

NOTE DE SYNTHÈSE

Le syndrome ADNP,
connaissances actuelles sur cette maladie rare

Préparée par Joris Curt en vue de l'obtention du

MASTER DE TRADUCTION ET COMMUNICATION
INTERNATIONALES EN SCIENCES DE LA SANTÉ :
TRADUCTION, RÉDACTION, DOCUMENTATION

Département de Langues Étrangères Appliquée

Université Lumière Lyon 2

Année 2023-2024

Sommaire

Introduction	3
PARTIE 1 : Repères sur le syndrome ADNP	5
I – Textes clés sur le syndrome ADNP	5
II – Les piliers de la recherche et du partage de connaissances sur le syndrome ADNP	6
PARTIE 2 : Connaissances actuelles.....	9
I – Description clinique du syndrome ADNP	9
II – Les symptômes divers et variés	10
III – Les options et espoirs de traitement.....	16
Conclusion.....	19
Références	20

Introduction

L'Union Européenne définit comme rare une maladie qui affecte 5 personnes sur 10 000 ou moins. En 2007, cela représentait en France moins de 30 000 personnes pour une seule maladie (Dalgarrondo 2007). Pour de nombreuses raisons, ces maladies représentent un enjeu pour le monde de la santé : dû au faible nombre de cas, les connaissances sur ces maladies sont souvent infimes ; ces maladies se présentent parfois sous formes de symptômes peu communs ou d'un mélange de symptômes inhabituel, ce qui rend difficile l'identification des maladies et le choix du traitement (Dagiral et Peerbaye 2010) ; et comme elles ont une faible incidence, la recherche ne s'attarde généralement pas plus que cela sur leur étude.

Les maladies rares ont diverses origines. Il semblerait cependant que 80 % soient d'origine génétique (Dagiral et Peerbaye 2010). Pour lutter contre cette désinformation autour des maladies rares et du manque de soins adaptés, les collectifs et associations de patients ont eu un rôle primordial à partir des années 1980 pour donner accès à des sources d'information et pour encourager la recherche (Dalgarrondo 2007).

Un autre facteur qui peut contribuer à la rareté d'une maladie est le fait qu'elle ait été découverte récemment. Cela contribue au manque d'information sur l'affection et au manque de recul par rapport à la prise en charge. Les initiatives de patients pour faire découvrir la maladie sont encore plus pertinentes dans ces cas-là pour accompagner les familles. Ce facteur de rareté à cause d'une découverte récente peut être illustré par le syndrome ADNP. Il est considéré comme une maladie rare car il a été décrit pour la première fois en 2014, il y a donc peu de cas découverts de la maladie. Du fait également de ses nombreux

symptômes, le traitement est très différent d'une personne à l'autre, ce qui n'aide pas la recherche sur la prise en charge.

Le syndrome ADNP (de l'anglais *activity-dependant neuroprotective protein*) est une mutation *de novo* du gène ADNP. Il est parfois appelé « syndrome de Helsmoortel-Van der Aa » (du nom des deux chercheuses qui l'ont décrit pour la première fois). Il s'agit d'une affection autosomique dominante. Il est dit polymalformatif car il entraîne de nombreuses malformations physiques et anomalies de fonctionnement dans tout le corps, et les principaux symptômes sont un TSA (trouble du spectre de l'autisme) et une DI (déficience intellectuelle) (Cravero *et al.* 2020).

Avant de parler plus en détail du syndrome ADNP-même, nous allons présenter dans une première partie des repères sur le syndrome : des textes clés, ainsi que des piliers quant à la recherche et au partage de connaissances sur le syndrome ADNP. Dans une deuxième partie, nous nous pencherons plus sur le syndrome même et sur les connaissances actuelles : la description de la maladie, les symptômes, et les traitements qui existent à ce jour et perspectives de traitement.

