



**HAL**  
open science

## 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

C. Cravero, I. Gozes, C. Herman, A. Verloes, V. Guinchat, L. Diaz, A. Mandel, J. Levine, D. Cohen

### ► To cite this version:

C. Cravero, I. Gozes, C. Herman, A. Verloes, V. Guinchat, et al.. 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*, 2020, 68, pp.93 - 99. 10.1016/j.neurenf.2020.01.003 . hal-03489715

**HAL Id: hal-03489715**

**<https://hal.science/hal-03489715>**

Submitted on 22 Aug 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**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**

*Activity-dependent neuroprotective protein (ADNP)-related intellectual disability and autism spectrum disorders: a literature review*

Cora Cravero<sup>1,2,\*</sup>, Illana Gozes<sup>3</sup>, Carole Herman<sup>4</sup>, Alain Verloes<sup>5</sup>, Vincent Guinchat<sup>1</sup>, Lautaro Diaz<sup>1</sup>, Anne Mandel<sup>1</sup>, Joseph Levine<sup>3,6</sup>, David Cohen<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre de Référence des Maladies Rares à expression psychiatrique, Centre Médico-Psychologique pour Enfants et Adolescents, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France

<sup>2</sup> Unité Mobile Interdépartementale 75-92 pour les Situations Complexes en Autisme, Fondation de l'Élan Retrouvé, Paris, France

<sup>3</sup> Chaire Lily and Avraham Gildor pour l'étude des facteurs de croissance, Laboratoire Elton pour le Département de Neuroendocrinologie en Génétique moléculaire humaine et Biochimie, Faculté de Médecine Sackler, Super Centre Adams pour l'étude du cerveau, Ecole Sagol de Neurosciences, Université de Tel Aviv, Tel Aviv, Israël

<sup>4</sup> Association Amis de ADNP France, Paris, France

<sup>5</sup> Service de Génétique médicale et clinique, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>6</sup> Département de Psychiatrie, Faculté des Sciences de la Santé, Centre de Santé Mentale, Université Ben Gourion du Néguev, Beer-Sheva, Israël

<sup>7</sup> Sorbonne Université, Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques, CNRS UMR 7222, Paris, France

\* Auteur correspondant. Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Adresse e-mail : [cora.cravero@aphp.fr](mailto:cora.cravero@aphp.fr) (C. Cravero). Tél. : 01 42 16 23 51, fax : 01 42 16 23 53.

## **Résumé**

**Objectifs :** Le syndrome ADNP, pour protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité, décrit en 2014, est une cause de déficience intellectuelle et d'autisme syndromiques. Nous rapportons l'état actuel des connaissances, 5 ans après sa découverte. Cette revue de la littérature reprend la description clinique, les outils diagnostiques et la prise en charge de ce syndrome.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une revue de la littérature sur le syndrome ADNP, d'avril 2014 à juillet 2019, sur la base des données bibliographiques Medline, via le serveur PubMed, et avons complété notre recherche par une recherche manuelle.

**Résultats :** Dix-huit articles restituaient des descriptions cliniques de patients porteurs d'un syndrome ADNP, 6 articles décrivant une série de cas ou une étude de cohorte descriptive, 12 articles rapportant des cas cliniques isolés. L'analyse de la littérature souligne l'importance du séquençage de l'exome complet, afin d'établir un diagnostic précoce du syndrome ADNP, dans les cas de syndrome polymalformatif associé à une déficience intellectuelle et/ou un autisme. Une éruption prématurée des dents de lait, un colobome et/ou un blépharophimosis sont évocateurs, sachant que de très nombreux organes peuvent être concernés (malformations cérébro-cranio-faciales, gastroentérologiques, cardiaques, urogénitales, musculosquelettiques notamment). La prise en charge requiert une collaboration étroite entre somaticiens et psychiatres. Des améliorations sont décrites lorsque des soins multidimensionnels, intégratifs et intensifs sont prodigués. Notons que des recherches cliniques sont en cours afin d'offrir aux jeunes avec ADNP une stratégie thérapeutique ciblée, en utilisant de nouveaux peptides de l'ADNP biologiquement actifs.

**Conclusion :** Le syndrome ADNP doit être reconnu précocement pour améliorer la prise en charge multidisciplinaire et la qualité de vie des patients atteints et de leurs familles. En cas de trouble du spectre autistique avec déficience intellectuelle et anomalies congénitales multiples, une analyse génétique avec séquençage de l'exome complet s'avère indispensable.

**Mots clés :** ADNP ; troubles du spectre autistique ; déficience intellectuelle ; revue de la littérature ; mutation *de novo* ; troubles du neurodéveloppement ; troubles du comportement.

## **Abstract**

**Background:** Recently described in 2014, the activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) syndrome combines a neurodevelopmental delay (intellectual disability and/or autism) with multiple body organ involvements. ADNP syndrome is a prevalent syndromic autism spectrum disorder caused by a single *de novo* mutation, leading to an increasing interest in the ADNP gene as well in clinical and behavioral manifestations of the syndrome. However, the full extent of ADNP syndrome is unknown and a comprehensive clinical overview is needed.

**Aim:** We report the current state of knowledge about ADNP syndrome, five years after its discovery. This literature review-offers a clinical description and specifies the diagnostic tools and the management of this rare syndrome.

**Methods:** We conducted a literature review on the ADNP syndrome from April 2014 to July 2019, based on Medline bibliographic data, via the PubMed server. We completed our search with a manual search.

**Results:** Eighteen articles provide clinical descriptions of patients with ADNP syndrome. Six articles describe a series of cases or a descriptive cohort study. Twelve articles report isolated clinical cases. The literature review emphasizes the importance of whole-exome sequencing, in order to establish an early diagnosis of the ADNP syndrome, in cases of polymalformative syndrome associated with intellectual disability and/or autism spectrum disorder. An early primary tooth eruption (almost fully erupted dentition by 1 year of age), a coloboma and/or a blepharophimosis are suggestive features, knowing that many organs may be involved (cerebro-cranio-facial malformations, gastrointestinal, cardiac, urogenital, musculoskeletal in particular). Strikingly, individuals with the recurrent p.Tyr719\* mutation were more severely affected. Management requires close collaboration between somaticians and psychiatrists. Improvements may be achieved over time when intensive multidimensional and integrative care is provided. It is worth noting that clinical research is underway to offer ADNP children a target-specific therapeutic strategy, using novel biologically active ADNP peptides.

