



**RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



# **Evaluation de l'infiltration leucémique dans les fragments ovariens dans le cadre de la préservation de la fertilité**

**Florian Chevillon  
Hématologie Adolescents Jeunes Adultes  
Hôpital Saint Louis**

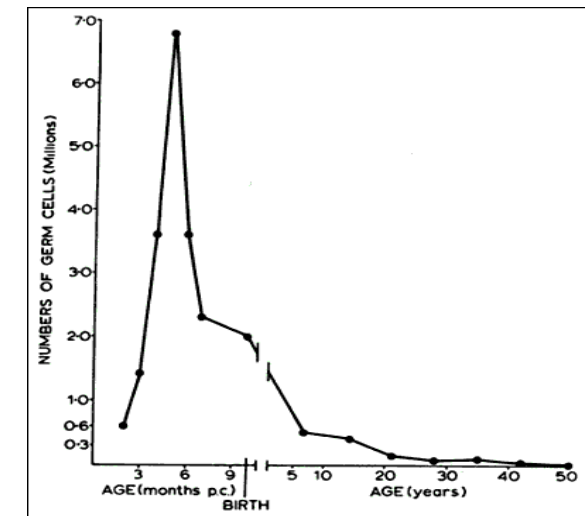
**Séminaire** « Préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer : quelles priorités pour la recherche ? »

# IMPACT DES TRAITEMENTS ANTI LEUCEMIQUES SUR LA FERTILITE FEMININE

Haut risque d'insuffisance ovarienne	Faible risque d'insuffisance ovarienne	Très faible risque d'insuffisance ovarienne
<b>Radiothérapie (ICT)</b>  <b>Agents alkylants</b> (cyclophosphamide, busulfan, melphalan...)	Chimiothérapies d'induction et de consolidation	Vincristine Méthotrexate

A moduler selon :

- L'âge
- La dose cumulée reçue
- Association



# IMPACT DES TRAITEMENTS ANTI LEUCEMIQUES SUR LA FERTILITE FEMININE

Publication	Patientes enceintes	Âge médian à la greffe (années)	Conditionnements
Sanders, Blood 1996	41 / 790	17	CY : 28 ICT : 11 BuCY : 0
Salooja, Lancet			CY : 40
Lore, BMT 2011			BuCY : 3
Carter, BMT 2006	4	22	NR
Borgmann-Stand, BMT 2012	3	8	NR

Risque majeur d'infertilité après conditionnement myéloablatif

# TECHNIQUES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE FEMININE

Cryoconservation  
d'ovocytes isolés



Cryoconservation  
embryonnaire



**Cryoconservation de  
cortex ovarien**

Pas de stimulation de l'ovulation  
Réalisable après chimio  
Réalisable chez l'enfant

