



**Fondation
Alcimed**
pour les maladies rares

Troubles liés au gène **GNAO1**

Fondation Alcimed pour les Maladies Rares

Juillet 2024



Abréviations & acronymes (1/2)

AAH	Allocation pour Adulte Handicapé	HCL	Hospices Civils de Lyon
ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN	HUS	Hôpitaux universitaires de Strasbourg
ACTH	<i>Adreno corticotropic hormone</i> , hormone corticotrope	IME	Institut médico-éducatif
ADN / ARN	Acide désoxyribonucléique / ribonucléique	iPSC	<i>Induced pluripotent stem cell</i> , cellule souche pluripotente induite
AEEH	Allocation pour Education d'un Enfant Handicapé	LOVD	<i>Leiden Open Variation Database</i>
ALD	Affection longue durée	MAS	Maison d'accueil spécialisée
AP-HM	Assistance publique – Hôpitaux de Marseille	MPR	Médecine physique et de réadaptation
AP-HP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris	NHS	<i>National Health System</i> (Royaume-Uni)
BNDMR	Base nationale de données maladies rares	NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders & Stroke</i> (Etats-Unis)
CAA	Communication améliorée et alternative	ORL	Otorhinolaryngologiste
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce	PAGEM	Panel de gènes des épilepsies monogéniques
CCMR / CRMR	Centre de compétences / référence maladies rares	PCH	Prestation de Compensation du Handicap
CH / CHU / CHRU	Centre hospitalier / universitaire / régional universitaire	PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
DBS	<i>Deep brain stimulation</i> , stimulation cérébrale profonde	RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
EDE	Encéphalopathie développementale et épileptique	SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
EEAP	Etablissements et services pour enfants et adolescents polyhandicapés	SF	San Francisco
EJP RD	<i>European Joint Programme on Rare Diseases</i>	TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
ERN	<i>European Research Network</i>	TSA	Trouble du spectre de l'autisme
FSMR	Filière de santé maladies rares		
GPCR	<i>G protein-coupled receptor</i> , récepteur couplé aux protéines G		

Abréviations & acronymes (2/2)

Code ISO	Pays
AU	Australie
CA	Canada
CH	Suisse
CN	Chine
DE	Allemagne
ES	Espagne
FR	France
IL	Israël
IT	Italie
JP	Japon
KR	Corée du Sud
MX	Mexique
NL	Pays-Bas
TR	Turquie
TW	Taiwan
US	Etats-Unis

Glossaire (1/2)

Ataxie	Trouble du mouvement lié à un manque de coordination fine des mouvements volontaires
Biopsie trophoblastique	Prélèvement d'une petite quantité de cellules du placenta
Choréo-athétose	Combinaison de chorée (mouvements incontrôlables non stéréotypés, anarchiques, aléatoires, brusques et irréguliers, de courte durée, de tout ou partie du corps et présents au repos et à l'action) et d'athétose (mouvement involontaire, incontrôlable, incoordonné, lent et sinueux des membres, surtout du tronc et du visage)
Crise focale	Type de crise d'épilepsie touchant une ou plusieurs zones du cerveau et dont les symptômes varient selon la zone touchée
Crise tonico-clonique généralisée	Type de crise d'épilepsie touchant l'ensemble du cerveau et comportant une phase de contraction musculaire intense (phase tonique) suivie d'une phase de convulsions (phase clonique)
Dyskinésie	Activité motrice involontaire, lente et stéréotypée affectant surtout la face et s'étendant au tronc et aux membres
Dyskinésie paroxystique kinésigénique	Dyskinésie caractérisée par des hyperkinésies involontaires brèves et récurrentes, déclenchées par des mouvements brusques
Dystonie	Trouble caractérisé par des contractions musculaires involontaires entraînant des mouvements répétitifs et des postures anormales
Dystonie facio-scapulo-humérale	Dystonie affectant la tête (facio), les épaules (scapulo) et les bras (humérale).
Exome	Partie du génome d'un organisme eucaryote (i.e., dont les cellules ont un noyau) constituée par les parties des gènes exprimées pour synthétiser les produits fonctionnels sous forme de protéines
Globus pallidus internus	Partie interne du <i>globus pallidus</i> , structure du cerveau situé sous le cortex et appartenant au système des ganglions de la base
Gastrostomie	Opération chirurgicale consistant à pratiquer une ouverture dans l'estomac reliée à un orifice pratique dans la peau au moyen d'une sonde ou d'un cathéter, proposée lorsque l'alimentation par voie orale est insuffisante ou impossible
Hypotonie	Diminution pathologique ou non du tonus musculaire
Manifestations extrapyramidales	Ensemble de syndromes moteurs regroupant les syndromes parkinsoniens (dont la maladie de Parkinson) et des mouvements involontaires d'origine neurologique
Mosaïcisme	Coexistence au sein d'un même organisme pluricellulaire de plus d'une lignée génétique, résultant d'une mutation, et pouvant être trouvé dans les gamètes, cellules de la reproduction sexuée (on parle alors de mosaïcisme germinale), ou dans les cellules somatiques (on parle alors de mosaïcisme somatique)

Glossaire (2/2)

Mouvement hyperkinétique	Ensemble de troubles du mouvement comprenant notamment les tics, les tremblements, la chorée et la dystonie
Noyau subthalamique	Structure du cerveau appartenant au système des ganglions de la base
Site d'épissage	Zone d'un gène identifiant l'endroit où doit être réalisé la coupure des introns lors de l'épissage
<i>Status dystonicus</i>	Trouble grave et potentiellement mortel consistant en des contractions musculaires sévères généralisées
<i>Status epilepticus</i>	Complication médicale sévère de l'épilepsie, engageant le pronostic vital et fonctionnel (risque de séquelles neurologiques irréversibles), définie par une crise épileptique de durée anormalement longue ou par la survenue de crises très rapprochées
Stéréotypie	Comportement répété sans but, qui peut être moteur, vocal, sensoriel, ou lié aux objets
Traitement étiologique	Traitement dont l'objet est la cause de la maladie, en opposition au traitement symptomatique dont l'objet est sa manifestation

Sommaire



Contexte & objectifs de l'intervention



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.

Le 19 décembre 2023, la Fondation d'entreprise Alcimed a lancé son premier appel à candidatures auprès de ses actuels et anciens salariés. Un nombre restreint de ses administrateurs se sont réunis le 18 janvier 2024 pour sélectionner deux dossiers parmi la dizaine reçue.

La Fondation d'entreprise Alcimed a ainsi décidé de répondre à la demande d'une famille de patient pour réaliser un **travail de recherche et d'analyse sur les troubles liés à une mutation du gène GNAO1** afin d'apporter :

- Un état des lieux des connaissances au sujet de cette pathologie ;
- Un récapitulatif des avancées scientifiques et médicales passées et à venir ;
- Un panorama au niveau mondial des acteurs impliqués dans la recherche et dans la prise en charge de cette pathologie.

Méthodologie de l'intervention

- L'intervention a été menée autour de quatre axes d'investigation : les connaissances sur la pathologie, les pratiques et acteurs de la prise en charge et les travaux de recherche.



Connaissances sur la pathologie

- Quelle est la prévalence de la pathologie ? Comment les patients sont-ils répartis géographiquement ?
- Quelles sont ses causes et quels sont les variants connus aujourd'hui ?
- Quelles sont ses manifestations cliniques et leurs évolutions possibles ?



Recherche sur la pathologie

- Quels sont les travaux sur la connaissance de la pathologie ?
- Quels sont les travaux précliniques et cliniques sur des traitements ?
- Quels sont les acteurs et institutions impliqués dans la recherche ?



Prise en charge de la pathologie



- Comment est organisé le diagnostic et quel est le pronostic associé à la pathologie ?
- Comment est organisée la prise en charge thérapeutique ? Quels sont les objectifs thérapeutiques et traitements disponibles ?
- Comment est organisé le suivi ?
- Quelles sont les connaissances sur la transmission familiale ?

Acteurs clés de la prise en charge



- Qui sont les acteurs de l'écosystème de prise en charge ?
- Comment est structurée la prise en charge en France ?
- Quels sont les associations et réseaux de patients dans le monde ?

Moyens déployés

- L'investigation a été menée *via* une revue de la littérature, 12 entretiens avec des parties prenantes impliquées dans la recherche et la prise en charge de GNAO1, ainsi qu'un Comité de Pilotage constitué d'administrateurs de la Fondation ALCIMED.

Comité de Pilotage

Comité de pilotage impliquant 5 administrateurs de la Fondation ALCIMED pour les Maladies Rares

Revue de la littérature

- Publications scientifiques et travaux précliniques (PubMed, Scopus, Google Scholar, etc.)
- Essais cliniques (ClinicalTrials.Gov, ClinicalTrialsRegister.eu, Japan Registry of Clinical Trials)
- Bases de données (Orphanet, RaDAR*, LOVD)
- Sites web et communication des :
 - Réseaux de professionnels et filières maladies rares
 - Centres experts et institutions de recherche
 - Associations de patients
 - Laboratoires pharmaceutiques

** RaDAR, outil propriétaire ALCIMED rassemblant des données sur les maladies rares*

Entretiens

- 3 chercheurs internationaux spécialistes de la pathologie
- 7 cliniciens responsables de centres experts en épilepsie et/ou en troubles du mouvement (dont 5 en France)
- 2 associations de patients

Note : Les entretiens avec des chercheurs et des cliniciens ont été menés dans 5 pays différents (Etats-Unis, France, Italie, Pays-Bas et Suisse).



Cliquez pour accéder à la liste des références



Troubles liés au gène GNAO1

Connaissances sur la pathologie

Synthèse

Les troubles liés à GNAO1 sont un **ensemble de troubles du neurodéveloppement** causés par des mutations spontanées.

Entre **300 et 400 patients sont connus** dans le monde mais la population réelle serait plus importante du fait d'un sous-diagnostic.

Environ 90 variants sont documentés mais 17 d'entre eux seulement regroupent environ 60% des patients.

Les **facteurs de risque** de la pathologie sont **mal connus** à ce jour.

La pathologie se manifeste principalement par des **troubles épileptiques et/ou du mouvement**, le plus souvent associés à une baisse du tonus musculaire, un retard de développement et une déficience intellectuelle.

Définition & **prévalence** de la pathologie

- Entre 300 et 400 patients souffrant de troubles liés aux mutations de GNAO1 sont connus dans le monde, mais ce nombre est aujourd'hui sous-évalué.

Définition de la pathologie¹

Les troubles liés à GNAO1 regroupent un ensemble de **troubles neurodéveloppementaux** causés par des **mutations** du gène GNAO1.

A ce jour, la connaissance de la pathologie n'est pas complète. Les efforts actuels se concentrent à la fois sur **la mise en place de registres**, et sur **la compréhension de la physiopathologie**.

« Il y a de plus en plus de travaux pour la mise en place de registres, à la fois de la part des professionnels de santé et des associations de patients. » – Représentant d'une association de patients

En effet, le **nombre de patients** souffrant de troubles liés à GNAO1 est **vraisemblablement sous-estimé**, certains experts l'estimant jusqu'à 100 fois plus important.

Cet écart s'explique par trois principaux facteurs :

Identification récente de l'origine génétique des troubles (premiers patients identifiés en 2013)

Entrée progressive du test génétique dans les **pratiques de diagnostic**

Existence de **phénotypes modérés** pour lesquels la pathologie peut ne pas être soupçonnée

Prévalence de la pathologie^{1,2}

~280 patients identifiés dans la littérature

~400 patients connus par les associations de patients



L'écart entre ces données de prévalence est lié au fait que **tous les patients ne font pas l'objet d'une publication** mais que les familles sont malgré tout en contact avec les associations.

Répartition géographique des patients

La **majorité des patients** identifiés à ce jour sont originaires de pays développés, en **Amérique du Nord et Europe de l'Ouest** notamment.

Ces disparités dans le nombre de patients identifiés à l'échelle mondiale s'expliquent par la **sous-estimation de la prévalence** de la pathologie, qui est **plus importante dans les pays en développement**, notamment du fait de pratiques de dépistage génétique moins avancées.

Causes & diversité de la pathologie

- Les troubles liés à GNAO1 sont causés par une mutation du gène GNAO1 altérant la protéine Gao, et regroupent environ 90 variants, dont la plupart sont des mutations spontanées.

Causes de la pathologie^{1,2,3}

Les troubles liés à GNAO1 sont causés par une **mutation du gène GNAO1** induisant une **altération de la fonction de la protéine Gao**.

Apparition des mutations

Les variants pathogéniques sont des **mutations de novo** chez la **grande majorité des patients** mais des situations de transmission par un parent non-affecté *via* mosaïcisme germlinal ou par un parent affecté sont également connues.

Types de mutations

Les variants pathogéniques sont des **mutations faux-sens** chez la **grande majorité des patients** mais des mutations décalantes (insertion ou délétion) sont également connues.

Facteurs de risque

Les **facteurs de risque** de la pathologie sont **mal connus** à ce jour, mais les experts n'écartent pas leur existence. Par exemple, des observations récentes pourraient montrer que la mutation d'un autre gène (GNAI1) induit des manifestations plus sévères de la maladie.

Diversité de la pathologie^{1,2}

~90 variants connus à ce jour **~60%** des patients identifiés ont parmi 17 variants de **6 mutations**

Les mutations les plus fréquentes sont les suivantes :



Note : En violet, les mutations faux-sens et en rose les mutations décalantes.

Ce graphe représente les mutations les plus fréquentes.

Plusieurs variants sont connus pour certaines de ces mutations. Par exemple, la mutation R209 a cinq variants documentés : R209C, R209G, R209H, R209L et R209P.

Les variants d'une même mutation ne sont **pas systématiquement associés aux mêmes symptômes**.



Symptômes principaux de la pathologie (1/2)

- Les symptômes principaux des troubles liés à GNAO1 sont des troubles épileptiques et du mouvement, souvent associés à une baisse du tonus musculaire, un retard de développement et une déficience intellectuelle.

