

## Troubles liés au gène GNAO1

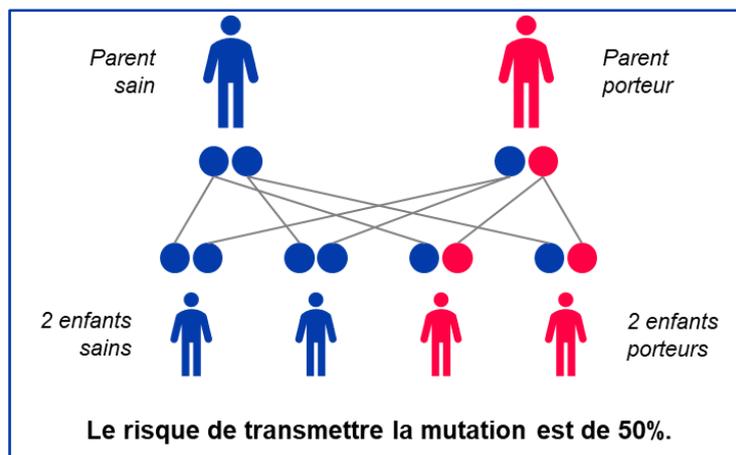
### Note de synthèse

#### Les troubles liés au gène GNAO1

Les troubles liés au gène GNAO1 sont un **ensemble de troubles du neurodéveloppement d'origine génétique**, causés par une mutation du gène GNAO1. Ils ont été décrits pour la première fois en 2013. A ce jour, **entre 300 et 400 patients sont connus dans le monde**, faisant de cette pathologie une maladie ultra rare, bien qu'elle soit sous-diagnostiquée.

Les mutations à l'origine de ces troubles, dont on connaît **environ 90 variants**, sont dans la grande majorité des cas des **mutations spontanées**. Parmi ces variants, 17 seulement regroupent environ 60% des patients connus à ce jour.

Les troubles liés au gène GNAO1 sont une maladie génétique à **transmission autosomique dominante** : chaque porteur de mutation peut la transmettre à ses enfants avec une probabilité de 50%.



#### Les symptômes des troubles liés au gène GNAO1

Les symptômes des troubles liés au gène GNAO1 sont **très variables, à la fois dans leur nature et leur intensité**. Les symptômes principaux sont des **troubles épileptiques et des troubles du mouvement**, le plus souvent associés à une baisse du tonus musculaire, un retard de développement et une déficience intellectuelle.

Les **troubles épileptiques** incluent des crises de divers types, pouvant aller jusqu'à des formes sévères telle que l'encéphalopathie développementale et épileptique précoce, apparaissant le plus souvent dans la première année de vie. De la même façon, les patients GNAO1 peuvent présenter de multiples formes de **troubles du mouvement**, notamment dystonie et choréo-athétose, mais également des exacerbations de mouvements hyperkinétiques qui apparaissent généralement dans l'enfance. Enfin, les **atteintes secondaires** peuvent être multiples et toucher divers organes et fonctions : complications gastrointestinales, orthopédiques, troubles du sommeil, manifestations psychiatriques, etc.

La **variabilité des symptômes** se retrouve également **dans leur intensité**. Si la littérature décrit aujourd'hui principalement des patients avec des troubles sévères, de nouvelles formes plus modérées de troubles du mouvement sont identifiées.

## Les causes des troubles liés au gène GNAO1

Dans la plupart des cas, **la mutation est spontanée**, c'est-à-dire qu'elle apparaît chez le patient sans être présente chez ses parents.

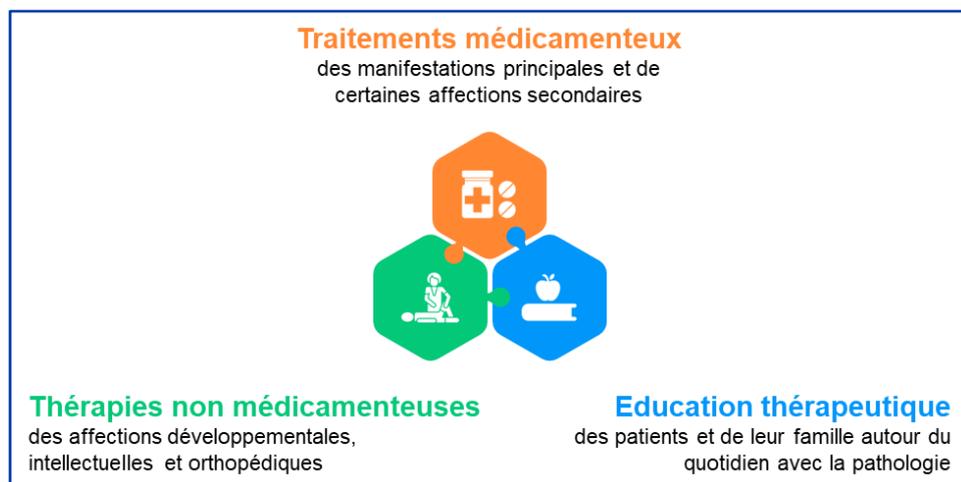
Ces mutations entraînent une modification de la structure du gène qui induit à son tour une **altération de la structure et donc de la fonction de la protéine Gao**, codée par GNAO1. Cette protéine étant impliquée dans le développement et le fonctionnement du système nerveux, les mutations de GNAO1 ont un **fort impact sur la différenciation neuronale**, expliquant ainsi l'apparition de troubles neurodéveloppementaux.

