

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



ÉVALUATION DE LA MALADIE RÉSIDUELLE DANS LES FRAGMENTS OVARIENS PRÉLEVÉS DANS LE CADRE DE LA PRÉSERVATION DE LA FÉRTILITÉ CHEZ DES PATIENTES EN RÉMISSION COMPLÈTE D'UNE LEUCÉMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE

Florian Chevillon¹, Jean Hugues Dalle², Chloé Arfeuille³, Céline Chalas⁴, Marie Passet⁵, Véronique Drouineaud⁴, Madalina Uzunov⁶, Ilhem Rahal¹, Régis Peffault de Latour¹, Michael Degaud⁷, Jean-Michel Cayuela⁵, Marion Alcantara⁸, Aurélie Cabannes-Hamy¹, Nicolas Boissel¹, Emmanuelle Clappier⁵, Catherine Poirot¹ and Nathalie Dhédin¹

1 Hématologie AJA – Greffe de moelle, Hôpital Saint Louis, Paris

2 Hématologie clinique, Hôpital Robert Debré, Paris

3 Laboratoire d'hématologie, Hôpital Robert Debré, Paris

4 Biologie de la reproduction, Hôpital Cochin Port Royal, Paris

5 Laboratoire d'hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris

6 Hématologie clinique, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris

7 Laboratoire d'hématologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris

8 Laboratoire d'hématologie, Hôpital Necker, Paris

Patientes enceintes après allogreffe de CSH

Publication	Patientes enceintes	Âge médian à la greffe (années)	Conditionnements
Sanders, Blood 1996			EDX HD : 28 (24%) TBI : 11 (1.4%) Bu : 0
Schoja, Lancet 2001			EDX HD : 40 TBI : 21 Base sur Bu : 1
Loren, BBMT 2011	63	20	Basé sur EDX HD : 49 Basé sur TBI : 9 Basé sur Bu : 3

Risque majeur d'infertilité
après conditionnement
myéloablatif

Conditionnement myéloablatif : Indication à une préservation de la fertilité

Cryoconservation de cortex ovarien

Pas de stimulation de l'ovulation
**Réalisable après chimiothérapie
Et avant la puberté**

Nombre important d'ovocytes
immatures

Maturation *in vivo* : 130 naissances

Risque d'infiltration tumorale
ovarienne



**Réintroduction de la maladie après
autogreffe des fragments ovariens ?**

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés
© Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Évaluation de l'infiltration leucémique ovarienne

Études	Nombre patientes	Pathologie	Âge médian années	Statut maladie à l'ovariectomie	Techniques d'évaluation de l'infiltration leucémique	Résultats
Meirow, 2008	5	LAM	26	NR	Histologie	5 négatifs
Rosendahl, 2010	20				Histologie et immunohistochimie	20 négatifs 20 négatifs
Dolmans, 2010	12	12 LAL	14,5	Diagnostic: n = 10 Après induction: n = 2	Biologie moléculaire Histologie Xénogreffe	12 négatifs 5/12 positifs 7/10 positifs
Greve, 2012	21	10 LAM	NR (15 - 27)	Taux de MRD: NR	Xénogreffe à des souris immunodéficientes Biologie moléculaire Xénogreffe	21 négatifs 21 négatifs 2/4 positifs 21 négatifs
Jahnukainen, 2013	15	13 LAL	NR (1 - 35)	Diagnostic: n = 5 RC: n = 10	Biologie moléculaire	5/5 positif 2/10 positifs
Soares, 2017	11				Evaluation de la MRD Biologie moléculaire ou CMF	1/11 positif 2/11 positifs 5/8 positifs
Shapira, 2018	1	LAL	19	RC	Histologie, Xénogreffe, FISH, NGS	Négatifs
Zver, 2014	4	LAM	NR (15 - 33)	RC: n = 1 Autres NR	CMF Biologie moléculaire	2/4 positifs 1/1 négatif

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Objectif principal de l'étude :

Évaluer le taux de MRD par biologie moléculaire dans les fragments ovariens de patientes en RC d'une LAL

Objectifs secondaires :

Corréler la MRD dans les fragments ovariens et dans la moelle osseuse
Comparer la MRD dans le cortex et médullaire de l'ovaire

Etude prospective, multicentrique, validée par un comité éthique

Critères d'inclusion :

- Patiente allogreffée pour une LAL en RC
- Préservation de la fertilité **avant allogreffe** par cryoconservation ovarienne
- Marqueur moléculaire validé dans le suivi de la MRD
- Signature consentement écrit par la patiente et/ou ses représentants légaux

Introduction

**Patientes et
méthodes**

Résultats

Conclusion

Perspectives

Quantification moléculaire de la MRD (*EuroMRD* et de l'*EAC*)

Réarrangements clonaux des gènes des Ig-TCR
Transcrits de fusion ou point de cassure génomique

Seuil de détection: 10^{-4} à 10^{-5}

Un fragment de cortex
ovarien

Un fragment de médullaire
ovarienne

Corrélation à la moelle
osseuse

Caractéristiques des patientes

14 patientes :

- 12 LAL B
 - 1 LAL B Phi positive
 - 2 LAL B avec réarrangement de MLL
- 1 LAL T
- 1 LA de phénotype mixte T/B/myéloïde

Indications de l'allogreffe :

- Profil génétique défavorable : 1
- Échec d'induction : 2
- Réponse moléculaire insuffisante : 6
- Rechute : 5

MRD moelle osseuse pré allogreffe :

