

Impact d'une combinaison de chimiothérapie sur l'ovaire murin

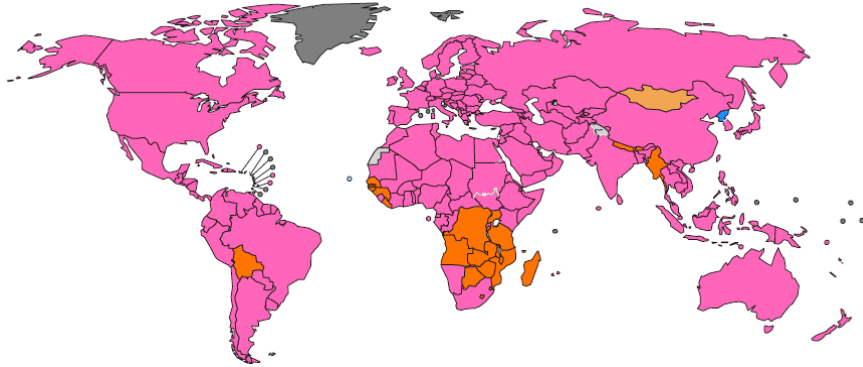
Isabelle BEAU

Inserm UMR-S 1185
Hôpital du Kremlin-Bicêtre

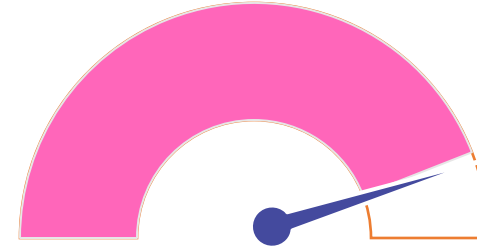
Conflits d'intérêt

Aucun

Le cancer du sein



Cancer du sein: 1^{er} cancer de la femme dans le monde



Taux de survie: 95%

THERAPIES LOCALES



Chirurgie



Radiothérapie

THERAPIES SYSTEMIQUES



Chimiothérapies



Hormonothérapies



Thérapies Ciblées

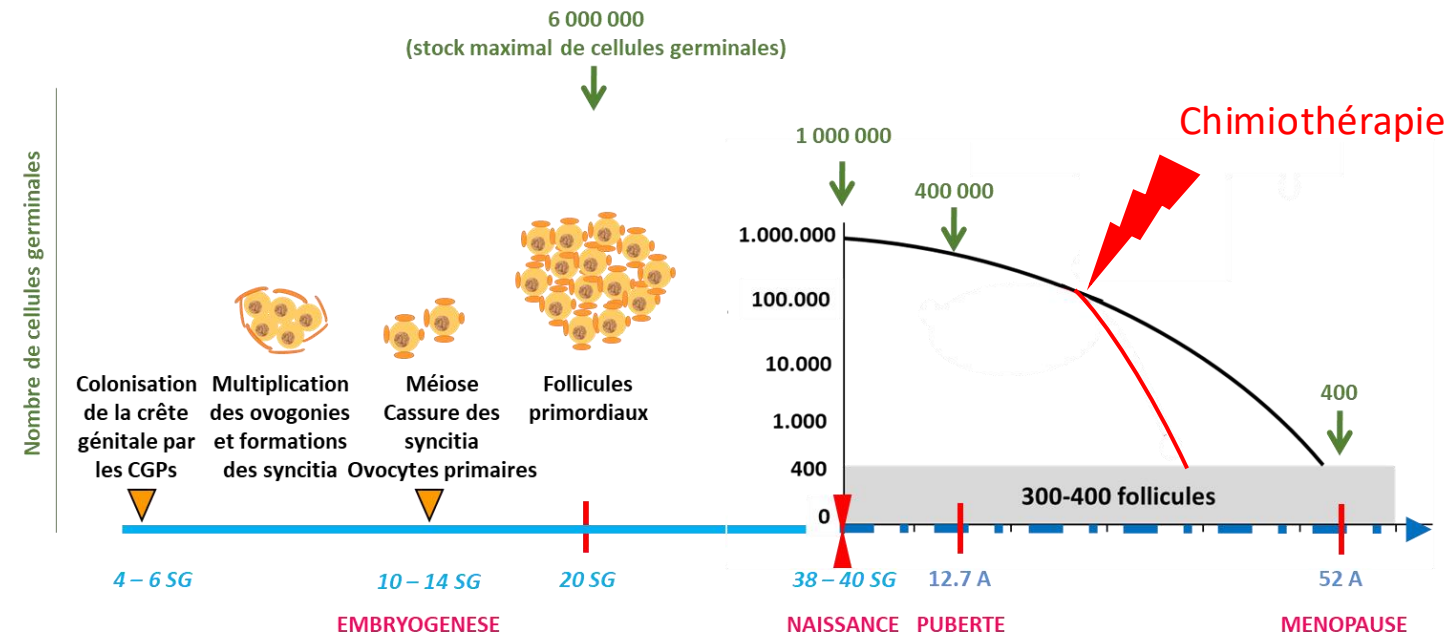
Toxicité ovarienne



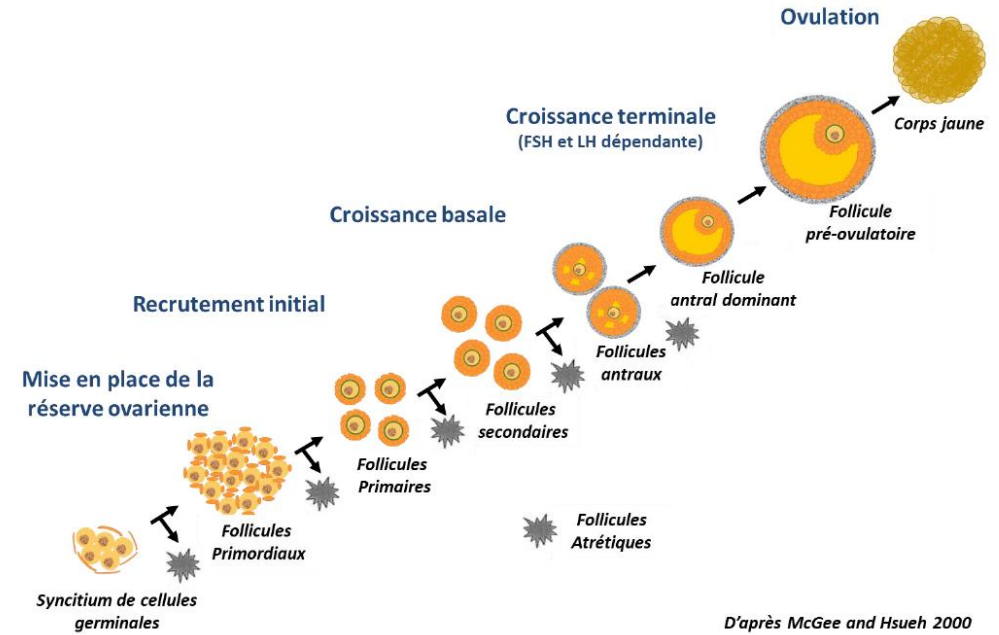
OMS, 2020
Giaquinto et al, Cancer Journal for clinicians, 2022
De Vos et al, The Lancet, 2010

