapportées dans notre étude ce qui est cohérent avec la littérature indiquant un taux élevé de TDAH et de comportements oppositionnels dans ce syndrome (Muzykewicz et al., 2007; Prather & de Vries 2004; Pulsifer et al., 2007). Bien que les traits autistiques soient régulièrement présents dans le portrait de la STB (de Vries et al., 2007; Prather & de Vries 2004; Pulsifer et al., 2007), nos résultats suggèrent un possible recoupement entre la DI et les traits TSA rapportés, la DI pouvant venir éclipser les traits TSA rapportés par un proche. Tel qu'observé dans notre étude, le SXF est reconnu comme comportant une incidence élevée d'anxiété, ce qui ferait d'ailleurs partie du phénotype de ce

syndrome (Lozano et al., 2014). Les traits autistiques ainsi que les comportements défis sont aussi des aspects prédominants dans le SXF retrouvés dans notre étude et la littérature (Crawford et al., 2001; Garber et al., 2008; Lozano et al., 2014; Wheeler et al., 2016). Il y a aussi une grande prédominance de TDAH dans ce syndrome (Crawford et al., 2001; Lozano et al., 2014) ce qui a également été corroboré par notre étude.

L'étude #3 permet donc d'entériner la plupart des résultats présents dans la littérature au sujet des différents profils comportementaux chez ces différents syndromes. Ces connaissances permettent donc de générer des profils encore plus précis des différentes manifestations cliniques de ces conditions génétiques.

3.3 Implications cliniques

De la même façon que pour les implications théoriques, les deux volets de cette thèse permettent de fournir des informations sur le plan clinique. À ce jour les interventions sont choisies en fonction de la problématique exprimée par le patient. L'identification de biomarqueurs pourra contribuer à dresser des profils plus spécifiques selon le syndrome permettant de développer des traitements et des interventions plus adaptés à chacun (Sahin et al., 2018). Ainsi, il pourrait être pertinent de mettre en place en amont des interventions ciblées lorsque les profils spécifiques sensoriels, cognitifs et de fonctionnement adaptatif seront mieux connus.

3.3.1 Présence d'un traitement sensoriel auditif dans les mutations *SYNGAP1*

L'article #1 permet de décrire les mutations *SYNGAP1* chez l'humain. Dans cet article, bien que des altérations électrophysiologiques soient présentes chez ces mutations, nous constatons qu'elles présentent néanmoins le patron général signifiant la présence d'un certain traitement sensoriel auditif. Ainsi, cela indique que les personnes atteintes de cette condition génétique sont en mesure de traiter de l'information simple présentée en modalité auditive. L'article #2 révèle toutefois l'absence de patron clair dans le cas de cette même population. Or, ce deuxième article présente les réponses électrophysiologiques face à des stimuli « sociaux » présentés de manière consistante en deux modalités sensorielles. Ainsi, pour les mutations *SYNGAP1* le traitement sensoriel semble davantage préservé dans le cadre de la présentation d'un stimulus simple uniquement auditif sans composante sociale. Malgré le caractère encore exploratoire de cette découverte, ceci pourrait orienter les interventions auprès de cette population en favorisant des interventions axées sur cette modalité.

3.3.2 Présence d'habituatation chez la T21 et le SXF

Par ailleurs, l'article #2 permet d'identifier que la T21 et le SXF sont en mesure de présenter de la SN, ce qui s'avère étonnant considérant la littérature antérieure. La présence d'habituatation au sein de ces deux syndromes dans notre tâche met en évidence qu'ils sont en mesure de réaliser de la suppression neuronale dans le contexte où l'attention est particulièrement sollicitée via deux modalités sensorielles permettant une meilleure intégration de l'information (Bahrick & Lickliter, 2012; D'Souza et al., 2016). Sur le plan clinique cette découverte suggère la pertinence de présenter des informations multimodales afin d'augmenter le niveau d'attention sélective et de faciliter la réalisation d'apprentissage, et ce, particulièrement chez ces deux populations qui semblent particulièrement en bénéficier.

3.3.3 Identification des composantes comportementales sur lesquelles intervenir pour favoriser un meilleur fonctionnement adaptatif

Le volet 2 s'intègre particulièrement bien à la clinique. En effet, les connaissances acquises suite aux études de ce volet permettent d'identifier quels sont les variables significativement associées au fonctionnement adaptatif selon les syndromes et de décrire différentes interventions actuellement utilisées auprès de la population présentant une DI. Le fonctionnement intellectuel mesuré par le QI est un facteur important prédisant le fonctionnement adaptatif, toutefois il s'avère complexe d'intervenir cliniquement sur cette variable. Toutefois, d'autres aspects peuvent constituer des leviers intéressants d'intervention pour améliorer le fonctionnement au quotidien des gens présentant une DI.

Compte tenu des caractéristiques comportementales et cognitives associées au fonctionnement adaptatif retenues par syndromes, l'intervention sur les symptômes et les traits du TDAH pourrait s'avérer pertinente pour améliorer le fonctionnement adaptatif dans la DI et particulièrement pour la STB et le SXF. Le but serait alors de réduire les symptômes de TDAH auprès de ces populations. Tel que décrit dans l'article #4, l'amélioration des fonctions attentionnelles via un entraînement cognitif n'est pas garante d'un meilleur fonctionnement dans la vie quotidienne chez les enfants sans DI présentant un TDAH (Cortese et al., 2015). Toutefois, les personnes vivant avec une DI ont plusieurs déficits sur le plan des fonctions cognitives et non seulement des difficultés attentionnelles ([APA], 2013). Ils pourraient donc potentiellement bénéficier d'un entraînement cognitif relié aux fonctions attentionnelles, mais aussi de manière

plus générale aux fonctions exécutives qui a été bénéfique pour des enfants neurotypiques (Rueda, Checa, & Cómbita, 2012). Dans le cas de nos syndromes, le but pourrait alors être d'automatiser des stratégies compensatoires pour améliorer l'attention et la planification ce qui pourrait avoir un impact sur le fonctionnement adaptatif et donc leur autonomie à long terme. À l'avenir, il faudra néanmoins déterminer si ces stratégies compensatoires enseignées se transféreront et amélioreront de manière significative le fonctionnement dans leur quotidien. Il s'agit néanmoins d'une piste d'intervention qui est utilisée en réadaptation (Sohlberg & Mateer, 2017) et qui pourrait permettre un meilleur fonctionnement pour le SXF et la STB qui voient leur fonctionnement adaptatif particulièrement affecté par des difficultés attentionnelles et/ou exécutives. D'autres interventions comme celle pharmacologique amélioreraient aussi les symptômes associés à un TDAH chez les gens présentant une DI (Scheifes et al., 2013). D'ailleurs, dans notre échantillon (voir description des participants dans l'étude #3) plusieurs participants étaient sous psychostimulants afin d'intervenir notamment sur leur TDAH diagnostiqué formellement ou sur la présence de certains symptômes de TDAH.

L'opposition est également une variable prédisant le fonctionnement adaptatif chez le SXF dans notre étude #3. Toutefois, la relation est inverse à ce qui aurait pu être attendu dans notre étude. La littérature indique néanmoins que les comportements agressifs affectent l'acquisition de diverses habiletés chez le SXF (Wheeler et al., 2016). De plus, ces comportements, souvent présents dans le TSA et la DI, affectent plusieurs sphères essentielles du quotidien dont les relations de l'individu avec ses proches, les apprentissages et la qualité de vie, il semble donc plus que pertinent d'intervenir dès que ces comportements sont présents (Hudson et al., 2003; Magerotte & Willaue, 2014). Au-delà du SXF, les individus vivant avec des mutations *SYNGAP1* et la STB sont aussi connus comme présentant une grande incidence de comportements défis et d'agressivité (Jimenez-Gomez et al., 2019; Prather & de Vries 2004; Vlaskamp et al., 2019), ils pourraient donc aussi bénéficier d'intervention visant à prévenir, réduire et éliminer les comportements défis. Tel que rapporté dans l'article #4, différentes interventions ont été développées pour ce type de difficultés dont du coaching parental (Hudson et al., 2003) et des interventions comportementales directes réalisées lors d'un comportement non adapté (Vereenoghe & Langdon, 2013). De plus, le développement de meilleures stratégies communicationnelles permettant d'exprimer le ressenti de manière plus appropriée permettrait de prévenir ce type de comportement (van der Schuit, Segers, van Balkom, & Verhoeven, 2011). Des techniques visant la réduction de la colère, comme la régulation émotionnelle (Vereenoghe

& Langdon, 2013) ou une approche cognitivo-comportementale (Ali, Hall, Blickwedel, & Hassiotis, 2015; Taylor, Novaco, Gillmer, & Thorne, 2002) pourraient également être tentées, bien que leur efficacité soit parfois controversée (Ali et al., 2015). Enfin, un peu à l'image des psychostimulants pour les personnes vivant avec une DI présentant aussi un TDAH, de la médication peut être envisagée. Toutefois, l'usage de la médication pour ce type de problématique, dont des comportements externalisés importants, est contesté en termes de taux et de durée de traitement (Scheifes et al., 2013).

Intervenir au niveau des habiletés sociales serait également une piste intéressante d'intervention. Toutefois, dans l'étude #3, des difficultés sociales rapportées par des proches prédiraient positivement un meilleur fonctionnement adaptatif dans la STB. Ce résultat surprenant est attribuable au recoupement DI/TSA dans cette population présentant un large spectre de fonctionnement cognitif. Malgré ce lien étonnant dans la STB de l'étude #3, la littérature démontre que le SXF voit son fonctionnement quotidien et son développement social limités par la présence de traits autistiques et de difficultés de socialisation (Bailey et al., 2001; Chromik et al., 2019). De plus, les syndromes présentant un taux élevé de TSA comme le SXF (Lozano et al., 2014), la STB (de Vries et al., 2007; Pulsifer et al., 2007) et les mutations *SYNGAP1* (Jimenez-Gomez et al., 2019) pourraient bénéficier d'intervention au niveau social et communicationnel. L'article #4 aborde différentes interventions langagières qui peuvent être mises à contribution pour favoriser une meilleure socialisation ainsi qu'une plus grande réciprocité sociale via l'amélioration des habiletés expressives (Goldstein, English, Shafer, & Kaczmarek, 1997; Kaiser & Roberts, 2013; Roberts & Kaiser, 2011). De plus, la communication alternative et augmentée (CAA) comporte plusieurs types d'interventions permettant également d'augmenter la socialisation et de faciliter les échanges notamment dans la population DI via des stratégies compensatoires et complémentaires au langage (Kagohara et al., 2013; Millar, Light, & Schlosser, 2006).

L'anxiété serait également un facteur prédisant le fonctionnement adaptatif notamment dans la T21. Dans la STB, la relation est étonnante et pourrait encore une fois s'expliquer par le large spectre de fonctionnement intellectuel qui fait ressortir davantage les difficultés comportementales auprès de la population avec le moins d'atteintes cognitives. Néanmoins, il serait pertinent d'intervenir sur l'anxiété notamment auprès des personnes vivant avec la T21. À ce sujet, l'article #4 a démontré qu'il existe plusieurs interventions pertinentes pour réduire et possiblement prévenir l'anxiété chez les personnes présentant une DI dont la thérapie cognitivo-comportementale (Hassiotis et al., 2012; McGillivray et al., 2008), des séances de relaxation

guidée (Bouvet & Coulet, 2016) ainsi que l'exercice physique (Carraro & Gobbi, 2012). Des interventions pharmacologiques sont également disponibles particulièrement dans les cas où d'importantes manifestations de comportements internalisés sont présentes dans la DI (Scheifes et al., 2013).