Epilepsie^{1,2}

Chez environ **50% des patients**

Troubles du mouvement^{1,2}

Chez environ **80% des patients**

Autres atteintes^{1,2}

Notamment :

- **Baisse du tonus musculaire**, chez environ 55% des patients
- **Retard de développement**, chez environ 80% des patients
- **Déficience intellectuelle**



Pour un même variant, les formes de la pathologie peuvent varier fortement sans explication claire à ce jour.

Le **patrimoine génétique** du patient en est peut-être l'une des causes bien que des variations au sein d'une même famille aient été observées.



Symptômes principaux de la pathologie (2/2)

- Ces symptômes cliniques peuvent être regroupés en trois ensembles en fonction de l'âge d'apparition des principaux symptômes, les plus précoces étant souvent plus sévères.



Ensemble : groupe de formes similaires, caractérisées par une manifestation principale commune (EDE ou trouble du mouvement) et des atteintes secondaires pouvant varier.



Encéphalopathie développementale et épileptique avec ou sans trouble du mouvement important³

Trouble du mouvement important et trouble du neurodéveloppement avec ou sans épilepsie (apparition dans l'enfance)³

Trouble du mouvement avec retard de développement et déficience intellectuelle variables³



Si les principaux symptômes de la pathologie sont l'épilepsie ou les troubles du mouvement, **toute manifestation clinique peut être une atteinte secondaire**. Ces atteintes secondaires **peuvent se manifester en même temps que les premiers symptômes ou bien plus tard au cours de la vie**.



Troubles liés au gène GNAO1

Prise en charge de la pathologie

Synthèse

La prise en charge de la pathologie est **coordonnée par un neuropédiatre ou neurologue**, en fonction de l'âge du patient, et implique une **équipe pluridisciplinaire** du fait des multiples atteintes qui lui sont associées.

Le diagnostic est posé par **l'analyse de signes évocateurs** et un **test génétique**, qui permet également d'identifier le variant. Il est suivi par une **évaluation de la sévérité** des atteintes.

La prise en charge comporte un volet **médicamenteux**, un volet **non-médicamenteux** et de **l'éducation thérapeutique**.

Le traitement est aujourd'hui **symptomatique** et son choix est orienté par sa **balance bénéfices / risques**.

Le **risque de transmettre** la mutation est de **50%**.

Un **test génétique** est **recommandé** pour les parents d'un patient et un **diagnostic anténatal** est **possible**.

Diagnostic & pronostic

- Le diagnostic d'un trouble lié à GNAO1 comprend de multiples étapes coordonnées par le neuropédiatre ou neurologue, notamment un bilan initial et différentiel, une investigation génétique et une évaluation de la sévérité des atteintes.

Le cadre du diagnostic^{1,3,8}



Le diagnostic est **coordonné par un neuropédiatre ou un neurologue**, selon l'âge du patient. Il requiert l'implication d'autres professionnels (par ex. néonatalogiste, réanimateur polyvalent, généticien clinique).



Le diagnostic a généralement lieu **entre la naissance et l'adolescence**, période pendant laquelle les symptômes apparaissent.



Le diagnostic a lieu **à l'hôpital**, généralement dans un centre expert pour les épilepsies rares et/ou troubles du mouvement de causes rares.

Le pronostic^{1,8}



Dans la plupart des cas, le pronostic d'un trouble lié à GNAO1 est **sévère**. Toutefois, des phénotypes de troubles du mouvement plus modérés sont connus. Les experts estiment aujourd'hui **manquer de recul pour établir un pronostic clair** d'un trouble lié à GNAO1.

Les étapes du diagnostic^{3,8}



Le diagnostic est composé de quatre étapes :

- L'**apparition des symptômes**, souvent dans les premières semaines de vie, qui entraîne généralement une hospitalisation.
- Le **bilan initial et différentiel**, incluant divers examens liés aux symptômes, qui permet d'identifier les principales atteintes et d'éliminer des pathologies ayant des manifestations similaires.
- L'**investigation génétique** qui permet de confirmer le diagnostic et d'identifier le variant.
- L'**évaluation de la sévérité** qui permet de caractériser l'étendue des atteintes sur le neurodéveloppement et les principaux organes et fonctions du patient.

Apparition des
symptômes

Bilan initial et
différentiel

Investigation
génétique

Evaluation de
la sévérité



Le diagnostic est une étape clé du parcours de soins car il permet de **choisir les traitements qui ont le plus de chance de fonctionner** pour chaque patient, en fonction de la forme de sa maladie.

Prise en charge thérapeutique

- La prise en charge inclut à la fois **thérapie médicamenteuse et non-médicamenteuse** et **éducation thérapeutique**, est coordonnée par le **neuropédiatre ou neurologue** et implique de nombreux professionnels médicaux et paramédicaux.

Les composantes de la prise en charge^{1,3,8}

La prise en charge est adaptée aux besoins du patient sur tous ses aspects. Ainsi, la nature et la fréquence des thérapies non médicamenteuses ou les sujets d'éducation thérapeutique varient.

Traitements médicamenteux

des manifestations principales et de certaines affections secondaires



Thérapies non médicamenteuses

des affections développementales, intellectuelles et orthopédiques

Education thérapeutique

des patients et de leur famille autour du quotidien avec la pathologie

Le cadre de la prise en charge^{1,3,8}



Le traitement est **coordonné par le neuropédiatre ou neurologue**, selon l'âge du patient.

Sur le long-terme, la prise en charge thérapeutique implique une **équipe pluridisciplinaire à la fois médicale** (par ex. nutritionniste, endocrinologue, gastroentérologue, chirurgien orthopédique, médecin MPR, ophtalmologue, pneumologue, ORL) **et paramédicale** (par ex. orthophoniste, kinésithérapeute, ergothérapeute).



Le **traitement médicamenteux** est généralement pris **à domicile par voie orale** sauf en cas de crises nécessitant une hospitalisation et un traitement par voie intraveineuse.

Les **thérapies non médicamenteuses** impliquent à la fois des actions pouvant être réalisées **à domicile** (par ex. mesures nutritionnelles) **ou sur le lieu d'exercice d'un professionnel** (par ex. MPR, kinésithérapie, orthophonie).

Stratégie thérapeutique

- Le choix du traitement, aujourd'hui uniquement symptomatique, est orienté par sa balance bénéfices-risques.



L'objectif de la stratégie thérapeutique est de **traiter les symptômes** de la pathologie.

Critères de choix d'un traitement¹

- 1 Existence d'un traitement étiologique – Ce critère n'est à ce jour jamais rempli
- 2 Existence d'un traitement spécifique à une manifestation clinique (par ex. syndrome ou type de crise épileptique)
- 3 Efficacité pour la manifestation clinique – Il n'existe pas de données spécifiques à GNAO1 à ce jour
- 4 Données de pharmacocinétique pour l'âge du patient – Il n'existe pas de données spécifiques à GNAO1 à ce jour
- 5 Interactions médicamenteuses
- 6 Effets secondaires
- 7 Forme galénique

Limites des traitements actuels^{1,10}

Traitements non spécifiques

A ce jour, il n'existe **pas de traitement étiologique** des troubles liés à GNAO1. En outre, **les traitements symptomatiques ne sont pas spécifiques** à la pathologie.

Efficacité hétérogène

Les traitements utilisés ont une **efficacité hétérogène et, dans certains cas, limitée**. Toutefois, **aucun traitement n'est identifié comme aggravant**.

Effets secondaires importants

Les traitements utilisés, notamment les antiépileptiques, induisent des **effets secondaires importants** (par ex. fatigue, somnolence, gain ou perte de poids, dépression, perte de la coordination motrice ou problèmes d'élocution). Ainsi, les médecins sont **vigilants à l'escalade thérapeutique**, en particulier dans la prise en charge d'enfants en bas âge.



En dépit des problématiques liées aux effets secondaires des médicaments utilisés, **la suspension d'un traitement est rare**, même en cas de diminution ou disparition des manifestations cliniques. Ceci est notamment vrai concernant l'épilepsie et s'explique par le **risque de rechute difficilement anticipable**.

Traitements actuels

- L'éventail de molécules utilisées est très large et regroupe les principaux antiépileptiques et traitements contre les troubles du mouvement, certains étant utilisés contre les deux affections.

Traitements de l'épilepsie^{3,7,9}

Acétazolamide	ACTH	Cannabidiol	Clobazam
Lacosamide	Lamotrigine	Oxcarbazépine	Pérampanel
Phénobarbital	Phénytoïne	Prednisolone	Pyridoxine
Rufinamide	Stéroïdes	Vigabatrine	Zonisamide

Traitements des troubles du mouvement^{2,3,7,9,11,12}

Acide valproïque, valproate	Carbamazépine	Agonistes adrénergiques	Antimuscariniques
Clonazépam, diazépam	Gabapentine	Baclofène	Carbidopa, levodopa
Lévétiracétam	Topiramate	Chlorprothixène	Clonidine
		Halopéridol	Hydrate de chloral
		Oxitriptan	Tétrabénazine
		Tizanidine	Toxine botulique
		Trihexyphénidyle	Trazodone
			Stimulation cérébrale profonde *

Traitements des autres affections¹¹

Hypersalivation	Constipation	TDAH	Anxiété
Glycopyrrolate	Polyéthylène glycol	Amantadine	Fluoxétine
		Méthylphénidate	Sertraline

* Traitement non médicamenteux souvent mentionné

Pérampanel & épilepsie

- Des études récentes sur le pérampanel ont montré des résultats encourageants pour traiter des EDE, sans toutefois être spécifiques à GNAO1 ni statistiquement significatifs.

Exemple d'une étude récente¹³

Nissenkorn, A. et al. (2022)

Etude de l'efficacité de pérampanel dans la réduction de la fréquence des crises épileptiques pour des patients atteints d'épilepsies génétiques rares

	Patients GNAO1 *	Tous patients
Nombre	4	137
% de répondants (min. 50% de réduction de la fréquence)	100%	71%
% réduction après 3 mois	100%	56%

Conclusion : efficacité élevée du traitement sur les mutations de GNAO1 mais sans être statistiquement significative

* 4 patients âgés de 2 à 7 ans, dont 3 atteints du variant G203R et 1 du variant Q52R



« Il y a un **besoin de nouvelles études enrôlant plus de patients GNAO1** pour montrer l'efficacité spécifique et statistiquement significative de pérampanel, ou de tout autre traitement, contre la pathologie. » – Responsable d'un centre expert français

Limites des études publiées¹

Biais de publication

Les études ne donnant pas des résultats satisfaisants ne sont généralement pas publiées. Ainsi, l'identification d'études prometteuses peut **ne pas refléter l'étendue réelle des résultats** sur pérampanel.

Résultats non spécifiques

Les résultats obtenus avec pérampanel sur le traitement d'épilepsies infantiles sévères ne sont **pas spécifiques à GNAO1**.

Résultats non significatifs

Le nombre de patients GNAO1 sur lesquels pérampanel a été testé ne permet **pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs**.

Stimulation cérébrale profonde & troubles du mouvement

- La stimulation cérébrale profonde est un acte de neurochirurgie efficace dans le traitement des exacerbations des troubles du mouvement, mais aujourd'hui réservé aux cas d'urgence.

La technique & ses bénéfices^{1,2,3,14}



La stimulation cérébrale profonde (DBS, de l'anglais *deep brain stimulation*) est un acte de neurochirurgie consistant en l'**implantation permanente d'électrodes dans des zones spécifiques du cerveau** pour délivrer un courant électrique. La procédure nécessite un suivi régulier pour s'assurer du maintien de la stimulation et de son efficacité.

Elle est utilisée pour traiter divers troubles du mouvement.

Dans le cadre des troubles liés à GNAO1, la DBS est utilisée **en urgence chez l'enfant pour traiter les troubles du mouvement ne répondant pas aux traitements conventionnels**, notamment les exacerbations des mouvements hyperkinétiques. Toutefois, la DBS peut également être utilisée pour traiter les **dystonies chez les adultes présentant des phénotypes plus modérés**. Chez ces patients, la stimulation peut se faire sur le *globus pallidus internus* ou le noyau subthalamique.



L'utilisation de la DBS a montré de **bons résultats** dans le traitement des troubles du mouvement liés à GNAO1, améliorant les manifestations extrapyramidales chez la plupart des patients et prévenant de nouveaux épisodes de *status dystonicus*.

La DBS en France^{1,14}



La France compte **25 centres de stimulation cérébrale profonde**, au sein de CHU et grands hôpitaux privés (voir [cartographie](#)).

Parmi ces centres, l'**Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild** fait référence pour la DBS chez l'enfant.

Thérapies **non médicamenteuses**

- Les patients suivent des mesures nutritionnelles en plus des traitements médicamenteux, ainsi qu'une thérapie physique et de la parole afin de pallier les atteintes secondaires.

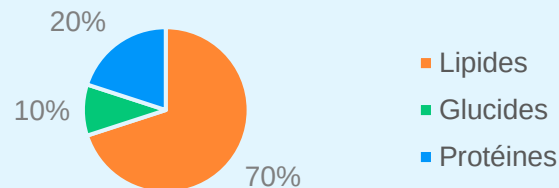
Pour les atteintes principales

Mesures nutritionnelles^{9,11,15}

Diète cétogène

Il s'agit d'un régime alimentaire riche en lipides et pauvre en glucides.

Exemple de teneur énergétique totale



Son efficacité documentée dans le **traitement de l'épilepsie** en fait une option thérapeutique standard. Toutefois, dans le cadre de GNAO1, **ses bénéfices ne font pas consensus**.



En plus de ces thérapies non médicamenteuses, des **activités et thérapies physiques alternatives** peuvent être proposées aux patients (par ex. sport adapté, hippothérapie).

Pour les atteintes secondaires

Thérapie physique¹

Kinésithérapie, ergothérapie & MPR

Cet accompagnement est essentiel du fait des atteintes développementales et orthopédiques associées à la maladie.