**Conclusion:** Extensive knowledge concerning the ADNP syndrome is very recent. Early recognition of ADNP syndrome is required to improve the multidisciplinary management and quality of life of affected patients and their families. Genetic testing with next generation sequencing strategies such as whole exome sequencing is compulsory for patients with autism spectrum disorder, intellectual disability and multiple congenital anomalies.

**Keywords:** ADNP; autism spectrum disorder; intellectual disability; SWI/SNF-related autism syndrome; *de novo* mutation; neurodevelopmental and behavioral disorder.

## Introduction

La protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité (ADNP) a été découverte par le laboratoire d'Illana Gozes en 1999 (1). Chez l'homme, la structure du gène ADNP (hADNP) (environ 40 kb) comprend cinq exons et quatre introns avec épissage alternatif d'un second exon non traduit. Le gène est situé sur le chromosome 20 en position 20q12-13.2, région associée à une croissance tumorale agressive (2, 3). L'ADNP, exprimé dans une grande variété de tissus et de types cellulaires, participerait au remodelage de la chromatine, à la transcription, et à la régulation des microtubules et des processus d'autophagie (4, 5). Une délétion du gène ADNP a été impliquée pour la première fois dans le retard de développement cognitif dans une étude de cas en 2007 (6). En 2014, un syndrome polymalformatif associé à un trouble du spectre autistique (TSA) et une déficience intellectuelle (DI), appelé syndrome d'Helsmoortel-Van der Aa ou syndrome ADNP, a été décrit (7), causé par des mutations *de novo* du gène ADNP (8, 9) ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=404448](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=404448)). Une publication récente a suggéré que l'ADNP représenterait l'un des trois principaux gènes connus à ce jour associés aux TSA (10), enrichissant l'estimation initiale du syndrome ADNP, qui comprendrait environ 0,17% des cas de TSA (7). Une meilleure compréhension du syndrome ADNP constitue donc un intérêt général, que ce soit de la perspective d'études en population clinique que du point de vue d'un rapport de cas. Cependant, les séries de cas initiales ont plus abordé les aspects génétiques que les aspects cliniques du syndrome ADNP. Par ailleurs, étant donné le jeune âge des sujets décrits, peu d'éléments étaient disponibles quant à leur évolution développementale.

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur 5 ans de l'ensemble des descriptions cliniques du syndrome ADNP rapportées depuis sa découverte. Nous illustrons notre article par le cas clinique d'un patient, dont nous restituons le suivi longitudinal, de la naissance à l'âge adulte (pour plus de détails, voir Levine et al., 2019 (11)).

Encadré

### Cas clinique (11)

La grossesse a été marquée par la découverte d'une artère ombilicale unique à l'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre. L'amniocentèse réalisée a retrouvé un caryotype normal. DJ est né en fin de terme (41 semaines d'aménorrhée + 2 jours). Le père avait 30 ans, la mère 31 ans. Il n'y avait pas de consanguinité, ni d'antécédents familiaux particuliers. Le poids, la taille et le périmètre crânien à la naissance étaient respectivement de 2900 g (3<sup>ème</sup>-10<sup>ème</sup> percentile), 49 cm (10<sup>ème</sup>-25<sup>ème</sup> percentile) et 33 cm (3<sup>ème</sup>-10<sup>ème</sup> percentile), avec des scores d'APGAR de 6-10. Une hypotonie a été notée à la naissance. Plusieurs anomalies congénitales rares et sévères ont été découvertes au cours des six premières semaines de vie, constituant un syndrome polymalformatif.

DJ a présenté des troubles somatiques : **(1)** gastro-intestinaux et d'alimentation précoce : sténose pylorique, cavernome porte, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), reflux gastro-œsophagien (RGO) ; **(2)** neurologiques : hypotonie, élargissement des ventricules, épisode épileptique post-chirurgical ; **(3)** visuels : strabisme, colobomes de l'iris et du nerf optique ; **(4)** cardiovasculaires : canal artériel persistant, défaut du septum interventriculaire, hypertrophie du ventricule gauche, épisodes de cyanose de résolution spontanée ; **(5)** urogénitaux : cryptorchidie, reflux vésico-urétéral, hypoplasie rénale, insuffisance rénale chronique et hypertension artérielle ; **(6)** infectieux (pyélonéphrites chroniques, pneumopathies sévères) ; **(7)** musculosquelettiques : genu valgus, scoliose lombaire, antécédents de luxation de hanche) ; **(8)** dysmorphiques : des mains et des pieds (pli palmaire transversal, pieds larges et plats), des spécificités des traits faciaux (épicanthus,

télécanthus, effacement des marges orbitales, saillie métopique, plagiocéphalie, sourcils épais et fournis, oreilles bas implantées et narines antéversées). Il a également présenté une éruption prématurée des dents primaires, totalisant 11 dents à l'âge de 9 mois, et une éruption dentaire complète à l'âge de 1 an. DJ n'avait aucun problème endocrinien, tel qu'une puberté précoce (puberté atteinte depuis l'âge de 12 ans) ou des anomalies de croissance. A l'âge de 18 ans, il avait un indice de masse corporelle à 19,8 kg/m<sup>2</sup> (37<sup>ème</sup> percentile).

DJ a présenté un retard de développement cognitif global avec une acquisition de la position assise à 16 mois, une marche sur la pointe des pieds à 27 mois, et une absence de développement du langage malgré une audition normale. Enfant, il était hypotonique et avait des problèmes de succion et d'alimentation. À 10 mois, il présentait un manque de regard visuel direct et d'intérêt social, une hyperréactivité aux stimuli auditifs et lumineux, ainsi que de graves troubles de l'alimentation et du sommeil, avec des stéréotypies motrices rapportées par sa mère dans la petite enfance.

Les soins psychiatriques de DJ ont été coordonnés en centre médico-psychologique depuis l'âge de 5 ans. Il a également été pris en charge, de ses 6 à 9 ans, en hôpital de jour spécialisé dans les maladies rares et les TSA. Un trouble neurodéveloppemental complexe a été diagnostiqué, associant un TSA, une DI sévère, un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), une anxiété, une dysrégulation émotionnelle et des problèmes de comportement (DJ pouvait agripper, pousser, et se cogner la tête). DJ a été sous rispéridone de l'âge de 9 à 14 ans, avec une amélioration comportementale modérée.