PARTIE 1 : Repères sur le syndrome ADNP

I – Textes clés sur le syndrome ADNP

Un des premiers textes fondateurs sur le syndrome ADNP est celui de Illana Gozes *et al.* (1999). Il ne décrivait pas encore le syndrome, mais il décrivait le séquençage complet d'une nouvelle molécule, la molécule ADNP (« protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité » en français), qui avait été étudiée sur des souris. Le séquençage de cette molécule a permis la découverte d'un peptide, le NAPVSIPQ (aussi appelé NAP). De futures études montreront que le NAP a des effets *in vitro* et *in vivo* sur le cerveau (d'où « neuroprotectrice ») : en 2010, des chercheurs ont montré qu'une molécule synthétique de NAPVSIPQ (le Davunetide) administré en prénatal procurait des effets protecteurs sur le cerveau de fœtus de souris exposés *in vitro* à l'alcool (Incerti *et al.* 2010) ; et en 2011, Illana Gozes a montré que le NAPVSIPQ augmentait les capacités cérébrales de patients en stade précoce de la maladie d'Alzheimer, ainsi que les capacités fonctionnelles à effectuer des activités quotidiennes chez des patients atteints de schizophrénie (Gozes 2011). Le texte concluait donc que la molécule ADNP a une influence sur le développement du cerveau, et qu'elle contrôle le rôle d'« activité » (c'est-à-dire, la bonne expression des gènes).

Une fois cette molécule ADNP découverte, de nombreuses études se sont penchées sur ses actions, ses potentiels avantages, et sur sa synthèse en laboratoire. C'est en 2014 qu'un groupe de scientifiques se penche sur une étude de 10 patients chez lesquels ils observent des symptômes communs : un TSA, des dysmorphies faciales et physiques diverses, et une DI. Ils découvrent chez ces patients une mutation de la molécule ADNP, et ils l'identifient comme étant la cause commune des symptômes. Le syndrome ADNP est décrit pour la première

fois (Helsmoortel *et al.* 2014). Par la suite, le syndrome sera parfois appelé « syndrome de Helsmoortel-Van der Aa », du nom de deux chercheuses belges qui ont participé à cette étude, Céline Helsmoortel et Nathalie Van der Aa.

À la suite de recherches plus approfondies dans le monde après la découverte du syndrome lié à l'ADNP, la chercheuse Israélienne Illana Gozes (qui avait découvert la molécule ADNP en 1999) rédige en 2020 un article plus complet sur le syndrome ADNP même, dans lequel elle établit la description clinique de la maladie, les symptômes, ainsi que de potentiels traitements et « espoirs » d'avenir de la maladie (Gozes 2020).

Pour ce qui est de la littérature francophone, il n'y a qu'un seul texte scientifique en français qui décrit le syndrome ADNP. Rédigé par Cora Cravero *et al.* (2020), l'article a pour but de reprendre en français les connaissances sur la maladie 5 ans après qu'elle ait été découverte. Le but était de faciliter l'accès à un article de type scientifique pour des personnes qui ne parlent pas anglais. L'article s'appuie sur un état de l'art de textes rapportant des cas cliniques, et sur un cas clinique en particulier, décrit par Levine *et al.* (2019).

II – Les piliers de la recherche et du partage de connaissances sur le syndrome ADNP

Un des hauts lieux de la recherche sur le syndrome ADNP est l'Université de Tel Aviv en Israël. C'est dans la Faculté de Médecine que la chercheuse et professeure Illana Gozes se spécialise dans le domaine de la génétique moléculaire et de l'autisme. Elle avait découvert la molécule ADNP, et lorsque le syndrome lié à cette molécule a été décrit, elle s'est penchée dessus elle aussi. À

défaut de trouver un traitement pour le syndrome (il n’y en a pas vraiment au sens premier du terme puisqu’il s’agit d’une mutation génétique irréversible), elle utilise les connaissances acquises sur la molécule ADNP et sur le syndrome pour développer des traitements pour d’autres maladies, selon les propriétés de la molécule ADNP, c’est-à-dire, les propriétés neuroprotectrices. Elle montre notamment l’efficacité de l’effet neuroprotecteur de l’ADNP chez des patients atteints de schizophrénie ou de la maladie d’Alzheimer, et elle essaie d’élargir cette utilisation à la DI liée au TSA.

Pour ce qui est du partage de connaissances, de nombreux collectifs de familles de patients ont été créés. En effet, dans le domaine des maladies rares, les patients possèdent parfois tout autant de connaissances que leur médecins sur les symptômes et sur les adaptations nécessaires du mode de vie, du fait de la rareté de la maladie, et la recherche ne s’intéresse pas activement à ces maladies car elles concernent peu de patients (Dalgarrondo 2007). Cependant, c’est « [...] la construction du mouvement associatif autour de maladies particulières (principalement le sida et certaines maladies génétiques) [qui met] en lumière la manière dont les relations entre acteurs associatifs et professionnels façonnent la définition collective de ces maladies, et participent à la recomposition du système de soins. Ces travaux montrent le rôle important et diversifié des associations, et permettent de mesurer l’impact grandissant de leurs actions [...]. » (Dagiral et Peerbaye 2010, 151). On voit là une volonté d’entraide des familles de patients par rapport à une maladie rare et très récente pour laquelle les médecins ne savent pas toujours quoi faire. En France, l’association Amis de ADNP se veut comme une référence pour l’entraide entre familles de patients. Ils disposent de ressources sur la maladie, et peuvent mettre les parents en relation les uns avec les autres pour échanger, et en relation avec des médecins spécialisés. C’est d’ailleurs à la