Il représente **plusieurs heures de séances par semaine**, réalisées **à domicile ou sur le lieu d'exercice** des professionnels de santé impliqués.

Dans les meilleurs cas, il permet aux patients d'**améliorer leur qualité de vie** et d'**accéder à un certain niveau d'autonomie**. Toutefois, pour les atteintes les plus sévères, il a plutôt pour objectif de maintenir le tonus musculaire.

Thérapie de la parole¹

Orthophonie

Elle donne généralement de **meilleurs résultats chez l'enfant que chez l'adulte** mais peut ne pas être possible selon le niveau de dystonie ou de dysarthrie.

CAA

La communication améliorée et alternative permet de **pallier la communication orale** des patients lorsqu'elle est absente ou insuffisante.

Elle représente **plusieurs heures d'exercices par semaine**, réalisés **à l'école et à domicile**.

Elle repose souvent sur le regard et utilise des outils physiques (par ex. planche illustrée) ou digitaux (par ex. Eyegaze®).

Note : Eyegaze® est un dispositif (tablette numérique) permettant de communiquer par le biais du regard (plus de détails [ici](#)). Son utilisation est jugée difficile par certains patients.

Education thérapeutique

- L'éducation thérapeutique proposée aux patients et à leur famille s'articule autour de la vie avec l'épilepsie, la nutrition et la fonction respiratoire, la motricité, les atteintes secondaires ou encore la communication entre les parties prenantes du suivi.

Les sujets d'éducation thérapeutique^{1,8}



Dans certains pays comme la France, l'éducation thérapeutique est **répandue et proposée proactivement** par les professionnels de santé, sous la forme d'informations médicales et de conseils de prise en charge et de suivi.

Dans d'autres pays comme l'Italie, elle est **moins systématique et plutôt prodiguée sur demande** des patients ou de leur famille.

Evolution & suivi

- Le suivi des patients fait intervenir de nombreux professionnels médicaux et paramédicaux autour d'évaluations régulières liées aux atteintes de la pathologie, notamment neurologiques, respiratoires, nutritionnelles et orthopédiques.

L'évolution de la pathologie^{1,8}



L'évolution des troubles liés à GNAO1 **varie beaucoup en fonction des personnes atteintes**. Elle dépend notamment du variant mais les experts évoquent la possibilité d'autres facteurs mal connus à ce jour.

On observe de **nombreuses formes intermédiaires** entre les stades moins graves comme un léger retard de développement et plus sévères comme des épisodes récurrents de troubles du mouvement potentiellement mortels.

Le cadre du suivi^{1,3,8}



Le suivi est **coordonné par le neuropédiatre ou neurologue ayant diagnostiqué le trouble**, et ce quelle que soit l'évolution du phénotype du patient. Pour un patient diagnostiqué pendant l'enfance, un neurologue non-pédiatre reprendra le suivi au passage à l'âge adulte.

Le suivi nécessite l'implication d'une **équipe pluridisciplinaire similaire à celle en charge du traitement** mais comprenant plus de professionnels paramédicaux (par ex. psychomotricien, psychologue, assistante sociale).

Un dialogue et une coordination entre le centre expert, le médecin traitant, la famille et, le cas échéant, le lieu de vie sont essentiels au bon suivi du patient.



Les étapes du suivi^{1,3,8}

Au-delà des symptômes principaux, le suivi du patient comprend aussi des **examens réguliers** couvrant les différentes atteintes possibles, tels que :

- Une **évaluation neurologique** (par ex. tous les 6 mois)
- Une **évaluation de la fonction respiratoire, de l'état nutritionnel et neuro-orthopédique** (par ex. tous les 6 mois à 1 an)
- Un **bilan biologique** (par ex. tous les ans)
- Une **évaluation de la fragilité osseuse** (par ex. à partir de 6 ans)

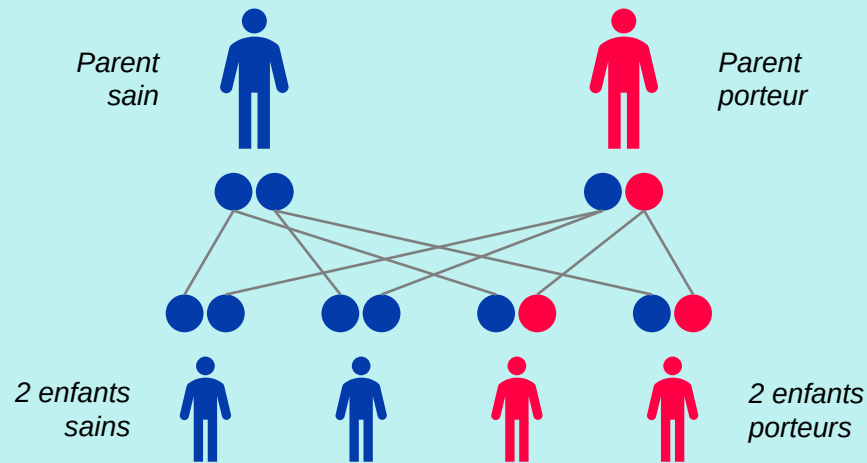
Note : En cas de dénutrition et d'échec de la nutrition par voie orale, la pose d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie peut être nécessaire.

Transmission familiale & conseil génétique

- La transmission du variant dans 50% des grossesses donne accès au test génétique pour les parents, qui est recommandé, et au diagnostic anténatal.

Transmission de la mutation^{1,3,8}

La transmission d'une mutation de GNAO1 est **autosomique dominante**, c'est-à-dire que le gène muté est présent sur un chromosome non sexuel et que la présence d'une seule version de ce gène muté suffit pour que la maladie s'exprime.



Le risque de transmettre la mutation est de 50%.

Conseil génétique^{1,3,8}

Il est effectué par un conseiller en génétique et a pour but d'informer les parents sur la transmission de la mutation et les tests génétiques accessibles.

- > Un test génétique moléculaire est recommandé pour les parents.
- > Une analyse génétique sur embryon est possible pour minimiser le risque de transmission à la descendance (diagnostic anténatal sur biopsie trophoblastique ou par ponction du liquide amniotique).

Troubles liés à GNAO1

Acteurs clés de la prise en charge

Synthèse

L'écosystème de prise en charge regroupe de **multiples spécialités médicales et paramédicales** mais également les **aidants** et les **associations de patients**. Des **structures d'accueil adaptées au polyhandicap** sont également accessibles aux patients GNAO1.

En France, la prise en charge de GNAO1, du fait de ses manifestations, se fait dans des centres experts de **deux filières** : **DéfiScience**, pour l'épilepsie et les troubles du neurodéveloppement, et **Brain-Team**, pour les troubles du mouvement.

Ces deux filières totalisent **18 centres de référence et 33 centres de compétences** répartis dans les CHU et grands hôpitaux français, la plupart ayant une expertise multiple.

Peu d'associations de patients existent pour GNAO1, les deux plus actives étant **The Bow Foundation aux Etats-Unis et Famiglie GNAO1 en Italie**.

Les associations de patients **soutiennent à la fois la recherche et les familles**, tout en menant des **actions de sensibilisation et de communication**.

Ecosystème de prise en charge

- La prise en charge repose sur une large équipe médicale et paramédicale coordonnée par le neurologue référent, mais également sur la famille et les associations de patients.

Prise en charge principale^{1,3,8}

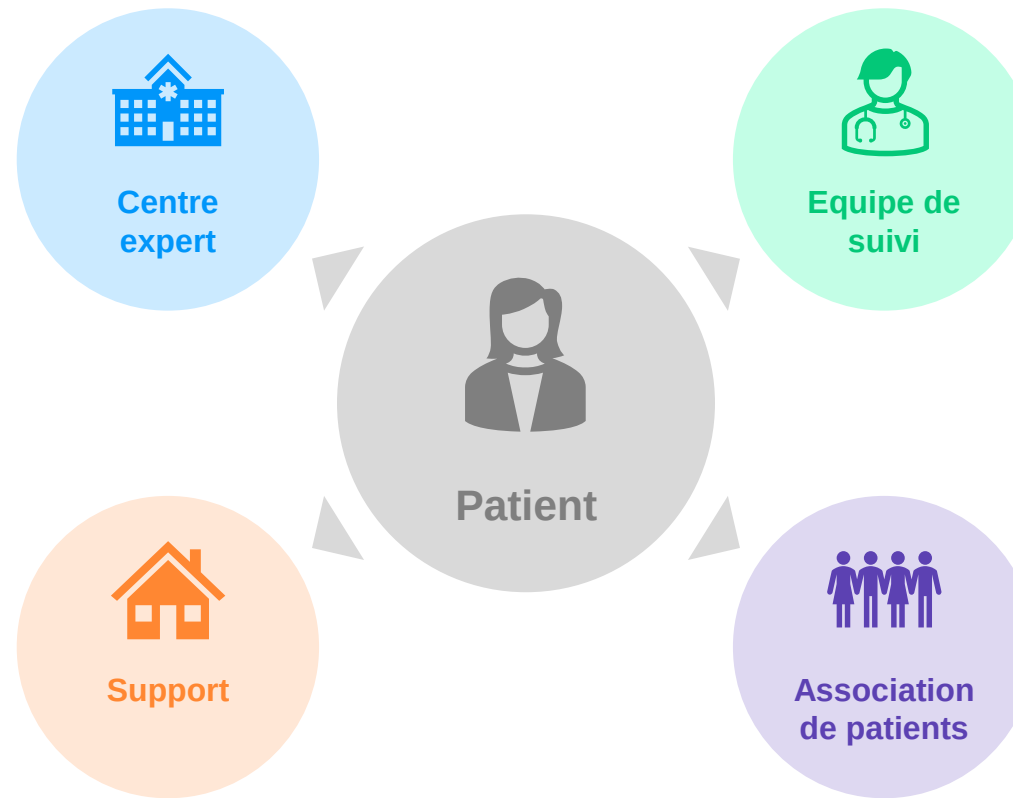
(incl. affections principales, complications et situations d'urgence)

- **Neuropédiatre / neurologue référent**

Autres acteurs : Urgentiste, Chirurgien orthopédique, Gastroentérologue, Endocrinologue, Pneumologue, Ophtalmologue

Soins & suivi quotidien^{1,3,8}

- **Famille / aidants**
- Médecin généraliste
- Aidants en milieu scolaire (par ex. enseignant dédié, spécialiste en communication, assistant scolaire)
- Aide à domicile (par ex. SESSAD)
- Lieu de vie, si nécessaire (par ex. CAMSP, EEAP, IMA, MAS)



Prise en charge secondaire^{1,3,8}

- **Neuropédiatre / neurologue référent**

Autres acteurs : ORL, Orthophoniste, Nutritionniste, Médecin MPR, Kinésithérapeute, Ergothérapeute, Psychomotricien, Psychologue, Assistante sociale

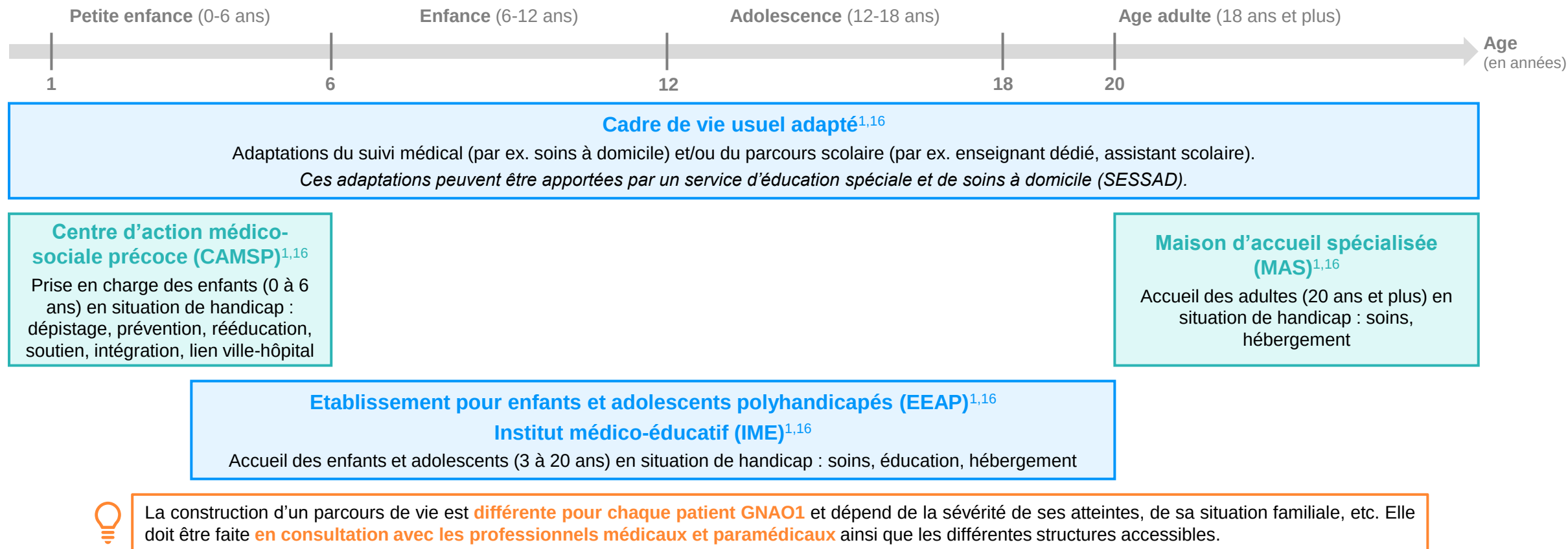
Soutien au patient et sa famille^{1,8}

Assistance à la coordination de la prise en charge, partage d'informations et de ressources, mise en contact entre les familles et avec des professionnels, organisation d'activités



Vivre avec GNAO1 en France

- En plus de l'adaptation de leur cadre de vie usuel, les patients GNAO1 peuvent être pris en charge dans des établissements spécialisés, à la fois sur les aspects médicaux et scolaires.