DJ a bénéficié de kinésithérapie puis d'ergothérapie (avec une approche psychomotrice) depuis l'âge de 1 an et d'orthophonie depuis l'âge de 4 ans jusqu'à maintenant, avec une prise en charge plus récente axée sur la réhabilitation de la motricité oro-bucco-faciale. Il a également bénéficié d'une thérapie comportementale (méthode ABA) de 8 à 10 ans et entre 14 et 15 ans (12-15).

Il a bénéficié ensuite d'un mois d'évaluation à l'âge de 14 ans en raison de comportements-défis, puis a été hospitalisé à temps plein pendant 3 semaines en unité neurocomportementale spécialisée à l'âge de 15 ans. Un séquençage d'exome a permis de découvrir une mutation *de novo* c.537dupA, p.Val180Serfs\*2 respectivement du gène ADNP/de l'ARNm et de la protéine, absente chez les parents. À l'admission, DJ recevait 5 mg/j d'aripiprazole, 6 mg de mélatonine, et de l'acébutolol 200 mg/j pour l'hypertension artérielle d'origine néphrogénique. Après 2 ans d'évolution, l'aripiprazole a été remplacé par de la mirtazapine afin de diminuer les comportements sexuels inappropriés (16). Actuellement, le traitement psychotrope de DJ comprend de la mirtazapine 30 mg/j et de la cyamémazine 50 mg/j. Deux évaluations (VABS-II) à 15 et 18 ans ont montré une amélioration dans le domaine de l'autonomie, de 2 ans 4 mois d'âge équivalent à 4 ans 1 mois. A 18 ans, il présentait cependant un net écart par rapport à la population générale dans les trois domaines de la VABS-II (communication, autonomie quotidienne, socialisation). Il reste essentiellement non verbal, mais vocalise à certaines occasions. Il présente moins de comportements-défis et plus de compétences motrices, telles que courir, nager et monter à cheval, ce qu'il semble faire avec beaucoup de plaisir.

Actuellement âgé de 19 ans, DJ vit au domicile maternel. Il est pris en charge en externat en établissement médico-social, ainsi que par une association de loisirs spécialisée et participe à des séjours de vacances. Il est suivi par une équipe mobile sanitaire dédiée aux situations complexes en TSA (17). Il poursuit ses prises en charge en ergothérapie (avec une approche psychomotrice) et orthophonie, et ses différents suivis spécialisés, somatiques et psychiatriques.

## 1. Méthodes

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur le syndrome ADNP, de sa 1<sup>ère</sup> description clinique à nos jours, i.e. d'avril 2014 à juillet 2019. Nous avons recherché sur la base de données bibliographiques Medline, via le serveur PubMed, les MeSH termes « ADNP syndrome » ou « Helsmoortel-Van der Aa syndrome » et « autism » / « autism spectrum disorder » / « ASD » ou « intellectual disability ». Nous avons complété notre recherche par

une recherche manuelle, en parcourant dans les articles pertinents les références bibliographiques manquantes. Nous avons sélectionné les articles présentant des descriptions cliniques de patients. Trois études génétiques portant sur des troubles du neurodéveloppement (18, 19), la DI (19) et les TSA (19, 20) ayant diagnostiqué de nouveaux patients (respectivement 4, 5 et 3) ont été exclues, car elles n'apportaient pas de contribution supplémentaire à la description clinique du syndrome ADNP. Nous avons retenu au total 18 articles.

## 2. Résultats

Dix-huit articles rapportaient des descriptions cliniques de patients porteurs d'un syndrome ADNP, 6 articles décrivant une série de cas ou une étude de cohorte descriptive, dont la plus importante représentait 78 sujets issus de 16 pays dans le monde (21) (**Figure 1**), et 12 articles rapportant un ou des cas clinique(s) (**Tableau 1**) (22-32). La prévalence des mutations de l'ADNP, rapportée comme étant inférieure à 1/1 000 000, est probablement sous-estimée en raison de l'absence de registre de patients dans la plupart des pays. L'Association française (Amis de ADNP France – Alliance Maladies Rares) a d'ores et déjà colligé 19 patients porteurs de syndrome ADNP enregistrés dans les Centres de génétique en France.

### Description clinique

Le syndrome ADNP associe une DI moyenne à sévère (avec une acquisition de la marche entre 1 an et demi et 4 ans et demi, un retard de langage, éventuellement associé à une dyspraxie bucco-faciale, avec un développement du langage allant de l'absence de mots à quelques phrases, un retard ou une absence d'acquisition de la propreté), un TSA (dans près de 2/3 des cas (33)) et des troubles du comportement : crises de colère, hétéro- et auto-agressivité, comportements compulsifs ritualisés et répétés (orphanet, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=404448](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=404448) ; (7, 11, 21, 34, 35). La marche et le langage (premiers mots) sont acquis en moyenne à l'âge 2 ans et demi ; la propreté n'est parfois toujours pas acquise à la prépuberté (21). Des comorbidités psychiatriques peuvent être associées, comme le trouble de l'attention avec hyperactivité et les troubles de l'humeur. Une étude de cohorte américaine de 11 patients âgés 4 à 14 ans s'est intéressée aux spécificités des TSA parmi les sujets porteurs de syndrome ADNP avec TSA (33). Comparé aux patients présentant un TSA d'une autre étiologie et un niveau comparable dans le domaine des comportements et/ou intérêts restreints et stéréotypés, les patients atteints du syndrome ADNP avec TSA présentent une DI plus sévère, plus de comportements moteurs stéréotypés, moins d'intérêts restreints et moins de troubles des interactions sociales. Les compétences verbales sont faibles. L'intelligence verbale expliquant 57% de la variance des déficits des interactions sociales dans le groupe ADNP comparé aux autres groupes de TSA d'étiologie différente, Arnett et coll. (2018) font l'hypothèse que l'atteinte des interactions sociales dans le syndrome ADNP est corrélée aux déficits en compétence verbale des sujets (langage verbal et mémoire verbale). Comme c'est le cas dans les TSA (36), ils peuvent percevoir différemment la douleur, avec une insensibilité à la douleur rapportée (33) ou du moins une absence de détection de l'expérience douloureuse par l'observateur. Des comportements de recherche sensorielle sont également retrouvés, ainsi que des troubles du sommeil. Le syndrome ADNP peut s'accompagner d'une hypotonie ou, rarement, d'une hypertonie, d'épilepsie, de malformations cranio-cérébrales,

