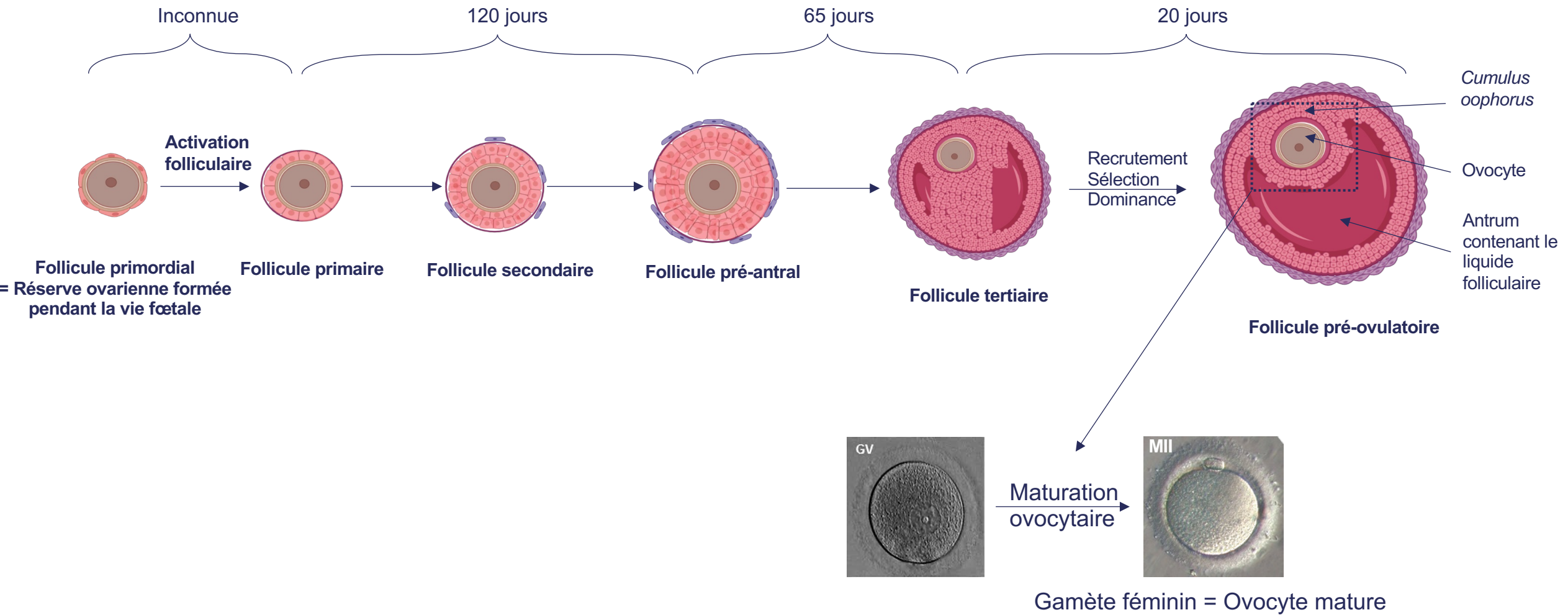


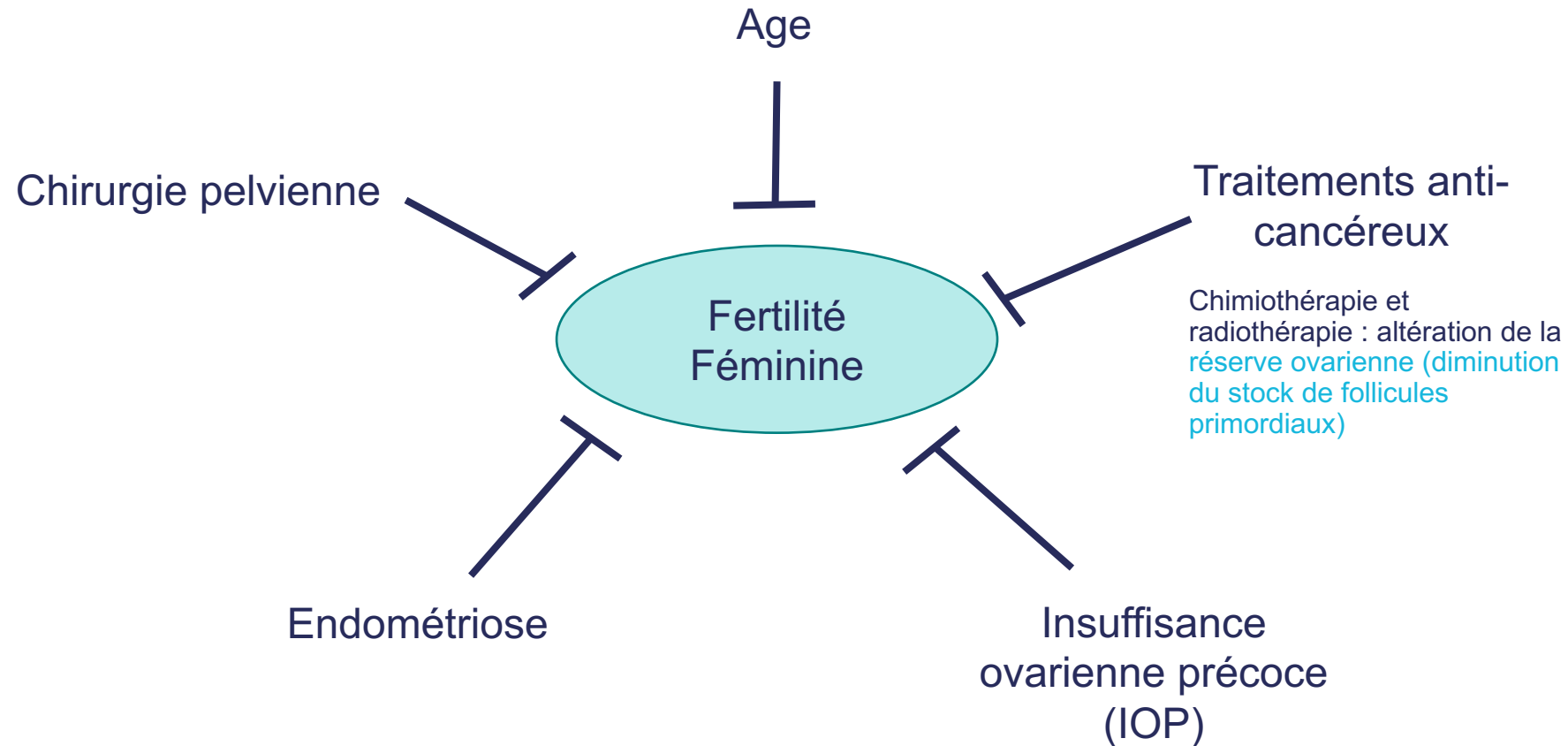
# Le cancer peut-il limiter la préservation de la fertilité féminine ?