Note : L'hébergement en EEAP, IME et MAS peut être complet, partiel (en semaine pour les enfants), temporaire ou de jour.





Filières Maladies Rares en France

- Les troubles liés à GNAO1 rentrent dans le champ d'action des filières DéfiScience, pour les troubles épileptiques et neurodéveloppementaux, et Brain-Team, pour les troubles du mouvement.



La filière [DéfiScience](#)¹⁷ rassemble et coordonne des centres experts dans les **maladies rares du neurodéveloppement**.

Au sein de cette filière, trois réseaux de centres de référence et de compétence sont pertinents pour la prise en charge des troubles liés à GNAO1, et notamment des troubles épileptiques et du développement :

- Le réseau **Epilepsies rares**
- Le réseau **Déficiences Intellectuelles de causes rares**
- Le réseau **Déficience Intellectuelle et Polyhandicap de causes rares**

La filière est animée par le **Pr. Vincent DES PORTES**, neuropédiatre et chef du service de Neurologie pédiatrique aux Hospices Civils de Lyon. Le Pr. DES PORTES est également responsable du centre de référence Déficiences Intellectuelles de causes rares de Lyon.



La filière [Brain-Team](#)¹⁸ rassemble et coordonne des centres experts dans les **maladies rares du système nerveux central**.

Au sein de cette filière, un réseau de centres de référence et de compétence est pertinent pour la prise en charge des troubles liés à GNAO1, et notamment des troubles du mouvement :

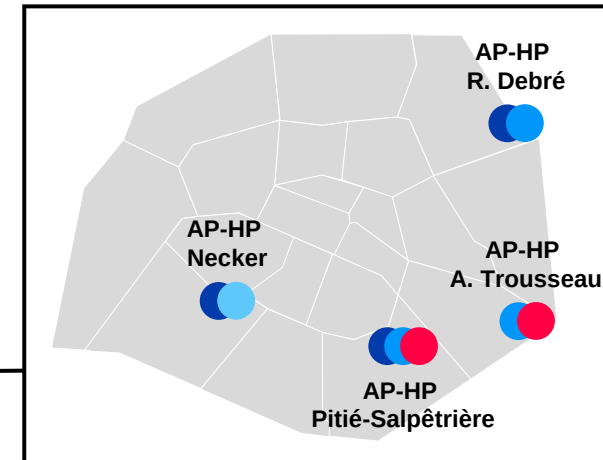
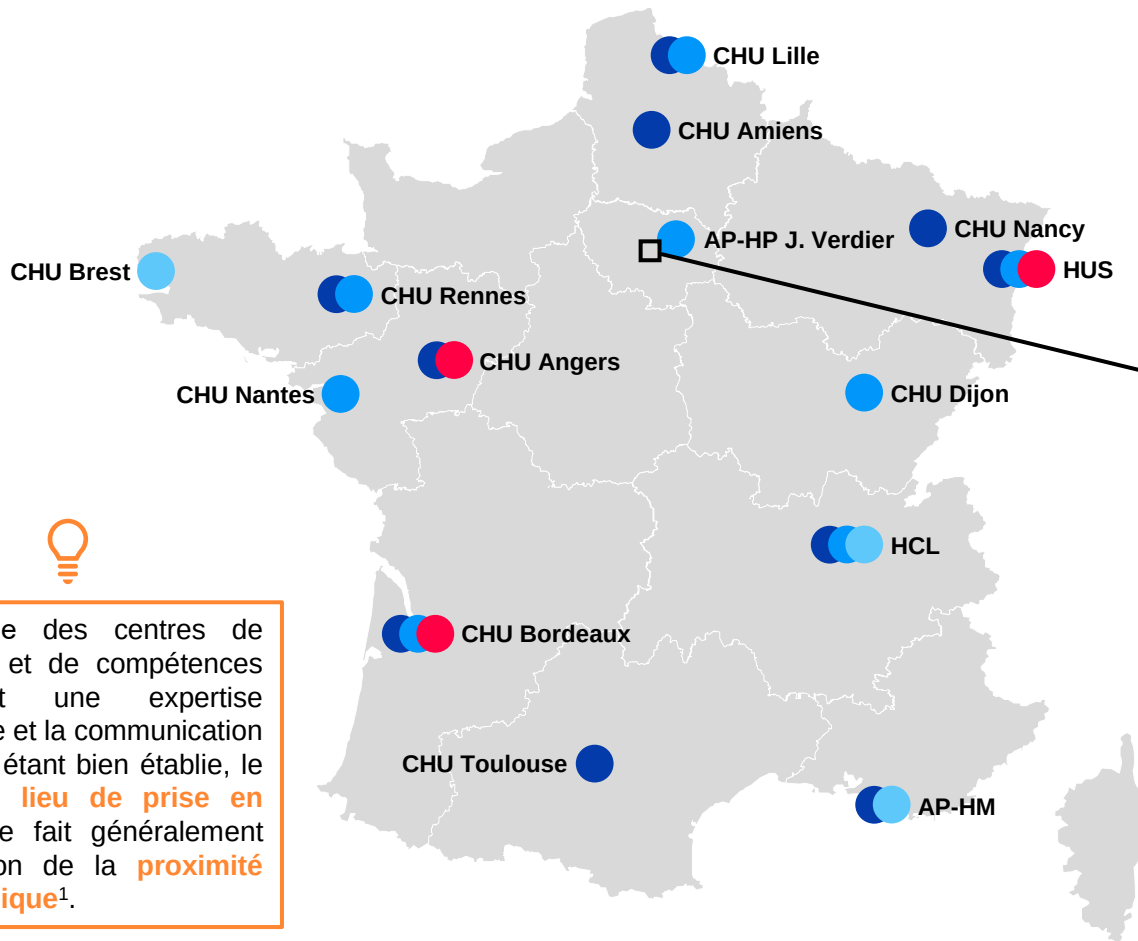
- Le réseau **Neurogénétique et maladies génétiques rares du système nerveux** (Neurogène)

La filière est animée par le **Pr. Christophe VERNY**, neurologue, chef du service de Neurologie et du pôle de Neurologie au CHU d'Angers. Le Pr. VERNY est également responsable des centres de référence Neurogène et Maladie de Huntington & autres chorées d'Angers.



Centres de **référence** en France

- 18 centres de référence sont pertinents pour la prise en charge des troubles liés à GNAO1, certains l'étant par ailleurs pour divers aspects de la pathologie.



Cliquez pour accéder à la liste des responsables des centres de référence



Cliquez pour accéder à la cartographie des centres de compétences



L'ensemble des centres de référence et de compétences présentant une expertise importante et la communication entre eux étant bien établie, le **choix du lieu de prise en charge** se fait généralement en fonction de la **proximité géographique**¹.

LÉGENDE^{17,18}

Filière DéfiScience

- Epilepsies rares (coordination : AP-HP Necker)
- Déficiences intellectuelles de cause rare (coordination : AP-HP Pitié-Salpêtrière)
- Déficience intellectuelle et polyhandicap de causes rares (coordination : AP-HM)

Filière Brain-Team

- Neurogénétique (coordination : AP-HP Pitié-Salpêtrière)

Associations & réseaux de patients (1/2)

- Les deux principales associations de patients GNAO1 sont The Bow Foundation aux Etats-Unis et Famiglie GNAO1 en Italie, les deux étant très actives dans la recherche et la sensibilisation.



[The Bow Foundation](#)¹¹ a été fondée en 2017 aux Etats-Unis par des familles d'enfants porteurs d'une mutation de GNAO1.

Son objectif est de « **construire un avenir meilleur pour les patients GNAO1** et leur famille à travers la collecte de fonds pour soutenir la recherche médicale et approfondir les connaissances sur la maladie, de meilleures options de traitements et une éventuelle guérison. »

Leurs trois axes principaux d'action sont :



Recherche scientifique

10 projets soutenus via des bourses de recherche



Soutien aux familles



Sensibilisation & communication

Conférence mondiale biannuelle, journée mondiale (1^{er} octobre)



[Famiglie GNAO1](#)¹⁹ a été fondée en 2019 en Italie par des familles d'enfants porteurs d'une mutation de GNAO1.

Bien qu'elle se focalise sur le soutien aux familles italiennes, son objectif est de « collaborer avec des groupes de familles de patients des cliniciens et des chercheurs à l'international pour **faciliter le partage d'informations et trouver un traitement** à cette maladie rare. »

L'association mène des actions autour de trois axes :



Recherche scientifique

2 projets soutenus via des collectes de fonds



Soutien aux familles



Sensibilisation & communication

Conférence mondiale biannuelle, événements (par ex. courses)



Ces deux associations **collaborent** entre elles, avec de nombreux chercheurs et cliniciens mais également avec les autres associations de patients européennes. Elles sont aussi en contact avec des familles à l'international et cherchent à **créer des réseaux**, au-delà des associations existantes.



Associations & réseaux de patients (2/2)

- En dehors des deux principales associations, d'autres structures existent en Europe et aux Etats-Unis et des réseaux informels de patients sont actifs sur les réseaux sociaux.

Autres associations couvrant l'ensemble de la pathologie



Association dédiée à G203R²³



GNAO1 Action est une association internationale, enregistrée en Espagne, fondée par des familles d'enfants portant la mutation G203R. Son objectif est de **trouver un traitement pour la mutation G203R** via la reconversion de molécules existantes. Pour cela, elle collabore avec une entreprise de biotechnologie, Perlara PBC, et s'appuie sur des modèles animaux, notamment un modèle *C. elegans* développé par le Scripps Research Institute aux Etats-Unis.

Réseaux de familles¹

Des groupes informels de familles existent sur les réseaux sociaux (Facebook et WhatsApp notamment) pour partager des informations.

Exemples de réseaux informels de familles (en gras les groupes actifs) :





Troubles liés au gène GNAO1

Recherche sur la pathologie

Synthèse

Les travaux sur la connaissance de la pathologie se concentrent autour de **deux études d'histoire naturelle** : une en cours aux Etats-Unis et une à venir en Europe.

Deux pistes de traitement des mouvements hyperkinétiques (zinc-thérapie et caféine) ont montré des résultats prometteurs en phase préclinique et devraient prochainement mener à des essais cliniques.

Les **thérapies géniques** suscitent l'intérêt de plusieurs équipes de recherche, bien que plusieurs experts questionnent la complexité de leur développement due au **grand nombre de variants** et au manque de recul sur la **réversibilité des atteintes neuronales**.

Aucun essai clinique spécifique à la pathologie n'est en cours bien que les principaux acteurs de l'épilepsie conduisent des essais sur leurs traitements actuels pour étendre leur utilisation, notamment en pédiatrie.

Travaux sur la **connaissance** de la pathologie

- La recherche sur GNAO1 s'articule principalement autour d'une étude d'histoire naturelle, en cours depuis 5 ans aux Etats-Unis, bien qu'une seconde devrait être lancée en Europe en 2024.

Objectifs

Périmètre

Coordinateur

Partenaires

Enrôlement cible

Calendrier

Etude d'histoire naturelle^{1,24}



Dr. Amy VIEHOEVER
Washington University (Saint-Louis, US)

- 1 association de patients (US)

50 patients

- Lancement en février 2019
- Données collectées sur 3 ans, travail en cours sur les données de la 3^e année

Etude d'histoire naturelle, registre international & recherche de biomarqueurs^{1,25}



Dr. Giovanna ZORZI
Institut Neurologique Carlo Besta (Milan, Italie)

Consortium européen financé via l'EJP RD

- 2 équipes de recherche (CH, IT)
- 6 équipes cliniques (DE, ES, FR, IL, IT, TR)
- 3 associations de patients (ES, IT, NL)

90 à 96 patients

- Lancement prévu en mai 2024
- Durée estimée de 36 mois

Travaux **précliniques** sur des traitements

- Deux études sur l'utilisation du zinc et de la caféine pour réduire les mouvements hyperkinétiques sont en cours.

Objectif

Coordinateur

Description

Calendrier

Zinc-thérapie pour traiter les mouvements hyperkinétiques^{1,5}



Pr. Vladimir KATANAEV
Université de Genève

- Utilisation de sels de zinc pour **restaurer la fonction de la protéine Gao**, induisant une **diminution des manifestations cliniques**, notamment des mouvements hyperkinétiques
 - Efficacité démontrée sur trois variants (**G203R**, **R209C** et **E246K**) *in vitro* et sur modèle animal (drosophile)
 - Efficacité limitée sur certains variants, *a priori* associés à des phénotypes modérés
 - Pas d'efficacité sur les mutations décalantes car elles induisent une perte de fonction de la protéine
- Résultats publiés en octobre 2022
- Essais de Phase 1 prévus en Q2 2024 en Chine puis en Europe

Caféine pour réduire les mouvements hyperkinétiques^{1,4}



Dr. Simone MARTINELLI
Institut Supérieur de Santé de Rome

- Utilisation de la caféine pour **réduire les mouvements hyperkinétiques**
 - Efficacité démontrée sur quatre variants (**S47G**, **R209K**, **A221D** et **E246K**) sur modèle animal (*C. elegans*)
 - Efficacité en cours d'étude sur une mutation (**G203R**) sur modèle iPSC
 - Investigation en cours de la **corrélation entre variant et efficacité** pour déterminer le périmètre optimal de son utilisation et de l'enrôlement de futurs essais cliniques
- Résultats sur *C. elegans* publiés en octobre 2021 et janvier 2023
- Premiers résultats sur iPSCs publiés en février 2024
- Essai de Phase 1 prévu en 2024

Thérapie génique & GNAO1

- La perspective de thérapies géniques pour traiter les mutations de GNAO1 ne fait pas consensus, du fait de la grande diversité des variants et de la possible irréversibilité des atteintes neuronales.

Des travaux émergents¹ ...