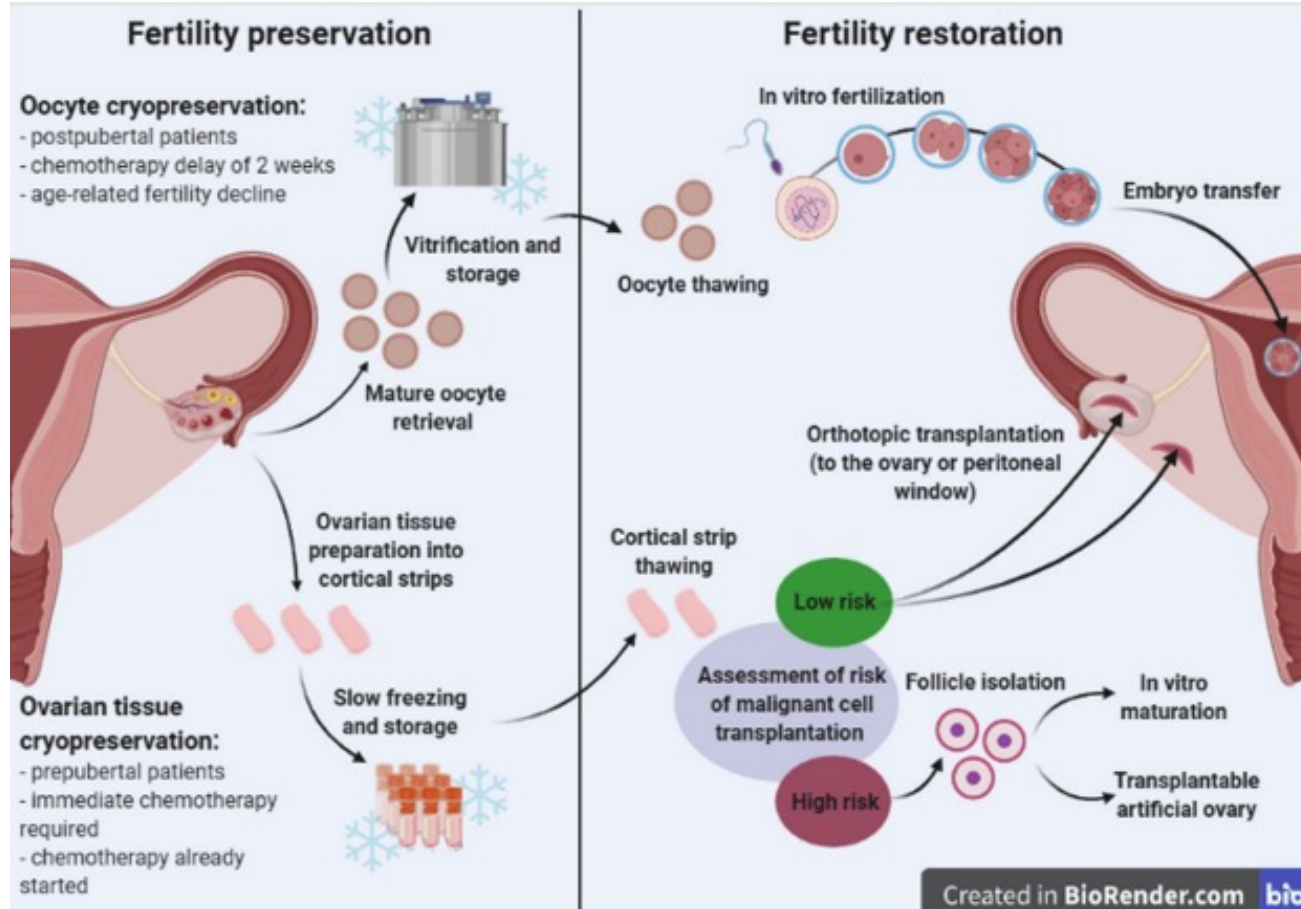
Obtention d'un nombre important  
d'ovocytes immatures

Maturation *in vitro*  
Maturation *in vivo* > 200 naissances

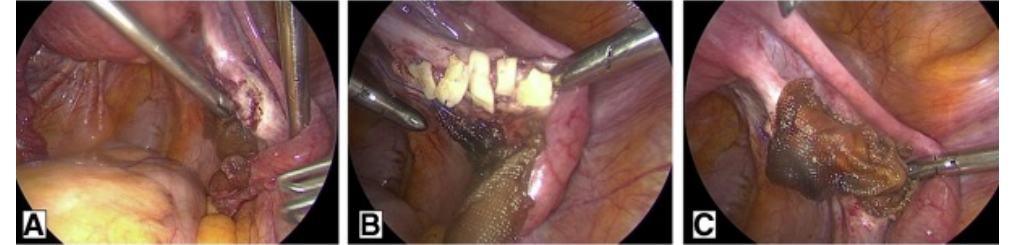
Rétablissement de la fonction  
endocrine



# TECHNIQUES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE FEMININE



Transplantation to the ovary



Transplantation to a peritoneal pocket



*Dolmans et al, Feril Steril 2021*

## Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Michael von Wolff, M.D.,<sup>c,d</sup> Catherine Poirot, M.D., Ph.D.,<sup>e,f,g</sup> Cesar Diaz-Garcia, M.D., Ph.D.,<sup>h,i</sup> Luciana Cacciottola, M.D.,<sup>a</sup> Nicolas Boissel, M.D., Ph.D.,<sup>e,j</sup> Jana Liebenthron, Ph.D.,<sup>k,d</sup> Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,<sup>l,m</sup> Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,<sup>n,o</sup> and Claus Yding Andersen, MSc., D.MSc.<sup>p</sup>

Plus grande série : *Dolmans, Fertil Steril, 2021*

**Pregnancy outcomes and age of women undergoing frozen-thawed OTT followed by natural conception or IVF.**

Method of conception	Women undergoing OTT	Women wishing to conceive	Women who conceived <sup>a</sup>	Women who gave birth	Miscarriages	No. of children <sup>b</sup>
Women conceiving naturally	176	167 (100%)	67 (40%)	52 (30%)	18 (10%)	67
Women undergoing IVF	109	109 (100%)	39 (36%)	23 (21%)	20 (18%)	28
Total	285	276 (100%)	106 (38%)	75 (26%)	38 (13%)	95

IVF = in vitro fertilization; OTC = ovarian tissue cryopreservation; OTT = ovarian tissue transplantation; SEM = standard error of the mean.  
<sup>a</sup> Some women may have become pregnant and suffered a miscarriage before a successful subsequent pregnancy, explaining why "women who gave birth" plus "miscarriages" does not equal "women who conceived."  
<sup>b</sup> Some women became pregnant more than once after OTT or had a twin pregnancy.  
<sup>c</sup>  $P = .046$ .  
<sup>d</sup>  $P = .0002$ .  
<sup>e</sup>  $P = .0005$  (Student's *t*-test).  
Dolmans. Ovarian tissue transplantation outcomes. *Fertil Steril* 2021.