d'une dysmorphie faciale distincte (front proéminent, ligne capillaire haute, fentes palpébrales orientées en haut ou en bas, ptosis voire parfois blépharophimosis (27-28,31), ensellure nasale marquée, lèvre supérieure fine, pavillons des oreilles déformés), de problèmes sensoriels, principalement visuels (trouble de la réfraction, strabisme, nystagmus, colobome, anomalies rétiniennes (11, 26)) et occasionnellement auditifs (21). Des troubles gastro-intestinaux sont très fréquents (difficultés à s'alimenter dans la petite enfance, reflux gastro-œsophagien, constipation). Des malformations cardiaques, du tractus uro-génital (e.g. cryptorchidie), des anomalies cutanées et musculo-squelettiques (e.g. écartement des mamelons, trouble du spectre de l'hypermobilité, anomalies des extrémités mains-pieds), des anomalies hormonales (e.g. hypothyroïdie, puberté précoce), une petite taille (< -2DS) sans antécédent de retard de croissance intra-utérin, parfois associée à un déficit en hormone de croissance, ainsi que des infections récurrentes sont également communes (21). Le descriptif détaillé des données recensées parmi 78 sujets issus d'une cohorte internationale, âgés de 1 à 40 ans (moyenne d'âge de 8 ans), est disponible dans l'étude de Van Dijck et coll. (21), complétant leur précédente étude de 24 sujets (34). Parmi une cohorte internationale de 54 enfants, 81% ont présenté une éruption très précoce de la dentition lactéale, presque complète à l'âge d'un an, également corrélée à une éruption précoce des dents permanentes (37).

### Étiologie

Le syndrome ADNP est une affection autosomique dominante. Il survient donc habituellement par une mutation *de novo*, dans des familles qui n'avaient pas d'antécédents de la maladie. Les mutations ponctuelles du gène ADNP sont référencées dans les bases de données de mutations génomiques (HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>).—Les mutations codant la protéine ADNP provoquent la perte de la fonction physiologique de la protéine mutée. Plusieurs points chauds de mutation ont été identifiés, avec des mutations p.Tyr719\*, p.Leu831Ilefs\*82/p.Asn832Lysfs\*81, et p.Arg730\* de la protéine ADNP (7, 9, 21, 26-27, 31, 22, 24-25).

### Méthode(s) diagnostique(s)

Le syndrome ADNP est difficilement reconnaissable cliniquement du fait de la multiplicité des atteintes et des présentations possibles. Les analyses génétiques sont indispensables (**Figure 2**) (38, 39). Le diagnostic est porté grâce à des techniques de séquençage haut débit de l'ADN de nouvelle génération, capables de détecter des mutations ponctuelles du gène ADNP, comme l'analyse par séquençage d'un panel de gènes de DI ou encore par séquençage de l'exome entier (7, 11, 21). Une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ne permet pas dans ce syndrome de poser le diagnostic.

Une éruption précoce des dents de lait (37) ou certains signes oculaires, comme la présence d'un colobome (11, 21) ou d'un blépharophimosis (27-28, 31), peuvent orienter le diagnostic chez un enfant présentant une DI et/ou un TSA.

### Diagnostic(s) différentiels

Le syndrome ADNP peut présenter des similitudes avec le syndrome d'Okhiro associé à une DI (6) ou avec d'autres syndromes associés aux TSA, à la DI et à l'épilepsie (syndrome d'Angelman, de Rett, de Noonan) (30, 37) et responsables d'une altération du remodelage de la chromatine (syndrome de Kleefstra, de Smith-Magenis, de Coffin-Siris) (21, 35), avant que le diagnostic de mutation ADNP soit établi.

## **Approches thérapeutiques**

### ***Traitement symptomatique***

Le traitement repose sur une prise en charge développementale et multidimensionnelle précoce, associant orthophonie (dont techniques de rééducation axées sur la réhabilitation de la motricité oro-bucco-faciale) (12, 15), psychomotricité, orthoptie, ergothérapie, orthésie, kinésithérapie, thérapies à médiation corporelle, thérapie comportementale (13, 14), programmes d'apprentissages individuels spécialisés, prises en charges somatique et neuropsychiatrique spécialisées (11, 34, 24, 23).

### ***Perspectives d'avenir : traitement à l'aide de nouveaux peptides ADNP biologiquement actifs***

Afin de disposer de médicaments spécifiques au traitement des enfants porteurs d'un syndrome ADNP pouvant agir de façon suffisamment précoce avant l'installation de retards de développement, un extrait neuroprotecteur de l'ADNP, le NAP (octapeptide NAPVSIPQ), plus court extrait actif d'ADNP, a été développé (1, 40). Le NAP (DCI : davunétide), nom actuel CP201, a fait l'objet d'essais cliniques ayant montré un bon profil de tolérance dans un essai incluant plus de 500 patients, ainsi qu'une efficacité avec une amélioration des scores cognitifs de patients atteints de troubles cognitifs amnésiques légers (41) et une protection de l'activité fonctionnelle de la vie quotidienne de patients atteints de schizophrénie avec troubles cognitifs (42). Ces résultats prometteurs ouvrent la voie aux essais cliniques du NAP (CP201) chez des enfants porteurs d'un syndrome ADNP. Coronis Neurosciences (coronisns.com) a obtenu le label de médicament orphelin pour le CP201 auprès de la Food and Drug Administration américaine (US-FDA) pour le traitement du syndrome ADNP et a conduit avec succès une réunion préalable à la recherche américaine sur les nouveaux médicaments.

### **Pronostic**

Compte-tenu du retard de développement, les enfants atteints du syndrome ADNP commencent à marcher et à parler relativement tard : la marche indépendante peut être établie à l'âge de 3,5 ans ou plus tard. Le langage peut être acquis encore plus tard. Les individus porteurs de la mutation p.Tyr719\* seraient les plus sévèrement touchés (21). Cependant, dans les observations longitudinales, des progrès au fil des ans ont été constatés chez une adolescente de 13 ans porteuse de cette mutation associée à un phénotype plus sévère (24-25), ainsi que chez notre patient, jeune adulte de 19 ans (11). Toutefois, trop peu d'adultes encore ont été rapportés pour que l'on puisse établir un pronostic à long terme.