La réserve ovarienne

Toxicité ovarienne



Folliculogenèse

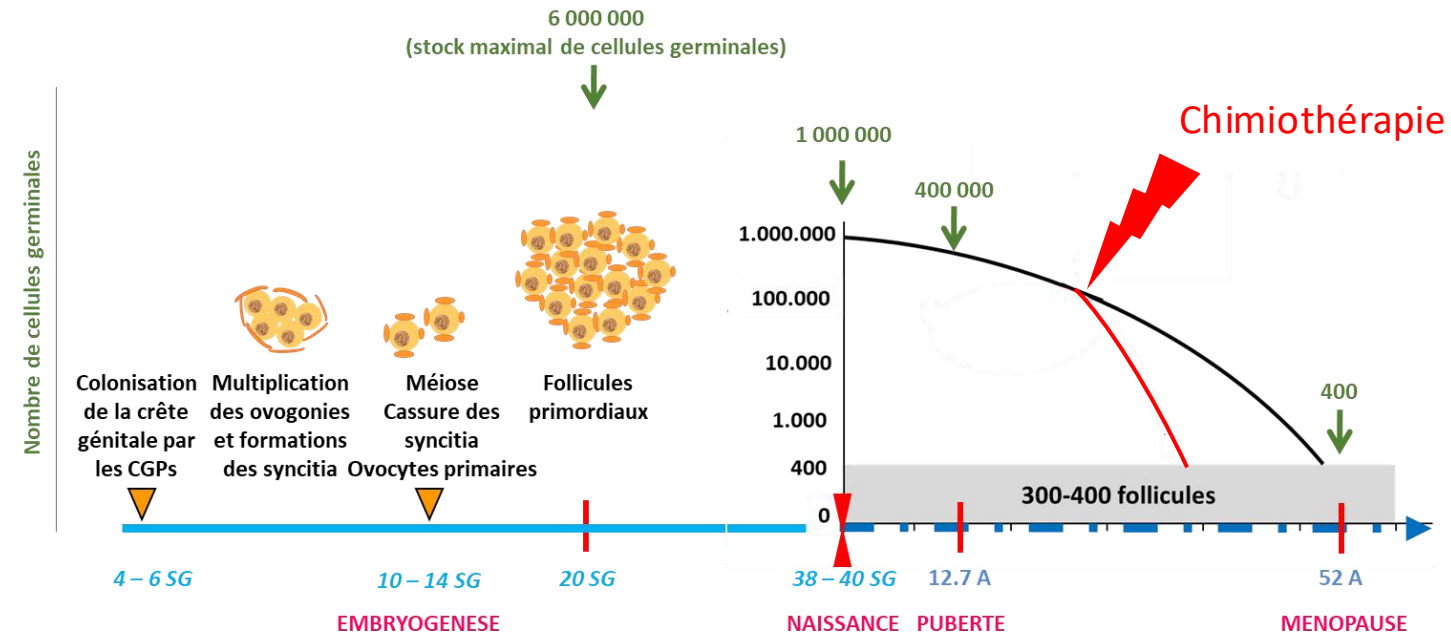


D'après McGee and Hsueh 2000

Sonigo et al, 2018
Adaptée de De Vos et al, The Lancet, 2010

La réserve ovarienne

Toxicité ovarienne



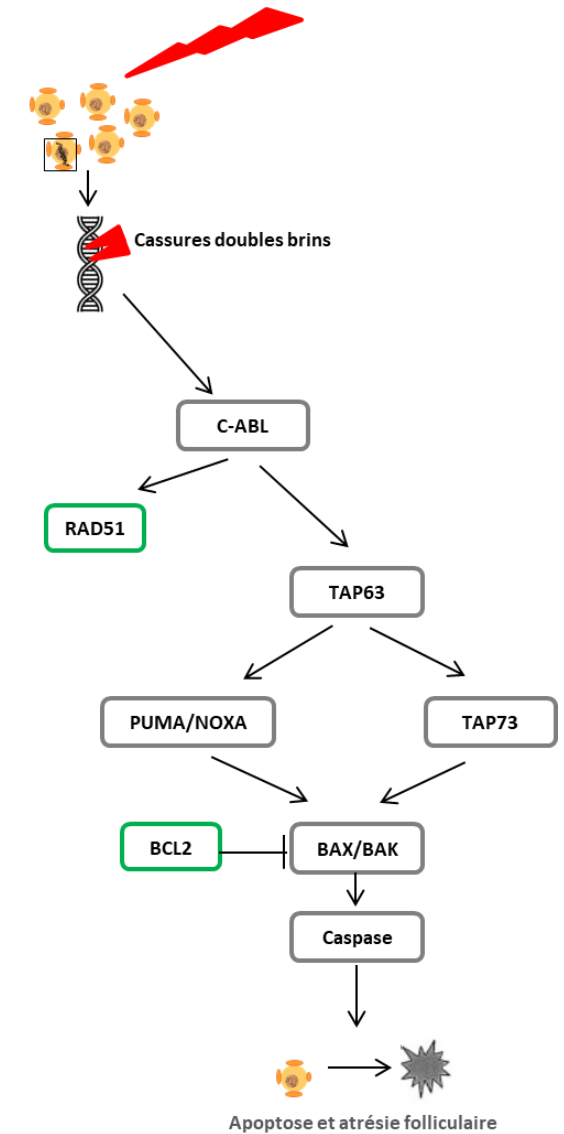
- ✓ Age
- ✓ Réserve ovarienne
- ✓ Type de cancer
- ✓ Type de chimiothérapie
- ✓ Dose de chimiothérapie