demande de l'association que le texte scientifique francophone de Cravero *et al.* (2020) a été élaboré. (<https://adnp-france.fr/>, consulté en aout 2024)

Le site internet ADNP Kids se veut comme un groupe d'entraide international pour les parents d'enfants ADNP. Le site fournit des informations sur la maladie dans plusieurs langues. Un centre de recherche a été créé pour accélérer la recherche et récolter des fond. (<https://www.adnpkids.com/>, consulté en aout 2024)

La *National Organization for Rare Diseases* (NORD) américaine recense de nombreuses maladies rares, notamment le syndrome ADNP. Elle liste sur son site des professionnels de santé spécialisés dans le domaine, et elle propose des programmes d'accompagnement pour des patients ou leur famille (<https://rarediseases.org/rare-diseases/adnp-syndrome/>, consulté en aout 2024). Dans un souci de législation et d'accès aux médicaments nécessaires aux traitements des divers symptômes, le *Genetic and Rare Diseases Information Center* (GARD) de la NIH a dédié une fiche au syndrome ADNP sur son site. Dans cette fiche, les symptômes qui peuvent être rencontrés sont listés pour permettre un meilleur accès au remboursement des médicaments de la part des assurances (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12931/adnp-syndrome>, consulté en aout 2024).

Ainsi, en plus des chercheurs qui essaient d'améliorer les connaissances sur la maladie, on observe une volonté des non-professionnels directement impactés par la maladie d'aider à transmettre ces connaissances sur la maladie rare, et de gagner en visibilité pour faire accélérer la recherche et améliorer le mode de vie des patients.

PARTIE 2 : Connaissances actuelles

I – Description clinique du syndrome ADNP

Le syndrome ADNP est provoqué par une mutation de la protéine ADNP. Elle se trouve sur le gène 20 chez l'Homme (Cravero *et al.* 2020). La molécule ADNP contrôle l'activité, c'est-à-dire, l'expression des gènes (Gozes 2020). Elle exerce également un rôle neuroprotecteur (elle contrôle une bonne circulation au niveau des synapses, notamment, et le bon développement du cerveau et de l'activité cérébrale). La mutation de la protéine l'empêche donc d'effectuer son rôle d'activité, ce qui va avoir des conséquences sur 400 autres gènes dans le corps. Elle n'exerce plus non plus son rôle neuroprotecteur. Les principales conséquences seront donc des malformations physiques et anomalies de fonctionnement, une DI, un retard de développement, ainsi que des troubles du comportement (Gozes 2020).

Le syndrome ADNP est une affection *de novo*, ce qui veut dire qu'elle n'est pas héritée des parents, elle apparaît pour la première fois chez la personne concernée. C'est également une maladie autosomique dominante, ce qui veut dire que la mutation d'une seule copie du gène suffit pour faire apparaître la maladie. Elle est parfois décrite comme « polymalformative » du fait des nombreuses malformations physiques qu'elle entraîne.

Le syndrome est diagnostiqué par analyse ADN. Le plus souvent, un diagnostic de TSA est donné en premier lieu car ce sont les principaux symptômes. L'analyse ADN permettra de confirmer la mutation du ou des gène(s) ADNP, et de poser le diagnostic de syndrome de Helsmoortel-Van der Aa. La maladie est souvent détectée autour des 3 ans du bébé, lorsque les premiers retards de

croissance et de développement sont observés. Associés aux précédents troubles et symptômes généralement observés après la naissance du bébé, les premiers retards de croissance permettront la suspicion du syndrome.

