**StiViPompe : Stimulation du Vim dans la dystonie liée aux mutations *ATP1A3***

# Contexte scientifique

Les maladies liées aux mutations du gène *ATP1A3* sont caractérisées par leur très importante diversité phénotypique, que ce soit en terme d’âge de début, d’expression sémiologique, de sévérité ou de mode évolutif 1.

Le syndrome « dystonie et syndrome parkinsonien de début rapide » (rapid-onset dystonia parkinsonism, RDP) est caractérisé par une dystonie d’installation brutale (en quelques heures à quelques jours), souvent associée à un syndrome parkinsonien (rigidité, bradykinésie). La dystonie s’installe généralement suite à un facteur déclenchant (stress émotionnel ou physique, prise d’alcool, infection, etc.), chez l’adolescent ou le jeune adulte 2. La dystonie est souvent sévère, fixée, avec une implication importante de la région oro-faciale occasionnant des difficultés de parole, des troubles de l’alimentation et de la déglutition.

Une dystonie peut survenir dans d’autres maladies liées à des mutations du gène *ATP1A3*, notamment chez des patients atteints d’hémiplégie alternante de l’enfant (alternating hemiplegia of childhood, AHC), souvent sous la forme d’accès dystoniques paroxystiques, longs (pouvant durer plusieurs heures) douloureux et très invalidants 3. Des chevauchements phénotypiques entre le RDP et l’AHC ont été rapportés ; les pathologies liées aux mutations du gène *ATP1A3* sont aujourd’hui considérées davantage comme un continuum que comme des entités totalement distinctes 4,5. Les IRM cérébrales réalisées chez ces patients ne retrouvent pas de lésions.

A ce jour, il n’existe pas de traitement curatif des maladies liées aux mutations du gène *ATP1A3*. Les traitements symptomatiques ont souvent un effet limité et/ou non démontré. Cependant, notre expérience clinique et la collection rétrospective de données suggère que la flunarizine pourrait réduire la fréquence et/ou la sévérité des accès paroxystiques (dont les accès dystoniques) chez certains patients 6. Nous avons réalisé le seul essai thérapeutique contrôlé dans cette maladie en testant l’effet de la triheptanoine mais le résultat en a été négatif 7. La stimulation cérébrale profonde (SCP) du pallidum interne (GPi) n’a pas amélioré la dystonie chez plusieurs patients RDP rapportés dans la littérature 8–13, alors qu’elle est efficace dans de nombreux cadres de dystonie génétique sans lésions visibles sur l’IRM cérébrale 14. Une seule étude récente a suggéré l’efficacité de la SCP du GPi dans la réduction des accès dystoniques chez un patient 15. La stimulation du noyau ventral-oral postérieur (VoP) du thalamus réalisé chez un patient n’a pas non plus démontré son efficacité sur la dystonie 13.

La dystonie liée aux mutations du gène *ATP1A3* occupe ainsi une place particulière au sein des dystonies génétiques : il s’agit de la seule pathologie dystonique d’apparition aigue ou subaigue, pouvant se manifester par des accès paroxystiques, qui semble par ailleurs être réfractaire à la la SCP du GPi, en l’absence de lésion visible sur l’IRM cérébrale. **Ces différents éléments font poser la question de la physiopathologie de la dystonie dans ces maladies et des alternatives thérapeutiques.**

Le gène *ATP1A3* code pour l’isoforme $α$3 de la sous-unité $α de la pompe $Sodium-Potassium Adenosine Triphosphatase (Na+/K+ ATPase). Au sein du système nerveux central, cette isoforme est spécifique des neurones et est particulièrement exprimée dans les cellules GABAergiques du cervelet (cellule de Purkinje du cortex cérébelleux ou des noyaux profonds du cervelet), du cortex, des ganglions de la base 16,17. La pompe Na+/K+ ATPase maintient un gradient électrochimique au niveau de la membrane plasmatique des neurones, essentiel pour le maintien du potentiel de repos et la génération des potentiels d’action. La pompe Na+/K+ ATPase exprimant l’isoforme $α$3 semble particulièrement mise en jeu dans des situations d’élévation du sodium et permet d’en restaurer les concentrations après une activité neuronale soutenue 18,19. Ainsi, dans le RDP, le début brutal des symptômes après un stress pourrait être lié à l’incapacité de cette pompede restaurer les concentrations de sodium après une période de décharge accrue au-delà d’un certain seuil. On comprend également que l’effet d’un dysfonctionnement de l’isoforme $α$3 liée à une mutation du gène *ATP1A3* va être particulièrement marqué dans des neurones exprimant de façon préférentielle ou exclusive l’isoforme $α$3, et ayant un taux de décharge rapide, comme c’est le cas des cellules de Purkinje du cervelet.