Sonigo et al, 2018
Adpatée de De Vos et al, The Lancet, 2010

Chimiothérapie et réserve ovarienne

Hypothèses physio-pathologiques

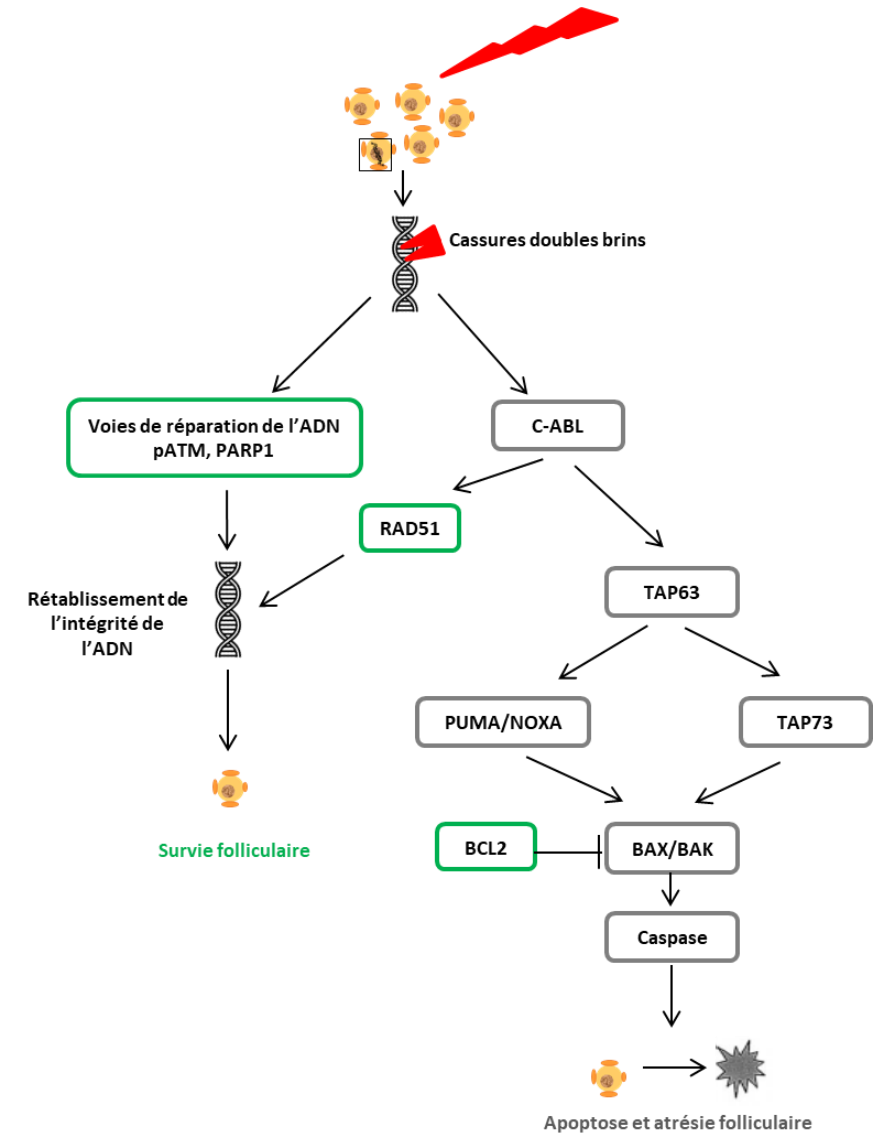
1. Apoptose des follicules primordiaux



Chimiothérapie et réserve ovarienne

Hypothèses physio-pathologiques

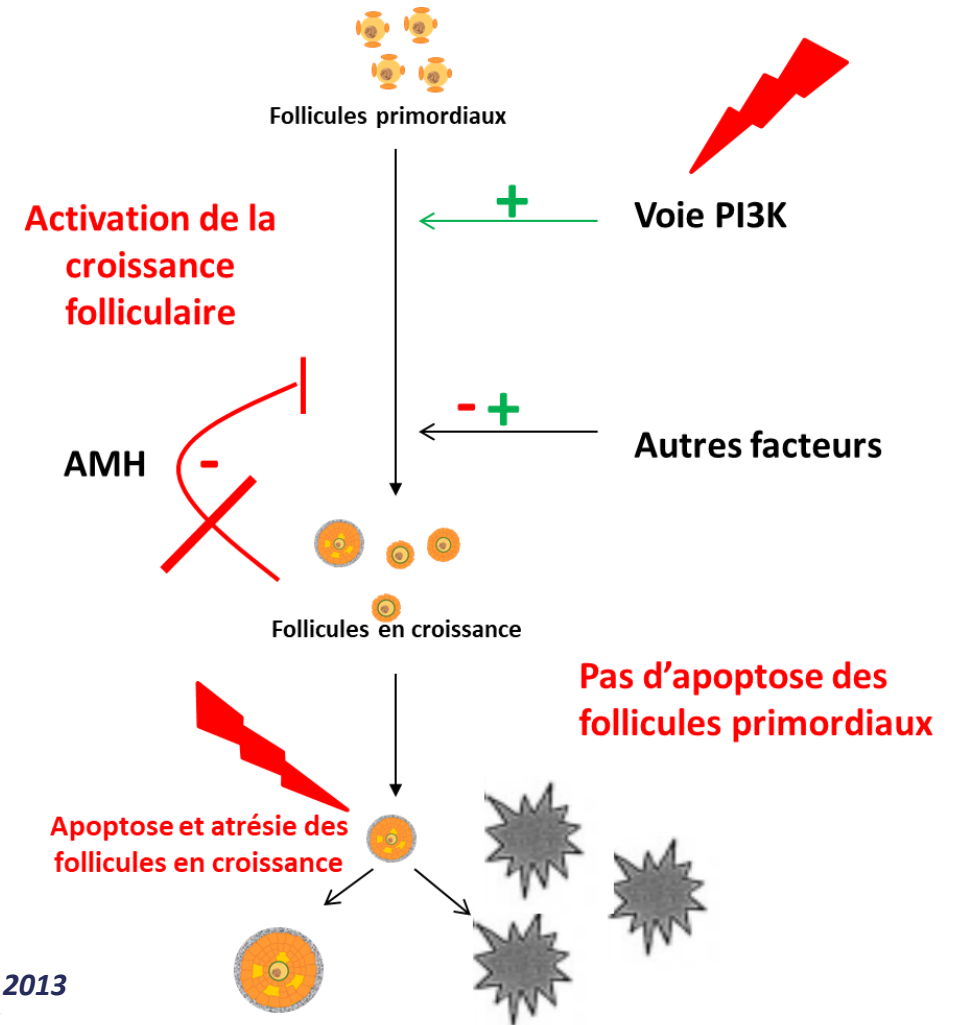
1. Apoptose des follicules primordiaux



Chimiothérapie et réserve ovarienne

Hypothèses physio-pathologiques

1. Apoptose des follicules primordiaux
2. Effet burn-out

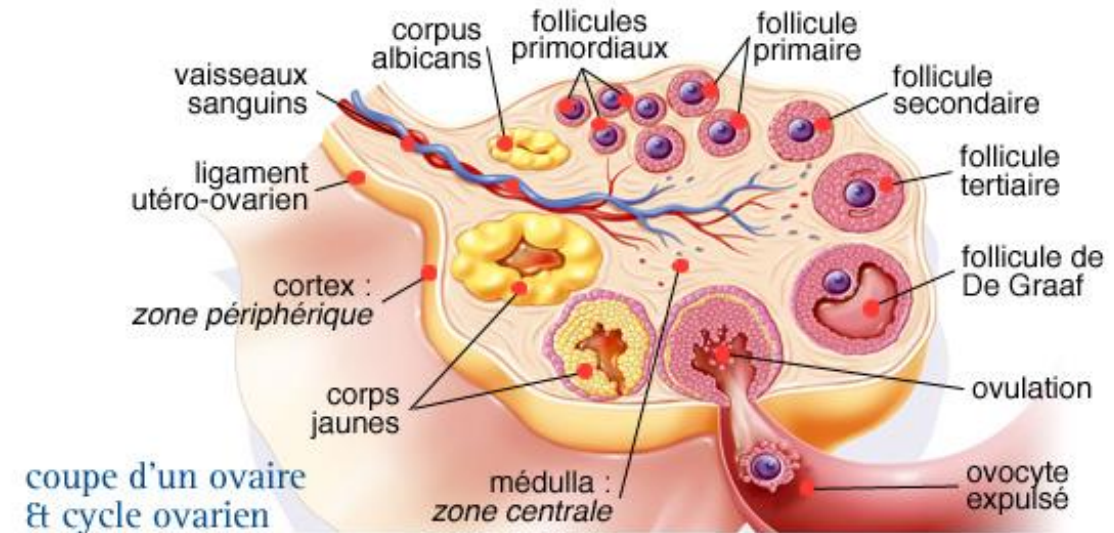


Kalich Philosoph, 2013
Chang et al, 2015
Zhou et al, 2017
Sonigo et al, 2018

Chimiothérapie et réserve ovarienne

Hypothèses physio-pathologiques

1. Apoptose des follicules primordiaux
2. Effet burn-out
3. Atteinte vasculaire



La chimiothérapie dans le cancer du sein

Cyclophosphamide

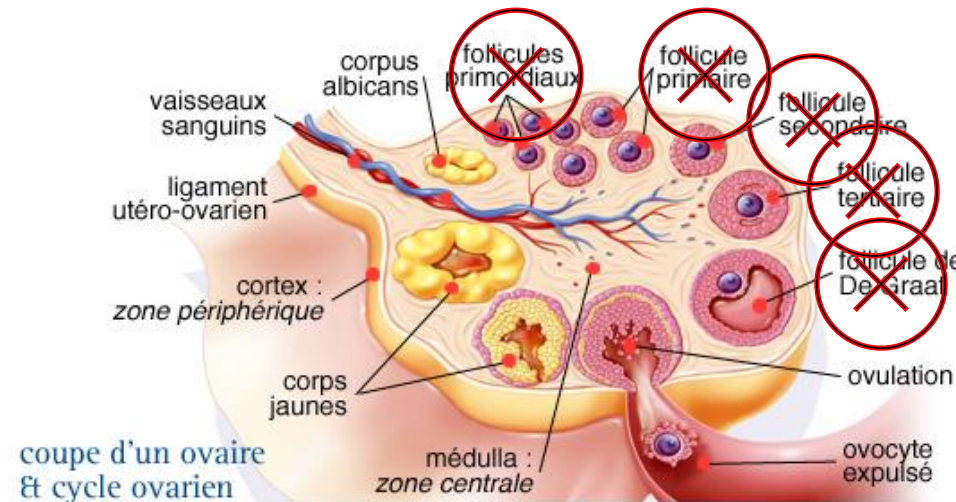
- Agent Alkylant
- Haut potentiel gonadotoxique
- **Follicules primordiaux**
- **Follicules en croissance**

Epirubicine

- Anthracycline
- Haut potentiel gonadotoxique
- **Follicules primordiaux**
- **Follicules en croissance**

5-Fluorouracile

- Antimétabolite
- Peu gonadotoxique
- **Follicules en croissance**



Mécanismes de gonadotoxicité:

- Dommages à l'ADN
- Effet « burn out » : activation de la voie PI3K/Akt/Foxo3a

- Dommages de l'ADN
- Stress du Réticulum Endoplasmique

- Dommages à l'ADN

Xiong et al, European Journal of Endocrinology, 2021
Sonigo et al, Clin Med Insights Reprod Health, 2019

Xiong et al, European Journal of Endocrinology, 2021
Wang et al, J Repro Dev, 2020

Xiong et al, European Journal of Endocrinology, 2021
Lambouras et al, JARG, 2018

Objectif



Evaluation de la gonadotoxicité et des mécanismes moléculaires sous-jacents d'une combinaison de chimiothérapie

Souris Swiss pubères
(6 semaines)