En termes de chiffres, le syndrome ADNP est une maladie rare et encore assez peu documentée. Il est difficile d’obtenir des données chiffrées, et elles ne restent que des estimations, puisque même si de nombreux cas de syndrome ADNP ont été recensés, il reste encore probablement des cas qui existent mais qui n’ont pas été détectés. D’après le site Orphanet (<https://www.orpha.net/fr/>) qui recense des maladies rares, la prévalence du syndrome ADNP est de 1-9/100 000. En France, une cinquantaine d’enfants ont été diagnostiqués comme étant porteurs du syndrome ADNP (selon l’association française Amis de ADNP). L’association étatsunienne ADNP Kids recense dans ses bases de données 205 enfants. En termes de prévalence du syndrome ADNP dans les maladies du spectre de l’autisme, “We estimate this gene to be mutated in at least 0.17% of ASD [*Autism Spectrum Disorder*] cases, making it one of the most frequent ASD-associated genes known to date” (Helsmoortel *et al.* 2014, 380).

II – Les symptômes divers et variés

Les symptômes du syndrome ADNP sont nombreux. Certains sont plus communs que d’autres. Nous allons les présenter dans cette sous-partie du document, en commençant par les atteintes plus cognitives et cérébrales, puis par les atteintes physiques. Pour établir cette longue liste de symptômes, nous allons nous baser sur le petit encadré « cas clinique » reporté dans le texte de Cravero *et al.* (2020). Il rapporte les symptômes observés chez un jeune homme alors âgé de 18 ans, originellement décrits dans l’étude de cas plus approfondie de Levine *et*

al. (2019). Pour compléter cette liste de symptômes, nous utiliserons la page internet du GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center) du NIH (mis à jour en 2024), qui dresse une liste complète de symptômes dans le but de relier ces symptômes au syndrome ADNP et de permettre un remboursement des soins spécifiques à ces symptômes de la part de assurances.

Pour commencer, une des conséquences majeures du syndrome ADNP est le TSA (trouble du spectre de l'autisme). Il s'agit d'une des conséquences de la mutation de la molécule ADNP. L'autisme se traduit par une perception différente des codes et normes sociales. Les personnes autistes ont souvent du mal à les comprendre, ou à les accepter. Une autre caractéristique de l'autisme est le recours à des stéréotypies, aussi appelés comportements répétitifs et restreints. En réponse à cette incompréhension face aux codes sociaux, et à l'angoisse que cela peut créer, les personnes autistes ont parfois recours à des petits gestes ou bruitages pour se soulager. Parfois, cette angoisse est provoquée par des stimuli visuels ou sonores considérés comme désagréables ; et parfois les personnes autistes effectuent ces comportement stéréotypé sans raison apparente, « juste comme ça ». Ils peuvent être : répéter un petit bruit, bouger une partie du corps à répétition, concentrer toute son attention sur un objet, s'intéresser particulièrement à un objet ou une partie d'un objet, entre autres. La notion de « spectre » renvoie bien à la réalité du TSA : il existe de nombreuses manières d'« être autiste », toutes sont uniques. Elles peuvent aller de la simple gêne en public à la complète incapacité à vivre « normalement » en société, en passant par une incompréhension de l'ironie et du second degré, ou encore une acquisition très lente et très compliquée des codes sociaux. Ce spectre et ces différentes manières d'être valent aussi dans le cas du syndrome ADNP.

Pour continuer, de nombreux symptômes cognitifs et cérébraux ont été observés. Comme la molécule ADNP n'exerce plus son rôle neuroprotecteur, le

cerveau ne se développe pas correctement. Une des conséquences majeures est un retard de développement : il se traduit, par exemple, par une acquisition de la position assise tardive, une absence de développement du langage (Cravero *et al.* 2020). Un autre symptôme cognitif majeur est la déficience intellectuelle (DI) : elle ne se définit pas par une intelligence faible, mais plutôt par une absence de capacités à apprendre et à être autonome. Certaines personnes avec une DI sont au contraire très intelligentes, mais elles apprendront très lentement ; et d'autres ne pourront jamais apprendre et ne seront jamais autonomes. Dans le cas du syndrome ADNP, divers rapports indiquent que des enfants de 3 ans auront le comportement de bébés de 10 mois, qu'ils auront du mal à s'exprimer/vocaliser, et à apprendre (Gozes 2020) ou retenir de leurs expériences et erreurs. Les personnes atteintes du syndrome ADNP présentent aussi des stéréotypies (comme la grande majorité des personnes atteintes de TSA). D'autres troubles cognitifs fréquents chez les personnes ADNP sont un TDAH (trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité), une dysrégulation émotionnelle (une mauvaise gestion des émotions, une incapacité à comprendre et réagir à certaines émotions, ce qui entraîne des réactions considérées comme disproportionnées ou inadaptées), des troubles du comportement (agressivité, comportements sexuels inappropriés), de l'anxiété, des capacités sociales réduites, des crises de colère, des troubles obsessionnels compulsifs (Gozes 2020; Cravero *et al.* 2020, GARD 2024).