- MRD indétectable : n = 11
- MRD détectable $< 10^{-4}$: n = 3

Quantification de la MRD dans les fragments ovariens et la moelle osseuse

Patiente	Marqueur MRD	MRD moelle osseuse	MRD cortex	MRD médullaire ovarienne	Seuil de détection
SLS 1	Ig-TCR	Indétectable	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 3	Ig-TCR	1.10^{-3}	Positif < 10^{-3}	Positif < 10^{-3}	5.10^{-4}
SLS 4	Ig-TCR	Indétectable	NR	Indétectable	10^{-5}
SLS 5	Ig-TCR	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
NCK 1	Ig-TCR	2.10^{-3}	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
NCK 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	5.10^{-4}
SLS 6	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
SLS 7	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
GHPS 1	M-BCR-ABL1	Indétectable	0,005 %	0,005 %	10^{-5}
RDB 1	Ig-TCR	Indétectable	NR	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
RDB 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	NR	10^{-5}
RDB 3	MLL-NF4	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
RDB 4	Ig-TCR	Positif < 10^{-5}	3.10^{-5}	Positif < 10^{-5}	10^{-5}

Quantification de la MRD dans les fragments ovariens et la moelle osseuse

Patiente	Marqueur MRD	MRD moelle osseuse	MRD cortex	MRD médullaire ovarienne	Seuil de détection
SLS 1	Ig-TCR	Indétectable	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 3	Ig-TCR	Indétectable	Positif < 10^{-3}	Positif < 10^{-3}	5.10^{-4}
SLS 4	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
SLS 5	Ig-TCR	Indétectable	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
NCK 1	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
NCK 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	5.10^{-4}
SLS 6	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
SLS 7	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
GHPS 1	M-BCR-ABL1	Indétectable	0,005 %	0,005 %	10^{-5}
RDB 1	Ig-TCR	Indétectable	NR	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
RDB 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	NR	10^{-5}
RDB 3	MLL-114	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
RDB 4	Ig-TCR	Positif < 10^{-5}	3.10^{-5}	Positif < 10^{-5}	10^{-5}

7 patientes (50%) avec un faible taux de MRD détectable dans au moins un fragment ovarien

Quantification de la MRD dans les fragments ovariens et la moelle osseuse

Patiente	Marqueur MRD	MRD moelle osseuse	MRD cortex	MRD médullaire ovarienne	Seuil de détection
SLS 1	Ig-TCR	Indétectable	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 3	Ig-TCR	1.10^{-3}	Positif < 10^{-3}	Positif < 10^{-3}	5.10^{-4}
SLS 4	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
SLS 5	Ig-TCR	Indétectable	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
NCK 1	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
NCK 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	5.10^{-4}
SLS 6	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
SLS 7	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
GHPS 1	M-BCR-ABL1	Indétectable	0,005 %	0,005 %	10^{-5}
RDB 1	Ig-TCR	Indétectable	NR	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
RDB 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	NR	10^{-5}
RDB 3	MLL-11F4	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
RDB 4	Ig-TCR	Positif < 10^{-5}	3.10^{-5}	Positif < 10^{-5}	10^{-5}

90 % de concordance entre les résultats dans le cortex et dans la médullaire ovarienne

Quantification de la MRD dans les fragments ovariens et la moelle osseuse

Patiente	Marqueur MRD	MRD moelle osseuse	MRD cortex	MRD médullaire ovarienne	Seuil de détection
SLS 1	Ig-TCR	Indétectable	Positif < 10^{-4}	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
SLS 3	Ig-TCR	1.10^{-3}	Positif < 10^{-3}	Positif < 10^{-3}	5.10^{-4}
SLS 4	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
SLS 5	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
NCK 1	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
NCK 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	5.10^{-4}
SLS 6	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
SLS 7	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
GHPS 1	M-BCR-ABL1	Indétectable	0,005 %	0,005 %	10^{-5}
RDB 1	Ig-TCR	Indétectable	NR	Positif < 10^{-4}	10^{-5}
RDB 2	Ig-TCR	Indétectable	Indétectable	NR	10^{-5}
RDB 3	MLL-114	Indétectable	Indétectable	Indétectable	10^{-5}
RDB 4	Ig-TCR	Positif < 10^{-5}	3.10^{-5}	Positif < 10^{-5}	10^{-5}

5 patientes (35%) avec une discordance entre la moelle et l'ovaire

Introduction

Patientes et
méthodes

Résultats

Conclusion

Perspectives

Plus grande série sur l'étude de la MRD ovarienne chez des patientes en RC de LAL

MRD détectable dans l'ovaire : **7/14 (50%)**

3/12 (25%) dans la littérature (Greve et al., Jahnukainen et al.)

■ Discordance entre ovaire et moelle osseuse : **5/14 (35%)**

2/9 (22%) dans la littérature (Jahnukainen et al.)

Introduction

Patientes et
méthodes

Résultats

Discussion

Perspectives

MRD ovarienne indétectable

Infiltration ovarienne hétérogène ?
Evaluation de l'intégralité d'un ovaire

Suivi des patientes si autogreffe des
fragments ovariens

Proposition d'extension nationale
Poursuite du suivi : impact sur la rechute post allogreffe ?

MRD ovarienne détectable

Viability et capacité à induire une leucémie ?

Zone sanctuaire ?
Etude du microenvironnement ovarien

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Merci pour votre attention

Laboratoire d'hématologie de Saint Louis
Laboratoire d'hématologie de Robert Debré
Laboratoire d'hématologie Necker
Laboratoire d'hématologie de la Pitié Salpêtrière

Laboratoire de biologie de la reproduction de l'hôpital
Cochin-Port Royal

Service d'hématologie AJA St Louis
Service de greffe de moelle St Louis
Service d'hématologie pédiatrique Robert Debré
Service d'hématologie de la Pitié Salpêtrière

