



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

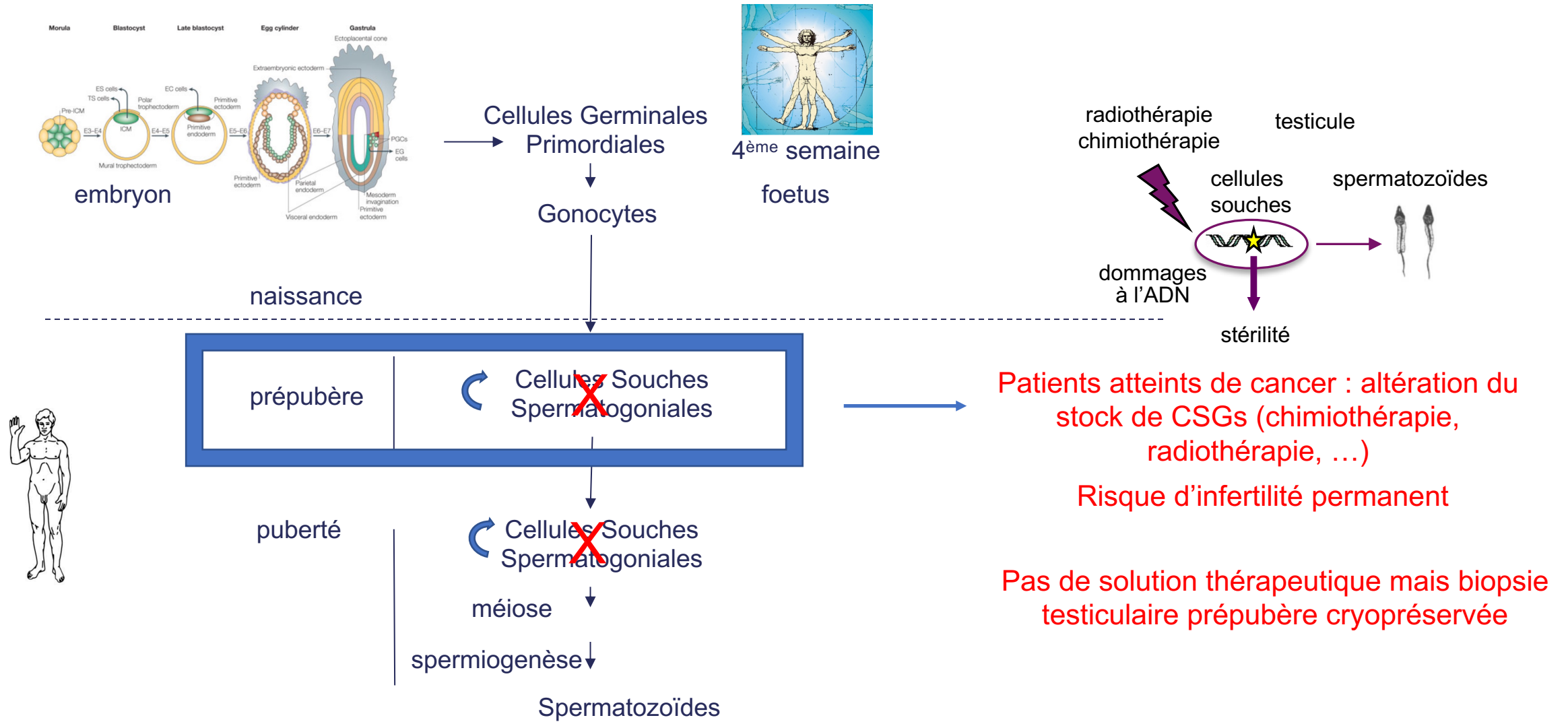


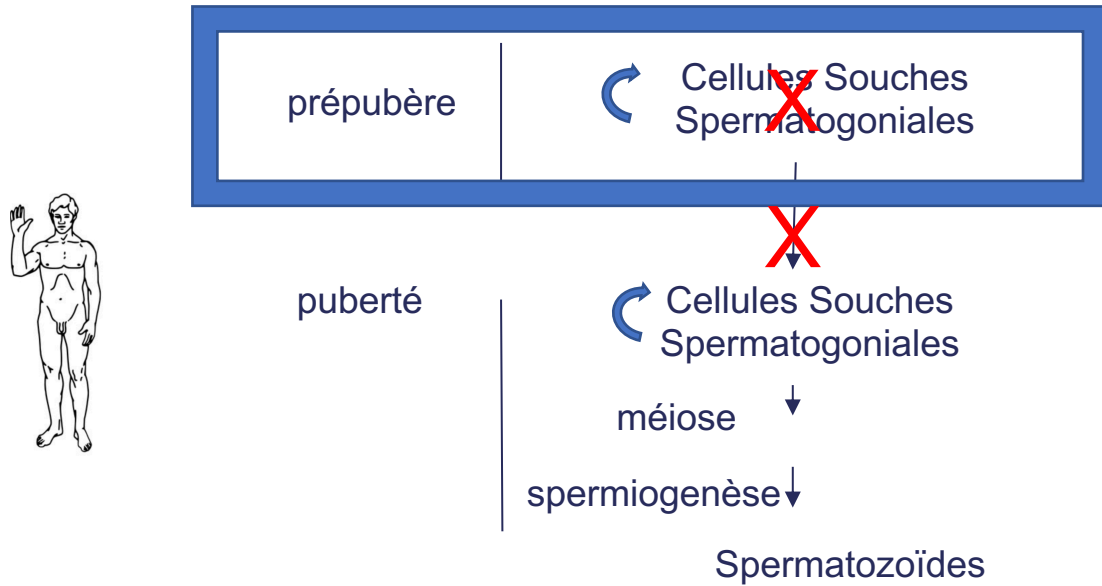
# Etat des lieux et pistes de thérapies possibles dans le cadre de la préservation de la fertilité chez l'homme

**P. Fouchet**

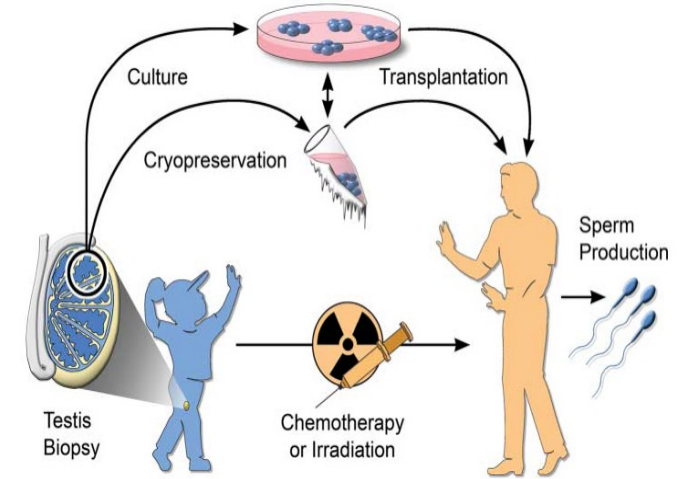
Séminaire « Préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer : quelles priorités pour la recherche ? »