Dr Gaëlle Marteil  
Maître de Conférences des Universités  
Task group Fertilité et Cancer  
IMoST UMR1240 INSERM/Université Clermont Auvergne

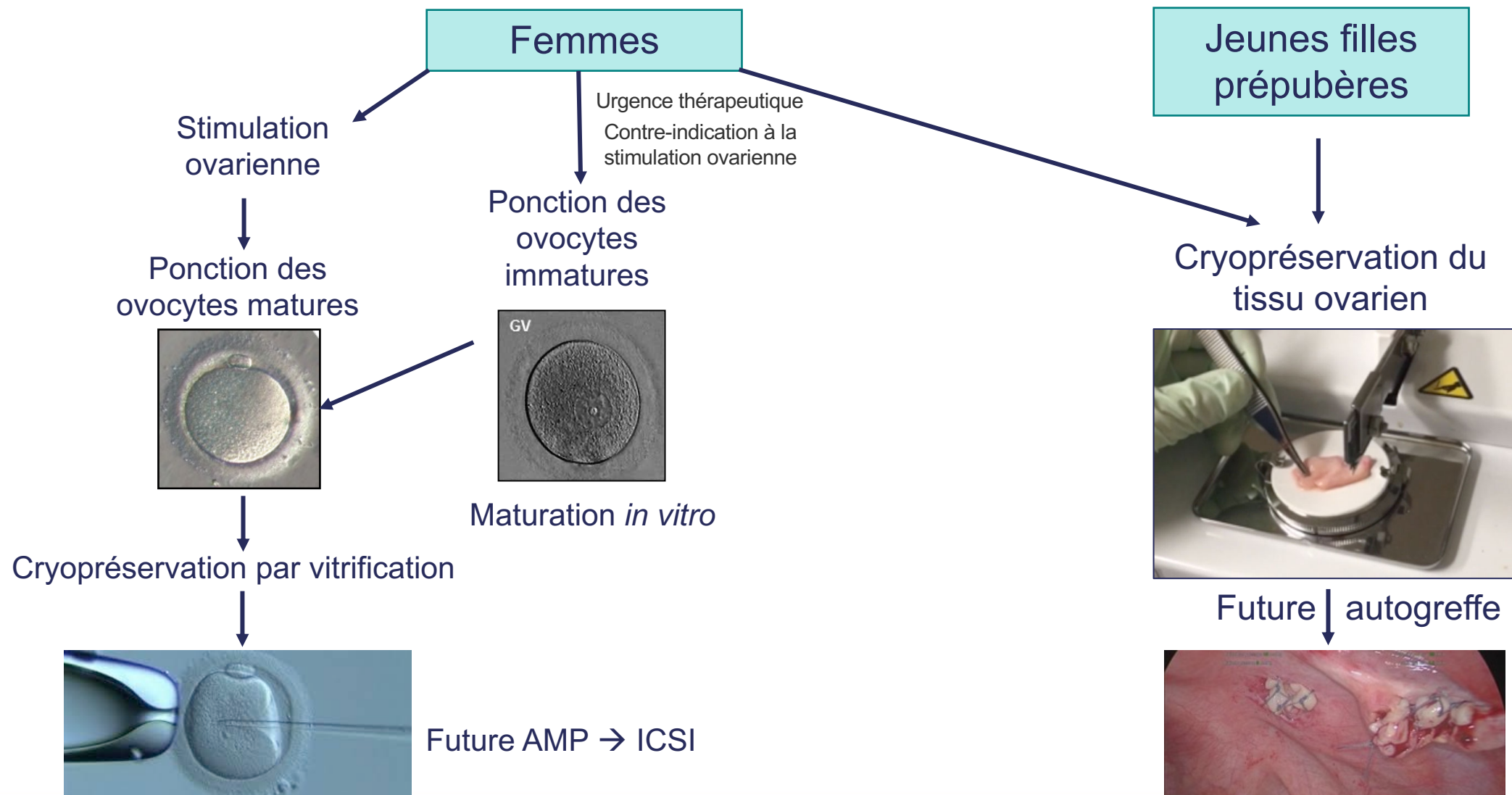
# Fertilité féminine



# Altération de la fertilité féminine

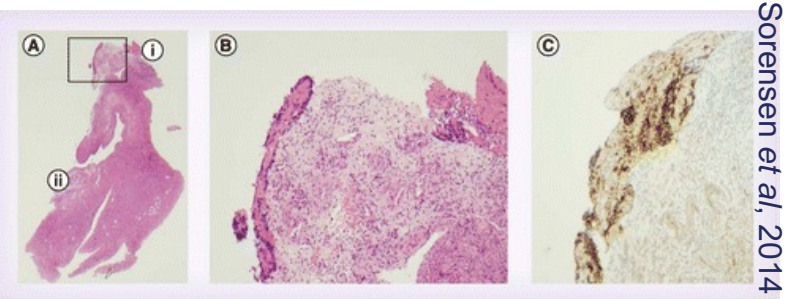


# Préservation de la fertilité féminine



# Cancer et fertilité féminine

Limites ? Maladie résiduelle présente dans les fragments ovariens



Cellules CD99+ dans l'ovaire → métastases du sarcome d'Ewing

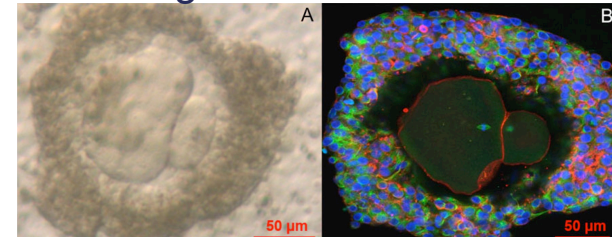
Amélioration des techniques de détection

Chaput et al, 2019

Techniques expérimentales en cours de développement

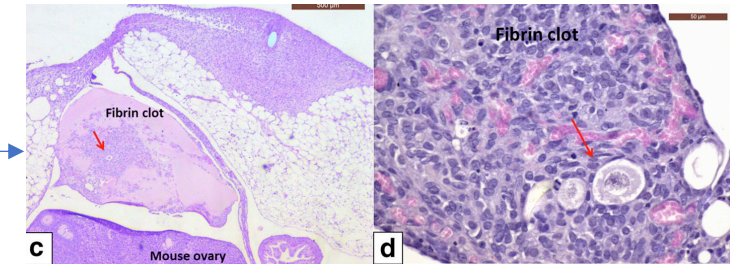


Folliculogénèse *in vitro*



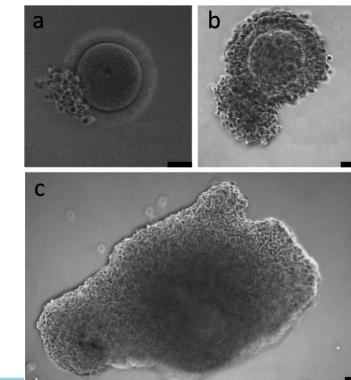
Mclaughlin et al, 2018

Ovaire artificiel



Dolmans et Amorim, 2019

Maturation *ex vivo*



Cadenas et al, 2021

# Cancer et fertilité féminine

Table 1 – Population characteristics and ovarian stimulation outcomes.