Pour ce qui est des atteintes physiques, elles sont nombreuses. Certaines sont plus des malformations, d'autres sont plutôt des anomalies de fonctionnement. Elles affectent tous les systèmes du corps et de nombreux organes.

D'après l'étude de cas de Levine *et al.* (2019) rapportée par Cravero *et al.* (2020), une artère ombilicale unique avait été observée lors de la grossesse (une seule artère dans le cordon ombilical au lieu de deux comme cela est normalement

le cas). Certains symptômes sont en lien avec un problème de développement, comme une éruption prématurée des dents, par exemple.

L'étude de cas décrit également de nombreux symptômes gastrointestinaux : une sténose du pylore (une hypertrophie du sphincter à la fin de l'estomac qui bouche le passage entre l'estomac et l'intestin), un cavernome porte, un reflux gastro-œsophagien (des remontées acides provoquées par un défaut du sphincter entre l'œsophage et l'intestin), des difficultés à déglutir et à mastiquer et des problèmes de succion qui entraînent une perturbation de l'alimentation. La page internet du GARD dédiée au syndrome ADNP rajoute aussi comme symptômes assez courants une constipation chronique, la nécessité de mettre une sonde d'alimentation, une hernie inguinale ou ombilicale (une partie de l'intestin qui se déplace et dépasse entre les muscles abdominaux ou autour du nombril), une dysphagie oropharyngée (un trouble de la progression des aliments entre la bouche et l'œsophage) et des vomissements.

L'étude de cas rapporte aussi des troubles qui affectent les yeux et la vision : un strabisme (une déviation du parallélisme des yeux), des colobomes (de l'iris, ou du nerf optique), un effacement des marges orbitales, des sourcils épais. Le GARD rajoute une amblyopie (une différence de vision entre les deux yeux qui va altérer la perception visuelle), un nystagmus, un ptosis (une paupière qui tombe), des troubles de la réfraction (ou « problème de vue », soit l'astigmatisme, la myopie, l'hypermétropie), une cataracte juvénile, une paupière allongée ou plissée (épicanthus) qui donne l'impression que les yeux sont comme bridés.

De nombreux troubles cardiovasculaires sont également associés au syndrome ADNP ; l'étude de cas cite : un canal artériel persistant (le canal artériel utile uniquement lors de la grossesse qui relie l'aorte et l'artère pulmonaire ne se referme pas après la naissance, ce qui fausse la circulation sanguine entre le cœur et les poumons), un défaut du septum interventriculaire (un défaut de la cloison entre les deux ventricules, qui provoque un shunt et une pression artérielle élevée

dans le cœur), une hypertrophie du ventricule gauche (le ventricule gauche est plus épais, ce qui empêche une bonne éjection du sang dans l'organisme), des épisodes de cyanose (le sang est pauvre en oxygène, il paraît moins rouge et donne une couleur bleutée à la peau).

Des symptômes qui affectent le système respiratoire peuvent être, d'après la page internet du GARD, des infections récurrentes du système respiratoire, une détresse respiratoire, ou l'aspiration de corps étrangers dans les voies respiratoires.

L'étude de cas décrit divers symptômes liés au système urogénital : une cryptorchidie (le ou les testicule(s) ne descend(ent) pas dans le scrotum lors des dernières semaines de grossesse, comme cela devrait être le cas, et restent au niveau de l'abdomen), reflux vésico-urétéral (l'urine remonte dans la vessie, voire jusqu'aux reins, ce qui entraîne des infections urinaires, voire des atteintes rénales), une hypoplasie rénale (un rein petit en taille qui contient moins de néphrons), une insuffisance rénale chronique (le ou les rein(s) ne fonctionnent pas assez). Le GARD rajoute que l'incontinence urinaire est un autre symptôme très fréquent dans le syndrome ADNP.