En récapitulatif, compte tenu des comportements qui affectent davantage le fonctionnement quotidien dans ces différents syndromes, il serait pertinent de mettre l'emphase sur les interventions au niveau des traits autistiques, des symptômes de TDAH et des comportements défis pour la STB et le SXF. Alors que la T21, reconnue pour présenter moins de difficultés comportementales comparée aux autres syndromes de DI, bénéficierait d'intervention cognitivo-comportementales notamment pour travailler sur l'anxiété et l'humeur. Pour ce qui est des mutations *SYNGAP1*, elles sont encore peu étudiées, mais il semble qu'elles pourraient s'approcher des besoins nommés pour le SXF et la STB notamment pour des interventions au niveau des habiletés sociales et des comportements défis. Des interventions plus ciblées selon le syndrome, en amont et en aval, au niveau des différentes problématiques centrales à chaque condition génétique permettront à ces individus de développer leur plein potentiel et d'atteindre leurs sommets.

3.4 Limites des études

L'une des limites principales, présente dans les trois articles expérimentaux (études #1, #2 et #3), est en lien avec la petite taille d'échantillonnage dans nos groupes cliniques. Néanmoins, la taille de nos groupes avait une puissance statistique satisfaisante afin d'observer des effets allant de modérés à importants. La difficulté à recruter des participants cliniques est, entre autres, attribuable à la rareté des personnes présentant certaines des conditions génétiques à l'étude telles que les mutations *SYNGAP1* ainsi que qu'à la difficulté de faire de l'imagerie auprès de populations présentant une DI et/ou des comportements défis. Il serait pertinent d'avoir des groupes plus grands notamment pour détecter des effets plus petits entre nos groupes, mais surtout pour créer des sous-groupes au sein des conditions génétiques (p.ex. avec ou sans TSA/DI, tranches d'âge, prise de médicaments, etc.). Une plus grande taille d'échantillon aurait aussi assurée une meilleure validité externe.

Une autre limite de cette thèse est d'avoir peu d'informations sur les variants génétiques de nos différents participants hormis pour ceux ayant des mutations *SYNGAP1*. Une plus grande connaissance des différentes particularités génétiques aurait permis d'ajouter cette variable pour

savoir si des relations sont présentes notamment avec les patrons électrophysiologiques observés dans les études #1 et #2 et possiblement sur le plan comportemental dans l'étude #3. D'ailleurs, il est suggéré qu'au sein d'un même syndrome différents variants ou mutations affectent différemment le phénotype cognitif et comportemental notamment dans le cas de la STB et du SXF (Farach et al., 2019; Kothare et al., 2014; Peprah, 2012).

Une autre limite présente dans les études empiriques #1 et #3 est de ne pas avoir été en mesure de contrôler pour la prise de médicaments. Cela s'explique notamment par la prise majoritaire d'anti-convulsivant, un type de médication ne pouvant pas aisément être arrêté le temps d'une expérimentation (Chong & Lerman, 2016). D'autres participants prenaient des psychostimulants ou d'autres médicaments pour des conditions comorbides à leur condition génétique et il n'était pas possible d'arrêter la médication au moment de nos rencontres. Hors, il est connu que la médication telle que les anti-convulsivants ou les psychostimulants affectent particulièrement le tracé EEG (Broyd et al., 2005; Cho et al., 2012; Duncan, 1987; Korostenskaja et al., 2008). La prise de médication comme les psychostimulants peut également affecter comment les manifestations comportementales seront rapportées, puisque la médication sous-entend habituellement une réduction de certains symptômes (Briars & Todd, 2016; Stahl, 2005). Il est donc possible que la prise de médication pour certaines difficultés comportementales ait affecté comment les proches rapportent le comportement de leur enfant dans l'étude #3. Cela pourrait ainsi diminuer la représentativité de certains traits comportementaux et donc des comorbidités généralement présentes dans ces divers syndromes génétiques.

Enfin la limite principale de l'étude #4 est de ne pas couvrir de manière exhaustive les différentes interventions pouvant être réalisées auprès de la population présentant une DI. De plus, il n'y a pas de barèmes ou critères systématiques qui furent utilisés ou créés pour mesurer l'efficacité et la généralisation des différentes interventions mentionnées.

3.5 Contributions originales de la thèse

La présente thèse a permis de comparer plusieurs syndromes à haute incidence de DI ce qui constitue la contribution originale majeure. De plus, les comparaisons entre les divers syndromes ont été réalisées sur différents aspects tant au niveau des biomarqueurs électrophysiologiques que dans le volet comportemental permettant donc une compréhension et une appréciation plus globale et entière de ces conditions génétiques. En effet, l'article #2 a

particulièrement permis d'approfondir les connaissances sur un processus d'apprentissage de base, permettant alors de distinguer comment différentes populations cliniques sont en mesure de s'habituer à un stimulus audio-visuel. Cela permet d'acquérir de nouvelles connaissances primordiales dans la conceptualisation de la pathophysiologie de ces différents syndromes sur le plan fondamental. De plus, cette caractérisation de l'habituation au sein de ces syndromes permet de faire des inférences pertinentes pour la clinique et la réalisation d'interventions. L'article #3 de cette thèse s'est également intéressé à comparer les syndromes sur leurs manifestations comportementales et les relations entre ces manifestations et le fonctionnement adaptatif. D'ailleurs, de plus en plus d'études se penchent sur les phénotypes comportementaux et sur les processus sous-adjacents l'apparition de comorbidités particulières selon les syndromes (Abbeduto et al., 2019). Cette thèse permet donc d'aller encore plus en détails en comparant comment ces différentes comorbidités affectent ou prédisent le fonctionnement adaptatif dans les syndromes à l'étude. Ainsi, l'apport central de cette thèse est d'avoir mis en lumière des caractéristiques spécifiques chez ces différents syndromes en les comparant à l'aide de paradigmes et d'outils similaires.

En dehors de cet apport majeur, d'autres contributions importantes ont émergé de cette thèse. Au sein du volet 1, les études en EEG ont permis de mieux comprendre les liens unissant les déséquilibres E/I sur le plan synaptique et les atteintes au niveau du traitement sensoriel et de l'apprentissage dans ces syndromes. Plus spécifiquement, cette thèse a permis d'apporter des contributions originales au sujet des mutations *SYNGAP1* qui sont encore peu étudiées chez l'humain. À notre connaissance, l'article #1 et l'article #2 sont les premières études à investiguer le profil EEG de ces mutations. Ainsi, il s'agit d'un apport important à la caractérisation de cette condition génétique au niveau du traitement auditif sensoriel, alors que le patron de SN demeure encore à préciser.

L'article #1 est également notable au niveau méthodologique puisqu'il met en évidence l'utilisation complémentaire de différentes techniques pour analyser le signal EEG, élément qui fut d'ailleurs discuté plus en détails dans la section sur les implications théoriques.

3.6 Orientations futures

Comme il y a parfois des résultats contradictoires au sein d'une même population, la consistance ainsi que l'équivalence au sein des biomarqueurs sont centrales d'autant plus lorsque

l'objectif ultime est notamment de déterminer des biomarqueurs translationnels (Modi & Sahin, 2017). Compte tenu des résultats non déterminants obtenus dans la STB dans l'étude #2, il est difficile de dresser des conclusions cliniques au sujet des biomarqueurs pour cette population. Il serait donc d'autant plus pertinent de détailler plus spécifiquement ce syndrome tant sur le plan du traitement sensoriel que de la SN notamment auprès d'un échantillon comptant un plus grand nombre de participants. De la même façon, il serait pertinent de préciser encore davantage le traitement sensoriel auprès de la population présentant des mutations *SYNGAP1*, entre autres, via d'autres modalités sensorielles, puisqu'il est connu que les différentes modalités ne sont pas affectées de la même façon selon le syndrome comme c'est le cas chez la T21 (Dustman & Callner, 1979).

Par ailleurs, les résultats de SN n'ont pas été très concluants pour la STB et les mutations *SYNGAP1*. Il serait donc pertinent d'investiguer, une fois que leurs patrons EEG sensoriels respectifs seront précisés, la SN ou l'habituation dans des paradigmes de diverses natures ainsi que dans différentes régions d'intérêts ou via d'autres techniques d'analyse du signal EEG. Cela permettrait de mieux comprendre le processus à la base de l'apprentissage auprès de ces deux conditions génétiques. La précision de ces biomarqueurs électrophysiologiques dans le futur permettra une meilleure compréhension de leur pathophysiologie ainsi qu'une capacité accrue à intervenir de manière plus adaptée sur le plan clinique.

Afin de comprendre de manière plus approfondie comment le fonctionnement adaptatif est relié aux caractéristiques présentes dans chacun des syndromes, il serait pertinent d'ajouter davantage de variables au modèle proposé dans l'étude #3 comme le langage ou les fonctions exécutives. Par ailleurs, il serait intéressant d'évaluer ces différents aspects directement par l'administration d'une batterie d'évaluation cognitive ainsi que par l'entremise de diverses sources d'informations (p.ex. enseignants, parents, etc.). Ainsi, ces différentes mesures assureraient de couvrir la plupart des aspects pouvant contribuer au fonctionnement adaptatif.

L'une des avenues futures de recherche consiste à déterminer et évaluer des pistes d'intervention spécifiques pour les différents syndromes en se basant notamment sur les facteurs comportementaux davantage associés au fonctionnement adaptatif par syndrome. L'efficacité et la généralisation demeurent des enjeux centraux lors de la recherche sur les interventions comportementales ou cognitives en DI particulièrement auprès des enfants et des adolescents (Vereenoghe & Langdon, 2013) et il sera pertinent d'adresser ses enjeux dans les recherches

futures. Par ailleurs, l'évaluation et la création d'interventions pourraient bénéficier des connaissances en électrophysiologie obtenues à travers cette thèse. D'abord, en fonction des résultats obtenus dans nos études #1 et #2, il s'avère que l'EEG est un biomarqueur adéquat pour distinguer différentes conditions génétiques impliquées dans la DI. Or, il est déjà établi que l'EEG est un biomarqueur translationnel pertinent pour faire des parallèles entre des modèles animaux de troubles neurodéveloppementaux et les populations cliniques chez l'humain (Creson et al., 2018; Ethridge et al., 2019; Modi & Sahin, 2017; Sahin et al., 2018; Sullivan et al., 2019). Ainsi, les spécificités et altérations retrouvées en EEG dans cette thèse pourront être une prémisse afin de déterminer quelles mesures physiologiques seront utilisées pour mesurer les impacts d'une intervention pharmacologique auprès de ces syndromes. Par ailleurs, de plus en plus d'études s'intéressent directement aux interventions physiologiques, telles le neurofeedback ou le biofeedback, pouvant améliorer le fonctionnement chez certains troubles neurodéveloppementaux comme le TDAH (Razoki, 2018). Il s'agit d'une piste d'intervention plus qu'embryonnaire dans le cas des conditions génétiques à l'étude dans la présente thèse. Toutefois, il s'agirait d'une nouvelle piste d'intervention intéressante à investiguer particulièrement dans le cas de syndromes qui ont des profils électrophysiologiques altérés et de plus en plus clairement distincts.

