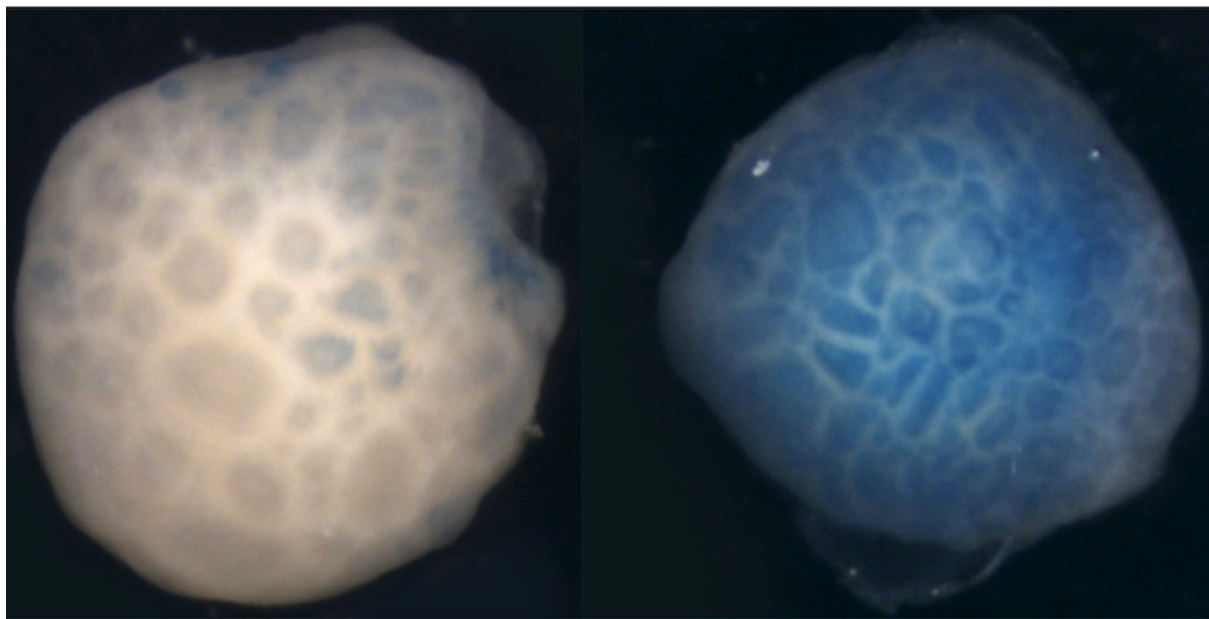


Paris, le 5 juillet 2022

Information presse

Nouvelle étape pour comprendre l'impact de l'acide valproïque sur le développement du système nerveux



Organoïdes cérébraux humains en culture. L'organoïde de droite a été exposé à l'acide valproïque en culture, tandis que l'organoïde de gauche ne l'a pas été. La coloration pour le marqueur de sénescence (couleur bleue) montre que l'acide valproïque induit la sénescence cellulaire dans l'organoïde traité. Crédits Muriel RHINN

L'acide valproïque est un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie, les troubles bipolaires et d'autres maladies psychiatriques. Si la prise de ce traitement par les femmes enceintes a été associée à des troubles du développement et de la cognition chez les enfants exposés au cours de la grossesse, les mécanismes par lesquels il provoque ces problèmes demeurent mal compris. Dans une nouvelle étude, des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, du CNRS et de l'Université de Strasbourg à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) ont mené des expériences sur des organoïdes cérébraux humains et dans des modèles animaux, pour y voir plus clair. Leurs résultats suggèrent que l'acide valproïque induit une sénescence cellulaire¹ excessive dans les cellules souches du cerveau embryonnaire, et que cela explique en partie certains défauts du développement neural ainsi que certaines caractéristiques physiologiques de l'exposition au médicament, comme la microcéphalie. Ces travaux de recherche sont publiés [dans le journal Plos Biology](#).

L'acide valproïque (VPA) est un médicament largement prescrit pour traiter l'épilepsie, les troubles bipolaires, la migraine ainsi que d'autres maladies. Cependant, ce traitement est tératogène s'il est pris pendant la grossesse : les futures mères courent un risque considérablement accru de donner naissance à des enfants présentant certains défauts de développement (troubles neurodéveloppementaux, déficiences cognitives ou encore

¹ La sénescence est l'arrêt irréversible du cycle cellulaire, qui aboutit à la mort des cellules.

malformations congénitales). En 2018, l'Agence européenne de médecine a recommandé que l'acide valproïque ne soit plus prescrit aux femmes enceintes.

On estime toutefois qu'actuellement, en France, entre 17 000 et 30 000 enfants souffrent d'un certain niveau de déficience cognitive ou de troubles du spectre autistique (TSA) suite à l'exposition *in utero* à ce médicament. Indépendamment de ces troubles, certains bébés exposés développent aussi des malformations congénitales, comme par exemple la microcéphalie² ou encore le spina bifida³. Entre 2000 et 4000 enfants seraient concernés par ce type de problèmes.