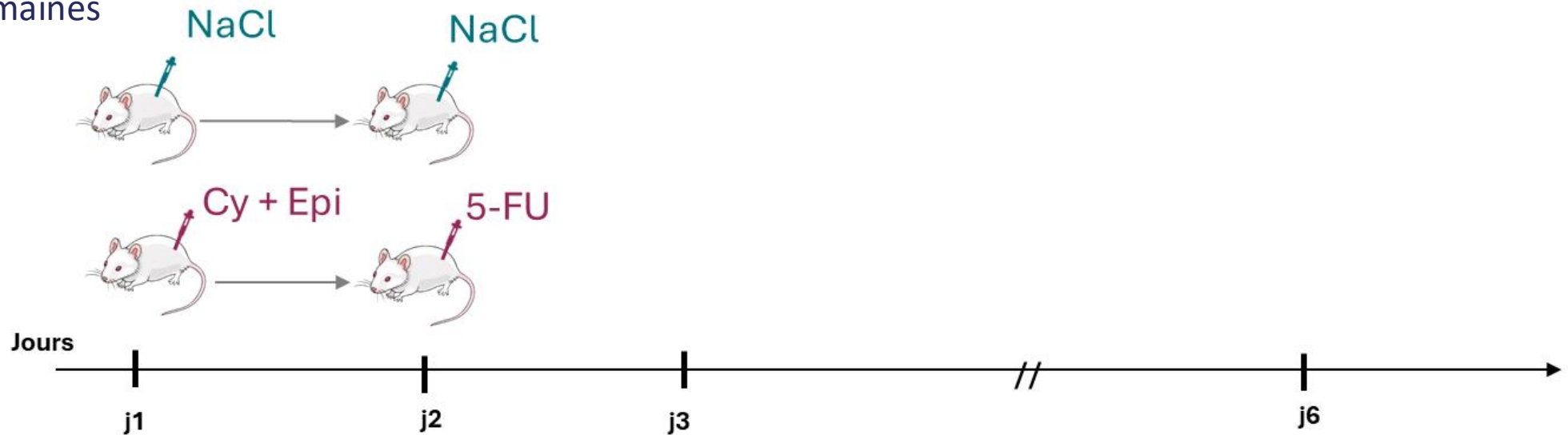


Cyclophosphamide (Cy) Epirubicine (Epi) 5-Fluorouracile (5-FU)



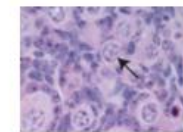
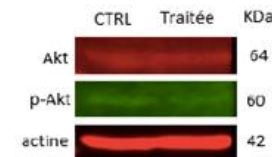
Gonadotoxicité de la combinaison de Cy + Epi + 5-FU

souris pubères 6 semaines



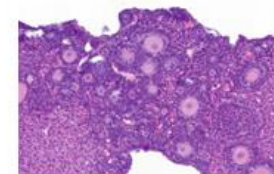
Voies de signalisation de l'apoptose WB, IHC et qPCR

- Voie mitochondriale
BAX, BCL2, CASP9, CASP3
- Stress du réticulum
CHOP, CASP12
- Dommages à l'ADN
P53, Noxa, Puma, pH2AX

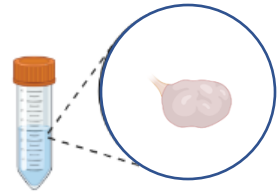


Analyse histologique

- Comptage des follicules primordiaux
- Comptage des follicules en croissance

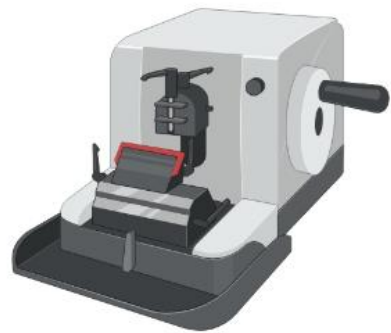


Effet de la chimiothérapie sur le pool folliculaire

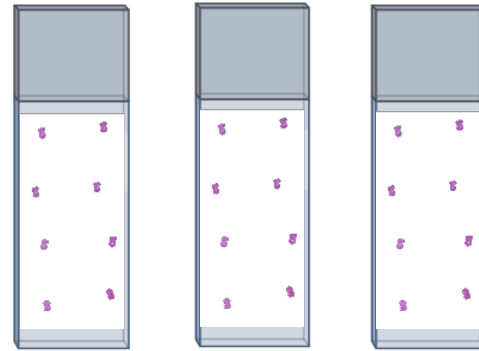


Comptage Folliculaire automatisé (IA)

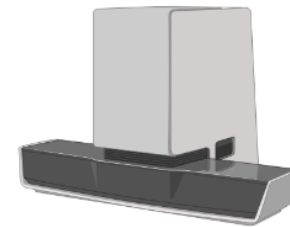
Quantmetry
Part of Capgemini Invent



Microtome



Lames coloration HE



Scanner de lames



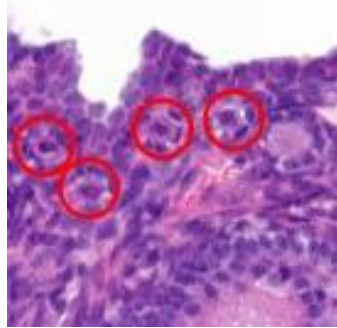
SlideViewer©
+logiciel de reconnaissance

1 ovaire

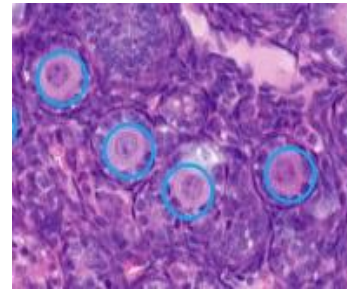
6 à 11 lames avec 6 à 8 coupes

Identification des follicules primordiaux,
primaires et secondaires par IA:
3-5h/ovaire

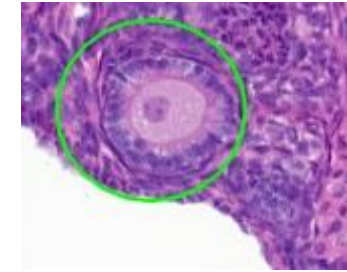
Effet de la chimiothérapie sur le pool folliculaire



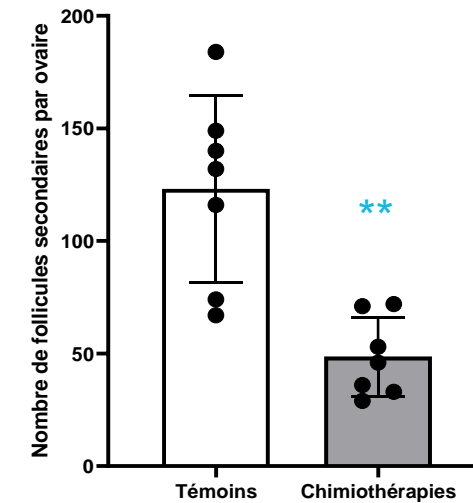
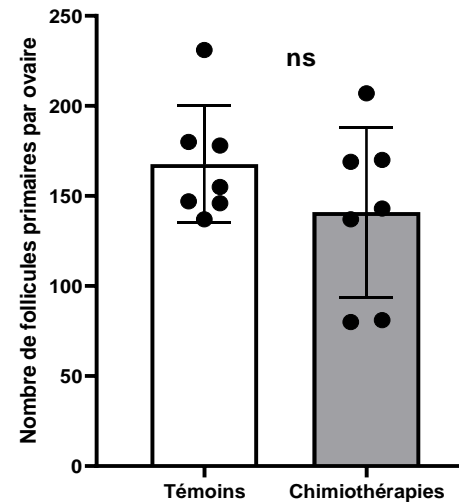
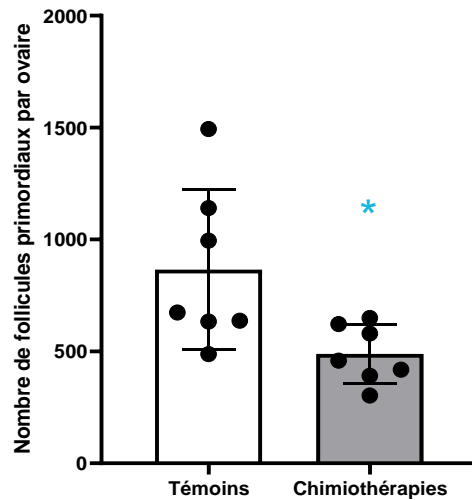
Follicules primordiaux