Chez la souris, l’association d’un stress physique à une inhibition partielle des pompes Na+/K+ ATPase du cervelet et des ganglions de la base induit un phénotype clinique reproduisant le RDP 20. L’enregistrement électrophysiologique des neurones des cellules des souris RDP retrouve une activité neuronale irrégulière avec bursts à haute fréquence dans les cellules de Purkinje 21, dans les neurones des noyaux profonds du cervelet 21 et dans le striatum 22. L’activité neuronale anormale des cellules de Purkinje serait la source de l’activité neuronale anormale des neurones des noyaux profonds du cervelet et du striatum 23. La réalisation d’une lésion des noyaux profonds cérébelleux ou de leurs afférences thalamiques chez les souris RBD fait disparaître la dystonie 20. **Ces travaux démontrent le rôle des neurones cérébelleux et de leur structure de sortie (noyaux profonds du cervelet et ganglion de la base) dans la physiopathologie de la dystonie liée aux mutations ATP1A3.**

# Hypothèse de travail

Nous faisons l’hypothèse que chez l’homme, la dystonie liée aux mutations du gène *ATP1A3* est la conséquence d’activités neuronales anormales au niveau des cellules de Purkinke, transmise aux noyaux de sortie du cervelet (noyaux dentelés notamment), puis au noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus via le faisceau dentato-rubro-thalamique. La neuromodulation par stimulation cérébrale profonde (SCP) des activités neuronales au niveau de cette voie pourrait améliorer la dystonie 24.

# Objectifs de l’étude

Les principaux objectifs de notre projet de recherche sont :

* Évaluer l’efficacité de la SCP bilatérale des noyaux Vim du thalamus sur la dystonie de patients ayant une mutation du gène *ATP1A3* 9 mois après la chirurgie *(étude thérapeutique)*.
* Étudier la physiopathologie de la dystonie liée aux mutations du gène *ATP1A3* (étude physiopathologique).

# Méthodologie de la recherche

## Cadre de la recherche

Il s’agit d’une recherche interventionnelle impliquant la personne humaine (loi Jardé RIPH Catégorie 1).

L’étude aura lieu à l’Hôpital de la Pitié Salpêtrière, dans le Département de Neurologie, de Neurochirurgie et au Centre d’investigations Cliniques à l’Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière.

## Sélection des patients

L’étude inclura deux patients souffrant de dystonie secondaire à une mutation du gène *ATP1A3 :* **un patient avec un phénotype RDP et un patient avec une dystonie paroxystique dans le cadre d’une AHC.**

Les patients signeront un consentement libre et éclairé avant leur participation à l’étude.

## Étude thérapeutique

Organisation générale (Fig 1)

Les visites V1 et V2 pré-chirurgicales permettent de recueillir le consentement éclairé et libre des patients (V1), de vérifier l’éligibilité des patients à la neurochirurgie (V1), d’évaluer la sévérité de la dystonie (V1) et d’étudier la physiopathologie de cette dystonie (V2).

La visite V3 correspond au temps neurochirurgical. Les patients bénéficient sous anesthésie générale d’une implantation bilatérale d’électrodes de stimulation (électrodes Medtronic 3389) dans le noyau Vim du thalamus au moyen d’une chirurgie stéréotaxique.

La cible Vim est définie grâce à la réalisation d’un protocole d’IRM cérébrale effectué usuellement (Tenseur de Diffusion et tractographie) permettant de reconstituer le faisceau dentato-rubro-thalamique 25.

Un enregistrement per-opératoire par micro-électrodes permettant la confirmation de la localisation du Vim est réalisé au bloc opératoire selon la procédure habituelle dans notre centre.

Un stimulateur Medtronic Percept PC TM  est implanté dans un second temps.

Les patients sont hospitalisés pour surveillance post-opératoire dans le Département de Neurochirurgie pendant une durée approximative de 2 semaines.

La SCP est débutée 3 mois après la chirurgie et adaptée à la réponse clinique des patients.