## **3. Discussion**

Les connaissances concernant le syndrome ADNP sont très récentes. Depuis la première série de cas rapportée, sa description ne cesse de s'enrichir, faisant de l'ADNP un gène fréquemment associé aux TSA (7, 10). Des corrélations spécifiques prometteuses entre génotype et phénotype ont été mises en évidence parmi les cohortes étudiées (21, 33, 31). De fait, aussi bien les études en population clinique que les rapports de cas de syndrome ADNP apportent une contribution intéressante à sa compréhension. Dans cet article, nous proposons une synthèse de la littérature clinique existant sur le syndrome lié à l'ADNP. Nous

présentons également un rapport de cas retraçant l'évolution à moyen terme d'un sujet ADNP.

Notre patient partageait la présentation clinique typique du syndrome ADNP, notamment un syndrome polymalformatif (dysmorphismes faciaux caractéristiques, denture prématurée, troubles neurologiques, visuels, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, urologiques, musculosquelettiques et immunitaires), un TSA syndromique, et une DI sévère comprenant une communication non verbale, une dysrégulation émotionnelle et des comportements inadaptés (21, 37).

Sur le plan émotionnel et comportemental, la description clinique du syndrome ADNP fait état d'une dysrégulation émotionnelle et de comportements inadaptés, dont des comportements « obsessionnels-compulsifs ». Il nous semble plus juste sur le plan séméiologique de considérer que ces sujets présentent des pseudo-troubles obsessionnels compulsifs (pseudo-TOC), i.e. des comportements compulsifs ritualisés, répétés et envahissants, non sous-tendus par une élaboration cognitive avec des pensées obsédantes comme dans les TOC, plutôt que d'authentiques TOC (orphanet, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=404448](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=404448) ; (21, 35)). Tout comme les autres sujets avec trouble du neurodéveloppement, en particulier TSA, et DI, la rigidification du fonctionnement, l'augmentation des rituels, des stéréotypies et du délai d'exécution des actions, notamment lors des phases de transition qui leur sont imposées (changement de position, changement de lieu, de pièce...), peuvent être considérés comme des éléments de réassurance et de recentrage dans une période d'augmentation de l'anxiété et/ou de fléchissement thymique (comme lors d'un épisode dépressif). Ces comportements de pseudo-TOC répondent souvent bien au traitement médicamenteux de la dépression (antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) ou noradrénergique et sérotoninergique spécifique (NaSSA)) (17, 43, 44).

Sur le plan somatique, des épisodes cyanotiques, non décrits dans les manifestations cliniques du syndrome ADNP, ont été rapportés dans deux études de cas, dans des circonstances très différentes toutefois. Dans le 1<sup>er</sup> cas, à 6 semaines de vie, au cours d'apnées respiratoires ayant engagé le pronostic vital (38). Dans le 2<sup>nd</sup>, chez notre patient, avec des épisodes de cyanose de l'ensemble du corps, toujours présents à l'âge adulte, sans étiologie cardio-pulmonaire retrouvée, et de résolution spontanée (11). Notre patient présentait également une déficience asymptomatique en G6PD. Cette pathologie, héritée de manière récessive liée à l'X, est présente dans le monde entier (45). Cependant, l'association entre le syndrome ADNP et la déficience en G6PD est unique et n'a jamais été rapportée auparavant.

De façon très intéressante, Gozes et al. (23, 37) ont découvert que l'éruption prématurée des dents pouvait constituer un signe précoce évocateur de syndrome ADNP. Environ 80% des enfants avec un syndrome ADNP présentent une denture lactéale presque complète à l'âge d'un an, incluant les molaires, alors que l'éruption des 20 dents primaires s'échelonne d'ordinaire entre 6 mois et 3 ans. A l'exception des dents natales (présentes à la naissance) et des dents néonatales (apparaissant durant le premier mois de vie), anomalies relativement rares (prévalence de 1/2000 à 1/3000) et plus fréquentes en cas de fentes labio-palatines, aucune autre maladie n'a été associée à une éruption précoce des dents (46). Notre patient a présenté une denture prématurée mais a été tardivement diagnostiqué par analyse génétique, car aucune description du syndrome ADNP n'existait alors.

En tant que jeune adulte, DJ fait partie des sujets les plus âgés présentant un syndrome ADNP actuellement décrit dans le monde (21, 37). Comme la principale limitation des études

précédentes était l'âge relativement jeune des cohortes étudiées, notre étude de suivi (11) a permis de définir la trajectoire développementale de la naissance au début de l'âge adulte d'un jeune homme porteur du syndrome ADNP. Par ailleurs, il s'agit de la première étude longitudinale évaluant les résultats des questionnaires Vineland-II et ABC-2 (voir Levine et al., 2019 (11)), ouvrant ainsi la voie à une meilleure compréhension de la trajectoire naturelle de la maladie, à travers une évaluation clinique rationnelle.

Nous pouvons supposer que les nombreux déficits dans les organes majeurs et le nombre de procédures chirurgicales ont pu avoir été extrêmement invalidants dans le fonctionnement de DJ et de la famille et ont pu entraver le développement moteur et cognitif précoce de DJ. Ce dernier a bénéficié de soins précoces et continus. À l'adolescence, il a présenté des comportements inappropriés aggravant son pronostic. Le travail individualisé effectué en unité neurocomportementale sur ces comportements préoccupants a permis une avancée notable (43, 47).

Les études de cas rapportent des améliorations des compétences développementales, en communication et en autonomie notamment, lorsque des rééducations fonctionnelles sont débutées dans l'enfance (11, 24, 23, 34), avec pour notre patient sur 19 ans de suivi, des progrès visibles en fin d'adolescence lors des soins appropriés sont prodigués (11).