## Vivre avec les troubles liés au gène GNAO1

La prise en charge des troubles liés au gène GNAO1 implique une **large équipe pluridisciplinaire** regroupant des professionnels médicaux et paramédicaux, **sous la coordination d'un neurologue ou neuropédiatre**, en fonction de l'âge du patient.

Les étapes du diagnostic de la pathologie sont bien établies : il est posé par l'**analyse de signes évocateurs** et un **test génétique**, qui permet aussi d'identifier le variant, et est suivi par une **évaluation de la sévérité des atteintes**.

La prise en charge comporte ensuite un **volet médicamenteux**, utilisant des traitements symptomatiques non-spécifiques à la pathologie, un **volet non-médicamenteux**, principalement composé de mesures nutritionnelles et d'exercices physiques et orthophoniques, et des séances d'**éducation thérapeutique** pour apprendre à vivre avec la maladie.



L'**évolution de la maladie variant beaucoup** en fonction des patients, le suivi à long-terme implique des **examens réguliers** liés aux atteintes principales et secondaires.

Du fait du risque de transmission de la mutation de 50%, un **test génétique est recommandé pour les parents** d'un patient et un **diagnostic anténatal** est disponible.

## Recherche et pistes thérapeutiques

La recherche autour des troubles liés au gène GNAO1 vise deux objectifs principaux : **approfondir la connaissance de la pathologie et développer des traitements**.

Les travaux sur la connaissance de la pathologie se concentrent autour de **deux études d'histoire naturelle**. La première, coordonnée par le Dr. Amy VIEHOEVER aux Etats-Unis,

est en cours depuis 2019. La seconde, dont l'objectif est aussi d'établir un registre de patients et d'identifier de nouveaux biomarqueurs, sera lancée en Europe en 2024 sous la coordination du Dr. Giovanna ZORZI en Italie, et impliquera plusieurs équipes de recherche et cliniques, ainsi que trois associations de patients.

Le développement de traitements spécifiques des troubles liés au gène GNAO1 est notamment mené autour de **deux pistes thérapeutiques**, toutes les deux au stade préclinique : le **zinc**, étudié par l'équipe suisse du Pr. Vladimir KATANAEV, et la **caféine**, étudiée par l'équipe italienne du Dr. Simone MARTINELLI. Dans les deux cas, il s'agit d'un potentiel traitement symptomatique des mouvements hyperkinétiques. En parallèle, des travaux exploratoires sur les **thérapies géniques** sont menés par différentes équipes dans le monde, bien que certains experts anticipent d'**importantes difficultés de développement**. Cela est notamment dû à la grande diversité de variants, qui induirait également un coût très élevé de la thérapie, et au manque de recul sur la réversibilité des atteintes neuronales causées par la maladie.

Enfin, à ce jour, **aucun traitement spécifique** à la pathologie n'a atteint le stade clinique de développement. Toutefois, des essais cliniques sont menés sur plusieurs traitements symptomatiques utilisés dans la prise en charge des troubles liés au gène GNAO1. Comme par exemple dans le cas d'antiépileptiques et de la stimulation cérébrale profonde, traitement chirurgical de troubles graves du mouvement.

### Contacts utiles

Il est conseillé aux personnes atteintes de troubles liés au gène GNAO1 de consulter un médecin spécialiste pour assurer la prise en charge et le suivi de l'évolution de la maladie.



En France, la **filière Maladies Rares DéfiScience** regroupe les centres experts dans la prise en charge de l'épilepsie et des troubles du neurodéveloppement. De son côté, la **filière Maladies Rares Brain-Team** dispose de l'expertise dans la prise en charge des troubles du mouvement. Ses deux filières rassemblent un total de 18 centres de référence et 33 centres de compétences.

Les patients GNAO1 et leur famille peuvent se rapprocher d'un de ces centres dont la liste et les coordonnées sont accessibles à ces deux adresses :

- <https://defiscience.fr/la-filiere/centres-de-reference-et-de-competence/>
- <https://brain-team.fr/les-membres/les-centres-de-reference/neurogenetique/>

Deux associations de patients GNAO1 sont particulièrement actives dans le monde.



**The Bow Foundation**, aux Etats-Unis, apporte un soutien aux familles de patients GNAO1, travaille à la sensibilisation et à la communication autour de la pathologie et soutient la recherche médicale pour approfondir les connaissances sur la pathologie et développer des options thérapeutiques. Vous pouvez accéder au site de The Bow Foundation ici : <https://gnao1.org/>



De la même façon, **Famiglie GNAO1** est active auprès des familles en Italie et collabore à l'international à la recherche et à la sensibilisation autour de la maladie. Vous pouvez accéder au site de Famiglie GNAO1 ici : <https://gnao1.it/>

## **À propos de la Fondation Alcimed pour les Maladies Rares**

*En décembre 2023, Alcimed a lancé sa fondation d'entreprise « Fondation Alcimed pour les Maladies Rares » destinée à aider les patients, les familles de patients et les associations de patients atteints des maladies les plus rares, en leur faisant bénéficier gratuitement de l'expertise de son équipe. En janvier 2024, les administrateurs de la Fondation Alcimed ont sélectionné deux premiers dossiers issus d'un appel à candidatures lancé auprès des actuels et anciens salariés d'Alcimed. La Fondation Alcimed a ainsi décidé de répondre à la demande d'une famille pour réaliser un travail de recherche et d'analyse sur les troubles liés au gène GNAO1.*