De nombreux troubles musculosquelettiques sont associés au syndrome ADNP. Cravero *et al.* (2020) rapportent : un genu valgum (les jambes forment un X, les genoux sont collés et les chevilles sont écartées ; plus rarement, l'opposé, genu varum (genoux écartés, chevilles collées), est aussi un symptôme du syndrome ADNP), une scoliose, une hypotonie (un manque de tonus musculaire, les muscles semblent « mous » ; l'inverse, hypertonie, peut être un symptôme du syndrome ADNP aussi). Le GARD rajoute une syndactylie (les doigts « fusionnent »), une clinodactylie (un doigt ou orteil est courbé), une polydactylie (plus de cinq doigts sur une main ou un pied), des anomalies de l'ongle, une ensellure nasale (le nez est creusé car il manque du cartilage sur l'arête du nez), une hyperlaxité (les ligaments et autres tissus conjonctifs sont trop souples).

L'étude de cas cite une liste de diverses dysmorphies, liste complétée par le site internet du GARD. Des dysmorphies qui touchent les membres sont : un pli palmaire transverse unique (une seule ligne sur la paume de la main qui traverse toute la longueur de la paume), des pieds larges et plats, une brachydactylie (des doigts ou orteils courts comparés à la taille du reste de la main ou du pied), un hallux (gros orteil) ou un pouce large, un hallux varus (un écart important entre l'hallux et le second orteil). Pour le visage et le crâne, on peut citer : un télécanthus (une racine du nez large), des sourcils épais, des craniosténoses (des déformations du crâne, par exemple, la plagiocéphalie, la brachycéphalie, la microcéphalie, la trigonocéphalie), des narines antéversées, des oreilles basses, une microtie (un sous-développement des oreilles), des oreilles décollées, une ligne frontale haute, des cheveux éparses, des lèvres plus épaisses ou plus fines que la moyenne. D'autres dysmorphies sont l'hirsutisme (apparition de pilosité chez la femme à des endroits où il ne devrait pas en avoir, à des endroits où il est courant qu'il y en ait chez les hommes mais pas chez la femme), une obésité tronculaire, une distance inter mammaire augmentée.

Pour finir, les symptômes peuvent être d'ordre neurologique et cérébraux : l'étude de cas cite l'épilepsie. Le GARD complète avec des anomalies de la morphologie du cerveau (comme, une atrophie cérébrale, une hypoplasie du corps calleux), des troubles visuels d'origine cérébrale (et donc, qui ne proviennent pas d'une anomalie des yeux), des lésions de la substance blanche cérébrale, un trouble de la parole d'origine neurologique, une polyphagie (anomalie neurologique qui se traduit par une faim et envie de manger accrues), et des perturbations du sommeil (que ce soit de l'insomnie ou hypersomnie, des troubles du schéma de sommeil, un sommeil non-réparateur, des somnolences de jour, de l'apnée du sommeil, etc.).

III – Les options et espoirs de traitement

Pour ce qui est du traitement, les différents symptômes peuvent être traités au cas par cas. De nombreux troubles musculosquelettiques peuvent être corrigés par des traitements orthopédiques, par exemple. Certains symptômes se guérissent très bien : dans le cas des troubles de la réfraction, des lunettes de correction suffisent ; ou bien, en cas de cryptorchidie, une opération permettra de remettre le ou les testicule(s) en place. Certains de ces symptômes ne sont même pas graves pour la santé de l'enfant. La persistance du canal artériel, par exemple, ne provoque pas toujours de complication cardiaque ; et les craniosténoses ne représentent presque jamais de danger pour la vie de l'enfant. D'autres symptômes peuvent même disparaître seuls durant la croissance (comme le genu valgum, ou les épisodes de cyanose).

Cependant, la plupart des malformations physiques peuvent entraîner une gêne esthétique pour l'enfant. Et même si beaucoup de ces symptômes sont sans dangers, certains peuvent comporter plus de risques pour l'enfant. Par exemple, une insuffisance rénale trop importante pourra compromettre le bon fonctionnement des reins ; au point qu'une greffe soit nécessaire. Dans de nombreux cas, les différents problèmes cardiaques qui peuvent être rencontrés doivent être traités assez rapidement, ce qui va exposer l'enfant à des opérations à cœur ouvert dès sa plus petite enfance (Gozes 2020). D'après différentes études de cas, des thérapies comportementales personnalisées et des suivis en hôpital de jour, et parfois des traitements médicamenteux, pourront aider à améliorer les troubles du comportement (les crises de colère, par exemple, ou bien les comportements sexuels inappropriés) et l'autonomie (Gozes 2020, Cravero *et al.* 2020). Il semblerait qu'il n'existe que peu de décès liés vraiment au syndrome

ADNP. Deux ont été reportés en 2020, qui ont été provoqués par une défaillance générale et progressive de tous les organes (Gozes 2020).