Des consultations neurologiques et neurochirurgicales régulières effectuées dans le cadre du soin courant sont prévues pour poursuite de la surveillance clinique et ajustement de la SCP suivant la sortie de neurochirurgie.

La visite V4 post-opératoire réalisée à 9 mois de la chirurgie permet d’étudier l’efficacité de la SCP sur la dystonie, les effets indésirables potentiels et les modifications physiopathologiques.

Critères de jugement

Les critères de jugement principal sont :

- Evolution du score de la Burke-Fahn-Marsden évalué en aveugle sur vidéos entre la V1 et la V4 pour le patient RDP

- Evolution du nombre d’épisodes dystoniques paroxystiques relevés sur une période de 2 mois par un agenda patient récupéré à la V1 et la V4 pour le patient AHC 7.

Les critères de jugement secondaires sont :

* Clinical Global impression improvement (CGI-I) 26 médecin et patient entre la V1 et la V4
* Evolution de la Canadian Occupational Performance Measure 27 entre la V1 et la V4
* Evolution du score de l’échelle GABS entre la V1 et la V4 permettant d’évaluer les modifications fonctionnelles sur la marche et l’équilibre 27
* Evolution du score de l’échelle SwalQol entre la V1 et la V4 permettant d’étudier la tolérance de la SCP sur les troubles de la déglutition 28
* Evolution de l’échelle de bien-être mental de Warwick-Edinburgh (WEMWBS) 28 entre la V1 et la V4
* Evolution de la Montreal Cognitive assessment (MoCA) 30 entre la V1 et la V4
* Evolution de la Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) 31 entre la V1 et la V4.

## Etude physiopathologique

Sous-étude évaluant l’implication du cervelet dans la genèse de la dystonie :

Différentes explorations auront pour objectif d’identifier l’implication du cervelet :

* une **IRM cérébrale** avec séquence de Tenseur de Diffusion et tractographie (DTI) permettant d’étudier la connectivité structurelle du cervelet et du thalamus, et de reconstruire le faisceau dentato-rubro-thalamique pour le ciblage du VIM.
* un **PET scanner cérébral** avec étude du métabolisme du cervelet et des ganglions de la base.
* une étude de **stimulation magnétique transcrânienne (TMS)** comprenant un protocole de stimulation appariée associative (Paired-associated stimulation, PAS) après stimulation du cervelet et un test de clignement conditionné (Eye-blink conditionning, EBC). Ce protocole de TMS permet d’étudier le fonctionnement du cervelet et son influence sur la plasticité corticale.

A la V2 en pré-opératoire, les patients réalisent l’IRM cérébrale, le PET scanner et la TMS.

A la V4 en pos-opératoire à 9 mois de la chirurgie, les patients réalisent seulement le PET scanner et la TMS ; ces données seront comparées aux données pré-opératoires.

Sous étude électrophysiologique évaluant l’activité neuronale du Vim :

- Etude de l’enregistrement unitaire de l’activité des neurones du Vim lors de la descente progressive de trois micro-électrodes usuellement employées pour cette intervention neurochirurgicale

- Etude en post-opératoire de l’enregistrement électrophysiologiques des potentiels de champs locaux (PCL) du VIM à l’aide du neurostimulateur PerceptTM PC par la mesure de la différence de potentiel entre deux contacts de l’électrode définitive afin de ne recueillir que les signaux générés au sein du Vim.

L’enregistrement sera débuté à 2 mois de la chirurgie (après disparition de l’effet lésionnel).

Un enregistrement des spectres de fréquence des activités neuronales sera réalisé durant un mois avant la mise en route de la SCP. L’enregistrement sera poursuivi après mise en route de la SCP ce qui permettra de suivre l’évolution des activités neuronales en fonction de l’évolution clinique (évolution de la dystonie, accès paroxystiques, etc.)

## Évaluation de la recherche

Un comité d’évaluation externe constitué de 3 experts (neurologue, neurochirurgien, neurophysiologiste) sera sollicité après la V4 (à 9 mois de la chirurgie). Les résultats d’efficacité et de tolérance de la SCP, ainsi que les résultats de l’étude physiopathologique seront communiqués au comité d’évaluation. En fonction des résultats, le comité décidera soit de la poursuite de l’étude et de l’inclusion de patients supplémentaires (5 patients), soit de l’arrêt de l’étude.