Follicules primaires

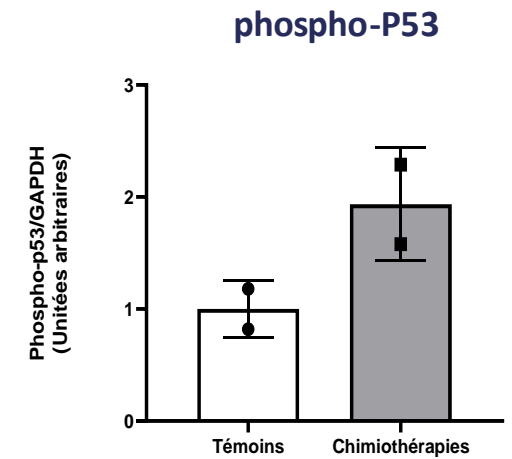
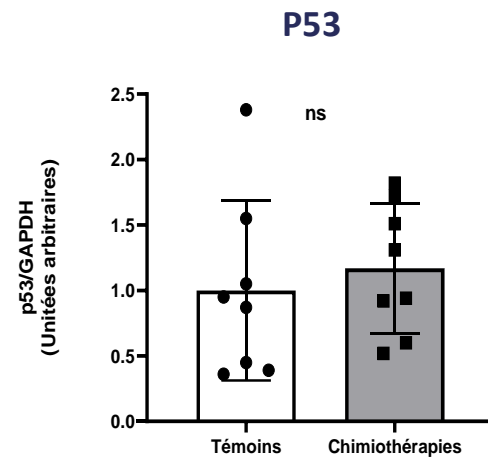
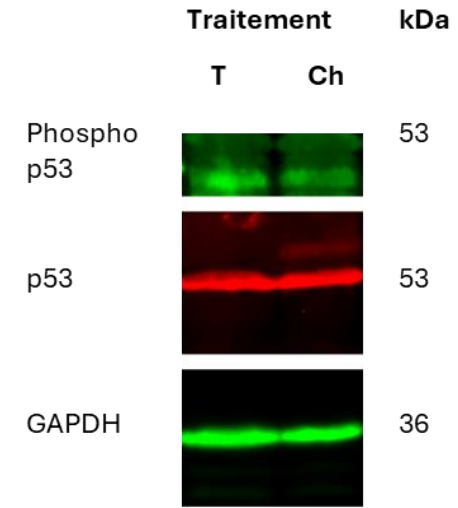
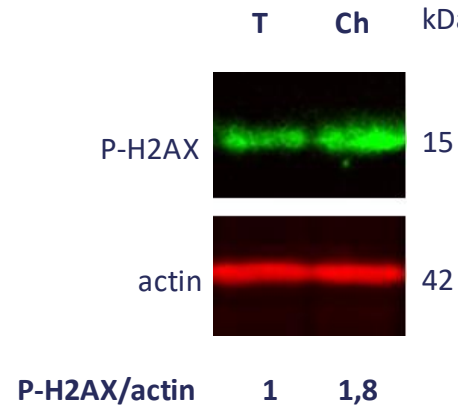
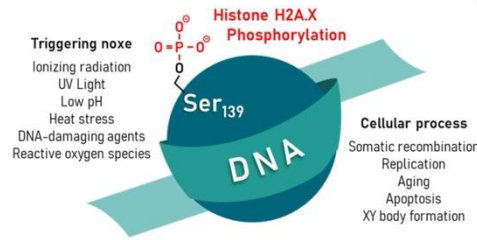
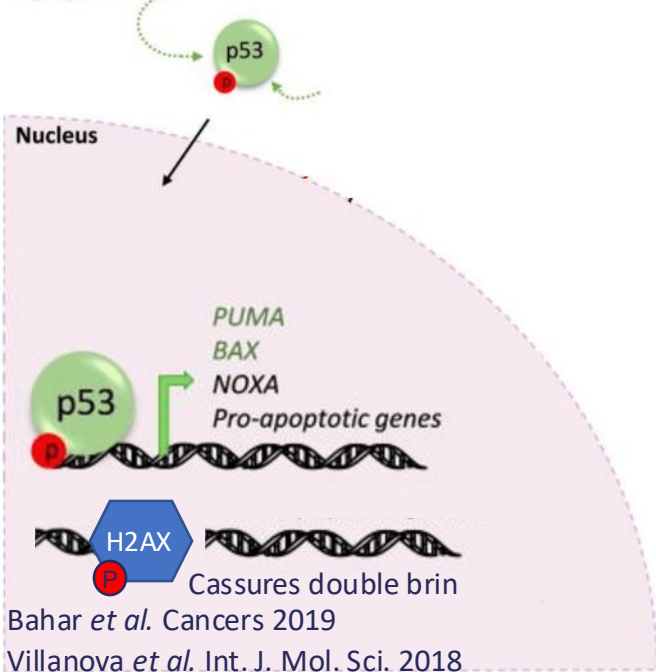
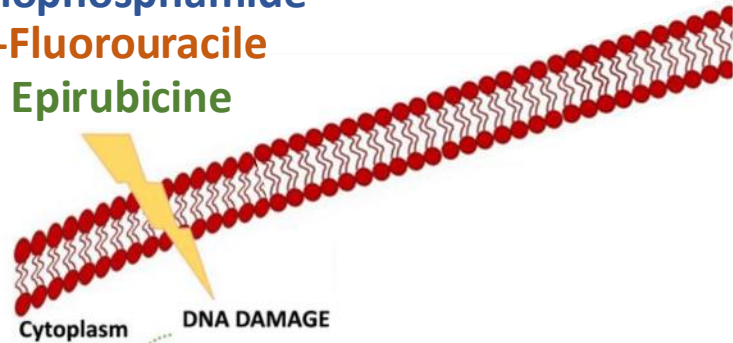