# La spermatogénèse





## Préservation de la fertilité des patients prépubères cancéreux: biopsie testiculaire cryopréservée



From Clarck et al., 2011

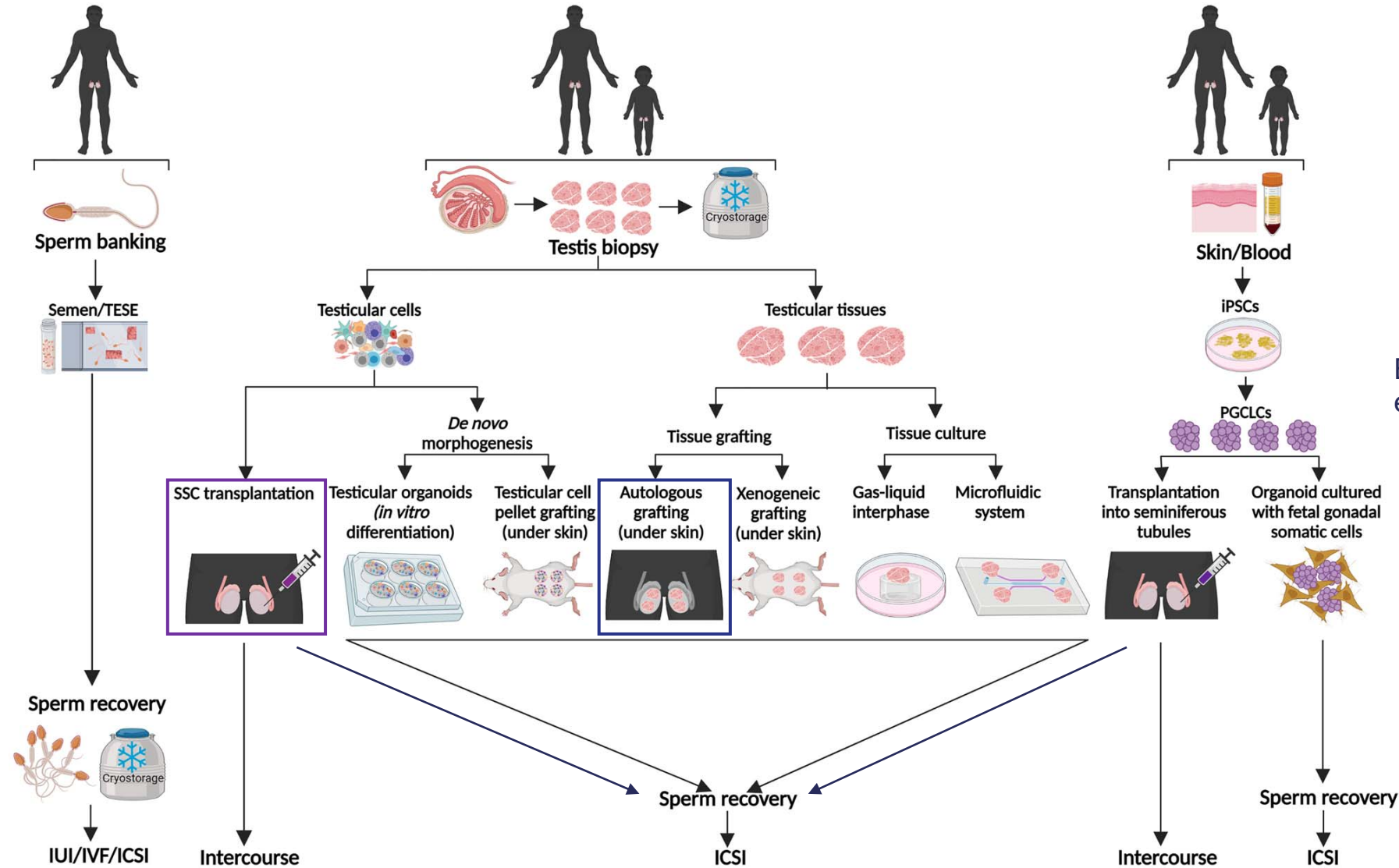
### Recherche en amont:

- sur la **toxicité** des traitements sur les **CSGs** et la **niche testiculaire** (microenvironnement somatique) afin d'**améliorer les thérapies/conditionnements utilisés en cancérologie**

**Un point crucial: préserver le stock de CSGs disponible** dans la biopsie (nombre, qualité/fonctionnalité des CSGs, dommages ADN/épigénétiques), et **une niche testiculaire fonctionnelle**

- **développer** des traitements de l'infertilité **par thérapie cellulaire à partir des CSGs** présentes dans la biopsie

# Développement des techniques d'AMP, des exemples de projet de thérapie de l'infertilité masculine...



Et les embryoides, ...

D'après Tran et al., 2022

# Transplantation testiculaire des cellules souches germinales

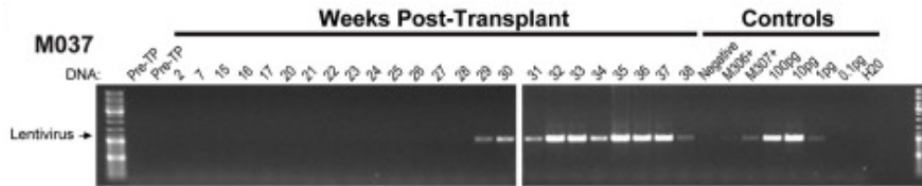
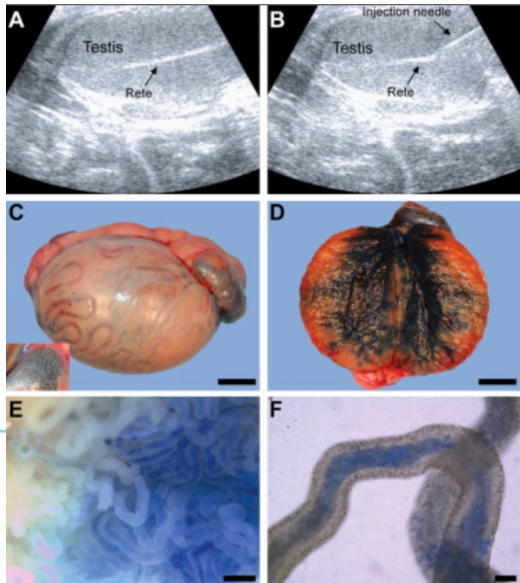
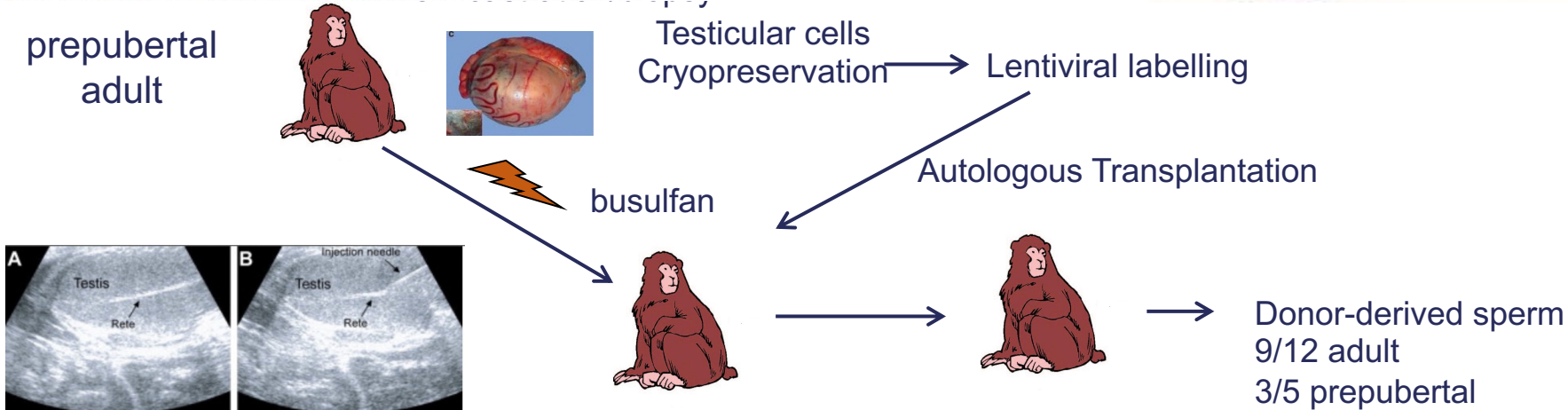
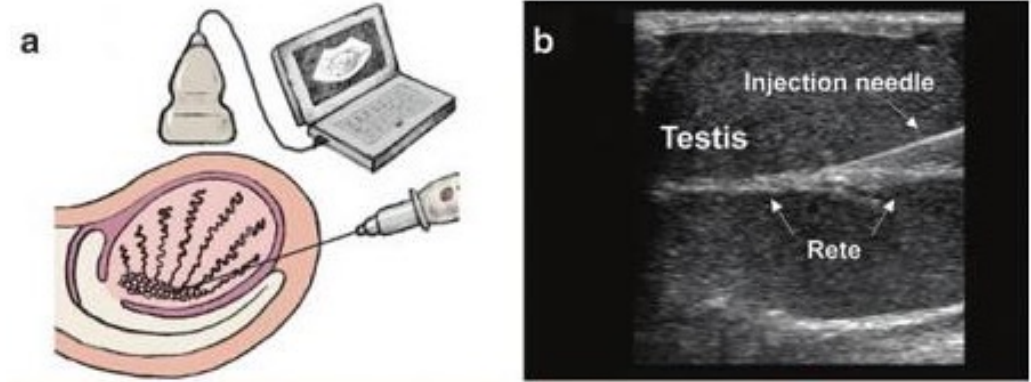
## Etude préclinique :

Cell Stem Cell  
Clinical Progress



### Spermatogonial Stem Cell Transplantation into Rhesus Testes Regenerates Spermatogenesis Producing Functional Sperm

Brian P. Hermann,<sup>1,4,7,16</sup> Meena Sukhwani,<sup>7</sup> Felicity Winkler,<sup>7</sup> Julia N. Pascarella,<sup>7</sup> Karen A. Peters,<sup>7</sup> Yi Sheng,<sup>1,7</sup> Hanna Valli,<sup>6,7</sup> Mario Rodriguez,<sup>7</sup> Mohamed Ezzelarab,<sup>6</sup> Gina Dargo,<sup>13</sup> Kim Peterson,<sup>13</sup> Keith Masterson,<sup>8</sup> Cathy Ramsey,<sup>8</sup> Thea Ward,<sup>12</sup> Maura Lienesch,<sup>14</sup> Angie Volk,<sup>14</sup> David K. Cooper,<sup>5</sup> Angus W. Thomson,<sup>5</sup> Joseph E. Kiss,<sup>3,13</sup> Maria Cecilia T. Penedo,<sup>12</sup> Gerald P. Schatten,<sup>1,7</sup> Shoukhrat Mitalipov,<sup>8,9,10,11</sup> and Kyle E. Orwig<sup>1,2,4,7,\*</sup>



Séminaire « Préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer : quelles priorités pour la recherche ? »

# Towards a clinical translation in human?

---

## *Major drawbacks and future research:*

**Low efficiency of regeneration of spermatogenesis**

**Amplification of the number of SSCs transplanted: development of system of culture of SSC ?**

**Improvement of the conditioning of the recipient, of the niche?**

**Cancer survivors: selection of SSCs population devoid of cancer cells**

## *Increased care and ethical issues :*

**Genetic and epigenetic control: hereditary risk  
(if step of culture to amplify SSC number)**

# Autogreffe de fragment testiculaire prépubère

## Etude préclinique :

RESEARCH

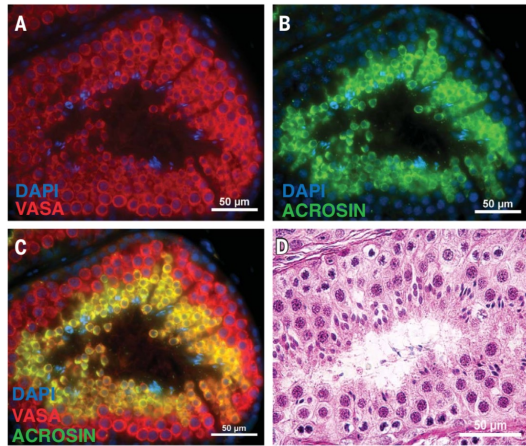
REPRODUCTIVE BIOLOGY

### Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring

Adetunji P. Fayomi<sup>1,2,3</sup>, Karen Peters<sup>3</sup>, Meena Sukhwani<sup>3</sup>, Hanna Valli-Pulaski<sup>2,3</sup>, Gunapala Shetty<sup>4</sup>, Marvin L. Meistrich<sup>4</sup>, Lisa Houser<sup>5</sup>, Nicola Robertson<sup>5</sup>, Victoria Roberts<sup>5</sup>, Cathy Ramsey<sup>5</sup>, Carol Hanna<sup>5</sup>, Jon D. Hennebold<sup>5</sup>, Ina Dobrinski<sup>6</sup>, Kyle E. Orwig<sup>1,2,3\*</sup>

Fayomi et al., 2019

8-12 months after graft



Graft-derived sperm competent to fertilize rhesus oocytes and the birth of a healthy female baby

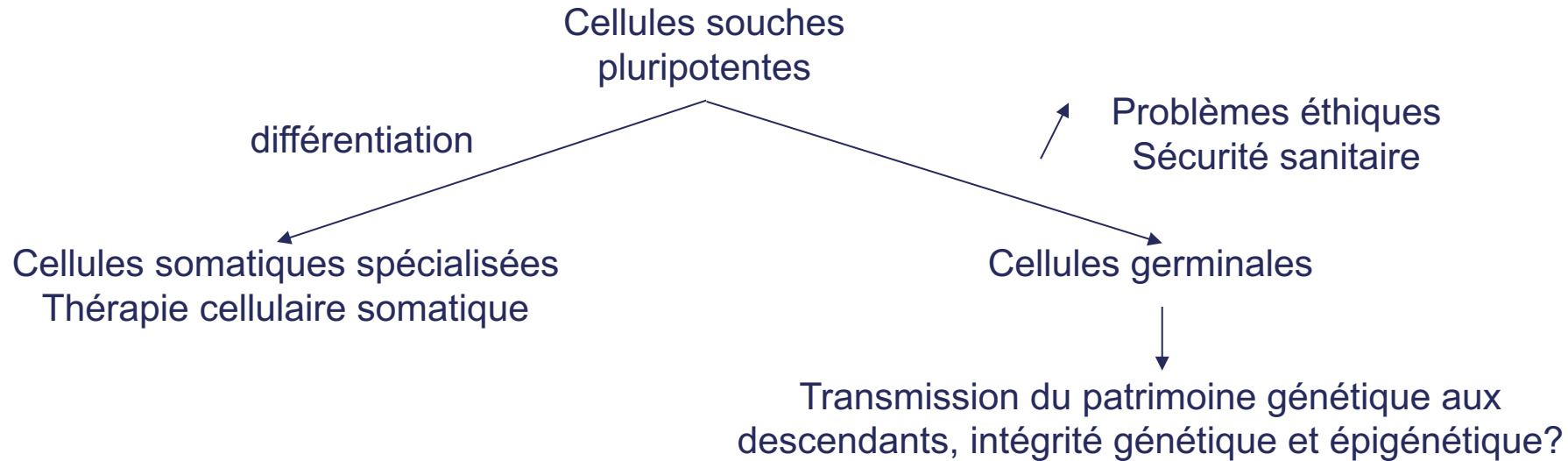
### Greffe autologue intra testiculaire de TTI : à quand l'application clinique ?

- Risque récurrence chez les patients leucémiques?  
testicule = sanctuaire des cellules souches cancéreuses (leucémie, lymphome,..)
- développement du tissu greffé exposé aux traitements anticancéreux?

→ Development of complete spermatogenesis in graft (100 % graft, 70% tubules), GFRA1 and UTF1 positive spermatogonia

# Thérapie à partir de cellules germinales dérivées de cellules souches pluripotentes

AMP: utilisation des gamètes dérivés de CS pluripotentes?  
Des problèmes accrus de sécurité sanitaire et d'éthique ...



Instabilité génétique et épigénétique des CS pluripotentes humaines en culture?  
Dommages ADN et modifications épigénétiques « acquis » par les cellules somatiques au cours de « leur vie » avant la reprogrammation? ADN mitochondrial? Risque: iPS>ES?

**Et maintenant les embryoides ... (jusqu'au stade d'émergence de la lignée germinale)**

**Champ d'application potentiellement vaste qui nécessite un débat dans la société afin d'établir des cadres légaux stricts à ces recherches et à leurs applications**



# Des progrès et des espoirs, mais encore beaucoup de questions en suspens...

---

## Pistes de thérapies:

- Transplantation testiculaire des cellules souches germinales
- Autogreffe de fragment testiculaire prépubère
- Autres thérapies (culture de tissu *in vitro*, ...)

## Preuves de concept dans des modèles précliniques de primate non humain

### Vers une application clinique ?

Encore de nombreuses questions restent en suspens sur la physiologie des CSGs qui nécessitent des recherches en amont afin d'améliorer leur utilisation pour une thérapie de l'infertilité

Taille du pool de CSGs « fonctionnelles » dans le fragment conservé et la préservation d'une niche testiculaire fonctionnelle seront des paramètres critiques de la réussite de la restauration de la fertilité quelque soit la thérapie utilisée:

- Timing du prélèvement (avant chimio?)
- Prise en compte de ce paramètre dans le traitement thérapeutique proposé?
- Adapter certains traitements pour mieux prendre en compte cette problématique?
- Timing de la thérapie (**adolescence/adulte?**), ...