## Planning de l’étude



## Références

1. Carecchio, M., Zorzi, G., Ragona, F., Zibordi, F. & Nardocci, N. ATP1A3-related disorders: An update. *European Journal of Paediatric Neurology* **22**, 257–263 (2018).

2. Geyer, H. L. & Bressman, S. B. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 100 559–562 (Elsevier, 2011).

3. Sasaki, M., Ishii, A., Saito, Y. & Hirose, S. Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism: Letters: New Observation. *Mov Disord.* **29**, 153–154 (2014).

4. Termsarasab, P., Yang, A. C. & Frucht, S. J. Intermediate phenotypes of ATP1A3 mutations: phenotype–genotype correlations. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* **5**, (2015).

5. Sweney, M. T., Newcomb, T. M. & Swoboda, K. J. The Expanding Spectrum of Neurological Phenotypes in Children With ATP1A3 Mutations, Alternating Hemiplegia of Childhood, Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism, CAPOS and Beyond. *Pediatric Neurology* **52**, 56–64 (2015).

6. Pisciotta, L. *et al.* Alternating Hemiplegia of Childhood: Pharmacological treatment of 30 Italian patients. *Brain and Development* **39**, 521–528 (2017).

7. Hainque, E. *et al.* A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of triheptanoin in alternating hemiplegia of childhood. *Orphanet J Rare Dis* **12**, 160 (2017).

8. Deutschländer, A., Asmus, F., Gasser, T., Steude, U. & Bötzel, K. Sporadic rapid-onset dystonia-parkinsonism syndrome: Failure of bilateral pallidal stimulation: Clinical/Scientific Notes. *Movement Disorders* **20**, 254–257 (2005).

9. Kamm, C. *et al.* Novel ATP1A3 mutation in a sporadic RDP patient with minimal benefit from Deep brain stimulation. *Neurology* **70**, 1501–1503 (2008).

10. Brücke, C. *et al.* Failure of Pallidal Deep Brain Stimulation in a Case of Rapid-Onset Dystonia Parkinsonism (DYT12). *Movement Disorders Clinical Practice* **2**, 76–78 (2015).

11. Albanese, A., Di Giovanni, M., Amami, P. & Lalli, S. Failure of pallidal deep brain stimulation in DYT12-ATP1A3 dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders* **45**, 99–100 (2017).

12. Weber, J. *et al.* Atypical Presentation of Rapid-onset Dystonia-parkinsonism (DYT12) Unresponsive to Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: STN-DBS in DYT12 patient. *Movement Disorders Clinical Practice* **5**, 427–429 (2018).

13. Fearon, C. *et al.* Failure of Sequential Pallidal and Motor Thalamus DBS for Rapid-Onset Dystonia-Parkinsonism (DYT12). *Movement Disorders Clinical Practice* **5**, 444–445 (2018).

14. Reese, R. & Volkmann, J. Deep Brain Stimulation for the Dystonias: Evidence, Knowledge Gaps, and Practical Considerations. *Movement Disorders Clinical Practice* **4**, 486–494 (2017).

15. Zúñiga-Ramírez, C. *et al.* Generalized Dystonia and Paroxysmal Dystonic Attacks due to a Novel ATP1A3 Variant. 5.

16. McGrail, K. M., Phillips, J. M. & Sweadner, K. J. Immunofluorescent localization of three Na,K-ATPase isozymes in the rat central nervous system: both neurons and glia can express more than one Na,K-ATPase. *J. Neurosci.* **11**, 381–391 (1991).

17. Dobretsov, M. *et al.* A Transgenic Mouse Model to Selectively Identify α3 Na,K-ATPase Expressing Cells in the Nervous System. *Neuroscience* **398**, 274–294 (2019).

18. Dobretsov, M. & Stimers, J. R. Neuronal function and alpha3 isoform of the Na/K-ATPase. *Front. Biosci.* **10**, 2373–2396 (2005).

19. Azarias, G. *et al.* A Specific and Essential Role for Na,K-ATPase α3 in Neurons Co-expressing α1 and α3. *J. Biol. Chem.* **288**, 2734–2743 (2013).

20. Calderon, D. P., Fremont, R., Kraenzlin, F. & Khodakhah, K. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nature Neuroscience* **14**, 357–365 (2011).

