

CANCER ET DROIT À LA MATERNITÉ

L. HENRY (1), S. LABIED (2), F. CHIARADIA (3), C. MUNAUT (2), M. NISOLLE (4)

RÉSUMÉ : Grâce aux nombreux progrès réalisés dans le domaine de l'oncologie, le taux de survie après cancer est en amélioration au prix d'une infertilité secondaire à une réduction de la fonction ovarienne chez les filles. Pour pallier les conséquences de cette ménopause iatrogène, différentes options sont envisageables. La congélation de cortex ovarien, permettant la conservation de cellules immatures, est une des meilleures solutions et a permis la naissance de 24 enfants dans le monde. Ces résultats renforcent la légitimité de proposer une congélation ovarienne chez les filles non pubères ou les jeunes femmes adultes qui doivent subir un traitement potentiellement stérilisant. La décision doit néanmoins être discutée en concertation avec la patiente et/ou son représentant légal, l'oncologue et le gynécologue.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Préservation de la fertilité - Cryopréservation ovarienne - Insuffisance ovarienne prématurée*

INTRODUCTION

Les progrès médicaux réalisés lors de ces dernières décennies dans les domaines de l'oncologie et de l'hématologie ont permis une amélioration nette du taux de survie après traitement des principales néoplasies. Chez les malades de sexe féminin, guérir ne suffit pas : il faut aussi limiter les effets indésirables des thérapeutiques afin de leur offrir une meilleure qualité de vie. L'insuffisance ovarienne précoce (IOP) peut résulter des traitements, qu'il s'agisse de chimiothérapie ou de radiothérapie, et induire une infertilité. Pour cette raison, il est important, dès le diagnostic et avant l'instauration de tout traitement, d'informer la patiente des options envisageables concernant la préservation de sa fertilité. Afin d'assurer un suivi optimal, un dialogue entre oncologue, gynécologue et patiente est indispensable.

IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITÉ

Le cancer a un impact important sur la fertilité via de multiples mécanismes. Le principal

CANCER AND THE RIGHT TO MOTHERHOOD

SUMMARY : As a result of advances in the field of oncology, cancer survival rate has improved at the cost of sequelae in terms of fertility with a possible loss of ovarian function in girls. To alleviate the consequences of this iatrogenic menopause, various options are available. Cryopreservation of ovarian cortex, allowing the preservation of immature cells, is one of the best solutions and gave birth to 24 children worldwide. These results make it legitimate to propose freezing ovarian tissue for pediatric patients or young adult women undergoing potentially sterilizing treatment. The decision has to be discussed with the patient and/or his legal representative, the oncologist and gynecologist.

KEYWORDS : *Cancer - Fertility preservation - Ovarian cryopreservation - Premature ovarian failure*

concerne l'effet gonadotoxique des traitements, qu'il s'agisse de radiothérapie ou de chimiothérapie.

Le retentissement de la chimiothérapie dépend de plusieurs paramètres tels que la nature de l'agent utilisé, la dose et la durée d'administration, mais également l'âge de la patiente au moment du traitement. En effet, les différentes molécules n'ont pas toutes un effet comparable et les agents alkylants ont une toxicité majeure au niveau des gonades en induisant une perte folliculaire massive par apoptose (1). Il est évident que plus la dose utilisée est importante, plus cette toxicité augmente. Elle peut également être majorée lors de l'utilisation combinée de plusieurs agents de chimiothérapie. L'impact au niveau de la fonction gonadique n'est pas toujours réversible. L'aménorrhée temporaire est le résultat de la destruction des follicules plus matures alors que l'aménorrhée définitive, qui traduit une IOP, et donc une ménopause iatrogène, est le résultat d'une perte majeure en follicules primordiaux (2).

