Synthèse des travaux de recherche de Michel PUCEAT

Présentation : Michel Pucéat

Présentation du travail de recherche

Introduction et contexte de la recherche
Michel Pucéat explique comment la participation aux réunions de l'association l'a conduit à réorienter son laboratoire de cardiologie vers la neurologie, constatant que les problèmes comportementaux constituaient le défi majeur du syndrome. Il a établi des collaborations avec des neuroscientifiques du campus de la Timone à Marseille pour étudier le cerveau dans le syndrome de Cornelia de Lange.

Bases biologiques et sénescence
Michel Pucéat présente les fondamentaux du développement cellulaire, depuis la cellule unique jusqu'à l'organisme complet nécessitant des milliards de divisions cellulaires. Il introduit le concept de *sénescence cellulaire, marquée par la protéine P21*, qui arrête la prolifération cellulaire et joue un rôle tant dans le vieillissement que dans le développement embryonnaire normal.

Sénescence embryonnaire physiologique
La sénescence embryonnaire est un *phénomène normal et nécessaire* pour éliminer des territoires dont l'organisme n'a plus besoin, comme la séparation des doigts ou la régulation de la taille des os. Ce processus, découvert récemment, est crucial pour le développement harmonieux des organes mais peut être dérégulé dans certaines pathologies.

Modèle murin du syndrome
L'équipe a créé une *souris déficiente en NIPBL* qui reproduit les caractéristiques du syndrome : retard de croissance visible dès le milieu de la gestation et persistant à l'âge adulte. Michel Pucéat insiste sur la nécessité absolue des modèles animaux pour la recherche thérapeutique, malgré les pressions pour réduire l'expérimentation animale.

Sénescence pathologique dans les membres et l'œsophage
Les observations montrent une sénescence embryonnaire excessive (marquage P21) dans les *bourgeons des membres des souris Cornelia de Lange*, expliquant probablement les os plus courts. De même, le système musculaire de l'œsophage présente une sénescence anormale, pouvant expliquer les troubles de déglutition observés dans le syndrome.

Découverte de la sénescence cérébrale
L'équipe a identifié une sénescence importante dans le cerveau des souris nouveau-nées déficientes en NIPBL, particulièrement au niveau du cortex. Les cellules affectées ne sont pas les neurones mais les *oligodendrocytes, cellules responsables de la fabrication de la myéline* qui isole les fibres nerveuses et guide leur développement.

Validation sur cellules humaines
Les cellules musculaires lisses dérivées de patients Cornelia de Lange montrent également une *forte expression de P21*, confirmant que le phénomène de sénescence excessive observé chez la souris se retrouve chez l'humain. Cette validation renforce la *pertinence du modèle animal* pour la recherche thérapeutique.

Mécanisme moléculaire identifié
Le lien entre déficience en NIPBL et sénescence passe par un facteur de croissance normalement réprimé par le complexe cohésine. Lorsque la cohésine est déficiente, ce facteur surexprimé, active son récepteur et déclenche la production de P21, provoquant *l'arrêt de la prolifération cellulaire de manière inappropriée*.

Stratégie thérapeutique par repositionnement
L'approche consiste à *utiliser un médicament existant qui bloque le récepteur du facteur de croissance*, empêchant ainsi le signal de sénescence. Une trentaine de molécules sont en essais cliniques en cancérologie, offrant des données de sécurité déjà disponibles, ce qui accélère considérablement le processus de développement thérapeutique.

Résultats sur la croissance
Le traitement des souris pendant trois semaines après la naissance (de la semaine 1 à 4) restaure complètement leur courbe de croissance. Les souris traitées atteignent un poids normal et maintiennent cette croissance à l'âge adulte, démontrant *l'efficacité du traitement sur le retard de croissance*.

Résultats sur le développement cérébral
Les analyses IRM réalisées à deux mois montrent que *trois semaines de traitement néonatal restaurent significativement* le volume cérébral total, la taille du cortex et du corps calleux. Ces résultats récents (obtenus la semaine précédente) sont particulièrement encourageants et ont mobilisé une équipe de cinq personnes pour accélérer les analyses d'imagerie.

Implications plus larges
Des publications récentes montrent que la sénescence des oligodendrocytes est également présente dans le syndrome de Down (trisomie 21) et le syndrome d'Achard, suggérant que ce mécanisme pourrait être commun à de nombreux syndromes neurodéveloppementaux. *La recherche sur Cornelia de Lange pourrait donc bénéficier à d'autres pathologies*.

