

avancée thérapeutique

## Cortex ovarien : quand il faut le conserver avant la puberté

Une avancée thérapeutique peut en générer une autre. Parfois elle le doit. C'est le cas, spectaculaire, avec les initiatives de préservation de la fertilité chez les enfants prépubères, traités avec succès pour certaines lésions cancéreuses par chimiothérapie ou radiothérapie dont on connaît les risques de gonadotoxicité. Une synthèse actualisée<sup>1</sup> de cette activité novatrice vient d'être faite devant l'Académie nationale française de médecine. Le chapitre concernant les petites filles a été présenté par le Pr Catherine Poirot (Biologie de la reproduction, Hôpital Tenon, Université Pierre et Marie Curie, Paris).

On ne saurait imaginer aujourd'hui que la préservation de la fertilité ne soit pas évoquée avant la mise en route de traitements gonadotoxiques. «La cryoconservation de cortex ovarien est la seule technique existante de préservation de la fertilité pour les petites filles prépubères et doit être proposée si le risque d'insuffisance ovarienne prématurée est important, résume le Pr Poirot. Cette approche prometteuse permet le stockage d'un grand nombre de follicules qui pourront être, dans l'avenir, soit transplantés, soit cultivés pour obtenir des ovocytes matures.

Les résultats de la cryoconservation de cortex ovarien chez l'adulte sont encourageants. Une vingtaine d'enfants – au moins – sont nés après autogreffe orthotopique de cortex ovarien préalablement congelé. Il a été aussi montré par deux fois que la greffe de cortex ovarien, prélevé chez des enfants prépubères, a permis d'induire une puberté spontanée confirmant la capacité fonctionnelle du tissu ovarien congelé avant la puberté.»

Cette problématique doit être replacée dans son contexte. Les cancers de l'enfant sont des affections rares. Soit, en France, de l'ordre de 1500 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. En revanche, la mortalité diminue de manière spectaculaire (247 décès en 2005 pour 1583 nouveaux cas contre, respectivement, 893 et 1327 en 1975). Mais l'obtention de ces guérisons se fait encore au prix de séquelles

qui altèrent la qualité de vie de l'enfant devenu adulte. Parmi ces séquelles: les effets sur la fonction gonadique. Elles n'apparaissent évidentes qu'au moment de la puberté avec l'hypofertilité ou l'infertilité qui ont souvent des impacts psychologiques particulièrement négatifs.

«La préservation de la fertilité féminine est un domaine d'investigation récent et prometteur, assure le Pr Poirot. Parmi les différentes options possibles (cryoconservation d'embryons, d'ovocytes matures, de cortex



CC BY Brian Jeffrey Beegley


ovarien), la cryoconservation de cortex ovarien est la principale technique de préservation de la fertilité faisable chez la petite fille prépubère.» Il n'en reste pas moins qu'en 2013 proposer une cryoconservation de cortex ovarien à une petite fille soulève de nombreuses interrogations; à commencer par l'identification des patientes pour lesquelles une cryoconservation d'ovaire est indiquée et par l'obtention éthique d'un consentement alors que l'enfant n'a pas toujours l'âge de comprendre ce qu'on lui propose. Il faut encore compter avec le fait que l'efficacité de la conservation n'est pas encore prouvée et qu'il reste à démontrer que le tissu ovarien prélevé chez une petite fille prépubère permettra effectivement l'obtention d'une grossesse quand ce tissu sera réimplanté à l'âge adulte.

L'ampleur du retentissement du traitement anticancéreux sur la fonction gonadique dépend de l'âge de la patiente, des agents chimiothérapeutiques utilisés et de l'association éventuelle chimiothérapie/radiothérapie. Il est bien établi que la dose cumulative des produits gonadotoxiques est un facteur déterminant pour la perte de la fonction ovarienne. Toutefois, les ovaires de petites filles contenant un plus grand nombre d'ovocytes que les ovaires de femmes plus âgées, l'impact de la chimiothérapie peut être moindre.