Des travaux de recherche autour de l'utilisation de **thérapies géniques** pour traiter les mutations de GNAO1 sont en cours, mais sont actuellement à un **stade très précoce de leur développement**.

On peut par exemple citer les travaux suivants* :



Travaux précliniques sur une approche par **oligonucléotides antisens** menés au sein du Sheba Medical Center.



Travaux précliniques (*in vitro*) sur une approche par **ARN interférent délivré par virus adénoassociés recombinants** menés au sein de l'Académie des Sciences de Russie (Dr. Maryana BARDINA).



Travaux **exploratoires** menés au sein de l'Université du Massachussetts (Dr. Miguel ESTEVES) et de l'Université d'Etat du Michigan (Dr. Richard NEUBIG).

➤ Travaux soutenus par [The Bow Foundation](#).

... avec des barrières connues¹

L'espoir de traitement apporté par les travaux autour de thérapies géniques **ne fait pas consensus** parmi les experts de la pathologie. Au-delà de leur stade de développement très précoce, les experts mettent en avant **deux barrières** :

La diversité des variants connus

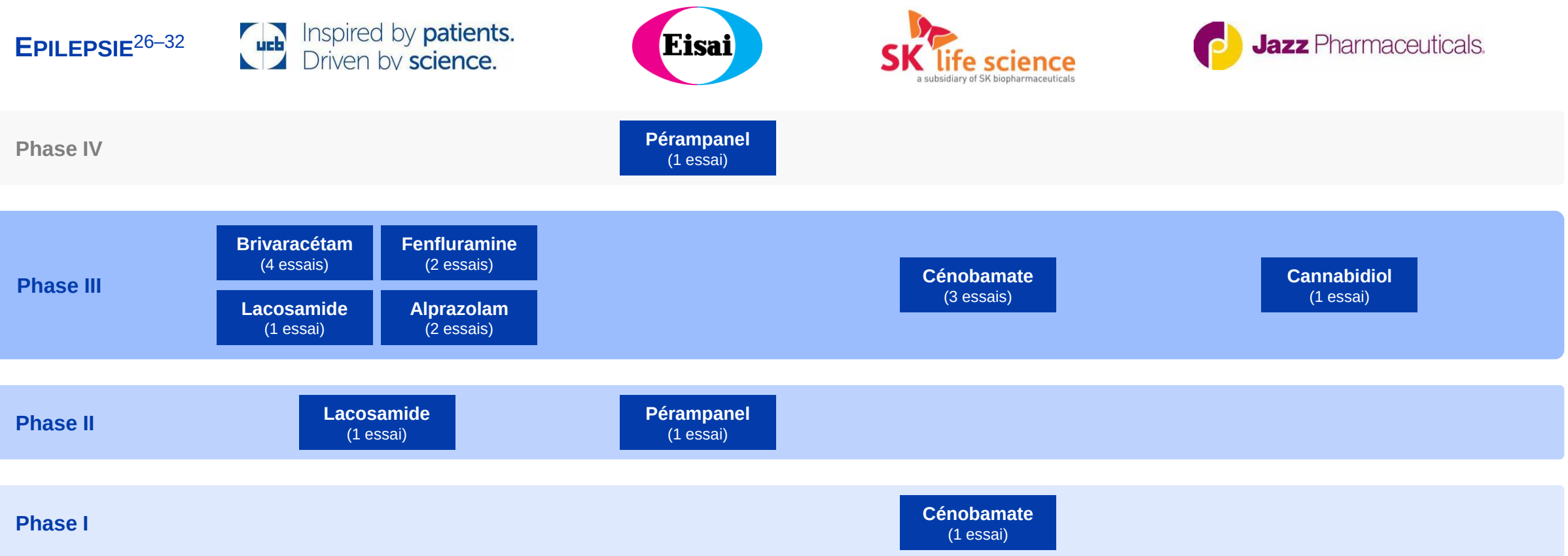
Le très grand nombre de variants connus rend complexe l'approche par thérapie génique car chacun d'entre eux pourraient nécessiter un **traitement spécifique**. Au-delà de la difficulté du développement, le **coût final** de la thérapie pourrait être très important.

La possible irréversibilité des atteintes neuronales

Les experts de la pathologie n'ont **pas le recul nécessaire** pour savoir si les atteintes causées sur le système nerveux pendant son développement sont réversibles. Si elles ne l'étaient pas, l'objectif des thérapies géniques seraient alors **d'arrêter ou de limiter l'évolution** de la pathologie.

Essais cliniques sur des traitements (1/2)

- Les principaux acteurs de l'épilepsie mènent des essais cliniques sur leurs molécules existantes pour étendre leur utilisation à la pédiatrie et/ou à des formes rares d'épilepsie.



Note : Aucun de ces essais n'est spécifique à GNAO1.



Essais cliniques sur des traitements (2/2)

- Le développement de traitements médicamenteux des troubles du mouvement est très limité, tandis que la DBS fait l'objet de plusieurs essais visant à étendre son utilisation.

TROUBLES DU MOUVEMENT^{27,33-34}

1

Essai de phase II sur un **nouveau traitement** de la dystonie facio-scapulo-humérale mené par



1

Essai de phase II sur la **toxine botulique** pour traiter le tremblement essentiel du membre supérieur mené par

abbvie

7

Essais sur la **DBS** pour traiter la dystonie et le tremblement essentiel, dont un mené par



Note : Aucun de ces essais n'est spécifique à GNAO1.



Troubles liés à GNAO1

Synthèse & contacts utiles

Synthèse globale

La pathologie

- Les troubles liés à GNAO1 sont une **maladie génétique rare** causée par la mutation du gène GNAO1.
- Ses principaux symptômes sont l'**épilepsie** et des **troubles du mouvement**, souvent accompagnés par une baisse du tonus musculaire, un retard de développement et une déficience intellectuelle.
- Les symptômes sont donc **très variés dans leur nature, mais aussi dans leur sévérité et leur âge d'apparition**, pouvant aller de la naissance à l'adolescence.



300 à 400 patients
identifiés dans le monde



Environ 90 variants
connus à ce jour

Epilepsie

Présente chez environ
50% des patients

Troubles du mouvement

Présents chez environ
80% des patients

La recherche

- Deux **études d'histoire naturelle** sont en cours aux Etats-Unis et en Europe.
- Des **travaux précliniques** sont en cours pour développer des traitements symptomatiques spécifiques.
- Les **thérapies géniques** représentent un champ d'investigation mais ne font pas consensus.
- **Aucun essai clinique spécifique** à la pathologie n'est en cours.

Les acteurs clés

- En France, deux filières Maladies Rares regroupent l'expertise dans cette pathologie : **DéfiScience** pour l'épilepsie et le neurodéveloppement, et **Brain-Team** pour les troubles du mouvement.
- Deux associations de patients sont très actives dans le monde : **The Bow Foundation** aux Etats-Unis et **Famiglie GNAO1** en Italie.

La prise en charge

- Elle est coordonnée par un **neurologue ou neuropédiatre**, selon l'âge du patient, et implique de **nombreux professionnels** médicaux et paramédicaux.
- Elle comprend un **suivi non-médicamenteux**, dont en particulier des thérapies physiques et de la parole, et des séances d'**éducation thérapeutique**, en plus de **traitements symptomatiques**.
- La mutation ayant un **risque de transmission de 50%**, un **test génétique** est recommandé pour les parents d'un patient et un **diagnostic anténatal** est également possible.

Contacts utiles



DéfiScience

Maladies Rares du Développement Cérébral
et Déficience Intellectuelle
FILIERE NATIONALE DE SANTÉ

*Filière Maladies Rares dédiée à l'épilepsie et aux troubles
du neurodéveloppement*

Coordination – Epilepsies rares :

Pr. Rima NABBOUT, Service de neuropédiatrie
Hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15
Téléphone : 01 44 38 15 36
Mail : epi.creer.nck@aphp.fr

Coordination – Déficiences intellectuelles de causes rares :

Dr. Delphine HERON, Unité fonctionnelle de génétique clinique
Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS
Téléphone : 01 42 16 13 87 ou 01 42 16 13 90
Mail : anne.faudet@aphp.fr ou sophie.gallas-lemonnier@aphp.fr

Coordination – Déficience intellectuelle et polyhandicap de causes rares :

Pr. Mathieu MILH, Service de neurologie pédiatrique
Hôpital de la Timone, 265 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE
Téléphone : 04 91 38 55 80
Mail : dalila.bouchareb@ap-hm.fr

Accès à la cartographie des centres DéfiScience : [Cartographie](#)



BRAIN-TEAM

Filière Nationale de Santé
Maladies rares du système nerveux central

Brain-Team

*Filière Maladies Rares dédiée aux troubles
du mouvement*

Coordination – Neurogénétique :

Pr. Alexandra DURR, Service de génétique clinique et médicale
Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS
Téléphone : 01 42 16 13 95
Mail : rendez-vous.genetique@aphp.fr

Accès à la cartographie des centres Brain-Team : [Cartographie](#)



The Bow Foundation

The Bow Foundation

Association de patients américaine

Site web : <https://gnao1.org/>
Contact : <https://gnao1.org/contact/>



FAMIGLIE GNAO1

Famiglie GNAO1

Association de patients italienne

Site web : <https://gnao1.it/>

Troubles liés à GNAO1

Annexes

Table des annexes



Références



Notions clés autour des maladies rares génétiques

- Notions de génétique
- Présentation des filières Maladies Rares
- Présentation des centres de référence
- Présentation des centres de compétences



Informations complémentaires au rapport

- Protéine Gao & gène GNAO1
- Variants connus & phénotypes associés
- Manifestations de la pathologie
- Signes évocateurs & outils diagnostiques
- Aides pour un patient GNAO1 en France
- Responsables des centres de référence en France
- Centres de compétences en France
- Projets de recherche soutenus par The Bow Foundation
- Essais cliniques en épilepsie
- Essais cliniques en troubles du mouvement



Références (1/2)

1. Entretiens ALCIMED
2. Sáez González, M., Kloosterhuis, K., van de Pol, L., Baas, F., & Mikkers, H. (2023). Phenotypic Diversity in GNAO1 Patients: A Comprehensive Overview of Variants and Phenotypes. *Human mutation*, 2023.
3. Briere, L., Thiel, M., Sweetser, D. A., Koy, A., & Axeen, E. (2023). GNAO1-Related Disorder.
4. Di Rocco, M., Galosi, S., Follo, F. C., Lanza, E., Folli, V., Martire, A., ... & Martinelli, S. (2023). Phenotypic Assessment of Pathogenic Variants in GNAO1 and Response to Caffeine in *C. elegans* Models of the Disease. *Genes*, 14(2), 319.
5. Larasati, Y. A., Savitsky, M., Koval, A., Solis, G. P., Valnohova, J., & Katanaev, V. L. (2022). Restoration of the GTPase activity and cellular interactions of $G\alpha_o$ mutants by Zn^{2+} in GNAO1 encephalopathy models. *Science Advances*, 8(40), eabn9350.
6. Danti, F. R., Galosi, S., Romani, M., Montomoli, M., Carss, K. J., Raymond, F. L., ... & Guerrini, R. (2017). GNAO1 encephalopathy: broadening the phenotype and evaluating treatment and outcome. *Neurology: Genetics*, 3(2), e143.
7. Domínguez-Carral, J., Ludlam, W. G., Junyent Segarra, M., Fornaguera Marti, M., Balsells, S., Muchart, J., ... & Yubero, D. (2023). Severity of GNAO1-related disorder correlates with changes in G-protein function. *Annals of Neurology*, 94(5), 987-1004.
8. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) Epilepsies néonatales, Novembre 2022.
9. Yang, Q. Z. J., Porter, B. E., & Axeen, E. T. (2023). GNAO1-related neurodevelopmental disorder: Literature review and caregiver survey. *Epilepsy & Behavior Reports*, 21, 100582.
10. <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/medicaments.html>
11. <https://gnao1.org/>
12. Wirth, T., Garone, G., Kurian, M. A., Piton, A., Millan, F., Telegrafi, A., ... & Anheim, M. (2022). Highlighting the dystonic phenotype related to GNAO1. *Movement Disorders*, 37(7), 1547-1554.
13. Nissenkorn, A., Kluger, G., Schubert-Bast, S., Bayat, A., Bobylova, M., Bonanni, P., ... & Russo, A. (2023). Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 64(4), 866-874.
14. <https://www.aptes.org/parcours-de-soins/stimulation-cerebrale/>
15. Dyńska, D., Kowalcze, K., & Paziewska, A. (2022). The role of ketogenic diet in the treatment of neurological diseases. *Nutrients*, 14(23), 5003.



Références (2/2)

16. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Générique Polyhandicap, Mai 2020.
17. <https://defiscience.fr/>
18. <https://brain-team.fr/>
19. <https://gnao1.it/>
20. <https://gnao1.es/>
21. <https://gnao1.nl/>
22. <https://www.gnao1.fi/>
23. <https://www.gnao1action.org/>
24. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04950946?term=NCT04950946&rank=1>
25. <https://www.ejprarediseases.org/gnao1-eu/>
26. <https://www.globaldata.com/>
27. <https://clinicaltrials.gov/>
28. <https://jrct.niph.go.jp/>
29. <https://www.ucb.com/clinical-studies/Clinical-Trials>
30. <https://www.eisai.com/innovation/research/pipeline/index.html>
31. <https://www.skilifescienceinc.com/innovation/#pipeline>
32. <https://www.jazzpharma.com/science/pipeline/>
33. <https://www.abbvie.com/science/pipeline.html>
34. <https://www.roche.com/solutions/pipeline>
35. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités – Soins et maladies – Prises en charge spécialisées – Maladies rares – L’offre de soins

Table des annexes



Références



Notions clés autour des maladies rares génétiques

- Notions de génétique
- Présentation des filières Maladies Rares
- Présentation des centres de référence
- Présentation des centres de compétences



Informations complémentaires au rapport

- Protéine Gao & gène GNAO1
- Variants connus & phénotypes associés
- Manifestations de la pathologie
- Signes évocateurs & outils diagnostiques
- Aides pour un patient GNAO1 en France
- Responsables des centres de référence en France
- Centres de compétences en France
- Projets de recherche soutenus par The Bow Foundation
- Essais cliniques en épilepsie
- Essais cliniques en troubles du mouvement

Notions de **génétique** (1/3)

Qu'est-ce qu'un gène ?