3.7 Conclusion

Cette thèse a permis de mieux caractériser une partie de la population présentant une DI. Quatre différents syndromes génétiques impliqués dans la DI ont été comparés pour déterminer leurs biomarqueurs électrophysiologiques (en lien avec le traitement sensoriel auditif et la suppression neuronale) et leurs caractéristiques comportementales (traits de troubles souvent comorbides avec les syndromes à l'étude et caractéristiques comportementales associées au fonctionnement adaptatif). Il semble évident qu'une signature électrophysiologique est présente chez ces syndromes lors du traitement auditif sensoriel et de la SN. Une meilleure compréhension, particulièrement des mutations *SYNGAP1* et de la STB dans le futur, permettrait de mieux caractériser ces conditions génétiques et de déterminer dans quelles modalités ou par l'entremise de quels types de stimuli ils arrivent à mieux traiter l'information. De plus, une meilleure caractérisation des différents profils électrophysiologiques, comportementaux et des facteurs reliés au fonctionnement adaptatif permettront un meilleur ajustement des interventions auprès de ces différentes populations, qu'elles soient de nature comportementales ou cognitives telles que décrites dans cette thèse ou encore pharmacologique. Il apparaît donc évident que cette

thèse s'inscrit dans la voie d'une caractérisation détaillée de ces différentes conditions génétiques et de la personnalisation des interventions en fonction du syndrome présenté chez l'individu vivant avec une DI.

Bibliographie

- [APA], A. P. A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Abbeduto, L., Brady, N., & Kover Sara, T. (2007). Language development and fragile X syndrome: Profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *13*(1), 36-46. doi:10.1002/mrdd.20142
- Abbeduto, L., Seltzer, M. M., Shattuck, P., Krauss, M. W., Orsmond, G., & Murphy, M. M. (2004). Psychological Well-Being and Coping in Mothers of Youths With Autism, Down Syndrome, or Fragile X Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, *109*(3), 237-254. doi:10.1352/0895-8017(2004)109<237:pwacim>2.0.co;2
- Abbeduto, L., Thurman, A. J., McDuffie, A., Klusek, J., Feigles, R. T., Ted Brown, W., . . . Roberts, J. E. (2019). ASD Comorbidity in Fragile X Syndrome: Symptom Profile and Predictors of Symptom Severity in Adolescent and Young Adult Males. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *49*(3), 960-977. doi:10.1007/s10803-018-3796-2
- Aceti, M., Creson, T. K., Vaissiere, T., Rojas, C., Huang, W. C., Wang, Y. X., . . . Rumbaugh, G. (2015). Syngap1 haploinsufficiency damages a postnatal critical period of pyramidal cell structural maturation linked to cortical circuit assembly. *Biol Psychiatry*, *77*(9), 805-815. doi:10.1016/j.biopsych.2014.08.001
- Achenbach, T. M. (1999). The Child Behavior Checklist and related instruments *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment, 2nd ed.* (pp. 429-466). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. (2001). ASEBA school-age forms & profiles: Aseba Burlington, VT.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). *Manual for the ASEBA preschool forms and profiles* (Vol. 30): Burlington, VT: University of Vermont, Research center for children, youth, & families.
- Addante, R. J., Ranganath, C., & Yonelinas, A. P. (2012). Examining ERP correlates of recognition memory: evidence of accurate source recognition without recollection. *NeuroImage*, *62*(1), 439-450. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.031
- Agarwal, M., Johnston, M. V., & Stafstrom, C. E. (2019). SYNGAP1 mutations: Clinical, genetic, and pathophysiological features. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *78*(1), 65-76. doi:10.1016/j.ijdevneu.2019.08.003
- Ahad, N. A., & Yahaya, S. S. S. (2014). Sensitivity analysis of Welch's t-test. *AIP Conference Proceedings*, *1605*(1), 888-893. doi:10.1063/1.4887707
- Ali, A., Hall, I., Blickwedel, J., & Hassiotis, A. (2015). Behavioural and cognitive-behavioural interventions for outwardly-directed aggressive behaviour in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4). doi:10.1002/14651858.CD003406.pub4
- Aman, M. G., Singh, N. N., Stewart, A. W., & Field, C. J. (1985). The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*, *89*(5), 485-491.
- Angkustsiri, K., Leckliter, I., Tartaglia, N., Beaton, E. A., Enriquez, J., & Simon, T. J. (2012). An examination of the relationship of anxiety and intelligence to adaptive functioning in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *33*(9), 713-720. doi:10.1097/DBP.0b013e318272dd24
- Antonarakis, S. E. (2017). Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nature Reviews Genetics*, *18*(3), 147-163.
- APA. (2013). <DSM-5-Intellectual-Disability-Fact-Sheet.pdf>.

- Arisi, E., Forti, S., Amadeo, C., Fagnani, E., Filipponi, E., Iacona, E., . . . Cesarani, A. (2012). Auditory late potentials in normal-hearing adult subjects with Down's syndrome. *Otol Neurotol*, *33*(7), 1113-1117. doi:10.1097/MAO.0b013e3182659d02
- Ba, W., van der Raadt, J., & Nadif Kasri, N. (2013). Rho GTPase signaling at the synapse: implications for intellectual disability. *Exp Cell Res*, *319*(15), 2368-2374. doi:10.1016/j.yexcr.2013.05.033
- Baddeley, A., & Jarrold, C. (2007). Working memory and Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *51*(12), 925-931. doi:10.1111/j.1365-2788.2007.00979.x
- Bahrick, L. E., & Lickliter, R. (2012). The role of intersensory redundancy in early perceptual, cognitive, and social development. *Multisensory development*, 183-206.
- Bailey, D. B., Hatton, D. D., Skinner, M., & Mesibov, G. (2001). Autistic Behavior, FMR1 Protein, and Developmental Trajectories in Young Males with Fragile X Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*(2), 165-174. doi:10.1023/a:1010747131386
- Barnes, S. A., Wijetunge, L. S., Jackson, A. D., Katsanevaki, D., Osterweil, E. K., Komiyama, N. H., . . . Wyllie, D. J. A. (2015). Convergence of Hippocampal Pathophysiology in Syngap+/- and Fmr1-/y Mice. *The Journal of Neuroscience*, *35*(45), 15073-15081. doi:10.1523/jneurosci.1087-15.2015
- Barnet, A. B., Ohlrich, S., & Shanks, B. L. (1971). EEG Evoked Responses to Repetitive Auditory Stimulation in Normal and Down's Syndrome Infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *13*(3), 321-329. doi:10.1111/j.1469-8749.1971.tb03269.x
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S., & Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology*, *39*(2-3), 241-248.
- Başar, E., & Güntekin, B. (2008). A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Research*, *1235*, 172-193. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.103>
- Başar, E., & Güntekin, B. (2013). Chapter 19 - Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. In E. Başar, C. Başar-Eroğlu, A. Özerdem, P. M. Rossini, & G. G. Yener (Eds.), *Supplements to Clinical Neurophysiology* (Vol. 62, pp. 303-341): Elsevier.
- Basirat, A., Dehaene, S., & Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, *132*(2), 137-150. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2014.03.013>
- Basten, I., Boada, R., Taylor, H., Koenig, K., Barrionuevo, V., Brandão, A., & Costa, A. (2018). On the Design of Broad-Based Neuropsychological Test Batteries to Assess the Cognitive Abilities of Individuals with Down Syndrome in the Context of Clinical Trials. *Brain sciences*, *8*(12), 205.
- Bélanger, S. A., & Caron, J. (2018). Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatrics & child health*, *23*(6), 403-419. doi:10.1093/pch/pxy093
- Berryer, M. H., Chattopadhyaya, B., Xing, P., Riebe, I., Bosoi, C., Sanon, N., . . . Di Cristo, G. (2016). Decrease of SYNGAP1 in GABAergic cells impairs inhibitory synapse connectivity, synaptic inhibition and cognitive function. *Nature Communications*, *7*, 13340. doi:10.1038/ncomms13340
- Berryer, M. H., Hamdan, F. F., Klitten, L. L., Moller, R. S., Carmant, L., Schwartzenuber, J., . . . Di Cristo, G. (2013). Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat*, *34*(2), 385-394. doi:10.1002/humu.22248
- Bishop, D. V. M., Hardiman, M., Uwer, R., & Suchodoletz, W. V. (2007). Atypical long-latency auditory event-related potentials in a subset of children with specific language impairment. *Developmental Science*, *10*(5), 576-587. doi:doi:10.1111/j.1467-7687.2007.00620.x
- Boda, B., Dubos, A., & Muller, D. (2010). Signaling mechanisms regulating synapse formation and function in mental retardation. *Curr Opin Neurobiol*, *20*(4), 519-527. doi:10.1016/j.conb.2010.03.012

- Bodfish, J., Symons, F., & Lewis, M. (1999). The repetitive behavior scale. *Western Carolina Center Research Reports*.
- Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. (2000). Varieties of Repetitive Behavior in Autism: Comparisons to Mental Retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 237-243. doi:10.1023/a:1005596502855
- Bölte, S., Poustka, F., & Constantino, J. N. (2008). Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Research*, 1(6), 354-363. doi:10.1002/aur.49
- Bouvet, C., & Coulet, A. (2016). Relaxation therapy and anxiety, self-esteem, and emotional regulation among adults with intellectual disabilities: A randomized controlled trial. *Journal of Intellectual Disabilities*, 20(3), 228-240.
- Brady, N. C., Thiemann-Bourque, K., Fleming, K., & Matthews, K. (2013). Predicting language outcomes for children learning augmentative and alternative communication: Child and environmental factors. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.
- Briars, L., & Todd, T. (2016). A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(3), 192-206. doi:10.5863/1551-6776-21.3.192
- Broyd, S. J., Johnstone, S. J., Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Lawrence, C. A. (2005). The effect of methylphenidate on response inhibition and the event-related potential of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 58(1), 47-58.
- Brunel, N., & Wang, X.-J. (2003). What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *Journal of Neurophysiology*, 90(1), 415-430.
- Bruni, M., Cameron, D., Dua, S., & Noy, S. (2010). Reported Sensory Processing of Children with Down Syndrome. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*, 30(4), 280-293. doi:10.3109/01942638.2010.486962
- Bunzeck, N., & Thiel, C. (2016). Neurochemical modulation of repetition suppression and novelty signals in the human brain. *Cortex*, 80, 161-173. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.013>
- Carlisle, H. J., Manzerra, P., Marcora, E., & Kennedy, M. B. (2008). SynGAP regulates steady-state and activity-dependent phosphorylation of cofilin. *J Neurosci*, 28(50), 13673-13683. doi:10.1523/JNEUROSCI.4695-08.2008
- Carraro, A., & Gobbi, E. (2012). Effects of an exercise programme on anxiety in adults with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 33(4), 1221-1226.
- Čeponien, R., Rinne, T., & Näätänen, R. (2002). Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 113(6), 870-882.
- Čeponienė, R., Lepistö, T., Shestakova, A., Vanhala, R., Alku, P., Näätänen, R., & Yaguchi, K. (2003). Speech-sound-selective auditory impairment in children with autism: They can perceive but do not attend. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(9), 5567-5572. doi:10.1073/pnas.0835631100
- César, C. P. H. A. R., Caovilla, H. H., Munhoz, M. S. L., & Ganança, M. M. (2010). Late auditory event-related evoked potential (P300) in Down's syndrome patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(2), 206-212.
- Chechlac, M., & Gleeson, J. G. (2003). Is mental retardation a defect of synapse structure and function? *Pediatric neurology*, 29(1), 11-17. doi:10.1016/s0887-8994(03)00152-8
- Cheng, X., Schafer, G., & Riddell, P. M. (2014). Immediate auditory repetition of words and nonwords: An ERP study of lexical and sublexical processing. *PLoS ONE*, 9(3), e91988.