#### **4. Conclusion**

Cette analyse de la littérature souligne l'importance du séquençage de gènes et de sa réédition, afin d'établir un diagnostic et une prise en charge précoces du syndrome ADNP (ou d'Helsmoortel – Van der Aa) pour les jeunes enfants présentant un syndrome complexe associant TSA, DI et syndrome polymalformatif. Une éruption précoce des dents de lait, un colobome ou un blépharophimosis doivent faire rechercher un syndrome ADNP. Des améliorations peuvent être obtenues avec le temps lorsque des soins multidimensionnels et intégratifs intensifs, aussi bien somatiques que psychiatriques, sont apportés.

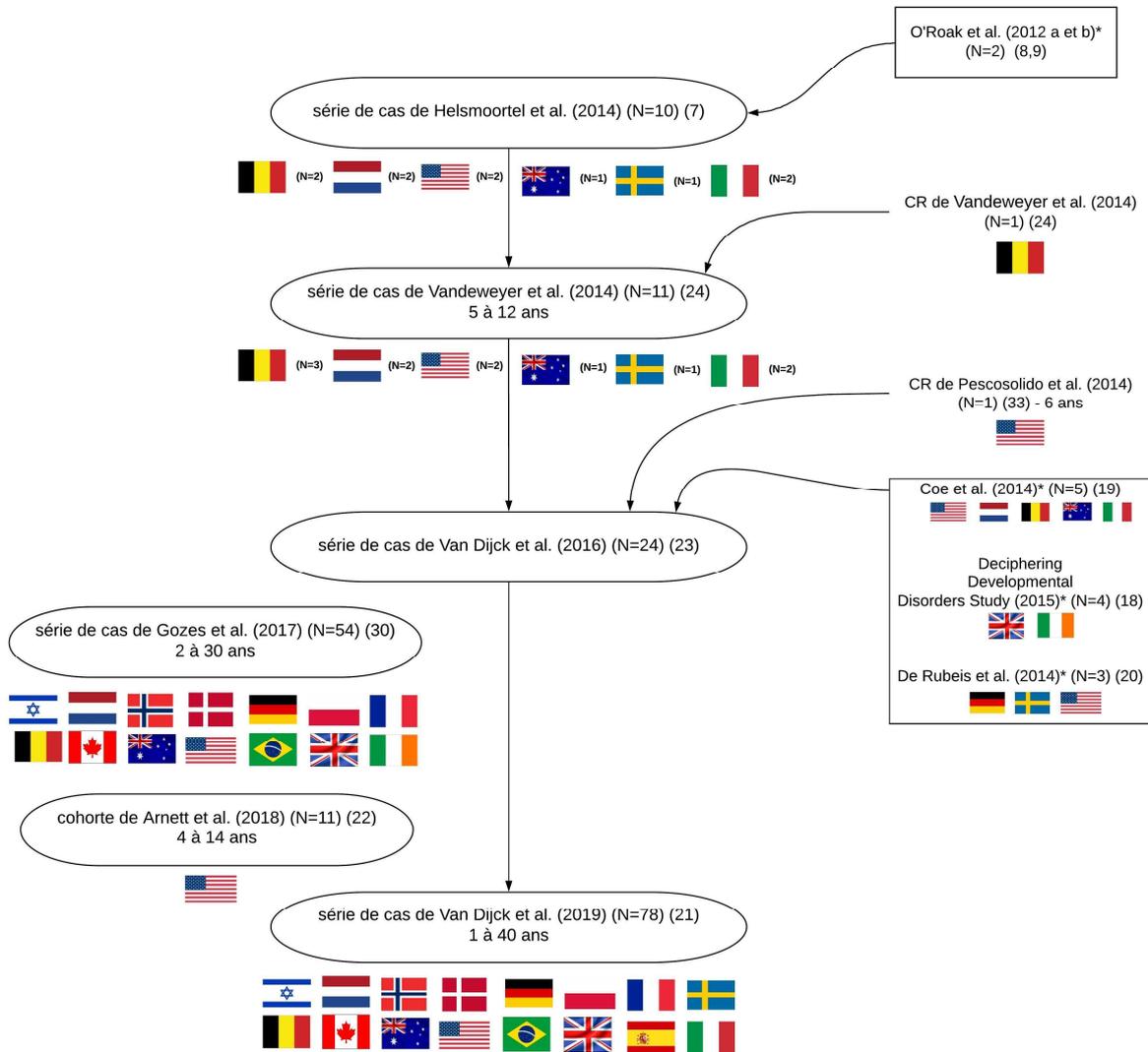
#### **Conflits d'intérêt**

Le professeur Illana Gozes est le directeur scientifique de Coronis Neurosciences, responsable du développement du CP201 pour le syndrome ADNP. L'utilisation du CP201 dans le syndrome ADNP est protégée par un brevet et est sous licence exclusive de Ramot à l'Université de Tel Aviv à Coronis Neurosciences. Aucun autre auteur n'a signalé de conflit d'intérêt.

#### **Conformité aux normes éthiques**

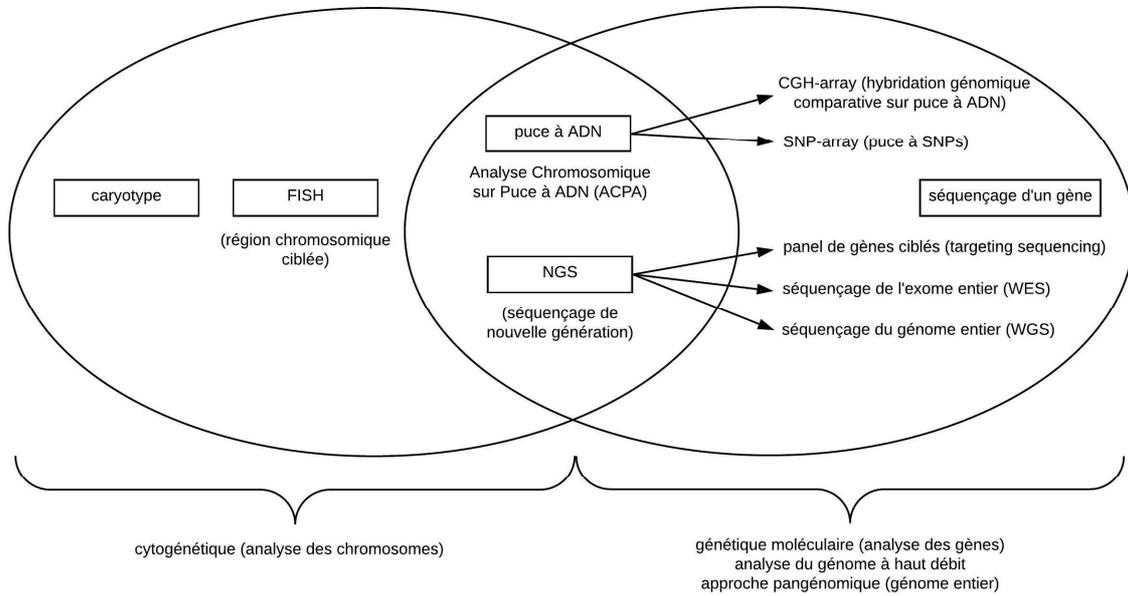
Déclaration d'éthique : L'étude est de nature descriptive. Toutes les données ont été recueillies avec le consentement éclairé des parents.