# UTILISATION DU CORTEX OVARIEN : LIMITES

Risque d'infiltration tumorale ovarienne



Risque de réintroduction de la maladie après autogreffe des fragments ovariens ?

<b>Faible risque</b>	Carcinome épidermoïde du col de l'utérus Cancer du sein stades I à III Lymphomes non hodgkiniens Lymphomes de Hodgkin Sarcome osseux
<b>Risque intermédiaire</b>	Adénocarcinome du col de l'utérus Sarcome d'Ewing Cancer du colon Cancer du sein stade IV
<b>Risque élevé</b>	<b>Leucémies aigües</b> Lymphome de Burkitt Neuroblastome

# EVALUATION DE L'INFILTRATION LEUCEMIQUE DANS LES OVAIRES

Statut de la maladie	Histologie	Immunohistochimie	Xénogreffe	Quantification de la MRD
Maladie active, n = 36	3,5%	0%	<b>31% (5/16)</b>	<b>75% (12/16)</b>
Rémission complète (RC), n = 48	0%	0%	<b>0% (0/18)</b>	<b>25% (3/12)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MRD détectable, n = 8</li> <li>▪ MRD indétectable, n = 7</li> </ul>	0%	0%	NA	50% (1/2)
	0%	0%	NA	14% (1/7)
Nombre total (% positive)	70 (1,4%)	41 (0%)	34 (15%)	28 ( <b>60%</b> )

Meirow, Human Reproduction, 2008  
 Rosendahl, Fertility and Sterility, 2010  
 Dolmans, Blood, 2010  
 Greve, Blood, 2012

Jahnukainen, Leukemia, 2013  
 Zver, Haematologica, 2014  
 Soares, British Journal of Haematology, 2017  
 Shapira, Fertility and Sterility, 2018



# LA MALADIE RESIDUELLE (MRD)

	<b>Cytométrie de flux (CMF)</b>	<b>Détection des réarrangements clonaux des Ig-TCR</b>	<b>Détection des transcrits de fusion, anomalies chromosomiques ou mutations</b>
<b>Sensibilité</b>	$10^{-4}$ à $10^{-5}$	$10^{-4}$ à $10^{-5}$	$10^{-4}$ à $10^{-6}$
<b>Applicabilité</b>	LA > 90%	LAL B 95% LAL T 95%	LAL B 25 à 40% LAL T 10 à 15% LAM 40%
<b>Avantages</b>	Rapide Simple à réaliser	Standardisation internationale	Simple à réaliser
<b>Limites</b>	Manque de standardisation	Longue Onéreuse	Manque de standardisation

## Critère d'inclusion

- LAL en rémission avant allogreffe
- Cryoconservation ovarienne
- Marqueur moléculaire de suivi de MRD
- Consentement