Mais de manière générale, le syndrome ADNP même ne peut pas être soigné au sens premier du terme : on ne peut pas « inverser » la maladie, puisque la mutation de la protéine est irréversible. L'aspect considéré comme le plus handicapant par la recherche (qui est également l'aspect de la maladie pour lequel les traitements ne sont pas encore optimaux) concerne les atteintes cognitives et développementales. En effet, la DI représente le plus de contraintes pour l'enfant, mais aussi pour les familles : elle empêche le développement normal des fonctions cognitives de l'enfant, le suivi inclut souvent de nombreuses consultations en psychologie, neurologie, et cardiologie. Les traitements prescrits sont souvent lourds, et l'enfant peut ne jamais avoir la capacité à vivre en autonomie (Gozes 2020).

C'est pourquoi cet aspect de la maladie représente à la fois une contrainte majeure, mais aussi un espoir important de traitement. La recherche se penche aujourd'hui sur des solutions qui permettraient de rétablir ces capacités mentales et cognitives. Cela passe donc par l'aspect « neuroprotection » de la molécule ADNP, et donc par de la recherche pour rétablir ces propriétés neuroprotectrices à la protéine ADNP mutée. Dans la molécule, c'est le peptide NAPVSIPQ (aussi appelé NAP, Davunetide, ou CP201) qui procure les effets neuroprotecteurs. Sa version synthétisée est à l'étude dans plusieurs laboratoires, dont celui d'Illana Gozes à l'université de Tel Aviv par exemple. À ce jour, le Dr. Gozes a pu tester le NAP sur l'Homme dans des essais cliniques chez des patients atteints de schizophrénie ou de la maladie d'Alzheimer. Les résultats de ces essais sur l'Homme sont prometteurs : les effets neuroprotecteurs du peptide ont permis de rétablir des fonctions cognitives à des patients qui « perdaient la mémoire » à

cause d'Alzheimer ou qui n'étaient plus capables d'effectuer des activités quotidiennes à cause de la schizophrénie (Gozes 2011).

Pour ce qui est du NAP pour rétablir les fonctions cognitives dans le cas du syndrome ADNP, la recherche est moins avancée. Le Dr. Gozes a observé que le NAP administré à des souris atteintes du syndrome ADNP a permis de rétablir des capacités cognitives qui avaient été perdues, ainsi que des capacités d'apprentissage, de mémoire et de vocalisation (capacités réduites ou perdues dans le syndrome ADNP) (Gozes 2020). Ces résultats prometteurs chez les souris offrent de l'espoir. Cependant, la recherche n'a pas encore été établie chez l'Homme. Des études de tolérance et d'innocuité ont été menées dans le laboratoire de Tel Aviv sur des chiens pour vérifier la sécurité chez l'Homme, et elles étaient encourageantes (Gozes 2020). À ce jour, le NAP n'a pas encore été utilisé chez l'Homme dans le cas du syndrome ADNP, mais il a été utilisé comme médicament expérimental chez des patients atteints d'autres maladies neurodégénératives, et il a été montré que l'administration provoquait un ralentissement des symptômes de perte de capacités cognitives et mentales (Levine *et al.* 2024).

Conclusion

Le syndrome ADNP, comme toute maladie, représente un poids pour les patients et leur famille. La plupart des symptômes se déclarant entre la naissance et la petite enfance, et la plupart étant urgent, les enfants sont exposés dès leur plus petite enfance à différentes opérations et à la dureté de la maladie. La croissance ne se déroulera pas « normalement » du fait de la maladie et des atteintes cérébrales et neurologiques. La maladie étant encore très récente, il n'y a pas beaucoup de recul par rapport à la vie adulte des personnes atteintes du syndrome ADNP. Même si certains symptômes et leur traitement peuvent être contraignants pour le patient et sa famille, le pronostic vital est rarement engagé et la vie de l'enfant n'est pas en danger. Même si nous disposons aujourd'hui de meilleures connaissances sur la maladie, comme la découverte est assez récente (10 ans), il n'y a pas beaucoup de perspectives de traitement et de recul par rapport à la prise en charge. La littérature et la recherche scientifique se penchent sur la maladie depuis sa découverte (car il y a en effet beaucoup de textes sur le syndrome ADNP, ou sur les perspectives par rapport à la molécule ADNP et au NAP qui n'ont pas été cités dans ce document). De même, les familles participent à leur manière aux avancées sur la maladie (que ce soit en s'entraïdant, en augmentant la visibilité sur la maladie, ou en participant au partage d'information sur les symptômes et traitements).