Alors que ces données sont bien connues et confirmées par de nombreuses études, les mécanismes sous-jacents qui expliquent l'impact de l'acide valproïque sur le développement sont encore mal documentés. Il apparaît nécessaire d'étudier comment le VPA provoque ces anomalies au niveau cellulaire et moléculaire.

Sénescence dans le cerveau

Le chercheur Inserm Bill Keyes et son équipe à l'IGBMC (Inserm/CNRS/Université de Strasbourg) ont découvert que l'acide valproïque active un processus de sénescence cellulaire qui entraîne un arrêt du développement du cerveau au stade embryonnaire. Souvent une réponse au vieillissement, ou aux maladies liées à l'âge, la sénescence est l'arrêt irréversible du cycle cellulaire, qui aboutit à la mort des cellules.

Pour parvenir à ces résultats, les scientifiques ont d'abord étudié des embryons de souris exposés à l'acide valproïque. Ils ont identifié une forte sénescence dans les cellules neuroépithéliales, les précurseurs embryonnaires du cerveau, qui a pour conséquence une diminution du nombre de neurones à l'origine d'une altération du développement cérébral.

Ensuite, ils ont observé des résultats similaires dans des cellules neuroépithéliales humaines grâce à l'utilisation d'organoïdes, des structures utilisées pour simuler le développement du cerveau humain.

La sénescence pendant le développement

Bill Keyes et son équipe étudient depuis plusieurs années la sénescence. Ce processus biologique est habituellement plutôt associé au vieillissement et aux maladies liées à l'âge. Cependant, les recherches de l'équipe ont montré il y a 10 ans que la sénescence pouvait dans certains cas toucher certaines cellules au moment du développement embryonnaire, avec des effets bénéfiques.

L'hypothèse des scientifiques est la suivante : initiée au mauvais moment du développement, la sénescence peut en revanche être associée à des troubles cognitifs ou du développement neural. Leur étude sur l'acide valproïque a été menée dans ce contexte, alors que leurs travaux du laboratoire visent à mieux comprendre les liens entre le développement et la sénescence.

Identifier une protéine clé

Pour aller plus loin et mieux comprendre comment ce processus de sénescence délétère se met en place, les scientifiques ont mené des études génétiques sur les souris et ont ainsi montré l'implication d'une protéine appelée p19^{Arf}.

Ils ont aussi mis en évidence que le déclenchement de cette sénescence dans les cellules neuroépithéliales, sous le contrôle de p19^{Arf}, est associé à des défauts de développement du

² Malformation congénitale où la tête du bébé est plus petite en comparaison avec celles des bébés du même sexe et du même âge.

³ Anomalie de la fermeture du tube neural qui aurait dû avoir lieu normalement entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour de grossesse.

système nerveux et à la microcéphalie mais pas à d'autres anomalies qui sont parfois causées par le médicament, comme le spina bifida.

« Nous montrons que l'acide valproïque provoque une sénescence abusive dans le cerveau. Ces résultats permettent de mieux comprendre une des manières dont l'acide valproïque agit sur le système nerveux au moment du développement embryonnaire et cause certains des défauts qui peuvent être observés chez les bébés exposés. Cependant d'autres études permettront d'approfondir ce travail pour identifier d'autres mécanismes impliqués », souligne Bill Keyes, chercheur Inserm, dernier auteur de l'étude.

L'équipe souhaite à présent continuer à étudier la sénescence dans d'autres modèles pour comprendre le rôle de ce processus dans d'autres troubles du développement. « La découverte que l'activation atypique de la sénescence dans l'embryon peut perturber le développement soulève la possibilité qu'elle puisse également contribuer à des défauts dans des contextes de développement au-delà de ceux que nous avons étudiés ici », conclut Muriel Rhinn, première auteure de l'étude et chercheuse CNRS.

Sources

Aberrant induction of p19Arf-mediated cellular senescence contributes to neurodevelopmental defects

Muriel Rhinn^{1,2,3,4}, Irene Zapata-Bodalo^{1,2,3,4}, Annabelle Klein^{1,2,3,4}, Jean-Luc Plassat^{1,2,3,4}, Tania Knauer-Meyer^{1,2,3,4}, William M. Keyes^{1,2,3,4}

- 1 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Illkirch, France,
- 2 UMR7104, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Illkirch, France
- 3 U1258, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Illkirch, France
- 4 Université de Strasbourg, IGBMC UMR 7104- UMR-S 1258, Illkirch, France

Plos Biology, juin 2022

DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001664>

Contact chercheur

Bill Keyes

Chercheur Inserm à l'IGBMC

E-mail : bill.keyes@igbmc.fr

Téléphone sur demande (interviews en anglais)

Muriel Rhinn

Chercheuse CNRS à l'IGBMC

E-mail : rhinn@igbmc.fr

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)