## Quantification de la MRD par biologie moléculaire

- *IgTCR*
- *BCR ABL*

Cortex ovarien

Médullaire ovarienne

Moelle osseuse

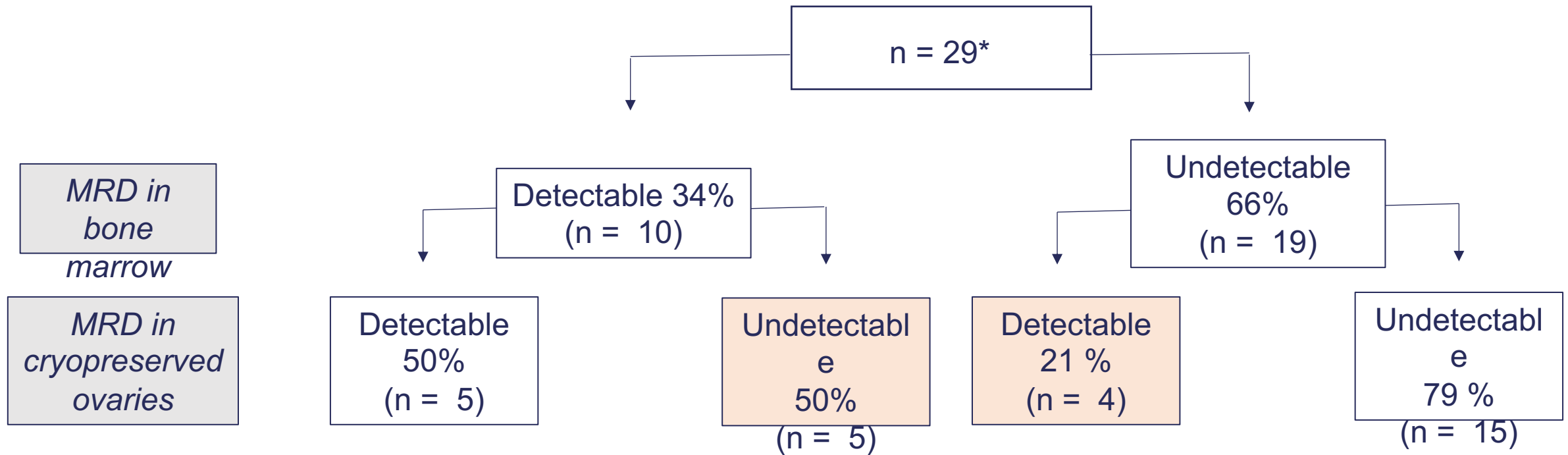
# RESULTATS, n = 30

Age médian [range]	18 ans [1, 36]	
Phénotype	<b>LAL B</b>	<b>24</b>
	LAL T	3
	LA phénotype mixte	2
	LA indifférenciée	1
MRD marqueur	<b>Ig TCR</b>	<b>22</b>
	BCR ABL	1
	IgTCR et BCR ABL	3
	MLL	4
Statut à la greffe	<b>RC1</b>	<b>19</b>
	> RC1	4
MRD moelle osseuse pré alogreffe	Indétectable	11

**MRD détectable dans les ovaires :  
30% (9 patientes)**  
Mais à des taux proches du seuil de détectabilité dans  
8 cas

**Résultats concordants entre cortex et médullaire :  
83% (20/24 patientes)**  
Détectable dans la médullaire mais pas dans le cortex  
pour 4 patientes

# RESULTATS – COMPARAISON MRD MOELLE OSSEUSE ET OVAIRE



- On the entire population of 30 patients, 1 patient had no assessment of MRD at the time of ovarian tissue cryopreservation



Ajout de patientes traitées pour LAM (n=4) et LAL (n=2) en dehors de l'étude  
**36 patientes**

**MRD ovarienne détectable : 22% (n=9/36)**

**12 % résultats discordants (n=3/24) entre médullaire et cortex**  
**27 % résultats discordants (n=8/30) entre ovaire et moelle osseuse**

# UTILISATION DU CORTEX OVARIEN chez les patientes atteintes de LA

Cryoconservation ovarienne (cortex **et médullaire**) avant allogreffe

Evaluation de la MRD si projet d'autogreffe ou dans cadre étude

**MRD indétectable :**  
autogreffe possible? (3 à SLS)

**MRD détectable :** pas d'autogreffe?

**Risque de rechute après autogreffe ?**

- Viabilité et capacité à induire rechute à faible taux?

## Annals of Case Reports

Frontczak S, et al. Ann Case Rep: 8: 1274  
www.doi.org/10.29011/2574-7754.101274  
www.gavinpublishers.com

OPEN ACCESS



GAVIN PUBLISHERS

## Case Report

### Acute Leukemia Relapse after Ovarian Cortex Autograft: A Case Report

Sophie Frontczak<sup>1,2\*</sup>, Tristan Zver<sup>1,2</sup>, Jean Baptiste Pretalli<sup>1,3</sup>, Francine Garnache-Ottou<sup>2,4</sup>, Francine Arbez-Gindre<sup>5</sup>, Berceanu Ana<sup>6</sup>, Deconinck Eric<sup>6</sup>, Clotilde Amiot<sup>2</sup>, Christophe Roux<sup>1-3</sup>

# PERSPECTIVES : comment avancer?

## **Intérêt d'une cohorte nationale pour confirmer ou non ces résultats**

Environ 170 patientes de moins de 35 ans allogreffées par an en France pour LAL (*données SFGMTC*)

## **Mais difficultés dans la coordination des différents intervenants**

Financement Laurette Fugain : non utilisé à ce jour...

## **MRD ovarienne LAM**

Environ 70 patientes de moins de 35 ans allogreffées par an en France pour LAM (*données SFGMTC*)

Etude **FERTILAM** : utilisation NGS et techniques moléculaires

**Intérêt d'un registre de greffe d'ovaire national (suivi LA) +++**

**Maturation in vitro**

**Autres?**

Merci pour votre attention

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