**Figure 1 : Syndrome ADNP : séries de cas et cohortes descriptives**



\* cohorte génétique  
CR : case report

**Figure 2** : Techniques d'analyse génétique (d'après l'INSERM, 2016 et l'Agence biomédicale du Ministère de la Santé, 2019 (34, 35))



CGH: Comparative Genomic Hybridization; FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; NGS: New Generation Sequencing; SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms; WES: Whole Exome Sequencing; WGS: Whole Genome Sequencing

**Tableau 1 : Rapports de cas de syndrome ADNP**

USA	♀ de 6 ans	Pescosolido et al., 2014 (22)
	♂ de 7 ans	Gozes et al., 2015* (23)
	♀ de 11 ans	Gozes et al., 2017 (24)
	puis à 13 ans	Zawacki-Downing, 2019* (25)
	♂ de 1 an ½	Gale et al., 2018 (26)
Pologne	♀ de 1 an ½	Krajewska-Walasek et al., 2016 (27)
Japon	♂ de 2 ans ½	Takenouchi et al., 2017 (28)
Canada	♂ de 12 ans	Li et al., 2017 (29)
	♂ de 5 ans ½	Alkhunaizi et al., 2018 (30)
Italie	♂ de 4 ans + ♀ de 4 ans	Pascolini et al., 2018 (N=2) (31)
France	♂ de 4 ans	Huynh et al., 2018 (32)
	♂ de 18 ans	Levine et al., 2019 (11)

\* case report parental

## Références

1. Bassan M, Zamostiano R, Davidson A, Pinhasov A, Giladi E, Perl O, et al. Complete sequence of a novel protein containing a femtomolar-activity-dependent neuroprotective peptide. *J Neurochem.* 1999;72(3):1283-93.
2. Zamostiano R, Pinhasov A, Gelber E, Steingart RA, Seroussi E, Giladi E, et al. Cloning and characterization of the human activity-dependent neuroprotective protein. *J Biol Chem.* 2001;276(1):708-14.
3. Gozes I, Yeheskel A, Pasmnik-Chor M. Activity-dependent neuroprotective protein (ADNP): a case study for highly conserved chordata-specific genes shaping the brain and mutated in cancer. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(1):57-73.
4. Mandel S, Gozes I. Activity-dependent neuroprotective protein constitutes a novel element in the SWI/SNF chromatin remodeling complex. *J Biol Chem.* 2007;282(47):34448-56.
5. Schirer Y, Malishkevich A, Ophir Y, Lewis J, Giladi E, Gozes I. Novel marker for the onset of frontotemporal dementia: early increase in activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) in the face of Tau mutation. *PLoS One.* 2014;9(1):e87383.
6. Borozdin W, Graham JM, Jr., Bohm D, Bamshad MJ, Spranger S, Burke L, et al. Multigene deletions on chromosome 20q13.13-q13.2 including SALL4 result in an expanded phenotype of Okihiro syndrome plus developmental delay. *Hum Mutat.* 2007;28(8):830.
7. Helsmoortel C, Vulto-van Silfhout AT, Coe BP, Vandeweyer G, Rooms L, van den Ende J, et al. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP. *Nat Genet.* 2014;46(4):380-4.
8. O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature.* 2012;485(7397):246-50.
9. O'Roak BJ, Vives L, Fu W, Egertson JD, Stanaway IB, Phelps IG, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science.* 2012;338(6114):1619-22.
10. Larsen E, Menashe I, Ziats MN, Poreanu W, Packer A, Banerjee-Basu S. A systematic variant annotation approach for ranking genes associated with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2016;7:44.
11. Levine J, Cohen D, Herman C, Verloes A, Guinchat V, Diaz L, et al. Developmental Phenotype of the Rare Case of DJ Caused by a Unique ADNP Gene De Novo Mutation. *J Mol Neurosci.* 2019;68(3):321-30.
12. Yu VY, Kadis DS, Oh A, Goshulak D, Namasivayam A, Pukonen M, et al. Changes in voice onset time and motor speech skills in children following motor speech therapy: Evidence from /pa/ productions. *Clin Linguist Phon.* 2014;28(6):396-412.
13. Plaud JJ, Gaither GA. Human behavioral momentum: implications for applied behavior analysis and therapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 1996;27(2):139-48.
14. Welch CD, Polatajko HJ. Applied Behavior Analysis, Autism, and Occupational Therapy: A Search for Understanding. *Am J Occup Ther.* 2016;70(4):1-5.
15. Dale PS, Hayden DA. Treating speech subsystems in childhood apraxia of speech with tactual input: the PROMPT approach. *Am J Speech Lang Pathol.* 2013;22(4):644-61.
16. Naguy A, Alrashidi F, AlShalabi SR. Mirtazapine for Inappropriate Sexual Behaviors in Autism. *Am J Ther.* 2018.
17. Guinchat V, Cravero C, Diaz L, Assouline M, Lazartigues A, Fiard D, et al. Intérêt des unités neurocomportementales multidisciplinaires dans la prise en charge des décompensations aiguës des patients présentant un trouble du spectre autistique. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2015;63:351-61.
18. Study DDD. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature.* 2015;519(7542):223-8.

