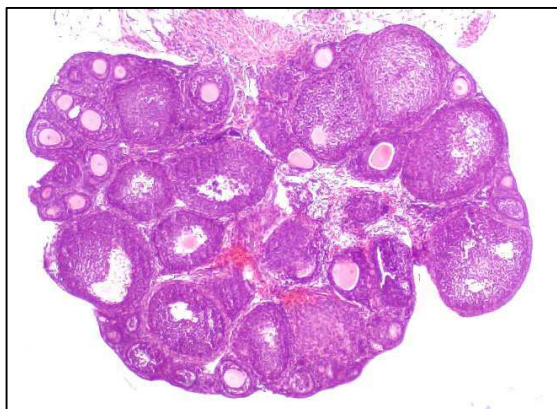


Information presse

La réimplantation d'un ovaire immature permet l'obtention d'une descendance sans anomalies génétiques

Des chercheurs de l'équipe « Cibles des hormones peptidiques régulant la fertilité » de l'Unité Inserm 845, coordonnés par Nadine Binart, ont montré que la réimplantation d'un ovaire immature prélevé au stade pré-pubère puis congelé permet de réactiver le cycle hormonal de la souris devenue adulte et d'obtenir une descendance. Bien que le greffon ait une durée de vie limitée, aucune anomalie n'a été observée sur le génome des souris issues de cette manipulation. Alors que certaines techniques de procréation médicalement assistées augmentent sensiblement le nombre de malformations ou tumeurs, ces travaux, publiés dans l'édition du 16 avril de *PLoS ONE*, ouvrent la voie de la réimplantation d'un fragment d'ovaire immature chez les femmes ayant subi une chimiothérapie durant l'enfance et avec un désir de grossesse.

Les cancers pédiatriques représentent 1% des cancers, soit près de 1800 cas par an. Le pronostic vital de ces enfants s'est nettement amélioré à partir des années 80 avec un taux de survie à 5 ans estimé aujourd'hui à 75%. Mais les traitements administrés, chimiothérapie à haute dose ou encore radiothérapie pelvienne peuvent altérer, voire détruire la fonction ovarienne des fillettes et donc leur fertilité. Depuis 1995, toutes les fillettes pré-pubères soumises à un traitement stérilisant se voient proposer le prélèvement et la congélation de leur cortex ovarien, la partie extérieure de l'ovaire qui renferme les ovocytes immatures. La congélation dans l'azote liquide à -196°C permet de préserver ces tissus plusieurs années. Mais l'exploitation de cette banque de cortex demeure hypothétique car aucun cas de réimplantation n'a été proposé à ce jour à une fille ou une femme guérie de son cancer. Actuellement, le cycle hormonal de ces femmes est induit par un traitement hormonal de substitution.



Coupe d'ovaire immature de souris
© Nadine Binart/Unité Inserm 845

Dans ce contexte, Frédérique Sauvat, chirurgien pédiatre, a réalisé sa thèse de science avec les chercheurs de l'équipe de Nadine Binart. Ils ont eu l'idée de créer un modèle animal pour évaluer les résultats de la réimplantation d'un ovaire immature chez des souris encore pré-pubères ou devenues adultes. Les résultats montrent une restauration rapide de l'activité hormonale qui s'accompagne de l'induction de la puberté et de la fertilité chez les souris greffées. Malheureusement, la durée de vie du greffon est très courte, de 3 à 8 mois.

Cette durée de vie ne serait pas, *a priori*, supérieure chez la femme. La réimplantation du

cortex ovarien immature ne permettrait donc pas, pour le moment, de restaurer de façon durable le cycle hormonal des femmes ovariectomisées mais elle ouvre la voie de la procréation en cas de désir de grossesse. « *Jusque-là, nous savions qu'un cortex ovarien*

mature prélevé chez une femme pubère avant un traitement stérilisant, congelé puis réimplanté à l'issue du traitement pouvait donner une descendance. Trois naissances ont été répertoriées à ce jour. En revanche, nous ne connaissons pas l'issue pour un cortex ovarien immature. Ces travaux ont apporté des résultats très encourageants », explique Nadine Binart.

Mais les chercheurs ne se sont pas arrêtés là. Il était important d'évaluer la sécurité de cette manipulation pour la descendance. Certaines techniques de procréation médicalement assistée s'accompagnent effectivement d'une augmentation sensible d'anomalies, dites épigénétiques, qui peuvent entraîner des pathologies graves de type malformations ou cancers. Ces anomalies se manifestent par une modification de l'expression de certains gènes. Les chercheurs ont donc analysé deux de ces gènes particulièrement touchés par ces altérations. Aucune différence n'a été constatée entre les génomes des souris descendantes de souris greffées et d'animaux non opérés. « *Nous avons ainsi montré que la congélation ne perturbe pas l'expression des gènes étudiés chez les descendants de souris greffées* », conclut Nadine Binart.

« *Ces résultats sont prometteurs en vue de la réimplantation de cortex immature chez la femme ayant subi une chimiothérapie durant l'enfance.* » Si la technique chirurgicale de réimplantation de cortex ovarien, immature ou non, est au point, il s'agit aujourd'hui de confirmer sur d'autres modèles l'absence d'anomalie génétique de la descendance.

Source

“Immature cryopreserved ovary restores puberty and fertility in mice without alteration of epigenetic marks”

Frédérique Sauvat^{1,2,3}, Carmen Capito^{1,2}, Sabine Sarnacki³, Catherine Poirot⁴, Anne Bachelot^{1,2,5}, Geri Meduri^{6,7}, Luisa Dandolo⁸ and Nadine Binart^{1,2}

¹Inserm, Unit 845, Paris, F-75015, France;

²Univ Paris-Descartes, Faculty of Medicine René Descartes, Paris 5-Necker site, UMR-S845, Paris, F-75015, France;

³AP HP, Department of Pediatric surgery, Hospital Necker Enfants-Malades, Paris, France;

⁴AP HP, Unit of Biology of Reproduction, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France;

⁵AP HP, Department of Endocrinology and Reproductive Medicine, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France;

⁶Inserm, Unit 693, Le Kremlin Bicêtre, F-94276, France;

⁷AP HP, Department of Molecular Biochemistry, GH Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁸Department of Genetics and Development, Institut Cochin, University Paris Descartes, CNRS UMR 8104, Inserm U567, Paris, France.

PLoS ONE 16 avril 2008

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0001972>

Contact chercheur:

Dr Nadine Binart

Inserm U845

Faculty of Medicine René Descartes

156 rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15, France

Tel : 01 40 61 53 18

binart@necker.fr