Follicules secondaires



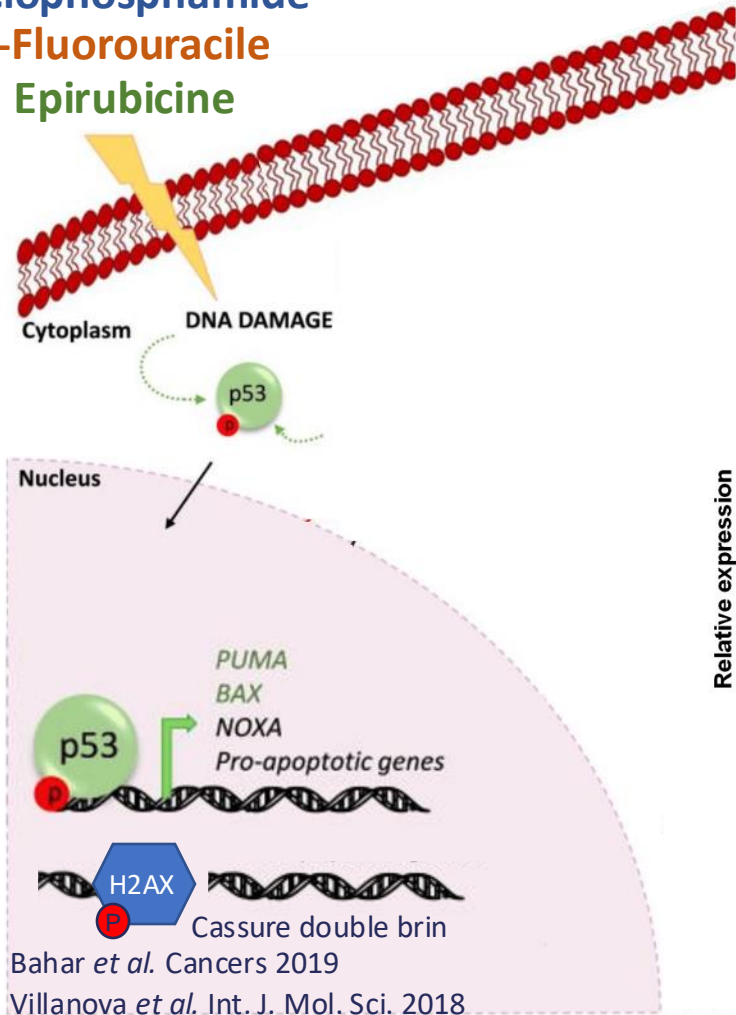
Chimiothérapie et dommages à l'ADN

Cyclophosphamide
5-Fluorouracile
Epirubicine



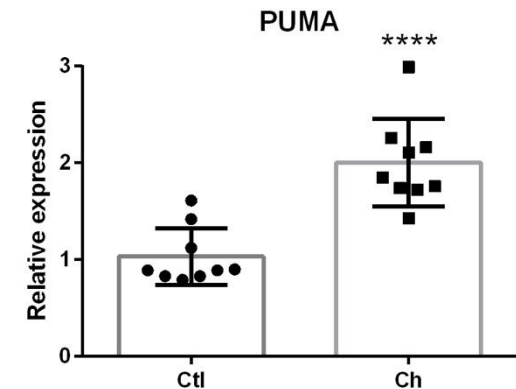
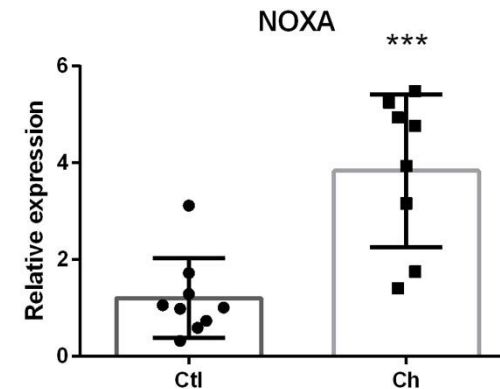
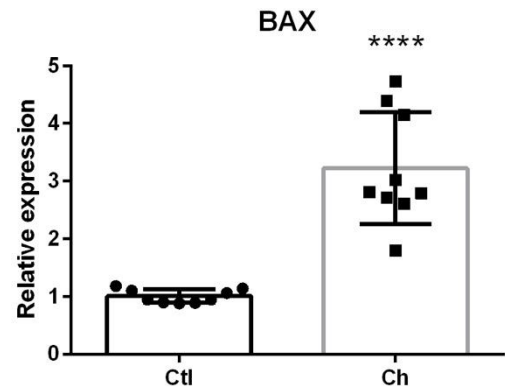
Chimiothérapie et dommages à l'ADN

Cyclophosphamide
5-Fluorouracile
Epirubicine



Bahar *et al.* Cancers 2019
Villanova *et al.* Int. J. Mol. Sci. 2018

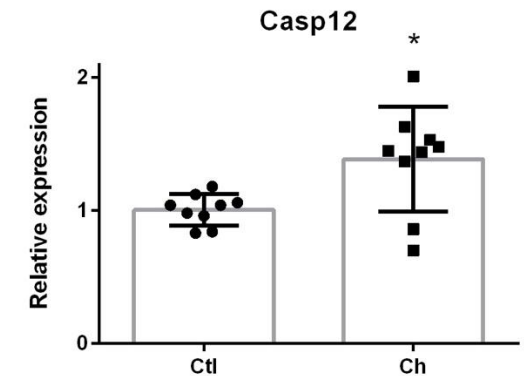
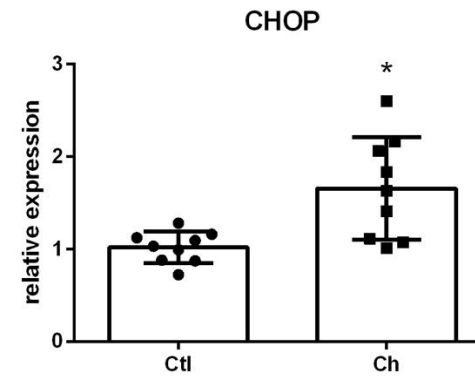
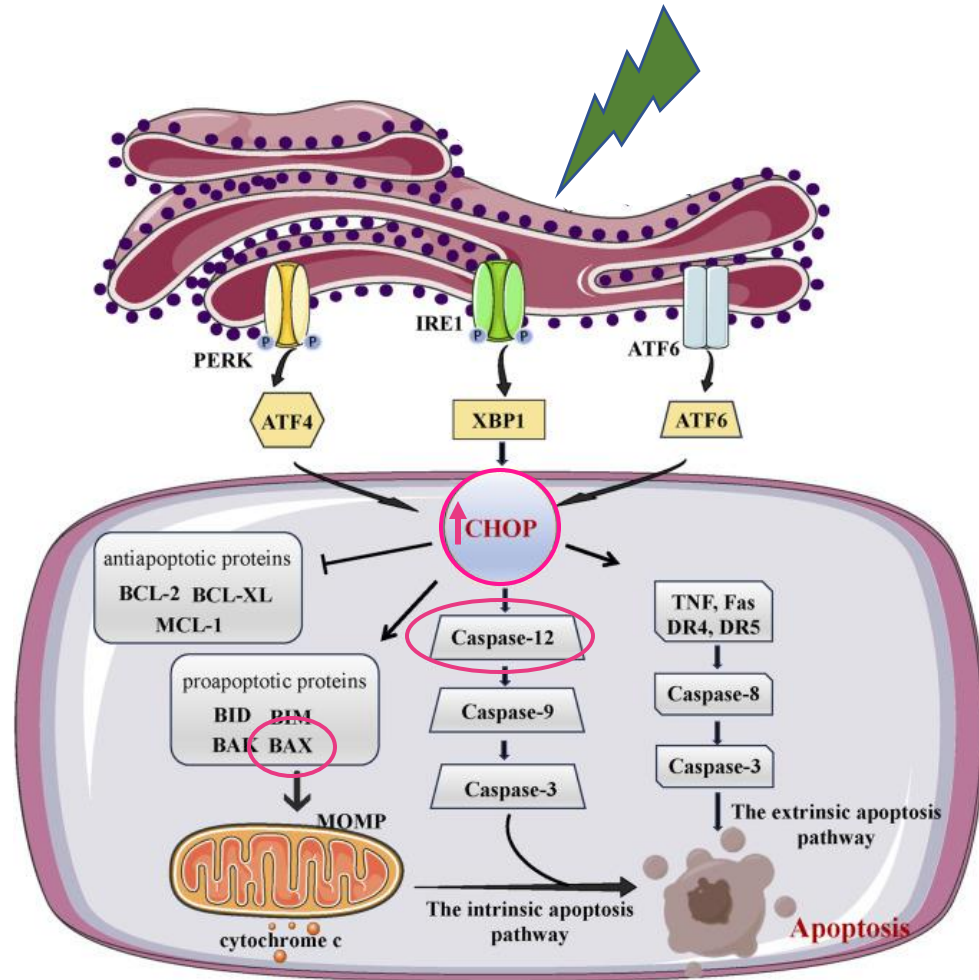
Gènes pro-apoptotiques