En pratique (et ce n'est pas toujours le plus simple), le médecin référent se doit d'informer les parents des risques des traitements pour la fonction ovarienne. «Il se doit aussi de proposer systématiquement une consultation avec une équipe de biologie de la reproduction pour évoquer les techniques de préservation de la fertilité, souligne le Pr Poirot. Il s'agit souvent d'un moment douloureux lors des consultations.»

En 2000, une enquête dans cent dix centres d'oncologie pédiatrique d'Amérique du Nord a montré que sur les centres qui avaient répondu au questionnaire (63%), seuls 3% offraient la possibilité d'une cryoconservation d'ovaire pour les petites filles prépubères. En 2006, ce taux était de 42% dans les centres d'oncologie pédiatrique australiens et néo-zélandais. En Grande-Bretagne, une enquête faite sur une période de douze mois a montré que chez 68% des patients enregistrés dans un centre d'oncologie pédiatrique dont les données étaient exploitables (1030 patients), les effets des traitements anticancéreux sur la fertilité avaient été discutés avec les patients concernés. Cette discussion avait lieu moins fréquemment chez les filles que chez les garçons. Si le sujet n'était pas abordé, une des raisons les plus souvent évoquées était le jeune âge des patients.

En France (où la loi dispose que la cryoconservation d'ovaire est possible quel que soit l'âge de la patiente, avec le consentement des parents), cette technique est pratiquée dans une vingtaine de centres d'assistance médicale à la procréation. De 1995 à janvier 2013, 1459 patientes ont pu bénéficier d'une cryoconservation de cortex ovarien dont 365 avaient moins de douze ans au moment du prélèvement, soit 25% des patientes (bilan du Groupe d'étude de recherche sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule, Dr Jean-Christophe Pech). La loi française impose que le consentement soit signé par l'un ou les deux parents ou par la personne ayant l'autorité parentale. «Très peu de parents refusent la cryoconservation d'ovaire et parfois, elle est refusée par la patiente elle-même, souligne le Pr Poirot. Cette décision



est prise en compte si la patiente est jugée en âge de comprendre ce qu'on lui a proposé. Dans notre expérience, il y a peu de refus. Les principales causes de refus sont plutôt d'ordre culturel avec des parents qui nous expliquent qu'il ne faut pas amputer le corps d'un organe donné par la nature.»

Les ovocytes contenus dans le cortex ovarien étant immatures, aider la patiente à avoir des enfants nécessite d'assurer la maturation de ses ovocytes. Cette maturation ovocytaire peut se faire soit in vivo (autogreffe de cortex ovarien), soit in vitro (culture de follicule ovarien). La première greffe de cortex ovarien dans l'espèce humaine a été décrite en 2000. La naissance du premier enfant a été publiée en 2004 par l'équipe de Donnez, après une greffe orthotopique. Depuis, une vingtaine d'enfants sont nés après autogreffe de cortex ovarien. Mais toutes ces greffes ont concerné du tissu prélevé alors que la patiente était adulte.

«Dans l'espèce humaine, en 2012, une induction de la puberté a été obtenue pour la première fois, chez une patiente de treize ans, après une autogreffe hétérotopique en sous-cutané de trois fragments d'ovaire congelés alors que la patiente avait dix ans<sup>1</sup> conclut le Pr Poirot. Ce résultat est très intéressant car c'est la première description de greffe de tissu congelé avant la puberté et elle confirme que, même dans l'espèce humaine, ce tissu était capable de reprendre une fonctionnalité. Un an plus tard, en mars 2013, une autre équipe a également publié une induction de puberté après greffe de cortex ovarien, prélevé chez une fillette de neuf ans, souffrant d'un sarcome d'Ewing, avant un traitement gonadotoxique.»<sup>2</sup> Tous ces résultats sont très encourageants et permettent de penser qu'une restauration de la fertilité sera prochainement obtenue après prélèvement du tissu avant la puberté. Une avancée thérapeutique aura alors ainsi heureusement fait suite à une autre qui, implicitement, la réclamait.

(A suivre)

**Jean-Yves Nau**  
jeanyves.nau@gmail.com

1 Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012;379:588.

2 Ernst E, Kjaersgaard M, Birkeboek NH, et al. Case report: Stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer* 2013;49:911-4.