Discussion sur les perspectives thérapeutiques
Valérie Cormier Daire souligne l'importance de ces résultats pour un traitement post-natal, évitant les complications éthiques du traitement prénatal. Les échanges portent sur la fenêtre thérapeutique optimale (les trois premières années correspondant au développement cérébral maximal), les critères de jugement cliniques (croissance, périmètre crânien, myélinisation), et les étapes nécessaires avant un essai clinique pédiatrique.

Perspectives

Augmentation du nombre de souris pour les analyses IRM
Responsable : Équipe d'Angèle Viola, IRM Marseille, (5 personnes mobilisées)

Détails : Accélérer l'analyse des images IRM avec un nombre accru de souris pour renforcer la significativité statistique des résultats sur le volume cérébral, le cortex et le corps calleux.

Tests de traitement sur souris plus âgées
Responsable : Équipe de Michel Pucéat

Détails : Évaluer l'efficacité du traitement sur des souris plus âgées pour déterminer si une fenêtre thérapeutique existe au-delà de la période néonatale, ce qui pourrait bénéficier aux patients diagnostiqués plus tardivement.

Amélioration de la rapidité du diagnostic
Responsable : Valérie Cormier Daire et équipe clinique

Détails : Développer l'utilisation de l'exome pendant la grossesse et envisager un dépistage néonatal si un traitement efficace est validé, pour permettre une intervention thérapeutique précoce.

Poursuite des études comportementales
Responsable : Équipe de recherche collaborative

Détails : Compléter les analyses morphométriques par des études comportementales et métaboliques sur les souris traitées, bien que ces analyses soient plus complexes à interpréter.

Recherche sur la différence entre sénescence embryonnaire et adulte
Responsable : Équipe de Michel Pucéat

Détails : Développer un projet de recherche pour comprendre les différences moléculaires entre la sénescence embryonnaire (réversible) et la sénescence adulte (vieillissement), avec des implications potentielles pour la recherche sur le vieillissement.

Réflexions

Diagnostic tardif limitant l'intervention thérapeutique précoce
Développement de l'exome anténatal pour diagnostic pendant la grossesse et mise en place potentielle d'un dépistage néonatal systématique si un traitement efficace est validé. Les signes cliniques étant présents à la naissance, un diagnostic rapide est techniquement possible avec les innovations actuelles.

Préoccupations éthiques et de sécurité pour les essais pédiatriques précoces
Approche progressive par étapes : commencer les essais chez les enfants de plus de deux ans, puis descendre progressivement à quatre mois, puis à la naissance, en documentant rigoureusement la sécurité à chaque étape. Atout : utilisation du repositionnement de médicaments déjà testés en cancérologie (adulte et pédiatrique) pour bénéficier de données de sécurité existantes.

Compréhension incomplète du mécanisme de réversibilité
Poursuite des recherches fondamentales pour comprendre pourquoi trois semaines de traitement suffisent à restaurer durablement la croissance et le développement cérébral. Investigation des différences entre sénescence embryonnaire (potentiellement réversible) et sénescence adulte (vieillissement).

Incertitude sur l'efficacité chez les patients plus âgés
Bien que non prouvé, l'efficacité chez les patients adolescents ou adultes n'est pas exclue. Des tests sur souris plus âgées sont prévus. La plasticité cérébrale est la capacité de reformation des réseaux neuronaux (même après AVC) , elle suggère une possibilité d'amélioration, à explorer en deux temps : d'abord validation chez les nouveau-nés, puis extension potentielle aux patients plus âgés.

Sénescence apparaissant dans des localisations non physiologiques
Reconnaissance que la dérégulation n'est pas simplement une amplification de la sénescence physiologique mais une apparition dans des territoires inappropriés. Recherches en cours pour comprendre pourquoi le facteur de croissance surexprimé induit la sénescence dans certaines régions spécifiques et pas d'autres.

Nécessité de critères de jugement objectifs pour essais cliniques
Identification de marqueurs simples et non invasifs : courbe de croissance pondérale, périmètre crânien, et IRM pour évaluer la myélinisation. Ces paramètres permettront d'évaluer objectivement l'efficacité du traitement chez l'enfant sans procédures invasives.

Applicabilité aux différents gènes du syndrome
Le mécanisme identifié cible le complexe cohésine lui-même, qui est affecté quelle que soit la mutation génétique (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8). Le traitement devrait donc être efficace pour tous les variants génétiques du syndrome, car c'est le dysfonctionnement du complexe cohésine qui est en cause.