➡ La voie des dommages à l'ADN est activée

Chimiothérapie et Stress du Reticulum Endoplasmique

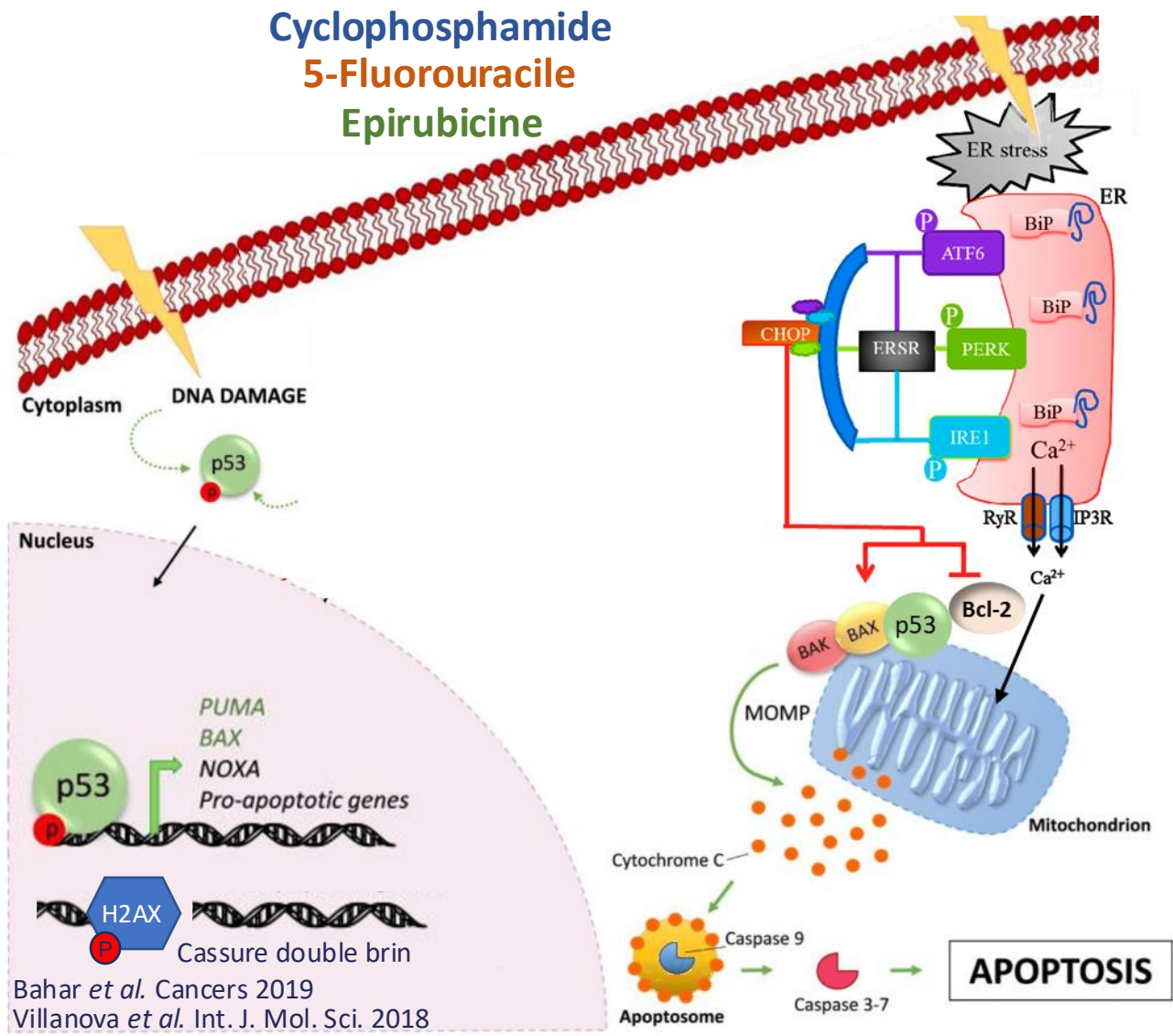
Epirubicine



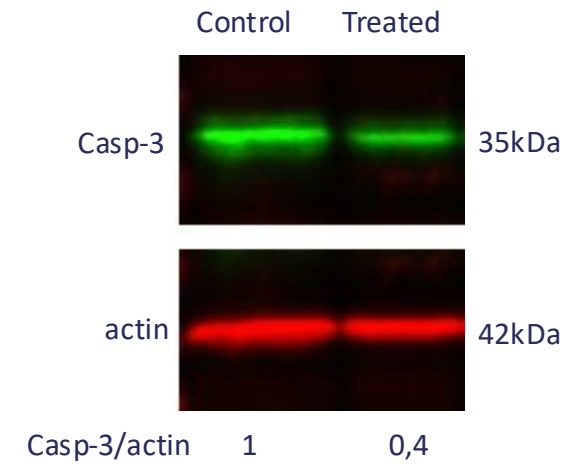
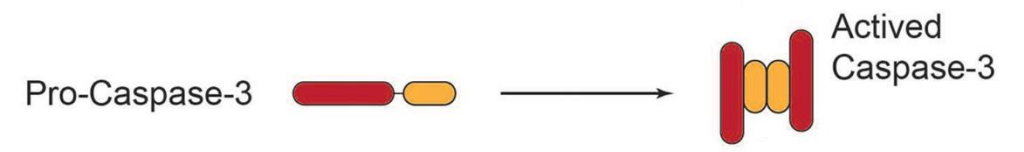
➡ La combinaison de chimiothérapie induit un stress du RE

Chimiothérapie et apoptose

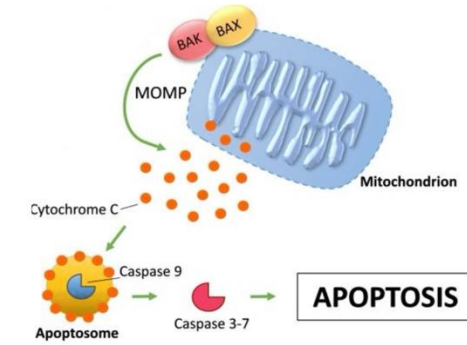
Cyclophosphamide
5-Fluorouracile
Epirubicine



Bahar *et al.* Cancers 2019
Villanova *et al.* Int. J. Mol. Sci. 2018



Chimiothérapie et apoptose

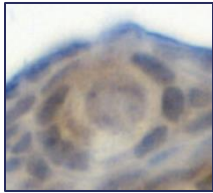


BAX

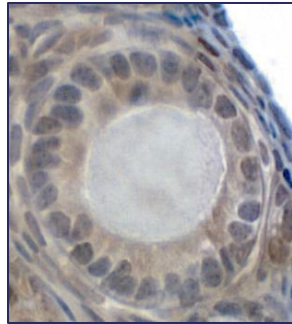
Cytochrome c

Casp3 clivée

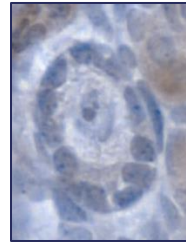
Témoins



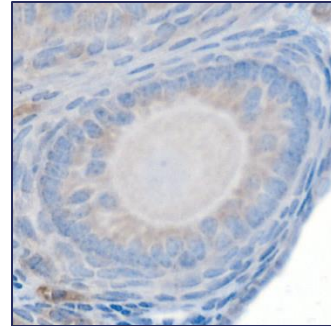
Follicules primordiaux x63



Follicules secondaires x40



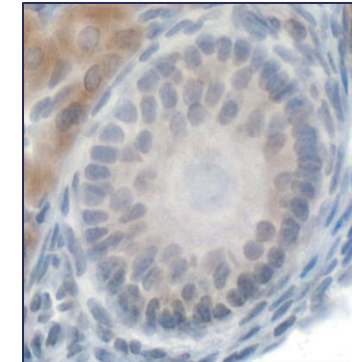
Follicules primaires x63



Follicules secondaires x40

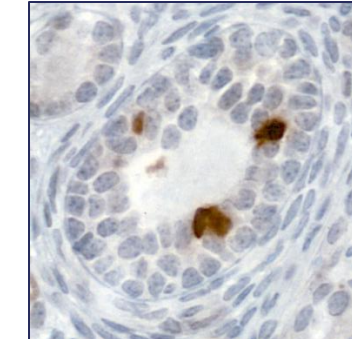
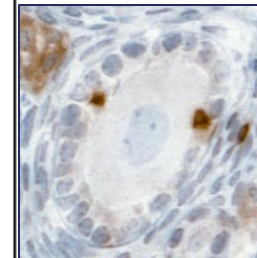
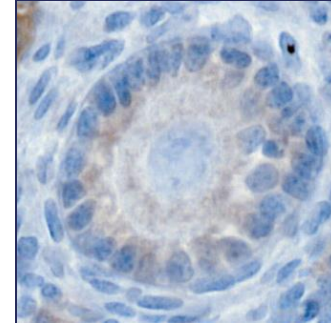
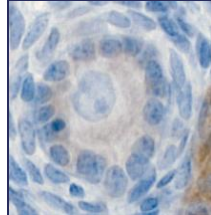
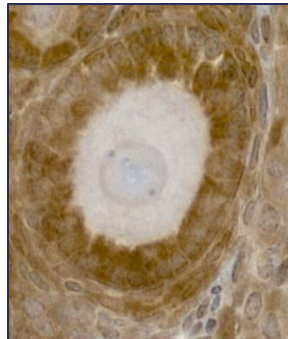
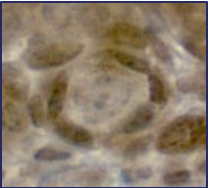