	Cancer patients (n = 90)	Controls (n = 180)	P-value
Age	29 ± 5	29 ± 5	NS
Body mass index	23.1 ± 4.3	23.9 ± 4.3	NS
AMH (pmol/l)	34.5 ± 42.2	44 ± 26.1	<0.05
Total AFC	23.9 ± 17.5	33.6 ± 16.6	<0.0001
Recombinant FSH starting dose (IU)	303.2 ± 93.5	183.6 ± 95.2	<0.0001
Recombinant FSH cumulative dose (IU)	3260 ± 1258	2026 ± 1111	<0.0001
Duration of ovarian stimulation (days)	10.5 ± 1.7	11 ± 1.7	NS
Oestradiol level at triggering day (pg/ml)	1618 ± 1336	2056 ± 915.2	<0.001

Table 2 – Oocyte cohort.\*

	Cancer patients (n = 90)	Controls (n = 180)	P-value
Total oocytes	11.1 ± 7.8	11.1 ± 5	NS
Number of mature MII oocytes	6.2 ± 4.7	8.8 ± 4.2	<0.0001
Number of immature oocytes (MI + germinal vesicle oocyte)	1.2 ± 1.4	1 ± 1.2	NS
Number of mature MII oocytes/ total oocytes	56% ± 27%	78% ± 16%	<0.0001

Decanter *et al*, 2018

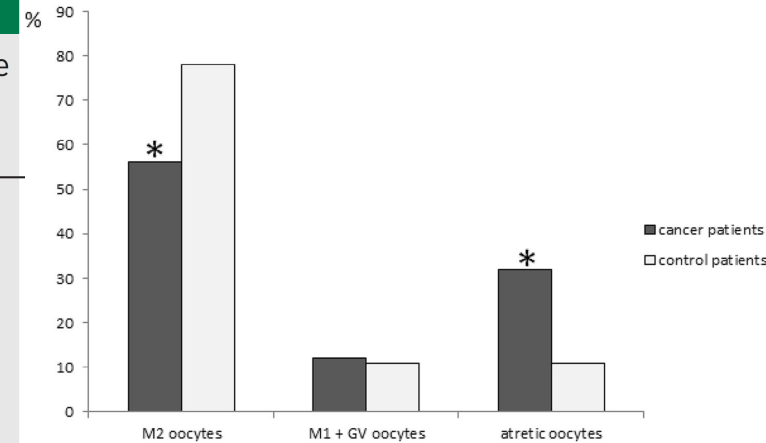


Figure 2 – Comparison of the oocyte cohort in cancer patients and controls (\*P < 0.0001).

## Réponse ovarienne à la stimulation hormonale moins bonne chez les femmes atteintes de cancer

Diminution du nombre d'ovocytes recueillis (Friedler *et al* 2011 ; Domingo *et al* 2012), du pourcentage d'ovocytes matures (Friedler *et al* 2011, Volodarsky 2019 ; Porcu *et al* 2019 ; Decanter *et al*, 2018) et de la qualité ovocytaire (Fabiani *et al*, 2021 ; Decanter *et al*, 2018)

Réserve ovarienne altérée chez les patientes souffrant de cancer ? diminution AMH et compte des follicules antraux (Decanter *et al* 2018; Porcu *et al* 2019 ; Lawrenz *et al*, 2012 ; Paradisi *et al*, 2016)

# Cancer et fertilité féminine

Table 1 – Population characteristics and ovarian stimulation outcomes.

	Cancer patients (n = 90)	Controls (n = 180)	P-value
Age	29 ± 5	29 ± 5	NS
Body mass index	23.1 ± 4.3	23.9 ± 4.3	NS
AMH (pmol/l)	34.5 ± 42.2	44 ± 26.1	<0.05
Total AFC	23.9 ± 17.5	33.6 ± 16.6	<0.0001
Recombinant FSH starting dose (IU)	303.2 ± 93.5	183.6 ± 95.2	<0.0001
Recombinant FSH cumulative dose (IU)	3260 ± 1258	2026 ± 1111	<0.0001
Duration of ovarian stimulation (days)	10.5 ± 1.7	11 ± 1.7	NS
Oestradiol level at triggering day (pg/ml)	1618 ± 1336	2056 ± 915.2	<0.001

Table 2 – Oocyte cohort.\*

	Cancer patients (n = 90)	Controls (n = 180)	P-value
Total oocytes	11.1 ± 7.8	11.1 ± 5	NS
Number of mature MII oocytes	6.2 ± 4.7	8.8 ± 4.2	<0.0001
Number of immature oocytes (MI + germinal vesicle oocyte)	1.2 ± 1.4	1 ± 1.2	NS
Number of mature MII oocytes/ total oocytes	56% ± 27%	78% ± 16%	<0.0001

Decanter *et al*, 2018

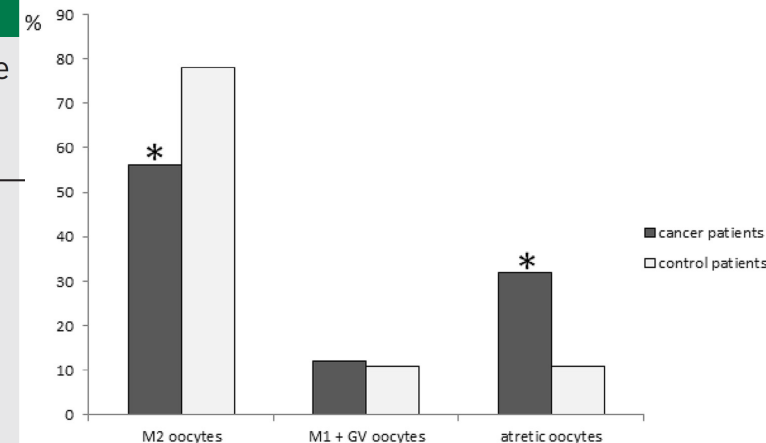


Figure 2 – Comparison of the oocyte cohort in cancer patients and controls (\*P < 0.0001).

