

Gynécologie-Andrologie

Infertilité liée aux traitements

Préserver la fertilité des garçons prépubères avant chimiothérapie/radiothérapie, ou souffrant d'une dégénérescence testiculaire

Ce projet fait partie d'un programme de recherche visant à préserver la fertilité de jeunes patients devant subir des traitements chimio-radiothérapiques potentiellement stérilisants, ou présentant une pathologie génétique associée à une stérilité progressive, comme le syndrome de Klinefelter.

Avant la puberté, les testicules ne produisent pas de spermatozoïdes et, ces jeunes patients bénéficient actuellement de la congélation d'une biopsie de tissu testiculaire immature (TTI) contenant des cellules souches spermatogoniales (CSSs). Ces cellules, à la puberté, se transforment en spermatozoïdes.

C'est la seule option pour obtenir des spermatozoïdes et préserver leurs chances de devenir parent plus tard. La restauration de la fertilité à partir du TTI congelé se fait soit par autotransplantation, soit par maturation in vitro (MIV) du tissu, c'est-à-dire le développement en culture de spermatozoïdes. Le choix de la technique dépend de la maladie du jeune patient.

Améliorer les techniques de préservation de la fertilité

La chimiothérapie et la radiothérapie augmentent le risque d'infertilité. On constate une absence de spermatozoïdes chez 25% des adultes ayant eu un cancer infantile. Il est donc important d'envisager une méthode de préservation de la fertilité.

En 2019, l'autotransplantation de fragments de TTI a permis la naissance d'un bébé singe, et cette technique sera donc la première à pouvoir être appliquée à l'homme.

Cependant, les études réalisées dans notre laboratoire montrent une perte importante de CSSs dans les greffes de TTI humain chez la souris, et cette approche ne pourra être appliquée si le TTI contient potentiellement des cellules cancéreuses. Dans ce cas, seule la MIV sera proposée.

25% des adultes ayant eu un cancer infantile souffrent d'une absence de spermatozoïdes

BUDGET TOTAL
70 000 euros



La maturation des CSSs jusqu'au stade de spermatozoïde in vitro a permis l'obtention de progéniture chez la souris, et un protocole développé au sein de notre laboratoire a déjà abouti à la différenciation des CSSs humaines diploïdes en cellules haploïdes, correspondant au statut génétique d'un spermatozoïde. Ces résultats encourageants suggèrent que la technique permettra l'obtention de spermatozoïdes humains matures en laboratoire pour une utilisation en fécondation in vitro permettant de conduire à une grossesse.

Une approche pour améliorer l'efficacité de la transplantation du TTI

Un de nos objectifs sera de contrer la perte de CSSs dans les greffons en apportant au TTI transplanté, de manière localisée et contrôlée, des molécules biologiquement actives incluses dans des nanoparticules.

Deux approches pour augmenter l'efficacité de la MIV

L'efficacité du processus étant faible, nous étudierons l'utilisation d'un système microfluidique permettant une meilleure oxygénation, et une perfusion du milieu de culture apportant les nutriments au TTI. Cette technique a conduit à une augmentation du nombre de spermatozoïdes in vitro chez la souris. Les milieux de culture développés dans notre laboratoire seront également optimisés pour ce système.

Une autre approche sera le développement d'organoïdes testiculaires, un organoïde étant capable de reproduire la structure et la fonction de l'organe natif, ici le testicule. Après dissociation, sélection et culture des CSSs et autres cellules du testicule, celles-ci seront incorporées au sein d'un hydrogel produit à partir de TTI d'origine porcine décellularisé (constituant le support aux cellules, encore appelé « matrice extracellulaire »). Nos analyses ont déjà montré la capacité des cellules dissociées à reconstituer une structure très semblable à celle du tissu testiculaire natif lorsqu'elles sont placées en culture dans cet hydrogel. Cette approche offre l'avantage de pouvoir sélectionner les cellules (en éliminant les cellules cancéreuses) et de replacer l'organoïde dans son environnement naturel lorsqu'il est transplanté au patient.