Un gène est un fragment d'ADN composé d'une **séquence de nucléotides** qui porte l'information génétique d'un individu. Chaque gène **code une ou plusieurs protéines**, c'est-à-dire qu'il permet leur synthèse.

Qu'est-ce qu'une protéine ?

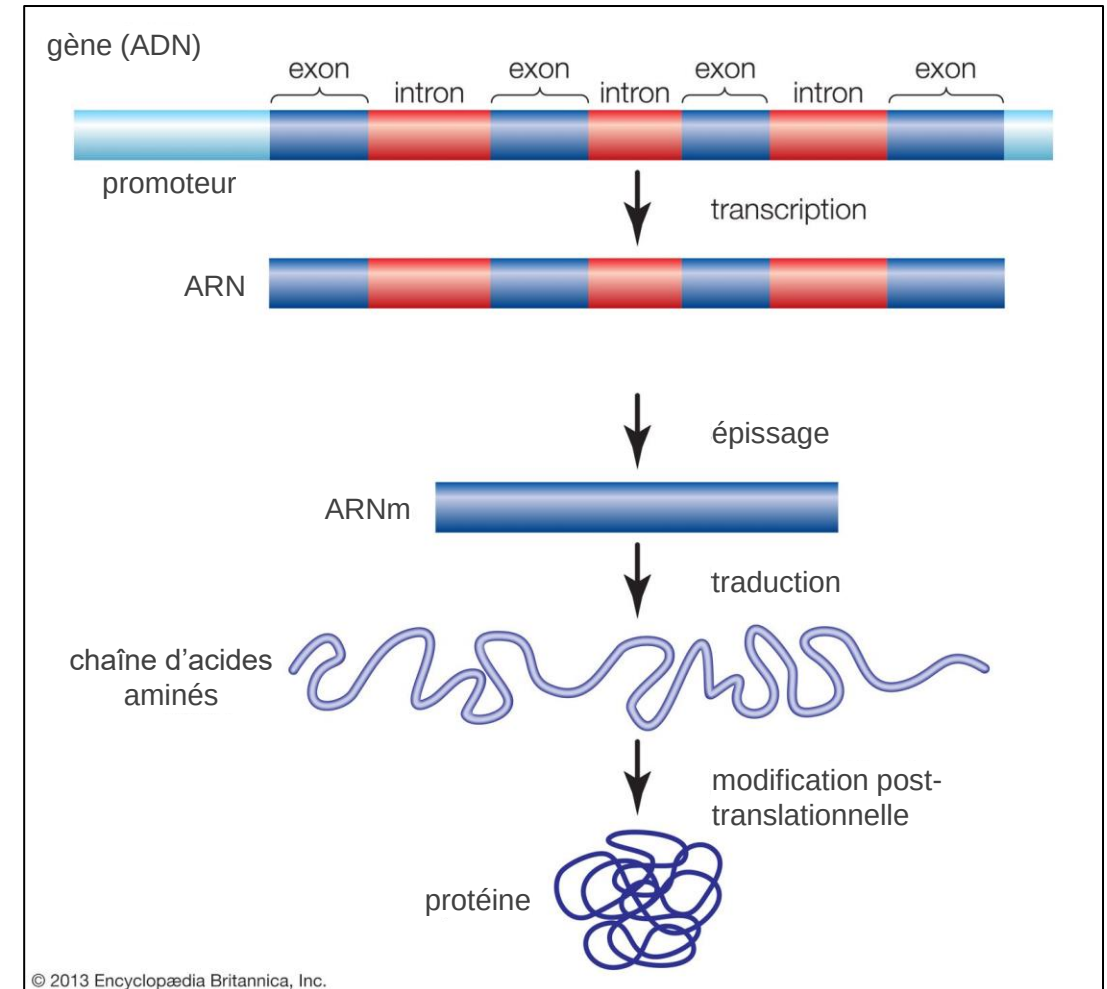
Les protéines sont constituées d'une **chaîne d'acides aminés** et assurent une **multitude de fonctions dans l'organisme**. Par exemple, l'hémoglobine, protéine du sang, transporte le dioxygène des poumons aux autres organes.

Comment passe-t-on d'un gène à une protéine ?

La synthèse d'une protéine à partir d'un gène se fait en quatre étapes :

1. La **transcription** est l'étape pendant laquelle le brin codant d'ADN du gène est copié en ARN pré-messager.
2. L'**épissage** est l'étape pendant laquelle l'ARN pré-messager est transformé en ARN messager par retrait des tronçons non-codants, les introns, et assemblage des tronçons codants, les exons.
3. La **traduction** est l'étape pendant laquelle la chaîne d'acides aminés est synthétisée à partir de l'ARN messager.
4. La **modification post-traductionnelle** est la dernière étape pendant laquelle la chaîne d'acides aminés prend sa structure finale, qui détermine la fonction de la protéine.

Schéma de la synthèse protéique



Notions de génétique (2/3)

Qu'est-ce qu'une mutation ?

Une mutation génétique est une **modification de la séquence de nucléotides** d'un gène.

Elle peut être **héritée ou de novo**, c'est-à-dire apparue chez un individu alors qu'aucun de ses deux parents ne la possède dans son patrimoine génétique.

Il existe plusieurs types de mutations définis par la manière dont elles affectent la séquence de nucléotides du gène :

- **Mutation par substitution**, induisant le changement d'un nucléotide par un autre. On distingue trois types de mutation par substitution :
 - **Mutation non-sens**, induisant un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine
 - **Mutation faux-sens**, induisant la synthèse d'un acide aminé différent (*note* : des mutations faux-sens différentes peuvent induire le même changement d'acide aminé)
 - **Mutation même-sens ou silencieuse**, ne modifiant pas la chaîne d'acides aminés (*note* : ce type de mutation peut tout de même avoir des conséquences sur le fonctionnement de l'organisme)
- **Mutation décalante**, induisant l'addition (**insertion**) et/ou la suppression (**délétion**) de nucléotides.

Quelles sont les conséquences d'une mutation ?

Les mutations non-sens, faux-sens et décalantes induisent une **modification de la chaîne d'acides aminés** produite lors de la traduction et donc un **changement dans la structure et la fonction de la protéine codée**.

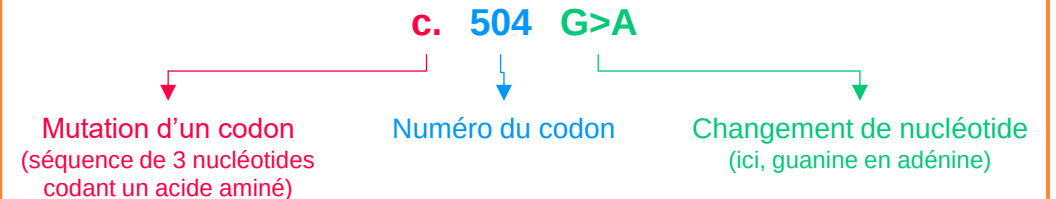
Comment nomme-t-on une mutation ?

Une mutation génétique peut être **désignée de deux façons** :

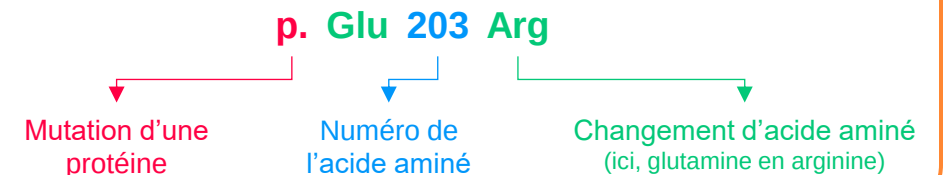
- Par la modification qu'elle induit sur la séquence de nucléotides du gène affecté
- Par la modification qu'elle induit sur la séquence d'acides aminés de la protéine codée

Exemple d'une mutation du gène GNAO1 :

Les mutations faux-sens c.504G>A et c.504G>C du gène GNAO1 ...



... induisent le changement p.Glu203Arg dans la protéine Gao que l'on peut aussi noter en forme condensée G203R.



Notions de génétique (3/3)

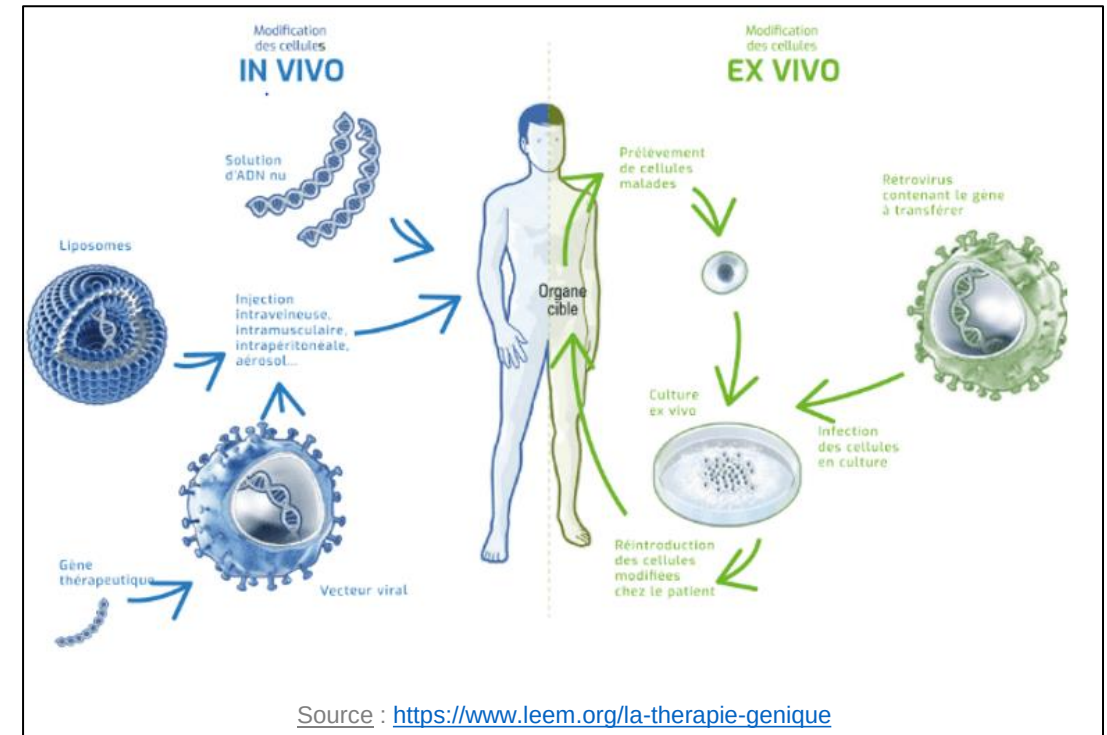
Qu'est-ce que la thérapie génique ?

La thérapie génique permet de traiter une maladie en injectant des gènes dans les cellules ou les organes cibles.

Il existe deux approches de thérapie génique :

- **Approche *in vivo***, consistant à injecter le gène thérapeutique directement dans l'organisme sous l'une des formes suivantes :
 - Solution d'**ADN nu**
 - Gène contenu dans un **vecteur viral**, c'est-à-dire un virus servant de transporteur (par ex. virus adénoassociés)
 - Gène contenu dans un **liposome**, c'est-à-dire une capsule de lipides
- **Approche *ex vivo***, consistant à :
 1. **Prélever** des cellules malades sur le patient ;
 2. Les **cultiver** en dehors de l'organisme ;
 3. Les **infecter** avec un virus (rétrovirus) contenant le gène à transférer ;
 4. Les **réinjecter** dans l'organisme du patient.

Schéma des voies de la thérapie génique



Quels sont les avantages & limites de la thérapie génique ?

La thérapie génique représente un espoir pour de nombreuses maladies (par ex. maladies neuromusculaires, neurodégénératives, cardiovasculaires, ophtalmologie, etc.) puisqu'elle permet de **réduire les symptômes** voire d'**arrêter l'évolution** de la maladie dans certains cas.

Toutefois, des freins sont encore à lever comme les **possibles effets indésirables à long terme**, la **production complexe** et le **prix** des thérapies.



Présentation des **filières** Maladies Rares (1/2)

- Une filière de santé maladies rares (FSMR) est une organisation qui rassemble et coordonne les acteurs impliqués dans les maladies rares.³⁵



Présentation des **filières** Maladies Rares (2/2)

● Les FSMR ont 4 objectifs principaux³⁵ :



Amélioration de la prise en charge des patients et familles

- Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)
- Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)
- Banque nationale de maladies rares (BNDMR)
- Équité sur tout le territoire
- Diagnostic génétique
- Transition enfant adulte



Coordination de la recherche

- Cartographie des bases de données
- Laboratoires
- Projets et travaux de recherche
- Innovations diagnostiques et thérapeutiques
- Accompagnement pour les appels à projet maladies rares



Développement de l'enseignement, de la formation et de l'information

- Communication sur tous supports / tous publics
- Collaboration aux encyclopédies Orphanet
- Soutien à la mise en place de diplômes universitaires et inter-universitaires
- Développement professionnel continu
- Formation en ligne



Coordination au niveau européen et international

- Participation aux réseaux européens de référence
- Harmonisation des recommandations au niveau européen



Présentation des centres de référence

- Les CRMR rassemblent des spécialités* et ressources pour développer une expertise avérée sur une maladie rare ou un groupe de maladies rares et assurer un rôle de recours au-delà de son bassin de population.³⁵



MISSIONS

Expertise

Organise l'accès à l'information et exerce un rôle de conseil et d'appui auprès des acteurs hospitaliers et des villes impliquées dans le parcours de soins des patients.