19. Coe BP, Witherspoon K, Rosenfeld JA, van Bon BW, Vulto-van Silfhout AT, Bosco P, et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet.* 2014;46(10):1063-71.
20. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014;515(7526):209-15.
21. Van Dijck A, Vulto-van Silfhout AT, Cappuyns E, van der Werf IM, Mancini GM, Tzschach A, et al. Clinical Presentation of a Complex Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in ADNP. *Biol Psychiatry.* 2019;85(4):287-97.
22. Pescosolido MF, Schwede M, Johnson Harrison A, Schmidt M, Gamsiz ED, Chen WS, et al. Expansion of the clinical phenotype associated with mutations in activity-dependent neuroprotective protein. *J Med Genet.* 2014;51(9):587-9.
23. Gozes I, Helsmoortel C, Vandeweyer G, Van der Aa N, Kooy F, Bedrosian-Sermone S. The Compassionate Side of Neuroscience: Tony Sermone's Undiagnosed Genetic Journey--ADNP Mutation. *J Mol Neurosci.* 56. United States2015. p. 751-7.
24. Gozes I, Patterson MC, Van Dijck A, Kooy RF, Peeden JN, Eichenberger JA, et al. The Eight and a Half Year Journey of Undiagnosed AD: Gene Sequencing and Funding of Advanced Genetic Testing Has Led to Hope and New Beginnings. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:107.
25. Zawacki-Downing A. From the Editors Desk: Angela Zawacki-Downing Writing to Professor Illana Gozes, Editor-in-Chief Journal of Molecular Neuroscience-Speaking from a Mother's Heart, AD's ADNP Syndrome. *J Mol Neurosci.* 68. United States2019. p. 511-4.
26. Gale MJ, Titus HE, Harman GA, Alabduljalil T, Dennis A, Wilson JL, et al. Longitudinal ophthalmic findings in a child with Helsmoortel-Van der Aa Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 10. United States2018. p. 244-8.
27. Krajewska-Walasek M, Jurkiewicz D, Piekutowska-Abramczuk D, Kucharczyk M, Chrzanowska KH, Jezela-Stanek A, et al. Additional data on the clinical phenotype of Helsmoortel-Van der Aa syndrome associated with a novel truncating mutation in ADNP gene. *Am J Med Genet A.* 2016;170(6):1647-50.
28. Takenouchi T, Miwa T, Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Uehara T, Takahashi T, et al. Further evidence that a blepharophimosis syndrome phenotype is associated with a specific class of mutation in the ADNP gene. *Am J Med Genet A.* 2017;173(6):1631-4.
29. Li C, Wang Y, Szybowska M. Novel features of Helsmoortel-Van der Aa/ADNP syndrome in a boy with a known pathogenic mutation in the ADNP gene detected by exome sequencing. *Am J Med Genet A.* 2017;173(7):1994-5.
30. Alkhunaizi E, Walkiewicz MA, Chitayat D. Mutation in the ADNP gene associated with Noonan syndrome features. *Clin Dysmorphol.* 2018;27(2):53-7.
31. Pascolini G, Agolini E, Majore S, Novelli A, Grammatico P, Digilio MC. Helsmoortel-Van der Aa Syndrome as emerging clinical diagnosis in intellectually disabled children with autistic traits and ocular involvement. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(3):552-7.
32. Huynh MT, Boudry-Labis E, Massard A, Thuillier C, Delobel B, Duban-Bedu B, et al. A heterozygous microdeletion of 20q13.13 encompassing ADNP gene in a child with Helsmoortel-van der Aa syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(10):1497-501.
33. Arnett AB, Rhoads CL, Hoekzema K, Turner TN, Gerds J, Wallace AS, et al. The autism spectrum phenotype in ADNP syndrome. *Autism Res.* 2018;11(9):1300-10.
34. Van Dijck A, Helsmoortel C, Vandeweyer G, Kooy F. ADNP-Related Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2016.
35. Vandeweyer G, Helsmoortel C, Van Dijck A, Vulto-van Silfhout AT, Coe BP, Bernier R, et al. The transcriptional regulator ADNP links the BAF (SWI/SNF) complexes with autism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166c(3):315-26.
36. Dubois A, Rattaz C, Pry R, Baghdadli A. Autisme et douleur - analyse bibliographique. *Pain Res Manag.* 2010;15(4):245-53.

37. Gozes I, Van Dijck A, Hacoheh-Kleiman G, Grigg I, Karmon G, Giladi E, et al. Premature primary tooth eruption in cognitive/motor-delayed ADNP-mutated children. *Transl Psychiatry*. 2017;7(7):e1043.
38. Agence de la Biomédecine, MdIS. <https://genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-et-vous/les-differents-examens-genetiques/article/les-differents-examens-genetiques>. France: Ministère de la Santé; 2019.
39. INSERM. Démarche du diagnostic étiologique génétique. 2016. In: *Déficiences intellectuelles* [Internet]. [315-59].
40. Gozes I, Divinsky I, Pilzer I, Fridkin M, Brenneman DE, Spier AD. From vasoactive intestinal peptide (VIP) through activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) to NAP: a view of neuroprotection and cell division. *J Mol Neurosci*. 2003;20(3):315-22.
41. Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, randomized study to evaluate the safety, tolerability and effects on cognition of AL-108 after 12 weeks of intranasal administration in subjects with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;35(5-6):325-36.
42. Javitt DC, Buchanan RW, Keefe RS, Kern R, McMahon RP, Green MF, et al. Effect of the neuroprotective peptide davunetide (AL-108) on cognition and functional capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;136(1-3):25-31.
43. Guinchat V, Cravero C, Diaz L, Perisse D, Xavier J, Amiet C, et al. Acute behavioral crises in psychiatric inpatients with autism spectrum disorder (ASD): recognition of concomitant medical or non-ASD psychiatric conditions predicts enhanced improvement. *Res Dev Disabil*. 2015;38:242-55.
44. Cravero C, Guinchat V, Barete S, Consoli A. Cornelia de Lange and Ehlers-Danlos: comorbidity of two rare syndromes. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
45. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42(3):267-78.
46. Baumgart M, Lussi A. [Natal and neonatal teeth]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2006;116(9):894-909.
47. Cravero C, Guinchat V, Xavier J, Meunier C, Diaz L, Mignot C, et al. Management of Severe Developmental Regression in an Autistic Child with a 1q21.3 Microdeletion and Self-Injurious Blindness. *Case Rep Psychiatry*. 2017;2017:7582780.