21. Fremont, R., Calderon, D. P., Maleki, S. & Khodakhah, K. Abnormal High-Frequency Burst Firing of Cerebellar Neurons in Rapid-Onset Dystonia-Parkinsonism. *Journal of Neuroscience* **34**, 11723–11732 (2014).

22. Chen, C. H., Fremont, R., Arteaga-Bracho, E. E. & Khodakhah, K. Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *nature NEUROSCIENCE* 12 (2014).

23. Fremont, R., Tewari, A. & Khodakhah, K. Aberrant Purkinje cell activity is the cause of dystonia in a shRNA-based mouse model of Rapid Onset Dystonia–Parkinsonism. *Neurobiology of Disease* **82**, 200–212 (2015).

24. Tewari, A., Fremont, R. & Khodakhah, K. It’s not just the basal ganglia: Cerebellum as a target for dystonia therapeutics: Cerebellum as Target for Dystonia Therapeutics. *Mov Disord.* **32**, 1537–1545 (2017).

25. Coenen, V. A. *et al.* Postoperative neuroimaging analysis of DRT deep brain stimulation revision surgery for complicated essential tremor. *Acta Neurochir (Wien)* **159**, 779–787 (2017).

26. Busner, J. & Targum, S. D. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)* **4**, 28–37 (2007).

27. Gimeno, H. *et al.* Evaluation of functional goal outcomes using the Canadian Occupational Performance Measure (COPM) following Deep Brain Stimulation (DBS) in childhood dystonia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **18**, 308–316 (2014).

28. Trousselard, M. *et al.* Validation of the Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale (WEMWBS) in French psychiatric and general populations. *Psychiatry Res* **245**, 282–290 (2016).

29. Thomas, M. *et al.* Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J. Neurol. Sci.* **217**, 89–99 (2004).

30. Nasreddine, Z. S. *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* **53**, 695–699 (2005).

31. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* **67**, 361–370 (1983).

Résumé grand public

Les mutations du gène *ATP1A3* se manifestent par des tableaux cliniques très variés, notamment l’hémiplégie alternante de l’enfant (alternating hemiplegia of childhood, AHC) et la dystonie d’apparition rapide (rapid-onset dystonia parkinsonism, RDP).

La dystonie se définit cliniquement par des contractions musculaires involontaires qui entraînent des postures et des mouvements anormaux. Les patients avec mutation du gène *ATP1A3* peuvent présenter une dystonie permanente, généralisée, touchant les membres, le tronc, la parole et la capacité à avaler, et/ou des épisodes de dystonie survenant par crises, souvent très longues et très douloureuses. La dystonie est donc une source majeure de handicap et d’altération de la qualité chez un grand nombre de patients ayant une mutation du gène *ATP1A3* en particulier chez les patients AHC. Les traitements habituels de la dystonie ne sont pas efficaces chez ces patients.

Les mécanismes de la dystonie chez les patients ayant une mutation du gène *ATP1A3* ne sont pas complètement élucidés. ATP1A3 est une pompe qui régule l’activité électrique des neurones du cervelet, une région cérébrale qui participe au le contrôle du mouvement et qui est impliquée dans la dystonie causée par d’autres maladies. Le blocage de cette pompe dans le cervelet de la souris induit une dystonie, et cette dystonie disparait quand on déconnecte la région motrice du cervelet du reste du cerveau.

L’objectif principal de reproduire ce qui a pu être fait de façon expérimentale, en déconnectant certaines régions motrices du cervelet du reste du cerveau. L’objectif est d’améliorer la dystonie, en utilisant une procédure parfaitement réversible. Pour cela nous proposons d’utiliser la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence grâce à des électrodes intracérébrales placée noyau ventral intermédiaire du thalamus (noyau qui reçoit des fibres motrices du cervelet). Cette technique n’a jamais été utilisée dans ce contexte mais il s’agit d’une technique de routine qui a fait la preuve de sa faisabilité et de sa sécurité d’utilisation dans d’autres maladies, comme le tremblement essentiel. Nous inclurons un patient AHC avec une dystonie paroxystique invalidante et un patient RDP avec une dystonie fixée. L’objectif secondaire de notre projet est de mieux comprendre les mécanismes de la dystonie chez les patients AHC et RDP par des approches de neuroimagerie et de neurophysiologie. En fonction des résultats obtenus, nous discuterons de l’opportunité d’étendre cette étude à un plus grand nombre de patients.