- Cho, J. R., Koo, D. L., Joo, E. Y., Yoon, S. M., Ju, E., Lee, J., . . . Hong, S. B. (2012). Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 883-891. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.012>
- Chong, D. J., & Lerman, A. M. (2016). Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(4), 39. doi:10.1007/s11910-016-0640-y
- Chorpita, B. F. (2018). *Child & Adolescent Psychotherapy: Components of Evidence-Based Treatments for Youth and their Parents*: Cambridge University Press.
- Chromik, L. C., Quintin, E.-M., Lepage, J.-F., Hustyi, K. M., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2019). The Influence of Hyperactivity, Impulsivity, and Attention Problems on Social Functioning in Adolescents and Young Adults With Fragile X Syndrome. *Journal of Attention Disorders*, 23(2), 181-188. doi:10.1177/1087054715571739
- Cleland, J., Wood, S., Hardcastle, W., Wishart, J., & Timmins, C. (2010). Relationship between speech, oromotor, language and cognitive abilities in children with Down's syndrome. *Int J Lang Commun Disord*, 45(1), 83-95. doi:10.3109/13682820902745453
- Clement, J. P., Aceti, M., Creson, T. K., Ozkan, E. D., Shi, Y., Reish, N. J., . . . Rumbaugh, G. (2012). Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell*, 151(4), 709-723. doi:10.1016/j.cell.2012.08.045
- Clement, J. P., Ozkan, E. D., Aceti, M., Miller, C. A., & Rumbaugh, G. (2013). SYNGAP1 links the maturation rate of excitatory synapses to the duration of critical-period synaptic plasticity. *J Neurosci*, 33(25), 10447-10452. doi:10.1523/JNEUROSCI.0765-13.2013
- Coffman, B. A., Haigh, S. M., Murphy, T. K., & Salisbury, D. F. (2017). Impairment in Mismatch Negativity but not Repetition Suppression in Schizophrenia. *Brain Topography*, 30(4), 521-530. doi:10.1007/s10548-017-0571-1
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159. doi:10.1037/0033-2909.112.1.155
- Connor Gorber, S. L., Kellie; Rehm, Jürgen; Samokhvalov, Andriy V.; Spence, Selene. (2012). *Health State Descriptions for Canadians: Mental Illnesses*. (004). Statistics Canada Retrieved from <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-619-m/82-619-m2012004-eng.pdf?st=GD8rg-Wu>.
- Constantino, J., & Gruber, C. (2005). Social responsive scale (SRS) manual. *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.
- Cornish, K., Sudhalter, V., & Turk, J. (2004). Attention and language in fragile X. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(1), 11-16. doi:10.1002/mrdd.20003
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R. W., . . . Stringaris, A. (2015). Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(3), 164-174.
- Cramer, N., & Galdzicki, Z. (2012). From abnormal hippocampal synaptic plasticity in down syndrome mouse models to cognitive disability in down syndrome. *Neural Plast*, 2012, 101542. doi:10.1155/2012/101542
- Crawford, D. C., Acuna, J. M., & Sherman, S. L. (2001). FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med*, 3(5), 359-371.
- Creson, T. K., Rojas, C., Hwaun, E., Vaissiere, T., Kilinc, M., Holder, J. L., . . . Rumbaugh, G. (2018). Re-expression of SynGAP Protein in Adulthood Improves Translatable Measures of Brain Function and Behavior in a Model of Neurodevelopmental Disorders. *bioRxiv*, 474965. doi:10.1101/474965
- Crnic, K. A., Neece, C. L., McIntyre, L. L., Blacher, J., & Baker, B. L. (2017). Intellectual Disability and Developmental Risk: Promoting Intervention to Improve Child and Family Well-Being. *Child Development*, 88(2), 436-445. doi:10.1111/cdev.12740

- Curatolo, P., Bombardieri, R., & Jozwiak, S. (2008). Tuberous sclerosis. *The Lancet*, 372(9639), 657-668. doi:10.1016/s0140-6736(08)61279-9
- Curatolo, P., Moavero, R., & de Vries, P. J. (2015). Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*, 14(7), 733-745.
- Curran, P. J., West, S. G., & Finch, J. F. (1996). The robustness of test statistics to nonnormality and specification error in confirmatory factor analysis. *Psychological methods*, 1(1), 16.
- Cusack, R., Decks, J., Aikman, G., & Carlyon, R. P. (2004). Effects of Location, Frequency Region, and Time Course of Selective Attention on Auditory Scene Analysis. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 30(4), 643-656. doi:10.1037/0096-1523.30.4.643
- D'Souza, D., D'Souza, H., Johnson, M. H., & Karmiloff-Smith, A. (2016). Audio-visual speech perception in infants and toddlers with Down syndrome, fragile X syndrome, and Williams syndrome. *Infant Behavior and Development*, 44, 249-262. doi:<https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2016.07.002>
- Das, I., & Reeves, R. H. (2011). The use of mouse models to understand and improve cognitive deficits in Down syndrome. *Dis Model Mech*, 4(5), 596-606. doi:10.1242/dmm.007716
- De Bildt, A., Sytema, S., Kraijer, D., Sparrow, S., & Minderaa, R. (2005). Adaptive functioning and behaviour problems in relation to level of education in children and adolescents with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(9), 672-681. doi:10.1111/j.1365-2788.2005.00711.x
- de Ligt, J., Willemsen, M. H., van Bon, B. W. M., Kleefstra, T., Yntema, H. G., Kroes, T., . . . Vissers, L. E. L. M. (2012). Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1921-1929. doi:10.1056/NEJMoa1206524
- de Vries, P. J., Hunt, A., & Bolton, P. F. (2007). The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC). *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16(1), 16-24.
- De Vries, P. J., Whittemore, V. H., Leclezio, L., Byars, A. W., Dunn, D., Ess, K. C., . . . Jansen, A. (2015). Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric neurology*, 52(1), 25-35.
- de Vries, P. J., Wilde, L., de Vries, M. C., Moavero, R., Pearson, D. A., & Curatolo, P. (2018). A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 178(3), 309-320. doi:10.1002/ajmg.c.31637
- Deiber, M.-P., Missonnier, P., Bertrand, O., Gold, G., Fazio-Costa, L., Ibañez, V., & Giannakopoulos, P. (2007). Distinction between Perceptual and Attentional Processing in Working Memory Tasks: A Study of Phase-locked and Induced Oscillatory Brain Dynamics. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(1), 158-172. doi:10.1162/jocn.2007.19.1.158
- Dekker, M. C., Koot, H. M., Ende, J. v. d., & Verhulst, F. C. (2002). Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(8), 1087-1098. doi:doi:10.1111/1469-7610.00235
- del Hoyo Soriano, L., Thurman, A. J., & Abbeduto, L. (2018). Specificity: a phenotypic comparison of communication-relevant domains between youth with Down syndrome and fragile X syndrome. *Frontiers in genetics*, 9.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9-21. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Demark, J. L., Feldman, M. A., & Holden, J. J. A. (2003). Behavioral Relationship Between Autism and Fragile X Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 108(5), 314-326. doi:10.1352/0895-8017(2003)108<314:brbaaf>2.0.co;2
- Denham, S. L., Gyimesi, K., Stefanics, G., & Winkler, I. (2010). Stability of perceptual organisation in auditory streaming *The neurophysiological bases of auditory perception* (pp. 477-487): Springer.
- Derogatis, L. R., & Spencer, P. (1993). *Brief symptom inventory: BSI*: Pearson Upper Saddle River, NJ.

- Díaz, F., & Zurrón, M. (1995). Auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(6), 526-537. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00080-1](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(95)00080-1)
- DiMario, F. J., Jr. (2004). <Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex.pdf>.
- DiMario, F. J., Jr., Sahin, M., & Ebrahimi-Fakhari, D. (2015). Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am*, 62(3), 633-648. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.005
- Ditterline, J., Banner, D., Oakland, T., & Becton, D. (2008). Adaptive Behavior Profiles of Students with Disabilities. *Journal of Applied School Psychology*, 24(2), 191-208. doi:10.1080/15377900802089973
- Duncan, J. S. (1987). Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia*, 28(3), 259-266.
- Dunn, L. M., & Dunn, L. M. (1981). *Peabody picture vocabulary test-revised*: American guidance service, Incorporated.
- Dunn, L. M., Dunn, L. M., & Thériault-Whalen, C. M. (1993). Échelle de vocabulaire en images Peabody: série de planches Adaptation française du Peabody Picture Vocabulary test-revised.
- Dustman, R., & Callner, D. (1979). Cortical evoked responses and response decrement in nonretarded and Down's syndrome individuals. *American Journal of Mental Deficiency*.
- Dykens, E., Hodapp, R., & Evans, D. (2006). Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*, 9(3), 45-50.
- Dykens, E. M. (2007). Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(3), 272-278. doi:doi:10.1002/mrdd.20159
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., Ort, S. I., & Leckman, J. F. (1993). Trajectory of adaptive behavior in males with fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23(1), 135-145.
- Edgin, J. O., Mason, G. M., Spano, G., Fernandez, A., & Nadel, L. (2012). Human and mouse model cognitive phenotypes in Down syndrome: implications for assessment. *Prog Brain Res*, 197, 123-151. doi:10.1016/B978-0-444-54299-1.00007-8
- Edgin, J. O., Pennington, B. F., & Mervis, C. B. (2010). Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. *J Intellect Disabil Res*, 54(5), 406-417. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01278.x
- Edwards, E., Soltani, M., Kim, W., Dalal, S. S., Nagarajan, S. S., Berger, M. S., & Knight, R. T. (2009). Comparison of Time-Frequency Responses and the Event-Related Potential to Auditory Speech Stimuli in Human Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 102(1), 377-386. doi:10.1152/jn.90954.2008
- Ehlers, C. L., Wills, D. N., Desikan, A., Phillips, E., & Havstad, J. (2014). Decreases in energy and increases in phase locking of event-related oscillations to auditory stimuli occur during adolescence in human and rodent brain. *Developmental neuroscience*, 36(3-4), 175-195.
- Ehninger, D., Han, S., Shilyansky, C., Zhou, Y., Li, W., Kwiatkowski, D. J., . . . Silva, A. J. (2008). Reversal of learning deficits in a Tsc2^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med*, 14(8), 843-848. doi:10.1038/nm1788
- Ersoy, S. A., Güler, H. A., & Çetin, F. H. (2018). Psychopathology in Down Syndrome *Advances in Research on Down Syndrome*: InTech.
- Esber, G. R., & Haselgrove, M. (2011). Reconciling the influence of predictiveness and uncertainty on stimulus salience: a model of attention in associative learning. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 278(1718), 2553-2561.
- Ethridge, L. E., De Stefano, L. A., Schmitt, L. M., Woodruff, N. E., Brown, K. L., Tran, M., . . . Sweeney, J. A. (2019). Auditory EEG Biomarkers in Fragile X Syndrome: Clinical Relevance. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 13(60). doi:10.3389/fnint.2019.00060

- Ethridge, L. E., White, S. P., Mosconi, M. W., Wang, J., Byerly, M. J., & Sweeney, J. A. (2016). Reduced habituation of auditory evoked potentials indicate cortical hyper-excitability in Fragile X Syndrome. *Translational Psychiatry*, *6*(4), e787. doi:10.1038/tp.2016.48
- Ethridge, L. E., White, S. P., Mosconi, M. W., Wang, J., Pedapati, E. V., Erickson, C. A., . . . Sweeney, J. A. (2017). Neural synchronization deficits linked to cortical hyper-excitability and auditory hypersensitivity in fragile X syndrome. *Molecular Autism*, *8*(38), 22. doi:10.1186/s13229-017-0140-1
- Ewbank, M. P., Lawson, R. P., Henson, R. N., Rowe, J. B., Passamonti, L., & Calder, A. J. (2011). Changes in “Top-Down” Connectivity Underlie Repetition Suppression in the Ventral Visual Pathway. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(15), 5635-5642. doi:10.1523/JNEUROSCI.5013-10.2011
- Farach, L. S., Pearson, D. A., Woodhouse, J. P., Schraw, J. M., Sahin, M., Krueger, D. A., . . . Murray, D. S. (2019). Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatric neurology*, *96*, 58-63. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.003>
- Fiala, J. C., Spacek, J., & Harris, K. M. (2002). Dendritic spine pathology: cause or consequence of neurological disorders? .pdf>. *Brain Research Reviews*, *39*, 29-54.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*: Sage publications.
- Fitzgerald, T., Gerety, S., Jones, W., van Kogelenberg, M., King, D., McRae, J., . . . Al-Turki, S. (2015). Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*, *519*(7542), 223.
- Foxe, J. J., Yeap, S., Snyder, A. C., Kelly, S. P., Thakore, J. H., & Molholm, S. (2011). The N1 auditory evoked potential component as an endophenotype for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives, first-episode, and chronic schizophrenia patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *261*(5), 331-339. doi:10.1007/s00406-010-0176-0
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, *88*(1), 220-235. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Gandal, M. J., Sisti, J., Klook, K., Ortinski, P. I., Leitman, V., Liang, Y., . . . Siegel, S. J. (2012). GABAB-mediated rescue of altered excitatory–inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction. *Translational Psychiatry*, *2*, e142. doi:10.1038/tp.2012.69
- Garber, K. B., Visootsak, J., & Warren, S. T. (2008). Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics*, *16*, 666. doi:10.1038/ejhg.2008.61
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Kiebel, S. J., Stephan, K. E., Baldeweg, T., & Friston, K. J. (2009). Repetition suppression and plasticity in the human brain. *NeuroImage*, *48*(1), 269-279. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.034
- Goldstein, H., English, K., Shafer, K., & Kaczmarek, L. (1997). Interaction among preschoolers with and without disabilities: Effects of across-the-day peer intervention. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *40*(1), 33-48.
- Golfenshtein, N., Srulovici, E., & Medoff-Cooper, B. (2016). Investigating Parenting Stress Across Pediatric Health Conditions - A Systematic Review. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, *39*(1), 41-79. doi:10.3109/01460862.2015.1078423
- Gothelf, D., Furfaro, J. A., Hoefft, F., Eckert, M. A., Hall, S. S., O'Hara, R., . . . Reiss, A. L. (2008). Neuroanatomy of fragile X syndrome is associated with aberrant behavior and the fragile X mental retardation protein (FMRP). *Ann Neurol*, *63*(1), 40-51. doi:10.1002/ana.21243
- Green, S. A., Hernandez, L., Tottenham, N., Krasileva, K., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2015). Neurobiology of Sensory Overresponsivity in Youth With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*, *72*(8), 778-786. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0737

- Gregory, L., Rosa, R. F., Zen, P. R., & Sleifer, P. (2018). Auditory evoked potentials in children and adolescents with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *176*(1), 68-74.
- Grieco, J., Pulsifer, M., Seligsohn, K., Skotko, B., & Schwartz, A. (2015). Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *169*(2), 135-149. doi:doi:10.1002/ajmg.c.31439
- Griffith, G. M., Hastings, R. P., Nash, S., & Hill, C. (2010). Using Matched Groups to Explore Child Behavior Problems and Maternal Well-Being in Children with Down Syndrome and Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*(5), 610-619. doi:10.1007/s10803-009-0906-1
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(1), 14-23. doi:10.1016/j.tics.2005.11.006
- Grotheer, M., & Kovács, G. (2016). Can predictive coding explain repetition suppression? *Cortex*. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.027>
- Güntekin, B., & Başar, E. (2016). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *International Journal of Psychophysiology*, *103*, 43-52. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.001>
- Guo, X., Hamilton, P. J., Reish, N. J., Sweatt, J. D., Miller, C. A., & Rumbaugh, G. (2009). Reduced expression of the NMDA receptor-interacting protein SynGAP causes behavioral abnormalities that model symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *34*(7), 1659-1672. doi:10.1038/npp.2008.223
- Haenschel, C., Baldeweg, T., Croft, R. J., Whittington, M., & Gruzelier, J. (2000). Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with *in vitro* models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(13), 7645-7650. doi:10.1073/pnas.120162397
- Hagerman, R. J., Berry-Kravis, E., Kaufmann, W. E., Ono, M. Y., Tartaglia, N., Lachiewicz, A., . . . 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., Des-Portes, V., Gasparini, F., Jacquemont, S., & Gomez-Mancilla, B. (2014). Translating molecular advances in fragile X syndrome into therapy: a review. *J Clin Psychiatry*, *75*(4), e294-307. doi:10.4088/JCP.13r08714
- Hall, S. S., Burns, D. D., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2008). Longitudinal Changes in Intellectual Development in Children with Fragile X Syndrome. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(6), 927-939. doi:10.1007/s10802-008-9223-y
- Hamdan, F. F., Daoud, H., Piton, A., Gauthier, J., Dobrzeniecka, S., Krebs, M.-O., . . . Milunsky, J. M. (2011a). De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biological Psychiatry*, *69*(9), 898-901.
- Hamdan, F. F., Gauthier, J., Araki, Y., Lin, D. T., Yoshizawa, Y., Higashi, K., . . . Michaud, J. L. (2011b). Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet*, *88*(3), 306-316. doi:10.1016/j.ajhg.2011.02.001
- Hamdan, F. F., Gauthier, J., Spiegelman, D., Noreau, A., Yang, Y., Pellerin, S., Dobrzeniecka, S., Côté, M., Perreau-Linck, E., Carmant, L., D'Anjou, G., Fombonne, E., Addington, A. M., Rapoport, J. L., Delisi, L. E., Krebs, M.-O., Mouaffak, F., Joober, R., Mottron, L., Drapeau, P., Marineau, C., Lafreniere, R. G., Lacaille, J. C., Rouleau, G. A., et Michaud, J. L. (2009). Mutations in SYNGAP1 in Autosomal Non-Syndromic Mental Retardation.pdf. *The new england journal of medicine*, *360*(6), 7.
- Hamdan, F. F., Srour, M., Capo-Chichi, J.-M., Daoud, H., Nassif, C., Patry, L., . . . Michaud, J. L. (2014). De Novo Mutations in Moderate or Severe Intellectual Disability. *PLOS Genetics*, *10*(10), e1004772. doi:10.1371/journal.pgen.1004772

- Harrison, P., & Oakland, T. (2003). Adaptive behavior assessment—Second edition manual (ABAS-II): San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Harrison, P. L., & Oakland, T. (2008). Chapter 3 - ABAS-II Assessment Methods. In T. Oakland & P. L. Harrison (Eds.), *Adaptive Behavior Assessment System-II* (pp. 37-49). San Diego: Academic Press.
- Hartkopf, J., Moser, J., Schleger, F., Preissl, H., & Keune, J. (2019). Changes in event-related brain responses and habituation during child development – A systematic literature review. *Clinical Neurophysiology*, 130(12), 2238-2254. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.029>
- Hasegawa, S., Sakuragi, S., Tominaga-Yoshino, K., & Ogura, A. (2015). Dendritic spine dynamics leading to spine elimination after repeated inductions of LTD. *Sci Rep*, 5, 7707. doi:10.1038/srep07707
- Hassiotis, A., Serfaty, M., Azam, K., Strydom, A., Blizard, R., Romeo, R., . . . King, M. (2012). A Manual of Cognitive Behaviour Therapy for People with Mild Learning Disabilities and Common Mental Disorders: A training guide to help professional therapists in treating people with communication and cognitive problems in CBT: Camden & Islington NHS Foundation Trust and University College London.
- Hatton. (2012). <Intellectual disabilities classification, epidemiology and causes.pdf>.
- Herrmann, C. S., Grigutsch, M., & Busch, N. A. (2005b). EEG oscillations and wavelet analysis *Event-related potentials: A methods handbook* (pp. 229-259). Cambridge, MA: MIT Press.
- Heuvelman, H., Abel, K., Wicks, S., Gardner, R., Johnstone, E., Lee, B., . . . Rai, D. (2018). Gestational age at birth and risk of intellectual disability without a common genetic cause. *European Journal of Epidemiology*, 33(7), 667-678. doi:10.1007/s10654-017-0340-1
- Hoefl, F., Walter, E., Lightbody, A. A., Hazlett, H. C., Chang, C., Piven, J., & Reiss, A. L. (2011). Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile x syndrome and idiopathic autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68(3), 295-305. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.153
- Holder, J. L. J., Hamdan, F. F., & Michaud, J. L. (2019). SYNGAP1-Related Intellectual Disability *GeneReviews®[Internet]*: University of Washington, Seattle.
- Höller, Y., Helmstaedter, C., & Lehnertz, K. (2018). Quantitative Pharmaco-Electroencephalography in Antiepileptic Drug Research. *CNS Drugs*, 32(9), 839-848. doi:10.1007/s40263-018-0557-x
- Howell, D. C. (2009). *Statistical methods for psychology*: Cengage Learning.
- Hsu, Y.-F., Hämäläinen, J. A., & Waszak, F. (2014). Repetition suppression comprises both attention-independent and attention-dependent processes. *NeuroImage*, 98, 168-175. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.084>
- Huang, J., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2016). Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for intellectual disability: a systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 11(4), e0153655.
- Hudson, A. M., Matthews, J. M., Gavidia-Payne, S. T., Cameron, C. A., Mildon, R. L., Radler, G. A., & Nankervis, K. L. (2003). Evaluation of an intervention system for parents of children with intellectual disability and challenging behaviour. *Journal of Intellectual Disability Research*, 47(4-5), 238-249. doi:10.1046/j.1365-2788.2003.00486.x
- Huganir, R. L., & Nicoll, R. A. (2013). AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years. *Neuron*, 80(3), 704-717. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.025
- Inlow, J. K., & Restifo, L. L. (2004). Molecular and comparative genetics of mental retardation.pdf>. *Genetics*, 166, 835-881.
- Jarrold, C., Nadel, L., & Vicari, S. (2008). Memory and neuropsychology in DS.pdf>. *Down Syndrome Research and Practice*, 68-73. doi:doi:10.3104/reviews.2068
- Jeste, S. S., Hirsch, S., Vogel-Farley, V., Norona, A., Navalta, M.-C., Gregas, M. C., . . . Nelson, C. A. (2013). Atypical face processing in children with tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*, 28(12), 1569-1576.

- Jeyabalan, N., & Clement, J. P. (2016). SYNGAP1: Mind the Gap. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*(32). doi:10.3389/fncel.2016.00032
- Jimenez-Gomez, A., Niu, S., Andujar-Perez, F., McQuade, E. A., Balasa, A., Huss, D., . . . Holder, J. L. (2019). Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *11*(1), 18. doi:10.1186/s11689-019-9276-y
- Jones, C., & Reilly, C. (2016). Parental anxiety in childhood epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, *57*(4), 529-537. doi:10.1111/epi.13326
- Kagohara, D. M., van der Meer, L., Ramdoss, S., O'Reilly, M. F., Lancioni, G. E., Davis, T. N., . . . Sutherland, D. (2013). Using iPods® and iPads® in teaching programs for individuals with developmental disabilities: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(1), 147-156.
- Kaiser, A. P., & Roberts, M. Y. (2013). Parent-implemented enhanced milieu teaching with preschool children who have intellectual disabilities. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.
- Kanne, S. M., Gerber, A. J., Quirnbach, L. M., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. (2011). The Role of Adaptive Behavior in Autism Spectrum Disorders: Implications for Functional Outcome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(8), 1007-1018. doi:10.1007/s10803-010-1126-4
- Karakaş, S. (2020). A review of theta oscillation and its functional correlates. *International Journal of Psychophysiology*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.04.008>
- Kasai, H., Fukuda, M., Watanabe, S., Hayashi-Takagi, A., & Noguchi, J. (2010). Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends in Neurosciences*, *33*(3), 121-129. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.001>
- Kavšek, M. (2004). Predicting later IQ from infant visual habituation and dishabituation: A meta-analysis. *Journal of Applied Developmental Psychology*, *25*(3), 369-393. doi:<https://doi.org/10.1016/j.appdev.2004.04.006>
- Kellett, S., Beail, N., Newman, D. W., & Frankish, P. (2003). Utility of the Brief Symptom Inventory in the Assessment of Psychological Distress. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, *16*(2), 127-134. doi:10.1046/j.1468-3148.2003.00152.x
- Kennedy, M. B. (2016). Synaptic signaling in learning and memory. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *8*(2), a016824.
- Kilinc, M., Creson, T., Rojas, C., Aceti, M., Ellegood, J., Vaissiere, T., . . . Rumbaugh, G. (2018). Species-conserved SYNGAP1 phenotypes associated with neurodevelopmental disorders. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *91*, 140-150. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.03.008>
- Knoth, I. S., Lajnef, T., Rigoulot, S., Lacourse, K., Vannasing, P., Michaud, J. L., . . . Lippé, S. (2018). Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *10*(1), 4. doi:10.1186/s11689-018-9223-3
- Knoth, I. S., & Lippé, S. (2012). Event-related potential alterations in fragile X syndrome. *Front Hum Neurosci*, *6*, 264. doi:10.3389/fnhum.2012.00264
- Knoth, I. S., Vannasing, P., Major, P., Michaud, J. L., & Lippé, S. (2014). Alterations of visual and auditory evoked potentials in fragile X syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *36*, 90-97. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.05.003>
- Knowland, V. C. P., Mercure, E., Karmiloff-Smith, A., Dick, F., & Thomas, M. S. C. (2014). Audio-visual speech perception: a developmental ERP investigation. *Developmental Science*, *17*(1), 110-124. doi:10.1111/desc.12098

- Kolacz, J., Raspa, M., Heilman, K. J., & Porges, S. W. (2018). Evaluating Sensory Processing in Fragile X Syndrome: Psychometric Analysis of the Brain Body Center Sensory Scales (BBCSS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(6), 2187-2202. doi:10.1007/s10803-018-3491-3
- Kopanitsa, M. V., Gou, G., Afinowi, N. O., Bayés, À., Grant, S. G. N., & Komiyama, N. H. (2018). Chronic treatment with a MEK inhibitor reverses enhanced excitatory field potentials in Syngap1+/- mice. *Pharmacological Reports*, 70(4), 777-783. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.02.021>
- Kopell, N., Ermentrout, G., Whittington, M., & Traub, R. (2000). Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(4), 1867-1872.
- Korostenskaja, M., Kičić, D., & Kähkönen, S. (2008). The effect of methylphenidate on auditory information processing in healthy volunteers: a combined EEG/MEG study. *Psychopharmacology*, 197(3), 475-486.
- Kothare, S. V., Singh, K., Chalifoux, J. R., Staley, B. A., Weiner, H. L., Menzer, K., & Devinsky, O. (2014). Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia*, 55(7), 1025-1029. doi:10.1111/epi.12680
- Kraus, N., & Nicol, T. (2009). Auditory Evoked Potentials. In M. D. Binder, N. Hirokawa, & U. Windhorst (Eds.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 214-218). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194-208. doi:doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C
- Lam, K. S. L., & Aman, M. G. (2007). The Repetitive Behavior Scale-Revised: Independent Validation in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 855-866. doi:10.1007/s10803-006-0213-z
- Lane, A. E., Young, R. L., Baker, A. E. Z., & Angley, M. T. (2010). Sensory Processing Subtypes in Autism: Association with Adaptive Behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(1), 112-122. doi:10.1007/s10803-009-0840-2
- Larrain-Valenzuela, J., Zamorano, F., Soto-Icaza, P., Carrasco, X., Herrera, C., Daiber, F., . . . Billeke, P. (2017). Theta and Alpha Oscillation Impairments in Autistic Spectrum Disorder Reflect Working Memory Deficit. *Scientific Reports*, 7(1), 14328. doi:10.1038/s41598-017-14744-8
- Letourneau, A., Santoni, F. A., Bonilla, X., Sailani, M. R., Gonzalez, D., Kind, J., . . . Antonarakis, S. E. (2014). Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. *Nature*, 508(7496), 345-350. doi:10.1038/nature13200
- Leung, A. K., & Robson, W. L. (2007). Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care*, 21(2), 108-114. doi:10.1016/j.pedhc.2006.05.004
- Light, G. A., Williams, L. E., Minow, F., Sprock, J., Rissling, A., Sharp, R., . . . Bruff, D. L. (2010). Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. *Curr Protoc Neurosci*, Chapter 6, Unit 6 25 21-24. doi:10.1002/0471142301.ns0625s52
- Lippé, S., Kovacevic, N., & McIntosh, A. R. (2009a). Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system. *Front Hum Neurosci*, 3, 48. doi:10.3389/neuro.09.048.2009
- Lippé, S., Martinez-Montes, E., Arcand, C., & Lassonde, M. (2009b). Electrophysiological study of auditory development. *Neuroscience*, 164(3), 1108-1118. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.07.066
- Liss, M., Harel, B., Fein, D., Allen, D., Dunn, M., Feinstein, C., . . . Rapin, I. (2001). Predictors and Correlates of Adaptive Functioning in Children with Developmental Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(2), 219-230. doi:10.1023/a:1010707417274
- Liu, H.-H., & Cline, H. T. (2016). Fragile X Mental Retardation Protein Is Required to Maintain Visual Conditioning-Induced Behavioral Plasticity by Limiting Local Protein Synthesis. *The Journal of Neuroscience*, 36(27), 7325.

- Lott, I. T. (2012). Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res*, 197, 101-121. doi:10.1016/B978-0-444-54299-1.00006-6
- Lozano, R., Rosero, C. A., & Hagerman, R. J. (2014). Fragile X spectrum disorders. *Intractable Rare Dis Res*, 3(4), 134-146. doi:10.5582/irdr.2014.01022
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique* (M. press Ed.).
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*.
- Luck, S. J., & Girelli, M. (1998). Electrophysiological approaches to the study of selective attention in the human brain.
- Lüscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(6), a005710. doi:10.1101/cshperspect.a005710
- Magerotte, G., & Willaue, E. (2014). *Evaluation et intervention auprès des comportements défis: Déficience intellectuelle et/ou autisme*: De Boeck Supérieur.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(5), 204-210. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.03.008>
- Mani, N., Mills, D. L., & Plunkett, K. (2012). Vowels in early words: an event-related potential study. *Developmental Science*, 15(1), 2-11.
- Marciani, M. G., Spanedda, F., Bassetti, M. A., Maschio, M., Gigli, G. L., Matia, D., & Bernardi, G. (1996). Effect of lamotrigine on EEG paroxysmal abnormalities and background activity: a computerized analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 42(5), 621-627. doi:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00118.x
- Martin, G. E., Klusek, J., Estigarribia, B., & Roberts, J. E. (2009). Language Characteristics of Individuals with Down Syndrome. *Topics in language disorders*, 29(2), 112-132.
- Massand, E., Bowler, D. M., Mottron, L., Hosein, A., & Jemel, B. (2013). ERP correlates of recognition memory in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, 43(9), 2038-2047. doi:10.1007/s10803-012-1755-x
- Matic, K., Eninger, T., Bardoni, B., Davidovic, L., & Macek, B. (2014). Quantitative phosphoproteomics of murine Fmr1-KO cell lines provides new insights into FMRP-dependent signal transduction mechanisms. *J Proteome Res*, 13(10), 4388-4397. doi:10.1021/pr5006372
- Matson, J. L., Rivet, T. T., Fodstad, J. C., Dempsey, T., & Boisjoli, J. A. (2009). Examination of adaptive behavior differences in adults with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*, 30(6), 1317-1325. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.05.008>
- Matsuzaki, M. (2007). Factors critical for the plasticity of dendritic spines and memory storage. *Neurosci Res*, 57(1), 1-9. doi:10.1016/j.neures.2006.09.017
- Maulik, P. K., Mascarenhas, M. N., Mathers, C. D., Dua, T., & Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities*, 32(2), 419-436. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018>
- McDiarmid, T. A., Bernardos, A. C., & Rankin, C. H. (2017). Habituation is altered in neuropsychiatric disorders—A comprehensive review with recommendations for experimental design and analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 286-305. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.028>
- McDonald, C. A., Thomeer, M. L., Lopata, C., Fox, J. D., Donnelly, J. P., Tang, V., & Rodgers, J. D. (2015). VABS-II Ratings and Predictors of Adaptive Behavior in Children with HFASD. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 27(2), 235-247. doi:10.1007/s10882-014-9411-3
- McGee, A., Li, G., Lu, Z., & Qiu, S. (2014). Convergent synaptic and circuit substrates underlying autism genetic risks. *Front Biol (Beijing)*, 9(2), 137-150. doi:10.1007/s11515-014-1298-y

- McGillivray, J. A., McCabe, M. P., & Kershaw, M. M. (2008). Depression in people with intellectual disability: An evaluation of a staff-administered treatment program. *Research in Developmental Disabilities, 29*(6), 524-536. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2007.09.005>
- McKenzie, K., Milton, M., Smith, G., & Ouellette-Kuntz, H. (2016). Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues. *Current Developmental Disorders Reports, 3*(2), 104-115. doi:10.1007/s40474-016-0085-7
- Mecarelli, O. (2019). *Clinical electroencephalography*: Springer.
- Mignot, C., von Stülpnagel, C., Nava, C., Ville, D., Sanlaville, D., Lesca, G., . . . Depienne, C. (2016). Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. *Journal of Medical Genetics, 53*(8), 511-522. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103451
- Millar, D. C., Light, J. C., & Schlosser, R. W. (2006). The impact of augmentative and alternative communication intervention on the speech production of individuals with developmental disabilities: A research review. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research.*
- Millin, R., Kolodny, T., Flevaris, A. V., Kale, A. M., Schallmo, M.-P., Gerdts, J., . . . Murray, S. (2018). Reduced auditory cortical adaptation in autism spectrum disorder. *eLife, 7*, e36493.
- Mir, Y. R., & Kuchay, R. A. H. (2019). Advances in identification of genes involved in autosomal recessive intellectual disability: a brief review. *Journal of Medical Genetics, 56*(9), 567-573. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105821
- Mirenda, P., Smith, I. M., Vaillancourt, T., Georgiades, S., Duku, E., Szatmari, P., . . . Zwaigenbaum, L. (2010). Validating the Repetitive Behavior Scale-Revised in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 40*(12), 1521-1530. doi:10.1007/s10803-010-1012-0
- Modi, M. E., & Sahin, M. (2017). Translational use of event-related potentials to assess circuit integrity in ASD. *Nature Reviews Neurology, 13*, 160. doi:10.1038/nrneurol.2017.15
- Montoya, J. C., Fajardo, D., Peña, A., Sánchez, A., Domínguez, M. C., Satizábal, J. M., & García-Vallejo, F. (2014). Global differential expression of genes located in the Down syndrom critical region in normal human brain.pdf>. *Colombia Médica, 45*(4), 154-161.
- Moss, J., Oliver, C., Nelson, L., Richards, C., & Hall, S. (2013). Delineating the Profile of Autism Spectrum Disorder Characteristics in 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
- Muhia, M., Yee, B. K., Feldon, J., Markopoulos, F., & Knuesel, I. (2010). Disruption of hippocampus-regulated behavioural and cognitive processes by heterozygous constitutive deletion of SynGAP. *Eur J Neurosci, 31*(3), 529-543. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07079.x
- Mullen, E. M. (1995). *Mullen scales of early learning*: AGS Circle Pines, MN.
- Munir, F., Cornish, K. M., & Wilding, J. (2000). Nature of the working memory deficit in fragile-X syndrome. *Brain Cogn, 44*(3), 387-401. doi:10.1006/brcg.1999.1200
- Muzykewicz, D. A., Newberry, P., Danforth, N., Halpern, E. F., & Thiele, E. A. (2007). Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior, 11*(4), 506-513. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.07.010>
- Newey, S. E., Velamoor, V., Govek, E. E., & Van Aelst, L. (2005). Rho GTPases, dendritic structure, and mental retardation. *J Neurobiol, 64*(1), 58-74. doi:10.1002/neu.20153
- Niu, M., Han, Y., Dy, A. B. C., Du, J., Jin, H., Qin, J., . . . Hagerman, R. J. (2017). Autism Symptoms in Fragile X Syndrome. *Journal of child neurology, 32*(10), 903-909. doi:10.1177/0883073817712875
- Northrup, H., Koenig, M. K., Pearson, D. A., & Au, K. S. (2018). Tuberous sclerosis complex *GeneReviews*[®][Internet]: University of Washington, Seattle.

- Ogg-Groenendaal, M., Hermans, H., & Claessens, B. (2014). A systematic review on the effect of exercise interventions on challenging behavior for people with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities, 35*(7), 1507-1517.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic Basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology, 23*(3).
- Onitsuka, T., Oribe, N., Nakamura, I., & Kanba, S. (2013). Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences, 67*(7), 461-470.
- Orekhova, E. V., & Stroganova, T. A. (2014). Arousal and attention re-orienting in autism spectrum disorders: evidence from auditory event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 34. doi:10.3389/fnhum.2014.00034
- Overwater, I. E., Verhaar, B. J. H., Lingsma, H. F., Bindels-de Heus, G. C. B., van den Ouweland, A. M. W., Nellist, M., . . . de Wit, M. C. Y. (2016). Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurology, 1-7*. doi:10.1007/s00415-016-8335-5
- Park, J., Oh, Y., & Chung, K. C. (2009). Two key genes closely implicated with the neuropathological characteristics in Down syndrome: DYRK1A and RCAN1. *BMB Rep, 42*(1), 6-15.
- Park, J. M., Jung, S. C., & Eun, S. Y. (2014). Long-term Synaptic Plasticity: Circuit Perturbation and Stabilization. *Korean J Physiol Pharmacol, 18*(6), 457-460. doi:10.4196/kjpp.2014.18.6.457
- Pekkonen, E., Osipova, D., Sauna-Aho, O., & Arvio, M. (2007). Delayed auditory processing underlying stimulus detection in Down syndrome. *NeuroImage, 35*(4), 1547-1550. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.036>
- Peprah, E. (2012). Fragile X syndrome: the FMR1 CGG repeat distribution among world populations. *Ann Hum Genet, 76*(2), 178-191. doi:10.1111/j.1469-1809.2011.00694.x
- Pituch, K. A., & Stevens, J. P. (2015). *Applied multivariate statistics for the social sciences: Analyses with SAS and IBM's SPSS*: Routledge.
- Plaiasu, V. (2017). Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. *Maedica, 12*(3), 208-213.
- Plank, M. (2013). Downloads & support ocular correction ICA. *Brain, 49*(9), 1-4.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol, 118*(10), 2128-2148. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Politoff, A. L., Stadter, R. P., Monson, N., & Hass, P. (1996). Cognition-Related EEG Abnormalities in Nondemented Down Syndrome Subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 7*(2), 69-75.
- Poppenk, J., McIntosh, A. R., & Moscovitch, M. (2016). fMRI evidence of equivalent neural suppression by repetition and prior knowledge. *Neuropsychologia, 90*, 159-169. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.06.034>
- Port, R. G., Gandal, M. J., Roberts, T. P., Siegel, S. J., & Carlson, G. C. (2014). Convergence of circuit dysfunction in ASD: a common bridge between diverse genetic and environmental risk factors and common clinical electrophysiology. *Front Cell Neurosci, 8*, 414. doi:10.3389/fncel.2014.00414
- Prather, P., & de Vries, P. J. (2004). Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology, 19*(9), 666-674.
- Price, J. A., Morris, Z. A., & Costello, S. (2018). The Application of Adaptive Behaviour Models: A Systematic Review. *Behavioral Sciences, 8*(1), 11. doi:10.3390/bs8010011
- Pugliese, C. E., Anthony, L., Strang, J. F., Dudley, K., Wallace, G. L., & Kenworthy, L. (2015). Increasing Adaptive Behavior Skill Deficits From Childhood to Adolescence in Autism Spectrum Disorder: Role of Executive Function. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 45*(6), 1579-1587. doi:10.1007/s10803-014-2309-1
- Pulsifer, M. B., Winterkorn, E. B., & Thiele, E. A. (2007). Psychological profile of adults with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior, 10*(3), 402-406.

- Rais, M., Binder, D. K., Razak, K. A., & Ethell, I. M. (2018). Sensory Processing Phenotypes in Fragile X Syndrome. *ASN Neuro*, *10*, 1759091418801092. doi:10.1177/1759091418801092
- Ramakers, G. J. A. (2002). Rho proteins, mental retardation and the cellular basis of cognition.pdf>. *Trends in Neurosciences*, *25*(4), 191-199.
- Razoki, B. (2018). Neurofeedback versus psychostimulants in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *14*, 2905.
- Reggev, N., Bein, O., & Maril, A. (2016). Distinct Neural Suppression and Encoding Effects for Conceptual Novelty and Familiarity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *28*(10), 1455-1470. doi:10.1162/jocn_a_00994 %M 27315266
- Rentzsch, J., Shen, C., Jockers-Scherubl, M. C., Gallinat, J., & Neuhaus, A. H. (2015). Auditory mismatch negativity and repetition suppression deficits in schizophrenia explained by irregular computation of prediction error. *PLoS ONE*, *10*(5), e0126775. doi:10.1371/journal.pone.0126775
- Rice, L. J., Gray, K. M., Howlin, P., Taffe, J., Tonge, B. J., & Einfeld, S. L. (2015). The developmental trajectory of disruptive behavior in Down syndrome, fragile X syndrome, Prader–Willi syndrome and Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *169*(2), 182-187. doi:10.1002/ajmg.c.31442
- Ridler, K., Suckling, J., Higgins, N. J., de Vries, P. J., Stephenson, C. M., Bolton, P. F., & Bullmore, E. T. (2007). Neuroanatomical correlates of memory deficits in tuberous sclerosis complex. *Cereb Cortex*, *17*(2), 261-271. doi:10.1093/cercor/bhj144
- Rigoulot, S., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Vannasing, P., Major, P., Jacquemont, S., . . . Lippé, S. (2017). Altered visual repetition suppression in Fragile X Syndrome: New evidence from ERPs and oscillatory activity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *59*, 52-59. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.03.008>
- Roach, B. J., Ford, J. M., Hoffman, R. E., & Mathalon, D. H. (2013). Chapter 11 - Converging evidence for gamma synchrony deficits in schizophrenia. In E. Başar, C. Başar-Eroğlu, A. Özerdem, P. M. Rossini, & G. G. Yener (Eds.), *Supplements to Clinical Neurophysiology* (Vol. 62, pp. 163-180): Elsevier.
- Roberts, M. Y., & Kaiser, A. P. (2011). The effectiveness of parent-implemented language interventions: A meta-analysis. *American Journal of Speech-Language Pathology*.
- Roid, G. H., & Miller, L. J. (1997). Leiter international performance scale-revised (Leiter-R). *Wood Dale, IL: Stoelting*.
- Rojas, D. C., Maharajh, K., Teale, P., & Rogers, S. J. (2008a). Reduced neural synchronization of gamma-band MEG oscillations in first-degree relatives of children with autism. *BMC psychiatry*, *8*, 66-66. doi:10.1186/1471-244X-8-66
- Rojas, D. C., Maharajh, K., Teale, P., & Rogers, S. J. (2008b). Reduced neural synchronization of gamma-band MEG oscillations in first-degree relatives of children with autism. *BMC psychiatry*, *8*(1), 66. doi:10.1186/1471-244x-8-66
- Rojas, D. C., Teale, P. D., Maharajh, K., Kronberg, E., Youngpeter, K., Wilson, L. B., . . . Hepburn, S. (2011). Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, *2*, 11-11. doi:10.1186/2040-2392-2-11
- Rojas, D. C., & Wilson, L. B. (2014). Gamma-band abnormalities as markers of autism spectrum disorders. *Biomarkers in medicine*, *8*(3), 353-368. doi:10.2217/bmm.14.15
- Rossignol, R., Ranchon-Cole, I., Pâris, A., Herzine, A., Perche, A., Laurenceau, D., . . . Perche, O. (2014). Visual Sensorial Impairments in Neurodevelopmental Disorders: Evidence for a Retinal Phenotype in Fragile X Syndrome. *PLoS ONE*, *9*(8), e105996. doi:10.1371/journal.pone.0105996
- Rowe, J., Lavender, A., & Turk, V. (2006). Cognitive executive function in Down's syndrome. *British Journal of Clinical Psychology*, *45*(1), 5-17. doi:10.1348/014466505X29594

- Rueda, M. R., Checa, P., & Cómbita, L. M. (2012). Enhanced efficiency of the executive attention network after training in preschool children: Immediate changes and effects after two months. *Developmental Cognitive Neuroscience, 2, Supplement 1*, S192-S204. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2011.09.004>
- Sahin, M., Jones, S. R., Sweeney, J. A., Kravis, E. B., Connors, B. W., Ewen, J. B., . . . Mamounas, L. A. (2018). Discovering translational biomarkers in neurodevelopmental disorders: Nature Publishing Group.
- Santa-Cruz, D. I., de la Ossa Vela, A. M., Rasoamalala, M. V., Marcé Grau, B. A., & Chaure, M. R. (2019). O-17 Electroencephalographic characteristics of SYNGAP1 developmental and epileptic encephalopathy, a review of literature and case report. *Clinical Neurophysiology, 130*(7), e26-e27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.333>
- Saura, S. (2012). Cognitive Auditory Evoked Potentials in Investigation of Hearing Discrimination.
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34*(7), 1015-1022. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.006>
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gruber, W. R., & Birbaumer, N. (2008). Cross-frequency phase synchronization: A brain mechanism of memory matching and attention. *NeuroImage, 40*(1), 308-317. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.032>
- Schafer, E. W., & Peeke, H. V. (1982). Down syndrome individuals fail to habituate cortical evoked potentials. *Am J Ment Defic, 87*(3), 332-337.
- Scheifes, A., de Jong, D., Stolker, J. J., Nijman, H. L. I., Egberts, T. C. G., & Heerdink, E. R. (2013). Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities, 34*(10), 3159-3167. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.009>
- Schmidt, R., Ruiz, M. H., Kilavik, B. E., Lundqvist, M., Starr, P. A., & Aron, A. R. (2019). Beta Oscillations in Working Memory, Executive Control of Movement and Thought, and Sensorimotor Function. *Journal of Neuroscience, 39*(42), 8231-8238.
- Schmitt, L. M., Wang, J., Pedapati, E. V., Thurman, A. J., Abbeduto, L., Erickson, C. A., & Sweeney, J. A. (2020). A neurophysiological model of speech production deficits in fragile X syndrome. *Brain Communications, 2*(1), fcz042.
- Schwartz, R. A., Fernandez, G., Kotulska, K., & Jozwiak, S. (2007). Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol, 57*(2), 189-202. doi:10.1016/j.jaad.2007.05.004
- Seidl, R., Hauser, E., Bernert, G., Marx, M., Freilinger, M., & Lubec, G. (1997). Auditory evoked potentials in young patients with Down syndrome. Event-related potentials (P3) and histaminergic system. *Cognitive Brain Research, 5*(4), 301-309.
- Seri, S., Cerquiglini, A., Pisani, F., & Curatolo, P. (1999). Autism in tuberous sclerosis: evoked potential evidence for a deficit in auditory sensory processing.pdf>. *Clinical Neurophysiology, 110*, 1825-1830.
- Shingala, M. C., & Rajyaguru, A. (2015). Comparison of post hoc tests for unequal variance. *International Journal of New Technologies in Science and Engineering, 2*(5), 22-33.
- Sidorov, M. S., Auerbach, B. D., & Bear, M. F. (2013). Fragile X mental retardation protein and synaptic plasticity. *Mol Brain, 6*, 15. doi:10.1186/1756-6606-6-15
- Sikora, D. M., Vora, P., Coury, D. L., & Rosenberg, D. (2012). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Adaptive Functioning, and Quality of Life in Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics, 130*(Supplement 2), S91-S97. doi:10.1542/peds.2012-0900G

- Sinclair, D., Oranje, B., Razak, K. A., Siegel, S. J., & Schmid, S. (2017). Sensory processing in autism spectrum disorders and Fragile X syndrome—From the clinic to animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *76*, 235-253. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.029>
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2017). *Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach*: Guilford Publications.
- Spencer, K. M., Dien, J., & Donchin, E. (2001). Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology*, *38*(2), 343-358. doi:10.1111/1469-8986.3820343
- Stahl, S. M. (2005). *Essential psychopharmacology: the prescriber's guide*: Cambridge University Press.
- Stein, M. A., Szumowski, E., Blondis, T. A., & Roizen, N. J. (1995). Adaptive Skills Dysfunction in ADD and ADHD Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *36*(4), 663-670. doi:10.1111/j.1469-7610.1995.tb02320.x
- Sullivan, B. J., Ammanuel, S., Kipnis, P. A., Araki, Y., Haganir, R. L., & Kadam, S. D. (2019). Low-dose Peramppanel rescues cortical gamma dysregulation associated with parvalbumin interneuron GluA2 upregulation in epileptic $\text{Syngap1}^{+/-}$ mice. *bioRxiv*, 718965. doi:10.1101/718965
- Summerfield, C., & de Lange, F. P. (2014). Expectation in perceptual decision making: neural and computational mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, *15*(11), 745-756. doi:10.1038/nrn3838
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(4), 151-162. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01299-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01299-1)
- Taylor, J. L., Novaco, R. W., Gillmer, B., & Thorne, I. (2002). Cognitive-behavioural treatment of anger intensity among offenders with intellectual disabilities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, *15*(2), 151-165.
- Thébaud-Dagher, F., Deguire, F., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Barlaam, F., Côté, V., . . . Lippé, S. (2020). Prolonged and unprolonged complex febrile seizures differently affect frontal theta brain activity. *Epilepsy Research*, *159*, 106217. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106217>
- Thompson, T., Coleman, J. M., Riley, K., Snider, L. A., Howard, L. J., & Sansone, S. M. C. S. P., David. (2018). Standardized Assessment Accommodations for Individuals with Intellectual Disability. *Contemporary School Psychology*, *22*(4), 443-457. doi:10.1007/s40688-018-0171-4
- Todorovic, A., van Ede, F., Maris, E., & de Lange, F. P. (2011). Prior Expectation Mediates Neural Adaptation to Repeated Sounds in the Auditory Cortex: An MEG Study. *The Journal of Neuroscience*, *31*(25), 9118-9123. doi:10.1523/jneurosci.1425-11.2011
- Tolias, K. F., Duman, J. G., & Um, K. (2011). Control of synapse development and plasticity by Rho GTPase regulatory proteins. *Prog Neurobiol*, *94*(2), 133-148. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.04.011
- Tremblay, K., Ross, B., Inoue, K., McClannahan, K., & Collet, G. (2014). Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*(28). doi:10.3389/fnsys.2014.00028
- Tsao, R., & Kindelberger, C. (2009). Variability of cognitive development in children with Down syndrome: Relevance of good reasons for using the cluster procedure. *Research in Developmental Disabilities*, *30*(3), 426-432. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.10.009>
- Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *87*(3), 154-163.
- Tye, C., Farroni, T., Volein, Á., Mercure, E., Tucker, L., Johnson, M. H., & Bolton, P. F. (2015). Autism diagnosis differentiates neurophysiological responses to faces in adults with tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *7*(1), 33. doi:10.1186/s11689-015-9129-2
- Tye, C., Thomas, L. E., Sampson, J. R., Lewis, J., O'Callaghan, F., Yates, J. R. W., & Bolton, P. F. (2018). Secular changes in severity of intellectual disability in tuberous sclerosis complex: A reflection of improved

- identification and treatment of epileptic spasms? *Epilepsia Open*, 3(2), 276-280. doi:10.1002/epi4.12111
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155-168. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.020>
- Utzerath, C., St. John-Saaltink, E., Buitelaar, J., & de Lange, F. P. (2017). Repetition suppression to objects is modulated by stimulus-specific expectations. *Scientific Reports*, 7(1), 8781. doi:10.1038/s41598-017-09374-z
- Vaillend, C., Poirier, R., & Laroche, S. (2008). Genes, plasticity and mental retardation. *Behav Brain Res*, 192(1), 88-105. doi:10.1016/j.bbr.2008.01.009
- Vakorin, V. A., Lippe, S., & McIntosh, A. R. (2011). Variability of brain signals processed locally transforms into higher connectivity with brain development. *J Neurosci*, 31(17), 6405-6413. doi:10.1523/JNEUROSCI.3153-10.2011
- Van der Molen, M. J., Van der Molen, M. W., Ridderinkhof, K. R., Hamel, B. C., Curfs, L. M., & Ramakers, G. J. (2012). Auditory and visual cortical activity during selective attention in fragile X syndrome: a cascade of processing deficiencies. *Clin Neurophysiol*, 123(4), 720-729. doi:10.1016/j.clinph.2011.08.023
- van der Schuit, M., Segers, E., van Balkom, H., & Verhoeven, L. (2011). How cognitive factors affect language development in children with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 32(5), 1884-1894.
- Van Duijn, G., Dijkxhoorn, Y., Scholte, E. M., & Van Berckelaer-Onnes, I. A. (2010). The development of adaptive skills in young people with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(11), 943-954. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01316.x
- van Eeghen, A. M., Black, M. E., Pulsifer, M. B., Kwiatkowski, D. J., & Thiele, E. A. (2012a). Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet*, 20(5), 510-515. doi:10.1038/ejhg.2011.241
- van Eeghen, A. M., Chu-Shore, C. J., Pulsifer, M. B., Camposano, S. E., & Thiele, E. A. (2012b). Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy Behav*, 23(1), 10-15. doi:10.1016/j.yebeh.2011.10.005
- Varcin, K. J., Nelson, C. A., Ko, J., Sahin, M., Wu, J. Y., & Jeste, S. S. (2015). Visual Evoked Potentials as a Readout of Cortical Function in Infants With Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of child neurology*, 31(2), 195-202. doi:10.1177/0883073815587328
- Vereenoghe, L., & Langdon, P. E. (2013). Psychological therapies for people with intellectual disabilities: A systematic review and meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 4085-4102. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.030>
- Vissers, L. E. L. M., Gilissen, C., & Veltman, J. A. (2015). Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nature Reviews Genetics*, 17, 9. doi:10.1038/nrg3999
- Vlaskamp, D. R., Shaw, B. J., Burgess, R., Mei, D., Montomoli, M., Xie, H., . . . Williams, D. (2019). SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*, 92(2), e96-e107.
- Walsh, P., Kane, N., & Butler, S. (2005). The clinical role of evoked potentials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl 2), ii16-ii22. doi:10.1136/jnnp.2005.068130
- Wang, C. C., Held, R. G., & Hall, B. J. (2013). SynGAP regulates protein synthesis and homeostatic synaptic plasticity in developing cortical networks. *PLoS ONE*, 8(12), e83941. doi:10.1371/journal.pone.0083941
- Wang, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., White, S. P., Binder, D. K., Pedapati, E. V., . . . Sweeney, J. A. (2017). A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in

- fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 9, 11. doi:10.1186/s11689-017-9191-z
- Weber, J. D., Smith, E., Berry-Kravis, E., Cadavid, D., Hessler, D., & Erickson, C. (2019). Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: Reports from a Survey on Treatment Priorities. *Brain sciences*, 9(2), 18.
- Weldon, M., Kilinc, M., Lloyd Holder, J., & Rumbaugh, G. (2018). The first international conference on SYNGAP1-related brain disorders: a stakeholder meeting of families, researchers, clinicians, and regulators. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 10(1), 6. doi:10.1186/s11689-018-9225-1
- Wheeler, A. C., Raspa, M., Bishop, E., & Bailey, D. B. (2016). Aggression in fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(2), 113-125. doi:10.1111/jir.12238
- WHO. (2019). *ICD-10*. Retrieved from <https://icd.who.int/browse10/2019/en#>.
- Williams, M. N., Grajales, C. A. G., & Kurkiewicz, D. (2013). Assumptions of multiple regression: Correcting two misconceptions. *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 18(11).
- Winkler, I., Denham, S. L., & Escera, C. (2013). Auditory event-related potentials.
- Wuang, Y.-P., & Su, C.-Y. (2011). Correlations of sensory processing and visual organization ability with participation in school-aged children with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2398-2407. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.07.020>
- Xiao, R., Shida-Tokeshi, J., Vanderbilt, D. L., & Smith, B. A. (2018). Electroencephalography power and coherence changes with age and motor skill development across the first half year of life. *PLoS ONE*, 13(1), e0190276. doi:10.1371/journal.pone.0190276
- Xu, R., Brawner, A. T., Li, S., Liu, J.-J., Kim, H., Xue, H., . . . Liu, Y. (2019). OLIG2 Drives Abnormal Neurodevelopmental Phenotypes in Human iPSC-Based Organoid and Chimeric Mouse Models of Down Syndrome. *Cell stem cell*.
- Yamamuro, K., Ota, T., Iida, J., Nakanishi, Y., Matsuura, H., Uratani, M., . . . Kishimoto, T. (2016). Event-related potentials reflect the efficacy of pharmaceutical treatments in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 242, 288-294. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.061>
- Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T. J., O'Shea, D. J., . . . Deisseroth, K. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477, 171-178. doi:10.1038/nature10360
- Yoshihara, Y., De Roo, M., & Muller, D. (2009). Dendritic spine formation and stabilization. *Curr Opin Neurobiol*, 19(2), 146-153. doi:10.1016/j.conb.2009.05.013
- Zelenova, M., Yurov, Y., Vorsanova, S., & Iourov, I. (2018). Behavioral Phenotypes in Genetic Syndromes Associated with Intellectual Disability and Autism. *Clin Neuro Neurological Res Int J*, 1(1), 180001.
- Zhang, Z., & Sun, Q.-Q. (2011). The Balance Between Excitation And Inhibition And Functional Sensory Processing In The Somatosensory Cortex. In M. Kobayashi, N. Koshikawa, K. Iwata, & J. L. Waddington (Eds.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 97, pp. 305-333): Academic Press.
- Zoghbi, H. Y., & Bear, M. F. (2012). Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4(3). doi:10.1101/cshperspect.a009886