Follicules primaires x40

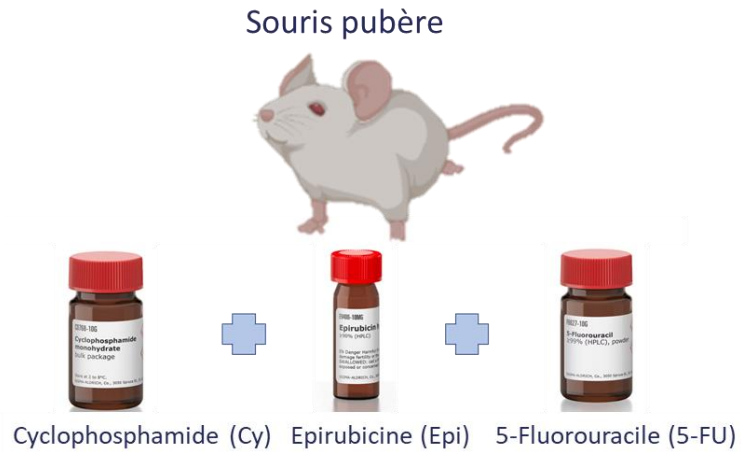


Follicules secondaires x40

Chimio

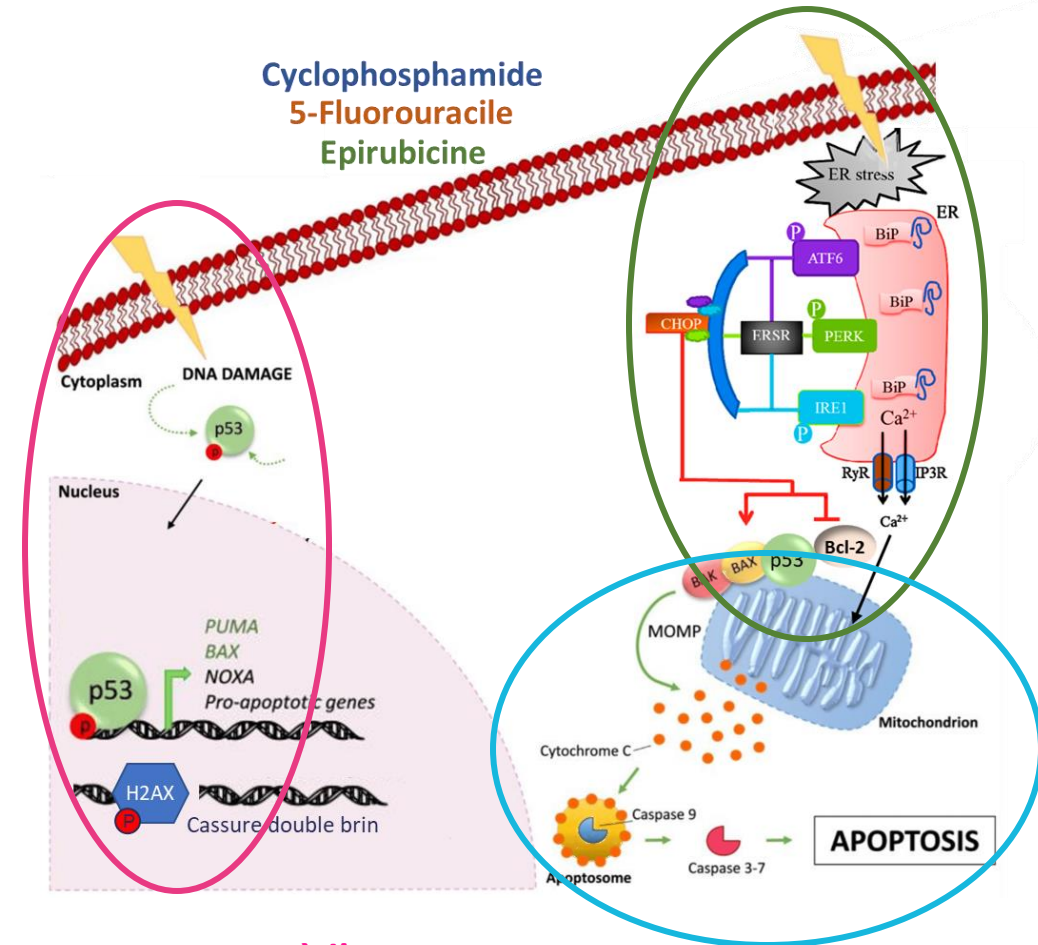


Conclusion



↓ Follicules primordiaux

↓ Follicules en croissance



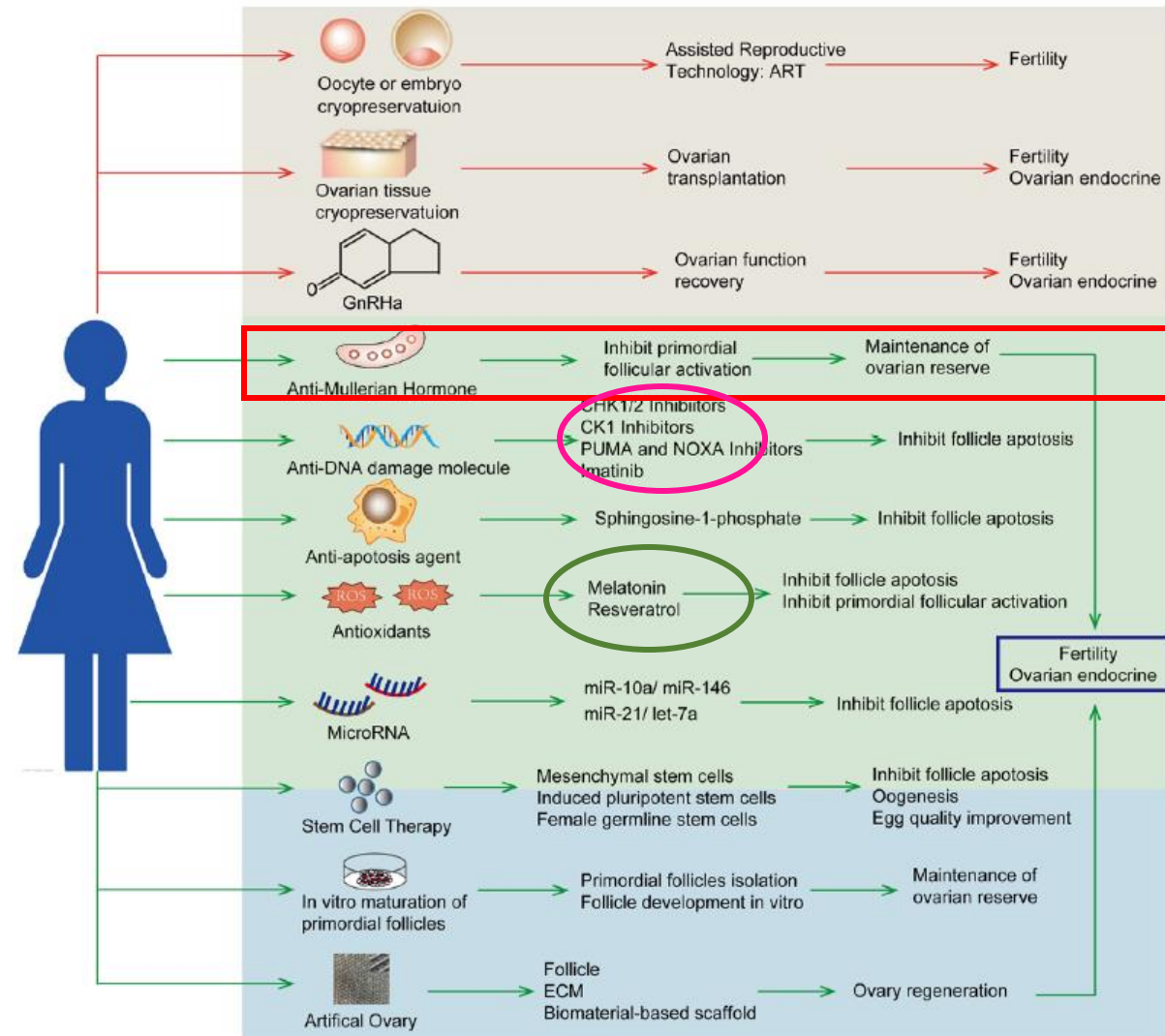
Dommages à l'ADN

Stress du RE

➔ Apoptose

Conclusion

Tester de nouvelles stratégies pour préserver la fertilité



Sonigo C *et al*,
FASEB J 2019

Mieux comprendre
pour mieux préserver

Conclusion

Inserm U1185 Equipe « Physiopathologie gonadique »

Charlotte Sonigo Françoise Magnin



Etudiantes:

- Inès Sellami
- Victoire Perraud

Médecine de la reproduction et préservation de la fertilité
Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Quantmetry
Part of Capgemini Invent

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
MÉDECINE

Inserm
La science pour la santé
From science to health

AP-HP.
Université
Paris-Saclay



PARIS | 3 DÉCEMBRE 2024

SÉMINAIRE RECHERCHE EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER

PARIS | 3 DÉCEMBRE 2024

**SÉMINAIRE RECHERCHE EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER**