

RAPPORT DU 5^{ème} SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES MALADIES LIEES AUX MUTATIONS DU GENE ATP1A3 DU 25 & 26 AOUT 2016 A LONDRES (GB)

Le 5^{ème} symposium ATP1A3 dans les maladies s'est tenu à Londres les 25 et 26 Août 2016. La conférence a été un succès avec de nombreux résultats excitants et le sentiment de croissance du travail d'équipe et de la collégialité entre les groupes du monde entier.

Le discours d'ouverture du premier jour a été fait par **Dr. BRASHEAR** qui a passé en revue les signes cliniques des maladies typiques et atypiques associées à ATP1A3. Il a présenté des données d'IRM cérébrales de patients RDP, observant le cervelet, les ganglions de la base et le volume du thalamus en même temps que la performance au cours de l'exécution de tâches consistant à trier des cartes. Puis **Dr. SWEADNER** a présenté les modèles de souris représentant divers troubles génétiques des pompes sodium-potassium, insistant sur les mécanismes potentiels de la maladie. Elle a aussi parlé du spectre des mutations connues dans ATP1A2 et ATP1A3 en mettant l'accent sur ce que l'on peut apprendre en comparant les localisations de ces mutations entre ces deux gènes.

Dr. DOUMMAR, Dr. ROSEWICH, Dr. BHATIA et Dr. SCHARF ont fait un rapport sur les caractéristiques uniques des maladies associées à ATP1A3. ATP1A3 peut causer une encéphalopathie épileptique précoce sans attaques hémiplegiques. On connaît à ce jour 22 cas du syndrome CAPOS et ils ont tous la même mutation ATP1A3 (E818K). Un nouveau mécanisme potentiel pour expliquer l'atrophie optique dans cette maladie a été discuté. Un cas de dyskinésie et dystonie douloureuses a été présenté. Enfin il y eut une discussion sur le fait qu'ATP1A3 pourrait être chez l'adulte la cible d'une maladie auto-immune qui serait associée au cancer. **Dr. CASKI** a discuté de l'implication cardiaque dans AHC, insistant sur sa publication de 2015 qui rapportait des anomalies à l'électrocardiogramme.

Une session d'examens vidéo a été menée par **Dr. MIKATI** pour rechercher un consensus quant à la description des mouvements et des manifestations des crises dans les maladies ATP1A3. Il y eut une discussion spécifique à propos des périodes d'altération de la conscience dans l'AHC qui ne sont pas accompagnées de résultats anormaux à l'EEG. Une observation à propos de la similitude des présentations cliniques à l'encéphalite anti-NMDA amena une discussion exaltante sur les tests d'anticorps anti-NMDA et anti-alpha3 pour les enfants ne présentant pas de mutation ATP1A3. Il y eut consensus pour créer une vidéothèque afin que des experts dans ce domaine puissent les examiner.

Deux présentations se sont concentrées sur les différents aspects de la génétique associée à l'AHC. **Dr. VAN DEN MAAGDENBERG** a présenté une mise à jour informative sur la recherche d'un possible second gène AHC. Chez les patients ne présentant pas de mutation ATP1A3, un séquençage ultérieur a permis d'identifier quelques patients avec des mutations ATP1A3 (séquençage initial faux-négatif). Dans d'autres familles, de nouvelles variantes génétiques ont été découvertes mais une validation complémentaire est nécessaire. **Dr. KEARNEY** a rendu compte des travaux connexes dans le syndrome de Dravet en utilisant des modèles de souris visant à découvrir des modificateurs génétiques. Une stratégie similaire utilisant des modèles de souris ATP1A3 est faisable afin de découvrir des voies génétiques et des thérapies modifiant la maladie.

Les modèles de souris continuent de fournir de nouvelles informations sur les désordres associés à ATP1A3. **Dr. LYKKE-HARTMANN** a présenté une mise à jour sur le modèle de souris ATP1A3 D801Y. Elle a focalisé sa présentation sur la marche et l'équilibre anormaux évidents chez les souris et les défauts correspondants dans la fonction des neurones du cervelet. **Dr. PIGGINS** a présenté des données sur la souris de Myshkin (mutation ATP1A3-I810N) en se concentrant sur les rythmes circadiens. Ces animaux sont hyperactifs avec un mauvais contrôle circadien et une adaptation accélérée aux changements dans les changements jour/nuit (pas de « décalage horaire »). Une discussion s'ensuit, à savoir si les patients AHC ont aussi des problèmes jour/nuit. **Dr. CLAPCOTE** a discuté d'autres travaux publiés sur la souris de Myshkin.

Deux présentations ont attiré l'attention sur d'autres protéines qui pourraient interagir avec ATP1A3. **Dr. HOSHI** a présenté des informations selon lesquelles ATP1A3 interagit avec la protéine bêta-amyloïde et discuté la possible implication de la protéine dans la maladie d'Alzheimer. **Dr. MELKI** a présenté d'autres informations rapportant des interactions entre ATP1A3 et une protéine (alpha-synucléine) impliquée dans la maladie de Parkinson.

Il y eut des présentations focalisant sur la structure et la fonction d'ATP1A3. **Dr. VILSON** a passé en revue les aspects structurels et fonctionnels des pompes sodium-potassium en insistant sur la perturbation de la liaison des ions sodium. **Dr. KOENDERINK** a discuté des résultats de ses travaux de recherche soutenus en partie par AHCF. Il a illustré différents mécanismes moléculaires qui découlent de mutations ATP1A3. Il ne semble pas y avoir de corrélation claire entre la fonction de la pompe et le phénotype ou la sévérité. **Dr. GEORGE** a souligné les travaux financés par AHCF qui sont en cours à Vanderbilt et Northwestern, utilisant des cellules souches pluripotentes induites spécifiques de patients transformées en neurones. Les données fonctionnelles de ces neurones ont été présentées.

La présentation principale du 2^{ème} jour a été faite par **Dr. MUNTONI**. Il a partagé des décennies d'expérience de découvertes mécanistiques et de recherche thérapeutique dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne. Le voyage difficile et souvent prolongé depuis la découverte du gène jusqu'à une thérapie efficace a été souligné, comme des leçons apprises pouvant s'appliquer aux manifestations des maladies liées à ATP1A3.

Des présentations supplémentaires ont débattu de différentes stratégies de traitement. **Dr. FEDOSOVA** a discuté du lien des stéroïdes cardiotoniques avec les pompes sodium-potassium et spéculé qu'il serait possible de développer des médicaments sélectifs pour ATP1A3. **Dr. CROSS** a débattu de l'utilisation d'un régime cétogène dans l'AHC. **Dr. DE GRANDIS** a rendu compte des études sur la flunarizine et les médicaments antiépileptiques pour l'AHC. Plusieurs études ont été réalisées mais toutes avaient un petit nombre de sujets et des conceptions expérimentales sous-optimales. Enfin, **Dr. ROZE** a fait le point sur son essai clinique en cours concernant 10 patients AHC. Son essai clinique explore l'utilisation de l'acide gras triheptanoïne analogique sur la base de l'hypothèse qu'une modification de la consommation d'énergie dans le cerveau serait à l'origine de l'AHC. Les résultats de cet essai clinique doivent être révélés fin 2016.

Le 6^{ème} Symposium sur ATP1A3 dans les maladies se tiendra les 21-22 septembre 2017 à Tachikawa, Tokyo, Japon. Le comité directeur pour 2017 sera composé des **Dr. ESS, Dr. MIKATI, Dr. ROSEWICH** et **Dr. SCHYNS**, et de **Mr WUCHICH**.