Recherche

Définit et met en œuvre des programmes de recherche, en lien avec sa FSMR de rattachement et une ou plusieurs unités de recherche.

Coordination

Identifie, coordonne et anime sa filière de soins (en amont et en aval) à la fois dans son bassin de population et au-delà, selon le périmètre de sa mission de recours.

Enseignement et formation

Promeut, anime ou participe à des enseignements universitaires, post-universitaires et extra-universitaires dans le domaine des maladies rares dont il est le référent, en lien avec sa FSMR de rattachement.

Recours

Assure une prise en charge** pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des personnes concernées ou atteintes d'une maladie rare.



CRMR mono-site : un site unique et coordonnateur



CRMR multi-sites : un site coordonnateur et un ou plusieurs site(s) constitutif(s)



ORGANISATION

Labellisation : 5 ans

Pilotage : un coordonnateur est désigné pour 5 ans et constitue l'interlocuteur privilégié pour le CRMR

Fonctionnement : un responsable est identifié pour chaque site constitutif

* En sus des médecins, l'équipe d'un centre de référence intègre également des compétences paramédicales, psychologiques, médico-sociales, éducatives et sociales.

** Le centre de référence assure selon les cas cette prise en charge globale lui-même ou l'organise au sein de son réseau de soins.

Présentation des centres de **compétences**

- Un CCMR assure la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de leur domicile, sur la base d'un maillage territorial adapté et en lien avec le CRMR dont il dépend fonctionnellement.³⁵



MISSIONS

Participation au diagnostic des maladies rares

et mise en œuvre de la thérapie lorsqu'elle est possible

Organisation de la prise en charge des patients

en lien avec les CRMR auxquels ils sont rattachés et avec l'ensemble des acteurs de proximité



ORGANISATION

Fonctionnement :

- Un responsable est identifié pour chaque CCMR
- Un même CCMR peut être rattaché à un ou plusieurs CRMR
- Chaque CCMR s'organise autour d'une équipe hospitalière permettant une prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle, celle-ci assurant la continuité des soins

Note : Les CCMR suivent les recommandations et les protocoles existants des CRMR auxquels ils sont rattachés. Ils ont l'obligation de renseigner la banque nationale de données maladies rares (BNDMR) et peuvent participer à l'ensemble des autres missions des centres de référence.

Table des annexes



Références



Notions clés autour des maladies rares génétiques

- Notions de génétique
- Présentation des filières Maladies Rares
- Présentation des centres de référence
- Présentation des centres de compétences



Informations complémentaires au rapport

- Protéine Gao & gène GNAO1
- Variants connus & phénotypes associés
- Manifestations de la pathologie
- Signes évocateurs & outils diagnostiques
- Aides pour un patient GNAO1 en France
- Responsables des centres de référence en France
- Centres de compétences en France
- Projets de recherche soutenus par The Bow Foundation
- Essais cliniques en épilepsie
- Essais cliniques en troubles du mouvement



Protéine Gao & gène **GNAO1**

- Les mutations du gène GNAO1 entraînent des changements de structure de la protéine Gao qu'il encode, induisant une altération du fonctionnement de cette dernière.



Gao est la principale sous-unité α de la protéine G dans le système nerveux. Elle est **essentielle au développement et au fonctionnement du système nerveux**³.

En effet, elle contrôle la signalisation inhibitrice de plusieurs récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), signal modulant l'excitabilité neuronale et contrôlant le neurodéveloppement⁴.



GNAO1 est un **gène du chromosome 16** encodant la protéine Gao³.

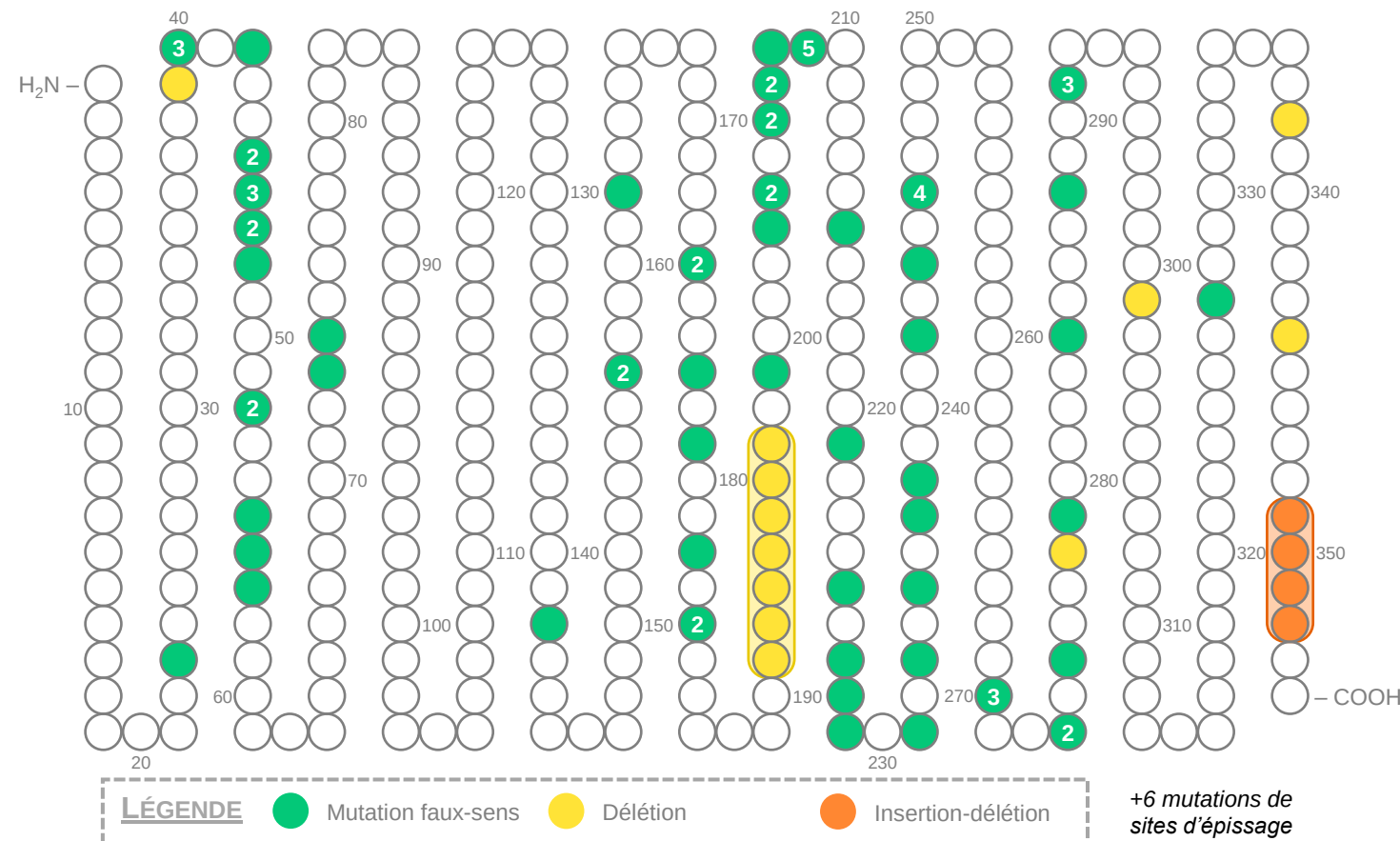


Une mutation de GNAO1 induit une **altération de la protéine Gao et donc de son fonctionnement**^{1,3}.

Les mutations ont un **fort impact sur la différenciation neuronale** et l'altération du fonctionnement de Gao qui s'ensuit perturbe l'équilibre entre les signaux stimulant et inhibiteur des GPCR^{1,5}.

Mutations & variants connus^{2,6,7}

Schéma de la protéine Gao, chaque cercle représentant un acide aminé, et de ses mutations et variants connus.





Variants connus & phénotypes associés

Epilepsie^{2,7,9}

(épilepsie chez >50% des patients, troubles du mouvement chez <50% des patients)

- **G40E/R/W**
- G45E
- K46E
- Q52P
- N142T
- L157P
- D174G
- L228P
- S229R
- N270D/H
- F275S
- L284S
- Y291C
- c.877+5A>G

17 variants

14 mutations

Mixte^{2,7,9}

(épilepsie chez >50% des patients, troubles du mouvement chez >50% des patients)

- L23P
- G45R
- S47R
- T48I
- Q52R
- I56T
- H57P
- V73D
- L157R
- R162Q
- D174N
- R177P
- R179G
- T182I
- L199P
- T191_F197del
- **G203R**
- G204R
- **R209C**
- **A227V**
- **Y231C**
- E246G
- N270K
- D273V/Y
- K278del
- I279N
- Y291N
- R349_G352delinsQGCA

29 variants

28 mutations

Troubles du mouvement^{2,7,9}

(épilepsie chez <50% des patients, troubles du mouvement chez >50% des patients)

- L39del
- c.115+1G>A
- G42R
- K46N/R
- S47G
- Y74D
- G184R
- G204D
- R206L/Q
- S207F/Y
- E208Q
- **R209G/H/L/P**
- **C215Y**
- A221D
- C225Y
- Q233P
- L235P
- E237K
- D238G
- c.723+1G>A
- c.723+1G>T
- c.723+2T>A
- **c.724-8G>A**
- D242T
- **E246K/V**
- F288S
- Y291R
- A301del
- T327K
- A338del
- I344del

38 variants

31 mutations



Quatre mutations reportées dans la littérature ne peuvent être classées dans ces trois phénotypes : I55N car le patient décrit présente uniquement un retard de développement et G184S, M244R et E246Q car les patients connus ne sont pas décrits.



Manifestations de la pathologie

- Les troubles liés à GNAO1 sont caractérisés par des manifestations cliniques non spécifiques incluant des troubles épileptiques et du mouvement, pouvant être associés à de multiples autres atteintes.

50%

Epilepsie^{1,2,8}

- **Encéphalopathie développementale et épileptique (EDE)**, se manifestant souvent au cours de la première année de vie par une épilepsie résistante au traitement
- **Crises d'épilepsie de types variés**, se manifestant souvent entre 3 et 10 ans par des crises focales ou tonico-cloniques généralisées pouvant être peu fréquentes et bien contrôlées par des antiépileptiques

80%

Troubles du mouvement^{1,2}

- **Dystonie et choréo-athétose**, le plus souvent un mélange de dyskinésie persistante ou paroxystique kinésigénique
- **Exacerbations du trouble hyperkinétique**, incluant le *status dystonicus*, pouvant être spontanées ou déclenchées
- Ataxie
- Stéréotypies

Autres atteintes^{1,2}

- **Hypotonie (55%)**
- **Retard de développement (80%)**, incluant des difficultés à tenir la tête, à tenir la posture assise, à tenir debout, à marcher, etc.
- **Déficience intellectuelle**, incluant des troubles de la parole et du langage
- Complications gastrointestinales, incluant une constipation et des difficultés à se nourrir
- Hypersalivation
- Complications orthopédiques (par ex. scoliose, contractures, luxation de la hanche)
- Troubles du sommeil (par ex. apnée du sommeil, insomnie, réveils imprévisibles)
- Somnolence diurne
- Manifestations psychiatriques (par ex. anxiété et irritabilité, automutilation)



Des patients présentant des **phénotypes non standards**, semblables à la maladie de Parkinson, ont récemment été identifiés, élargissant ainsi le spectre des troubles liés à GNAO1.

*Note : En gras les manifestations cliniques les plus courantes.
Les pourcentages illustrent la fréquence des manifestations parmi les patients décrits.*



Signes évocateurs & outils diagnostiques

- Le diagnostic initial est établi par des signes évocateurs, après diagnostic différentiel, et par l'identification *via* un test génétique moléculaire d'un variant pathogénique et est suivi d'évaluations complémentaires pour déterminer l'étendue de la pathologie.

Signes évocateurs^{3,8}

- ⚠ **Epilepsie** (EDE ou non-EDE)
- ⚠ **Trouble du mouvement**, surtout dystonie et choréo-athétose
 - Hypotonie
 - Déficience intellectuelle modérée à profonde
 - Difficultés à se nourrir

Tests génétiques moléculaires^{1,3,8}

- **Analyse chromosomique sur puce à ADN** (ACPA)
- **Panel de gènes** (par ex. PAGEM en France, panel des troubles du mouvement en Italie), bien que GNAO1 ne soit pas inclus dans tous les panels pertinents
- **Séquençage du génome / de l'exome** (si les autres tests sont négatifs car son coût est élevé)

Examens complémentaires systématiques^{3,8}

- **Evaluation neurologique** (retard de développement, déficience intellectuelle, épilepsie, trouble du mouvement)
- **Examen clinique général** (croissance staturo-pondérale et cérébrale, auscultation cardio-respiratoire et abdominale)
- **Echographie cardiaque et abdomino-rénale**
- **Evaluation de la communication / orthophonique** (dysarthrie)
- **Evaluation développementale & de la fonction cognitive**
- **Evaluation neuropsychiatrique** (troubles du comportement incl. troubles du sommeil, TDAH, anxiété, TSA)
- **Evaluation orthopédique** (scoliose, déformation des articulations) / médecine physique et de réadaptation / **évaluation kinésithérapique & ergothérapique**
- **Evaluation gastroentérologique** (risque d'aspiration) / **de la nutrition**
- **Examen ophtalmologique**



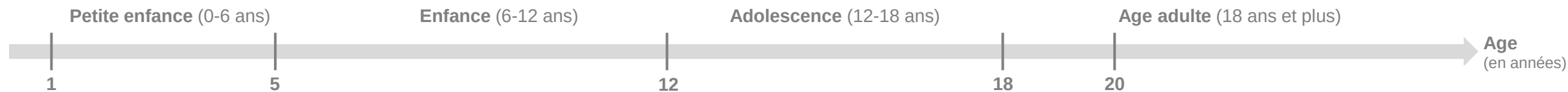
Certains experts considèrent que **GNAO1 devrait être systématiquement intégré dans les panels multigéniques** afin de faciliter le diagnostic des phénotypes modérés et non standards.





Aides pour un patient GNAO1 en France

- Un trouble lié à GNAO1 permet généralement d'accéder aux allocations liées au polyhandicap, dans l'enfance comme à l'âge adulte.



Allocation pour Education d'un Enfant Handicapé (AEEH)^{1,16}

Allocation accessible pour l'enfant de 0 à 20 ans

Des compléments de cette allocation peuvent être accordés selon différents critères (par ex. niveau de dépenses, réduction du temps de travail, embauche d'une tierce-personne, etc.).

Allocation pour Adulte Handicapé (AAH)^{1,16}

Allocation accessible pour l'adulte à partir de 20 ans

Elle est versée en partie lors d'un accueil à temps complet en MAS.

Prestation de Compensation du Handicap (PCH)^{1,16}

Allocation venant compléter l'AEEH et l'AAH, accessible à tout âge

Pour l'enfant, elle est accessible si l'enfant ouvre droit au complément d'AEEH et selon plusieurs critères (dépenses avec reste à charge important et/ou dépenses de garde à domicile). Pour l'adulte, elle est systématiquement accessible et comporte différents volets (aide humaine, aides techniques, logement & transport, aides spécifiques ou exceptionnelles, aides animalières).

En France, tous les patients atteints d'un trouble lié à GNAO1 **ont ou sont éligibles à une ALD** (affection longue durée), facilitant ainsi leur prise en charge.



Responsables des centres de référence en France

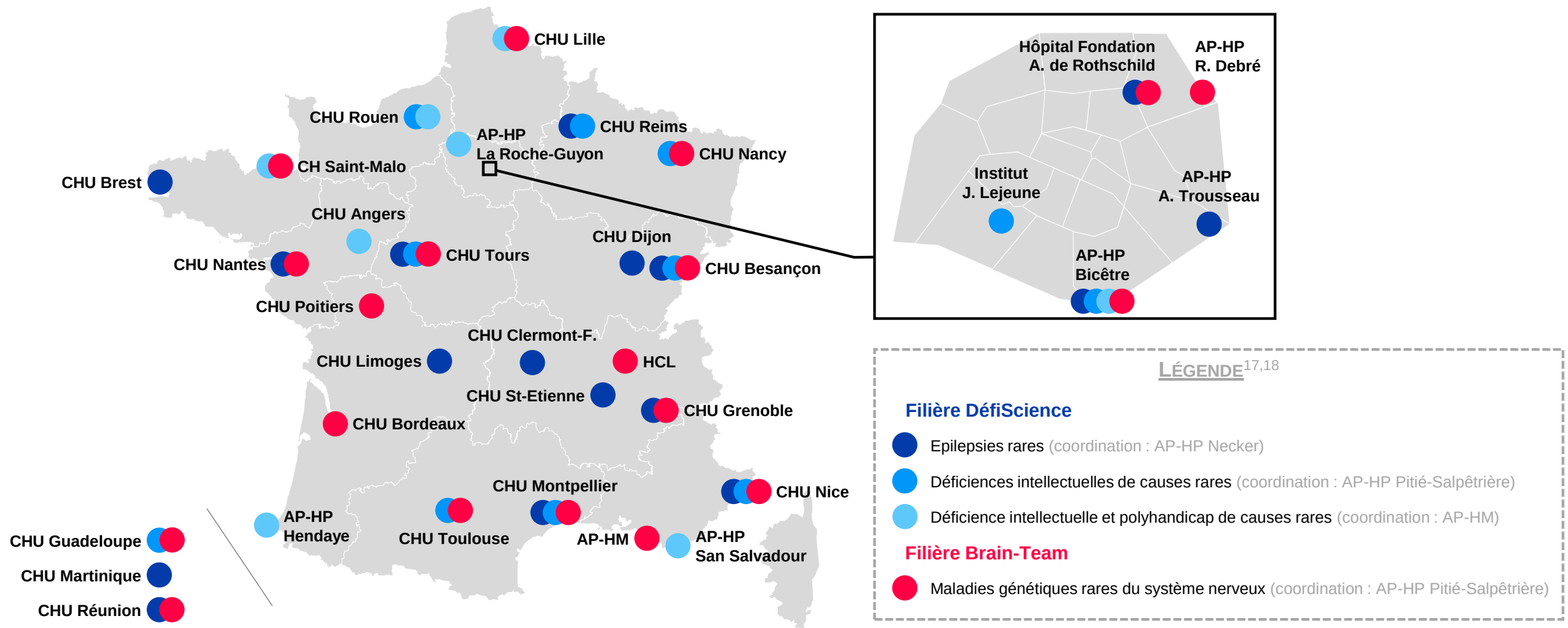
Filière	Centre de référence	Responsable
Epilepsies rares ¹⁷	AP-HP Necker	Pr. Rima NABBOUT
	AP-HM	Pr. Fabrice BARTOLOMEI
	AP-HP R. Debré	Pr. Stéphane AUVIN
	AP-HP Pitié-Salpêtrière	Pr. Vincent NAVARRO
	CHU Amiens	Pr. Patrick BERQUIN
	CHU Angers	Pr. Patrick VAN BOGAERT
	CHU Bordeaux	Dr. Claire BAR
	CHU Lille	Pr. Sylvie NGUYEN (péd.)
	CHU Nancy	Pr. Louis MAILLARD
	CHU Rennes	Dr. Sylvia NAPURI
	CHU Toulouse	Dr. Caroline LE CAMUS
	HCL	Pr. Sylvain RHEIMS
	HUS	Dr. Anne DE SAINT MARTIN
Déficience Intellectuelle et Polyhandicap de causes rares ¹⁷	AP-HM	Pr. Mathieu MILH
	AP-HP Necker	Pr. Nadia BAHY-BUISSON
	CHU Brest	Dr. Sylviane PEUDENIER
	HCL	Pr. Carole VUILLEROT

Filière	Centre de référence	Responsable
Déficiences Intellectuelles de causes rares ¹⁷	AP-HP Pitié-Salpêtrière	Dr. Delphine HERON
	AP-HP R. Debré	Dr. David GERMANAUD
	AP-HP A. Trousseau	Dr. Stéphanie VALENCE
	AP-HP J. Verdier	Dr. Loïc DE PONTUAL
	CHU Bordeaux	Pr. Cyril GOIZET
	CHU Dijon	Pr. Christel THAUVIN
	CHU Lille	Dr. Audrey RIQUET
	CHU Nantes	Dr. Bertrand ISIDOR
	CHU Rennes	Dr. Laurent PASQUIER
	HCL	Pr. Vincent DES PORTES
	HUS	Dr. Salima EL CHEHADEH
Neurogénétique ¹⁸	AP-HP Pitié-Salpêtrière	Pr. Alexandra DURR
	AP-HP A. Trousseau	Pr. Diana RODRIGUEZ
	CHU Angers	Pr. Christophe VERNY
	CHU Bordeaux	Pr. Cyril GOIZET
	HUS	Pr. Mathieu ANHEIM



Centres de **compétences** en France

- Les filières d'intérêt regroupent un total de 33 centres de compétences, répartis parmi l'ensemble des CHU et quelques grands hôpitaux, et la plupart ont une accréditation multiple.





Projets de recherche soutenus par The Bow Foundation

- The Bow Foundation a apporté son appui à 10 projets de recherche depuis 2017, pour un montant total de plus de 750 000 dollars.

Porteur de projet ¹¹	Description du projet	Date	Montant
Université de Washington – Dr. Amy VIEHOEVER	Etude d’histoire naturelle	2019 – 2021	128 000 \$
Université du Massachussetts – Dr. Miguel ESTEVES Université d’Etat du Michigan – Dr. Richard NEUBIG	Exploration de traitements par thérapie génique	Juin 2021	183 000 \$
Université de Virginie – Dr. Erika AXEEN	Analyse de données patients et identification de tendances à partir du registre international de patients GNAO1 en cours	Juin 2021	50 000 \$
Université de Genève – Dr. Jana VALNOHOVA	Etude de l’action de différentes mutations de GNAO1 sur l’activité individuelle des cellules	Juin 2021	50 000 \$
Université de Californie SF – Dr. Scott C. BARABAN	Développement d’un modèle animal (poisson-zèbre) d’une mutation par perte de fonction de GNAO1	Janvier 2020	100 000 \$
The Scripps Research Institute – Dr. Brian MUNTEAN	Etude des effets de GNAO1 sur l’activité cérébrale pour améliorer la compréhension de la diversité de la pathologie	Janvier 2020	50 000 \$
Université de Virginie – Dr. Michael McCONNELL	Etude de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) créées à partir d’échantillons de peau de patients GNAO1	2017 – 2018	150 000 \$
Université de Virginie – Dr. Erika AXEEN	Registre international de patients GNAO1	2018	-
Université d’Etat du Michigan – Dr. Richard NEUBIG	Etude sur modèles animaux (souris) des mutations de GNAO1	Juin 2018	48 000 \$
Stanford Children’s Health	Etude de comportements adaptatifs chez des enfants avec des épilepsies	-	-



Essais cliniques en **épilepsie**

Identifiant ^{27,28}	Sponsor	Phase	Molécule	Indication(s)	Age	Enrôlement	Localisation
jRCT2080223631	UCB	III	Brivaracétam	Epilepsie et syndromes épileptiques	16 ans et plus	Terminé	JP
NCT04666610	UCB	III	Brivaracétam	Absence épileptique juvénile	2 à 25 ans	Actif	AU, Europe, US
NCT04715646	UCB	III	Brivaracétam	Epilepsie	1 mois et plus	Terminé	Europe, JP, MX, US
NCT05109234	UCB	III	Brivaracétam	Absence épileptique juvénile	2 à 26 ans	Sur invitation	Europe, US
NCT05064878	UCB	III	Fenfluramine	Déficit en CDKL5	1 à 35 ans	Actif	Europe, IL, JP, US
NCT06118255	UCB	III	Fenfluramine	Syndrome de Dravet	12 à 23 mois	Actif	US
NCT04519645	UCB	II	Lacosamide	Crises néonatales électroencéphalographiques	Moins de 28 jours	Actif	AU, CA, US
NCT04627285	UCB	III	Lacosamide	Epilepsie	2 à 5 ans	Terminé	Europe, TW
NCT05076617	UCB	III	STACCATO® alprazolam	Crises prolongées stéréotypées	12 ans et plus	Sur invitation	AU, CN, Europe, JP, US
NCT05077904	UCB	III	STACCATO® alprazolam	Crises prolongées stéréotypées	12 ans et plus	Actif	AU, CN, Europe, JP, US
NCT04015141	Eisai	II	Pérampanel	Syndrome épileptique pédiatrique Crises partielles	1 mois à 18 ans	Actif	Europe, US
NCT05533814	Eisai	IV	Pérampanel	Epilepsie	4 ans et plus	Terminé	KR
NCT04903314	SK Life Science	I	Cénobamate	Crises partielles	2 à 18 ans	Actif	US
NCT03678753	SK Life Science	III	Cénobamate	Epilepsie généralisée primaire	12 ans et plus	Actif	AU, Europe, KR, US
NCT04557085	SK Life Science	III	Cénobamate	Epilepsie partielle Crises focales	18 ans et plus	Terminé	CN, JP, KR
NCT05067634	SK Life Science	III	Cénobamate	Epilepsie partielle	2 à 17 ans	Actif	AU, Europe, KR, US



Essais cliniques en troubles du mouvement

Identifiant ²⁷	Sponsor	Phase	Molécule	Indication(s)	Age	Enrôlement	Localisation
NCT05548556	Roche	II	Myostatine anti-latente	Dystonie facio-scapulo-humérale	18 ans et plus	Terminé	Europe, US
NCT05216250	AbbVie	II	Toxine botulique	Tremblement essentiel du membre supérieur	18 ans et plus	Terminé	US

Stimulation cérébrale profonde

Identifiant ²⁷	Sponsor	Indication(s)	Age	Enrôlement	Localisation
NCT04071847	Abbott Medical Devices	Dystonie, maladie de Parkinson, tremblement essentiel	-	Actif	AU, Europe, TW, US
NCT05416905	Beijing Tiantan Hospital	Dystonie crânio-faciale	18 ans et plus	Actif	CN
NCT05715138	Chinese PLA General Hospital	Dystonie cervicale	18 ans et plus	A venir	CN
NCT02119611	NINDS	Dystonie primaire, maladie de Parkinson, tremblement essentiel	18 ans et plus	Actif	US
NCT01581580	NINDS	Dystonie primaire, maladie de Parkinson, tremblement essentiel	18 ans et plus	Actif	US
NCT02911103	NINDS	Dystonie focale de la main	22 ans et plus	Terminé	US
NCT02649166	Université de Floride	Tremblement essentiel	21 ans et plus	Terminé	US

 Essai avec au moins 1 site en France

Marie FAUCHADOUR

Administratrice

57 bd de Montmorency, 75016 Paris

Mail : marie.fauchadour@alcimed.com

Céline LEROY

Responsable de mission

57 bd de Montmorency, 75016 Paris

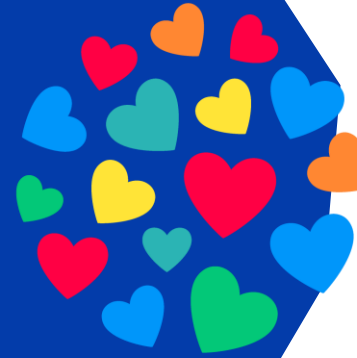
Mail : celine.leroy@alcimed.com

Thibault AUDOUY

Consultant senior

57 bd de Montmorency, 75016 Paris

Mail : thibault.audouy@alcimed.com



**Fondation
Alcimed**
pour les maladies rares

[Site web de la Fondation ALCIMED](http://www.alcimed.com)