## Réponse ovarienne à la stimulation hormonale moins bonne chez les femmes atteintes de cancer

Diminution du nombre d'ovocytes recueillis (Friedler *et al* 2011 ; Domingo *et al* 2012), du pourcentage d'ovocytes matures (Friedler *et al* 2011, Volodarsky 2019 ; Porcu *et al* 2019 ; Decanter *et al*, 2018) et de la qualité ovocytaire (Fabiani *et al*, 2021 ; Decanter *et al*, 2018)

Réserve ovarienne altérée chez les patientes souffrant de cancer ? diminution AMH et compte des follicules antraux (Decanter *et al* 2018; Porcu *et al* 2019 ; Lawrenz *et al*, 2012 ; Paradisi *et al*, 2016)

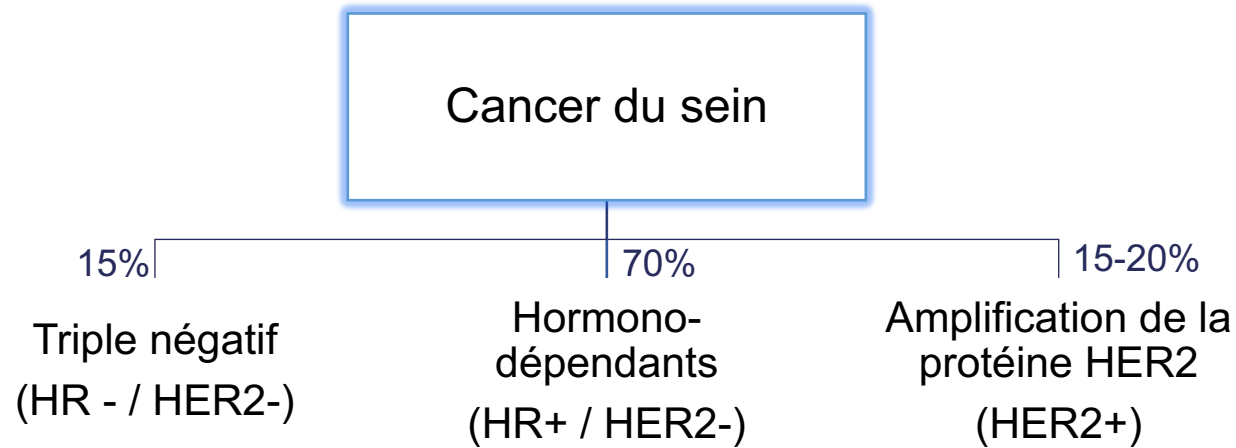
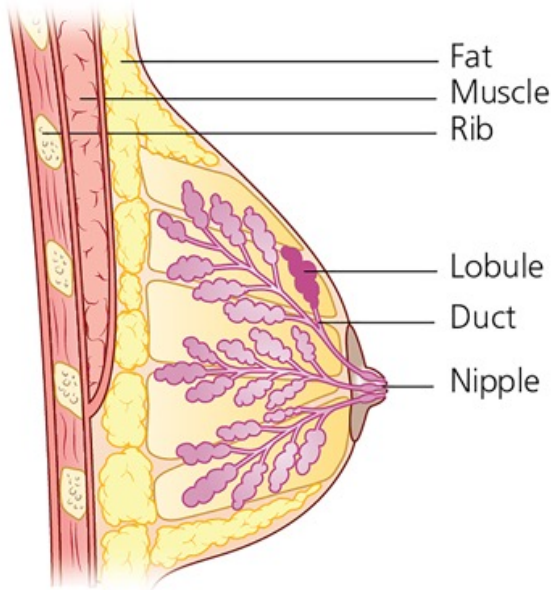
## Influence du grade et du stade du cancer ?

Peu d'impact du **stade** sur la réponse à la stimulation (Volodarsky *et al*. 2019 ; wald *et al*, 2022 ; Cioffi *et al*, 2021 ; Kocsuta *et al*, 2023)

High grade versus Low grade : moins bonne réponse à la stimulation → ↓ ovocytes matures (Volodarsky *et al*. 2019)

# Cancer du sein et fertilité féminine

- Premier cancer à toucher les femmes en âge de procréer
- Survie nette à 5 ans estimée à environ 87%



- Cancers du sein **triple négatifs** → réponse ovarienne la plus faible → ↓ **ovocytes matures** (Balayla et al. 2020)
- Mutation **BRCA1** : facteur aggravant la **mauvaise réponse** à la **stimulation ovarienne** (Porcu et al 2019, Taylan et Oktay 2017) et association avec une **insuffisance ovarienne** (Oktay et al. 2015)

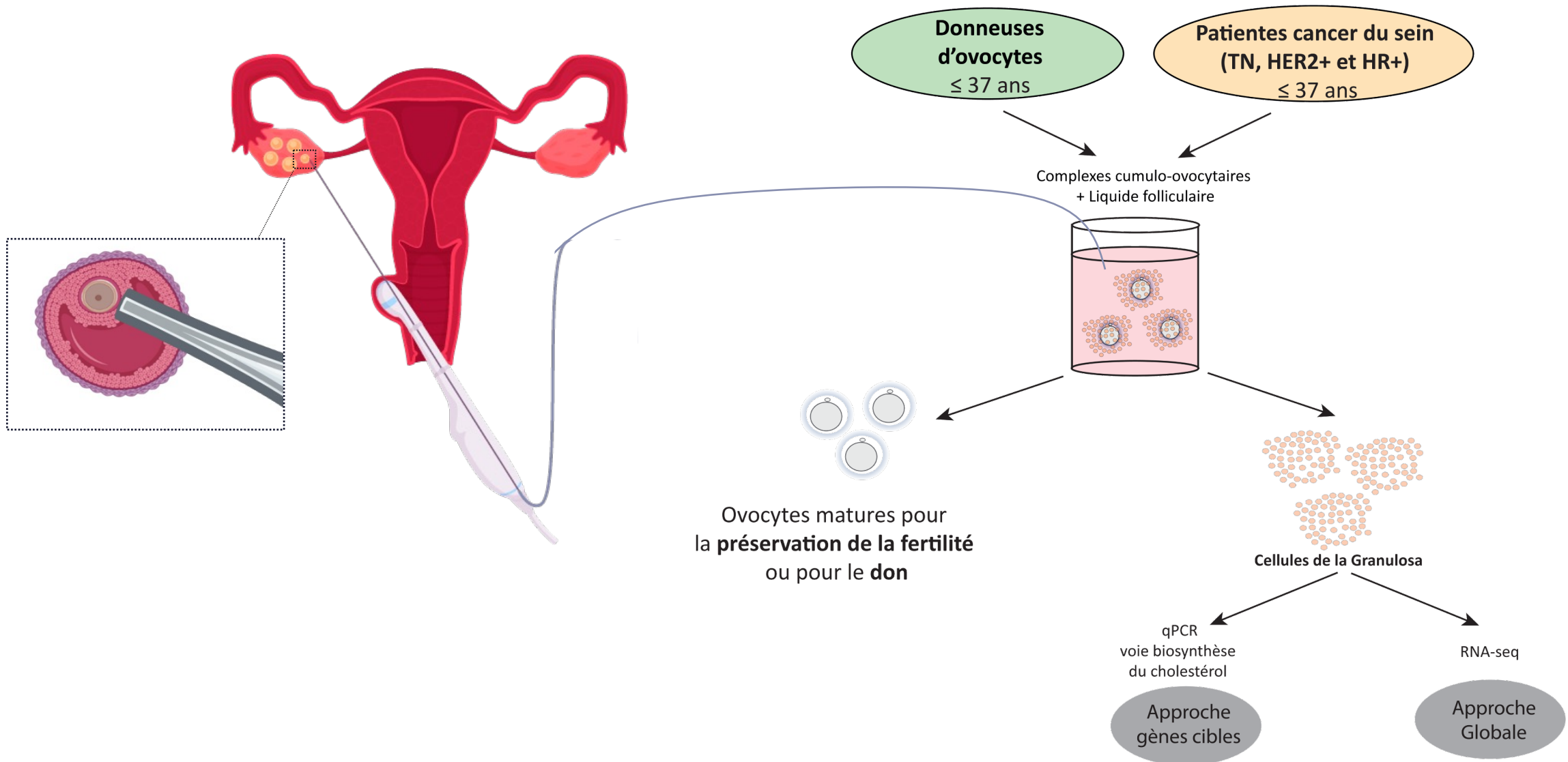


# Impact du cancer du sein sur la fertilité féminine

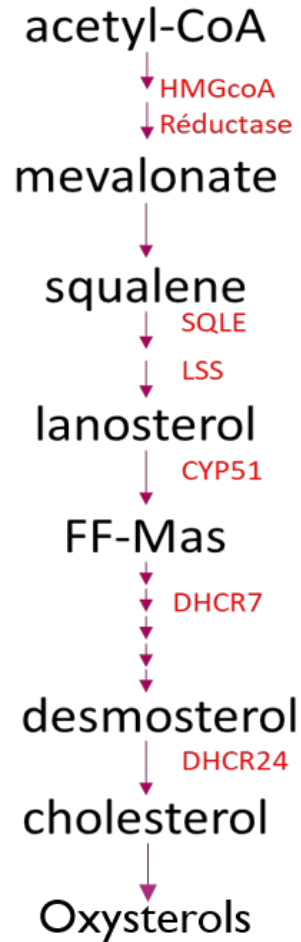
## Objectif

Évaluation de l'impact du cancer du sein *in vivo*  
sur les voies de signalisation de la  
folliculogénèse et de l'ovogenèse

# Impact du cancer du sein sur la fertilité féminine



# Pourquoi la voie de biosynthèse du cholestérol ?



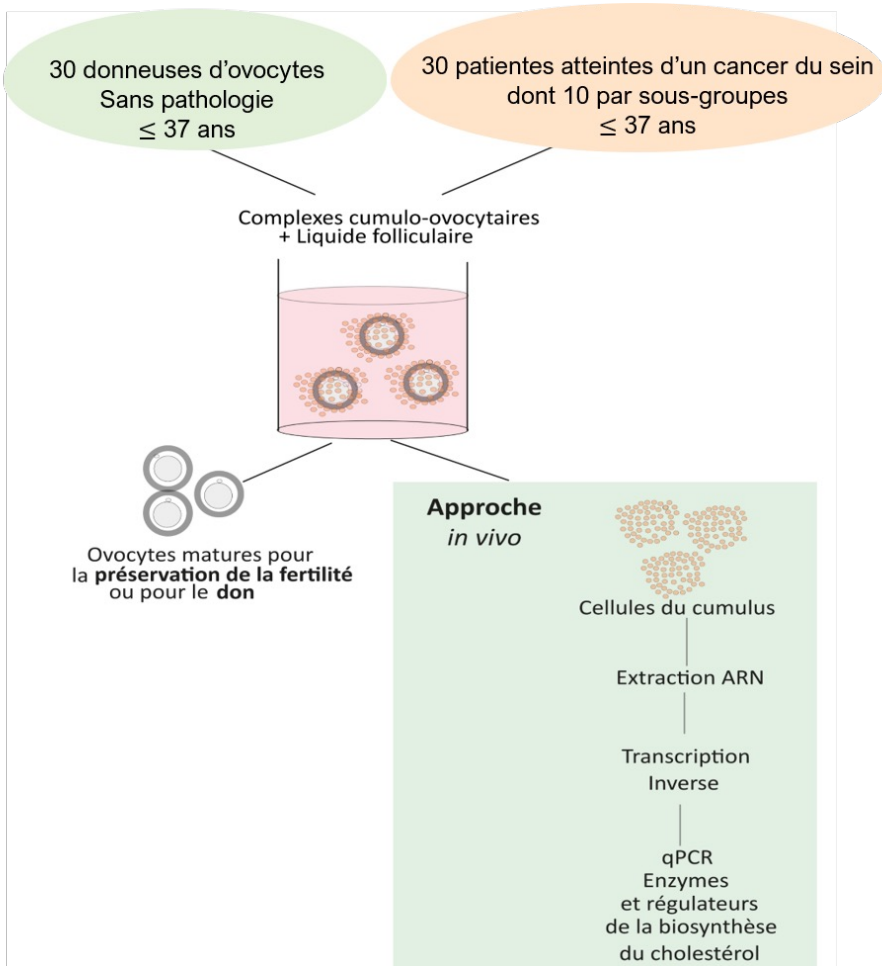
- Résultats obtenus par l'équipe montrent l'implication de la voie dans la compétence ovocytaire à la fécondation et au développement embryonnaire précoce

(manuscrit en cours de rédaction)

→ Importance de la voie de biosynthèse du cholestérol dans la fonction reproductive

- Rôle du **FF-MAS**, intermédiaire de synthèse, dans la **maturation ovocytaire** (Byskov et al. 2002, Grondahl et al. 2000, Cavilla et al. 2001)
- **Excès de cholestérol** peut induire une **activation ovocytaire prématurée** (Yesilaltay et al. 2014)

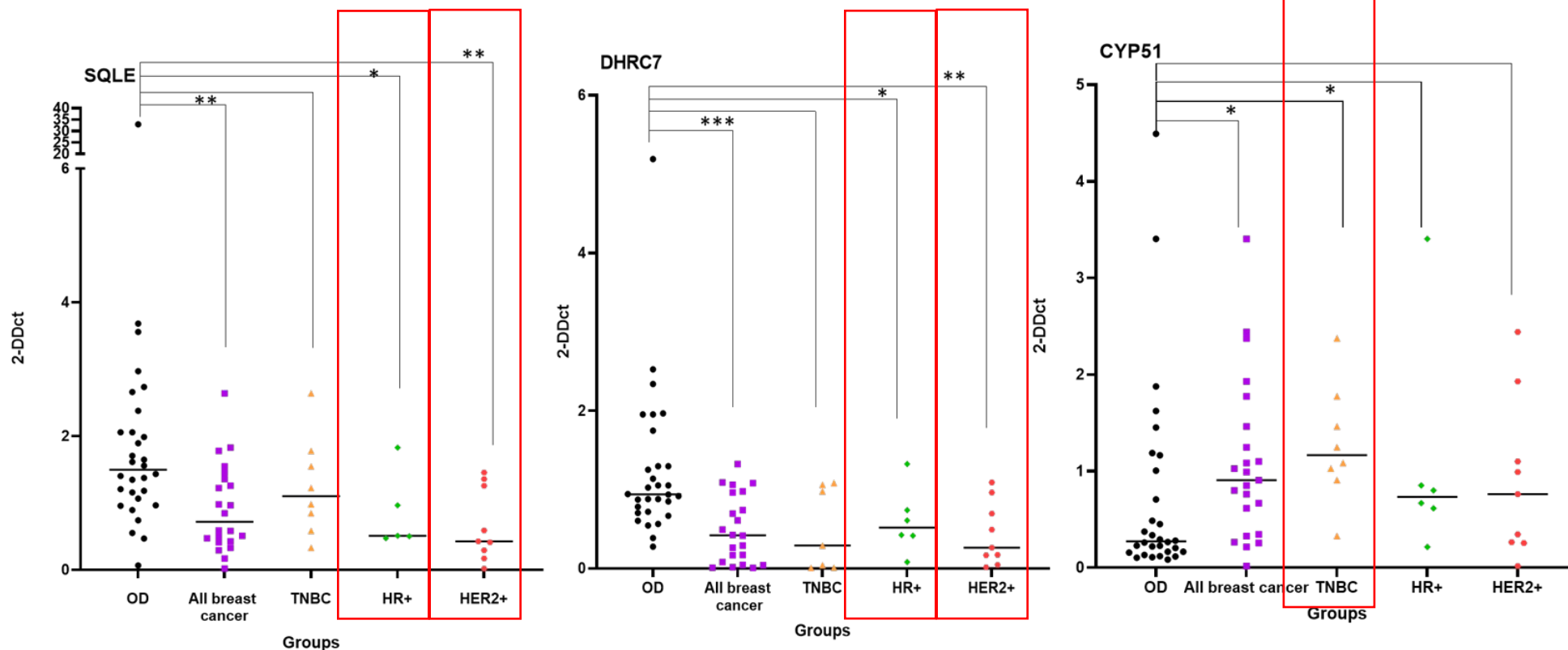
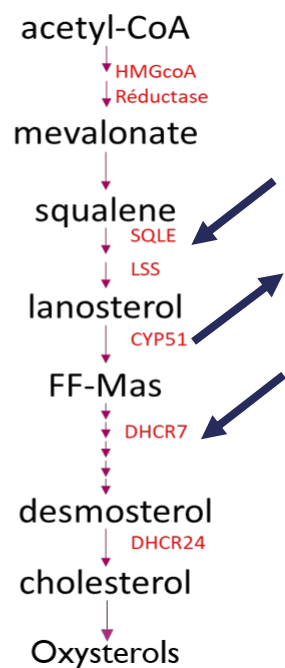
# Impact du cancer du sein → voie de biosynthèse du cholestérol



Variable	Donneuses d'ovocytes (n=30)	Cancer du sein (n=23)	TNBC (n=8)	HR+ (n=6)	HER2+ (n=9)	p-value
Age (années)	32.31 ± 3.49	31.89 ± 3.98	31.26 ± 4.09	31.87 ± 5.39	32.46 ± 3.15	NS
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	22.97 ± 4.29	24.43 ± 7.32	23.63 ± 4.34	26.33 ± 13.19	23.89 ± 4.28	NS
Dose totale de FSH (UI)	1838 ± 450,1	1848 ± 544,3	2278 ± 507,1	1658 ± 329,3	1592 ± 486.2	A p= 0.93 B p= 0.02 C p= 0.43 D p= 0.11
Nombre d'ovocytes recueillis	12.87 ± 7.02	8.57 ± 5.29	7.13 ± 4.39	10,5 ± 7.87	8.56 ± 4.07	A p= 0.01 B p= 0.02 C p= 0.33 D p= 0.07
Mutation BRCA1	NA	2/20	2/8	0	0	

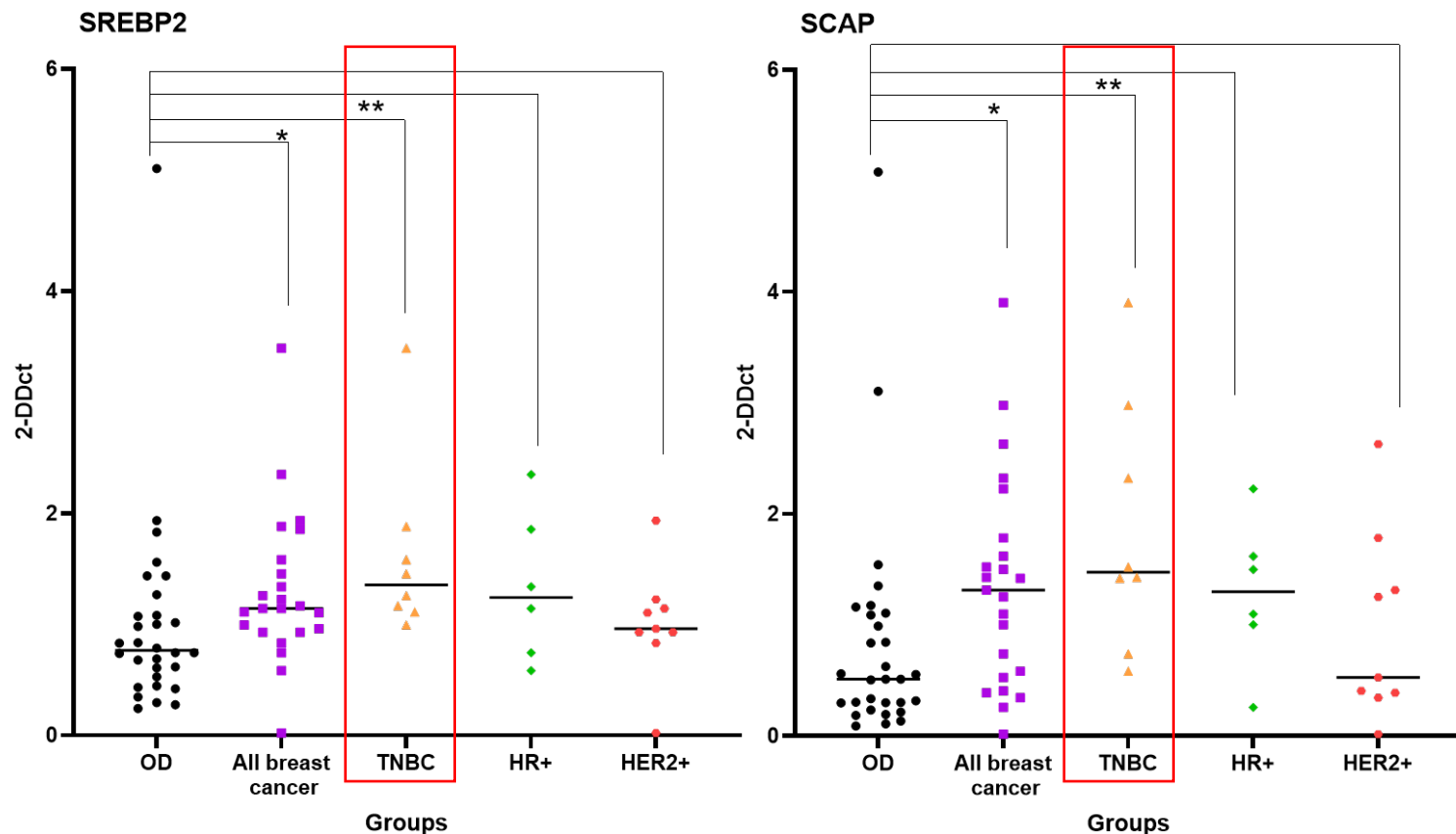
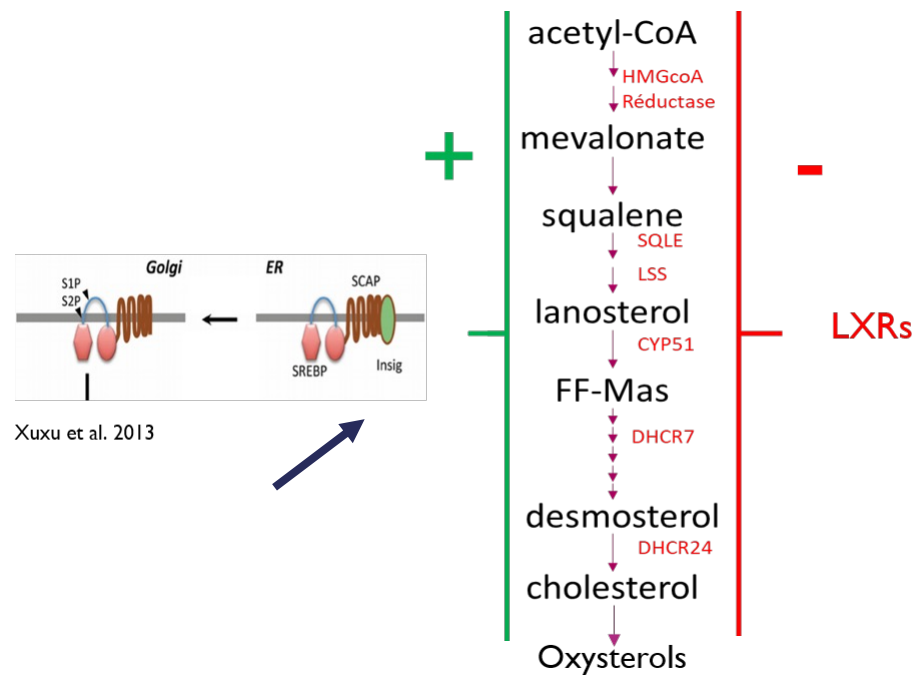
- **TNBC → réponse ovarienne la plus faible malgré une stimulation ovarienne plus forte**

# Impact du cancer du sein → voie de biosynthèse du cholestérol



- **HR+/HER2+** : ↓ de l'expression de **SQLE**, **DHRC7**
- **TNBC** : ↑ de l'expression du **CYP51**

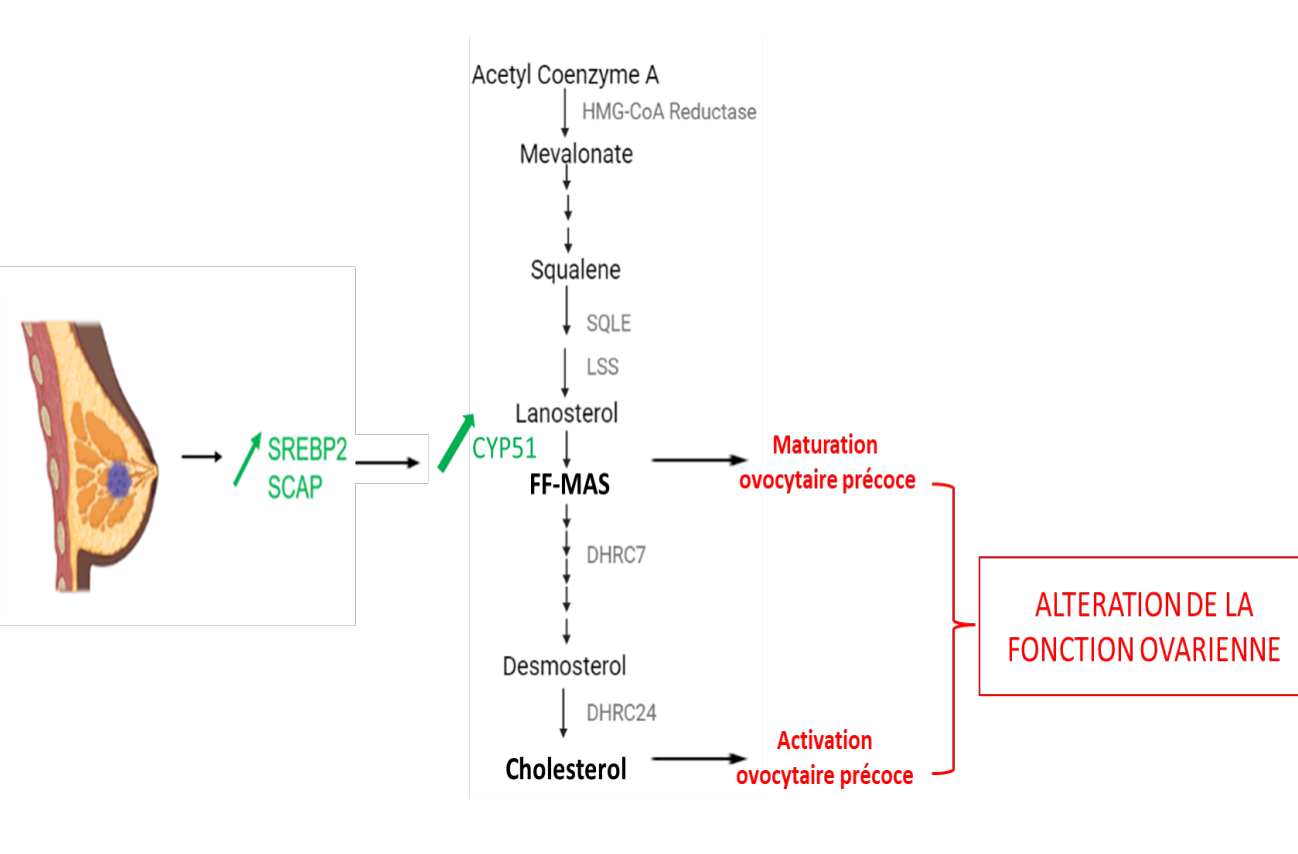
# Impact du cancer du sein → voie de biosynthèse du cholestérol



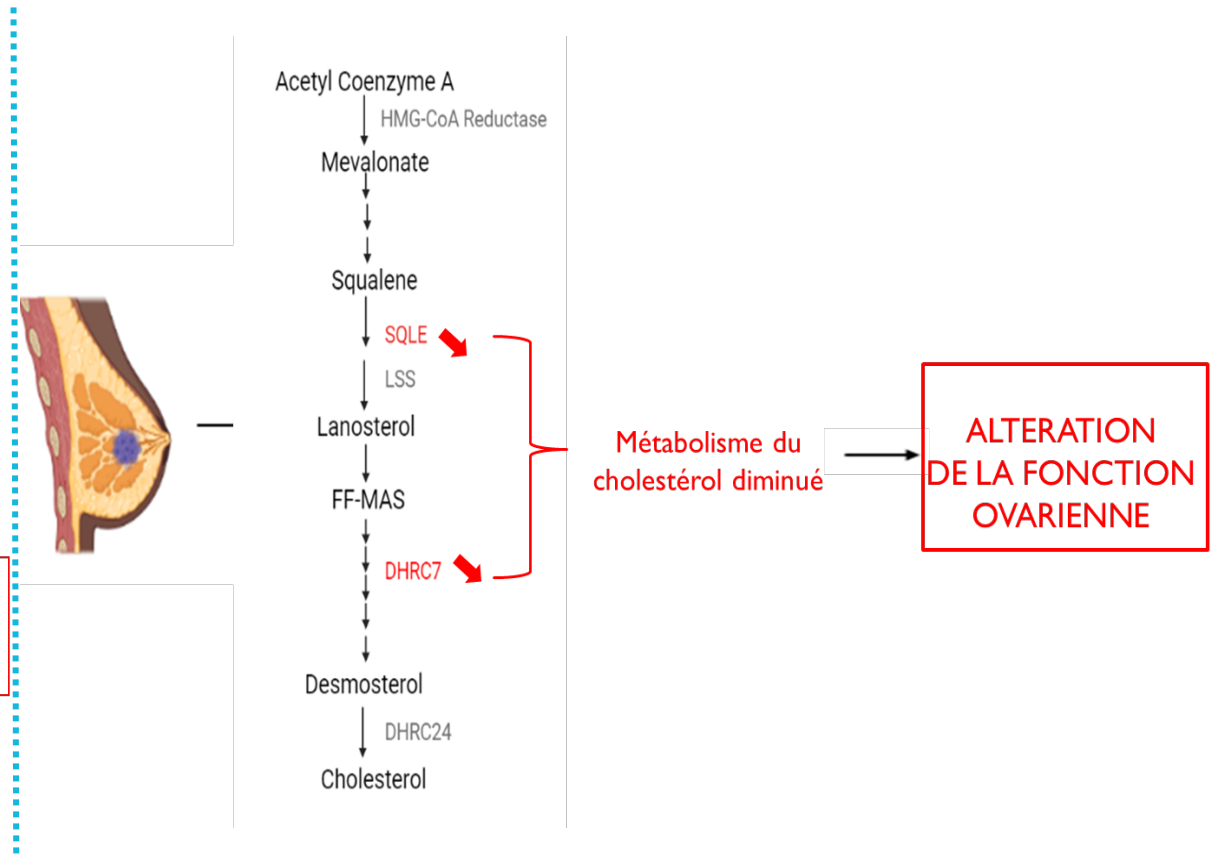
- **TNBC** : ↑ de l'expression de la **voie activatrice de la biosynthèse du cholestérol**
- Voie inhibitrice (LXR) : pas modulée

# Impact du cancer du sein → voie de biosynthèse du cholestérol

## Cancer du sein triple négatif



## Cancer du sein HR+ / HER2+



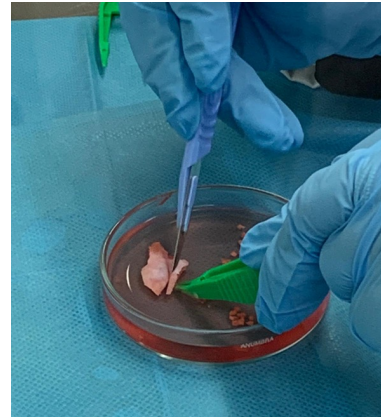
# Conclusions et Perspectives

- Meilleure **compréhension de la physiopathologie de l'impact du cancer du sein sur la fonction ovarienne**

→ **Approches globales (Rna seq, protéomique)** → évaluer l'ensemble des voies dérégulées par le cancer

→ **Etudes *in vitro* et *in vivo*** → lien de causalité entre le cancer et l'altération de la fonction ovarienne

Co-culture de cortex ovarien humain avec des cellules cancéreuses mammaires  
→ Impact sur la croissance folliculaire



Injection de cellules cancéreuses mammaires  
→ impact sur l'ovaire et la fertilité



→ **Autres cancers ?** Lymphomes, leucémies ...



# Perspectives cliniques

- **Optimisation de la prise en charge de la préservation de la fertilité des patientes atteintes d'un cancer du sein**
  - Renforcer l'**adaptation des protocoles de stimulation ovarienne** en fonction du **sous-type de cancer du sein**
  - Adaptation du **milieu** utilisé au laboratoire de biologie de la reproduction pour le **traitement et la conservation des prélèvements d'ovocytes ou de tissu ovarien** de ces patientes atteintes d'un cancer du sein
  - Renforcer le **suivi de leur fertilité post-cancer et post-traitement** afin d'évaluer leur **réserve ovarienne après rémission**

# Merci !

## Task group : Fertilité et cancer



**Pr. Florence Brugnon**

**Dr. Gaëlle Marteil**

Dr. Hanae Pons

Dr. Laure Chaput

Dr. Cécily Rodrigues

Dr. Sabrina Boudon

**Sandra Carlet-Dollet**

Mélanie Fiot

Oriana Carcy

**Alice Poitrinal**

Chloé Puceat