Références

- ADNP syndrome* [EN LIGNE], Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) du National Center for Advancing Translational Sciences du National Institute of Health (NIH), 07/2024. Disponible sur : <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12931/adnp-syndrome> (consulté le 20/08/2024).
- ADNP syndrome* [EN LIGNE], National Organization for Rare Disorders (NORD), 08/2024. Disponible sur : <https://rarediseases.org/rare-diseases/adnp-syndrome/> (consulté le 20/08/2024).
- ADNP Kids [EN LIGNE]. Disponible sur : <https://www.adnpkids.com/>.
- Association Amis de ADNP France [EN LIGNE]. Disponible sur : <https://adnp-france.fr/>.
- Cravero, C., I. Gozes, C. Herman, A. Verloes, V. Guinchat, L. Diaz, A. Mandel, J. Levine, et D. Cohen. 2020. « Le syndrome ADNP (protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité) lié à la déficience intellectuelle et aux troubles du spectre autistique : une revue de la littérature ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 68 (2): 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2020.01.003>.
- Dagiral, Eric, et Ashveen Peerbaye. 2010. « La construction et la diffusion de l'information sur les maladies rares ». In *La santé dans l'espace public*, 149-58. Rennes: Presses de l'École des Hautes Études en Santé Publique. <https://shs.hal.science/halshs-00835366>.
- Dalgalarondo, Sébastien. 2007. « Quelle place pour les associations de malades dans le processus d'innovation médicamenteuse ? Le cas des maladies rares ». *Revue française des affaires sociales*, n° 3-4, 171-91. <https://doi.org/10.3917/rfas.073.0171>.
- Gozes, Illana. 2011. « NAP (davunetide) provides functional and structural neuroprotection ». *Current Pharmaceutical Design* 17 (10): 1040-44. <https://doi.org/10.2174/138161211795589373>.
- . 2020. « The ADNP Syndrome and CP201 (NAP) Potential and Hope ». *Frontiers in Neurology* 11 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.608444>.
- Gozes, Illana, Merav Bassan, Rachel Zamostiano, Albert Pinhasov, Ariane Davidson, Eliezer Giladi, Orly Perl, Gordon W. Glazner, et Douglas E. Brenneman. 1999. « A Novel Signaling Molecule for Neuropeptide Action: Activity-dependent Neuroprotective Protein ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 897 (1): 125-35. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07884.x>.
- Helsmoortel, Céline, Anneke T. Vulto-van Silfhout, Bradley P. Coe, Geert Vandeweyer, Liesbeth Rooms, Jenneke van den Ende, Janneke H. M. Schuurs-Hoeijmakers, et al. 2014. « A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP ». *Nature Genetics* 46 (4): 380-84. <https://doi.org/10.1038/ng.2899>.
- Incerti, Maddalena, Joy Vink, Robin Roberson, Lorraine Wood, Daniel Abebe, et Catherine Y. Spong. 2010. « Reversal of alcohol-induced learning deficits in the young adult in a model of fetal alcohol syndrome ». *Obstetrics and gynecology* 115 (2 PART 1): 350-56. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cb59da>.

Levine, Joseph, David Cohen, Carole Herman, Alain Verloes, Vincent Guinchat, Lautaro Diaz, Cora Cravero, Anne Mandel, et Illana Gozes. 2019. « Developmental Phenotype of the Rare Case of DJ Caused by a Unique ADNP Gene De Novo Mutation ». *Journal of molecular neuroscience: MN* 68 (3): 321-30. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01333-9>.

Levine, Joseph, Alexandra Lobyntseva, Shula Shazman, Fahed Hakim, et Illana Gozes. 2024. « Longitudinal Genotype-Phenotype (Vineland Questionnaire) Characterization of 15 ADNP Syndrome Cases Highlights Mutated Protein Length and Structural Characteristics Correlation with Communicative Abilities Accentuated in Males ». *Journal of Molecular Neuroscience* 74 (1): 15. <https://doi.org/10.1007/s12031-024-02189-4>.

Syndrome ADNP [EN LIGNE], Orphanet, 01/2019. Disponible sur : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/404448> (consulté le 20/08/2024).