La radiothérapie peut également induire une infertilité (3). Comme pour la chimiothérapie, l'effet gonadotoxique dépend de la dose cumulative administrée, mais également du fractionnement des doses et du site d'irradiation. Un champ pelvien ou une irradiation corporelle totale (TBI) sont à très haut risque d'induire une IOP. En effet, une TBI entraîne une stérilité chez 90% des patientes irradiées et la dose d'irradiation pelvienne entraînant la destruction de la moitié des follicules immatures humains est de moins de 2 Gy (4). Une irradiation céré-

(1) Assistante en Gynécologie-Obstétrique, chercheur F.R.S.-F.N.R.S. Télève; (2) Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, (4) Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement, Université de Liège.

(3) Etudiante, Université de Liège.

brale, particulièrement hypothalamo-hypophysaire, peut également induire une infertilité par un hypogonadisme hypogonadotrope.

L'âge de la patiente lors du traitement joue un rôle important sur la gonadotoxicité de ces thérapeutiques. En effet, les patientes plus âgées sont à plus haut risque d'IOP. Ce phénomène s'explique par la diminution physiologique du nombre de follicules ainsi que par la dégradation de leur qualité au fil du temps (5). A la naissance, une irradiation de 20 Gy est à l'origine d'une stérilité chez 97% des patientes alors qu'une dose de 18 Gy à 1 ans, de 16 Gy à 20 ans et de seulement 14 Gy à 30 ans entraîne le même effet (2). En ce qui concerne la chimiothérapie, une aménorrhée complète est observée après l'administration de 5g de cyclophosphamide chez une patiente de plus de 40 ans alors qu'une dose de 20 g est nécessaire chez une patiente de 20 à 30 ans (6).

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ, POUR QUI ?

La préservation de la fertilité s'adresse à toutes les patientes qui doivent avoir recours à un traitement ayant des répercussions sur leur fertilité future (tableau I). Il peut s'agir de pathologies néoplasiques, mais aussi auto-

immunes ou hématologiques. Parmi ces pathologies bénignes, l'anémie falciforme, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques et la thalassémie majeure sont les plus fréquentes.

Certaines maladies sont, elles-mêmes, à risque d'induire une IOP. Il peut s'agir de pathologies gynécologiques telles que des kystes ovariens récidivants, une torsion d'annexe ou l'endométriose, mais aussi de maladies endocriniennes ou génétiques de type galactosémie, syndrome de Turner ou une histoire familiale d'IOP.

Au niveau international, plusieurs équipes spécialisées ont publié des critères de prise en charge (2, 7, 8) dont les principaux sont les suivants :

- Patiente âgée de moins de 35 ans. Néanmoins, la prise en charge des patientes peut être adaptée en fonction de l'évaluation de la réserve ovarienne grâce au dosage de la FSH et de l'hormone anti-Müllérienne et au comptage des follicules à l'échographie pelvienne.
- Traitement à haut risque d'induire une IOP.
- Cavité utérine intacte.
- Présence des 2 ovaires.

TABLEAU I. RISQUE D'HYPOFERTILITÉ APRÈS TRAITEMENT DES CANCERS FRÉQUENTS DANS L'ENFANCE
(ADAPTÉ D'APRÈS WALLACE ET AL., 2005) (2)

Risque faible (< 20 %)	Risque moyen	Risque élevé (> 80%)
LLA	LMA	Irradiation corporelle totale
Tumeur de Wilms	Hépatoblastome	Radiothérapie localisée au niveau pelvien
Sarcome des tissus mous, stade 1	Ostéosarcome	Chimiothérapie avant greffe de moelle
Tumeur des cellules germinales (avec préservation des gonades et sans radiothérapie)	Sarcome d'Ewing, stades 2 et 3	
	Neuroblastome	Lymphome de Hodgkin traité par des agents alkylants
Rétinoblastome	Lymphome de Hodgkin, traitement alternatif	
Tumeur cérébrale, chirurgie seule ou irradiation crânienne < 24 Gy	Lymphome non-Hodgkinien	Sarcome des tissus mous stade 4
	Tumeur cérébrale, irradiation crânio-spinale ou crânienne > 24 Gy	Sarcome d'Ewing métastatique
LLA : leucémie lymphoblastique aiguë; LMA : leucémie myéloïde aiguë		

- Capacité de donner son consentement éclairé (patiente ou responsable en cas d'enfant ou d'adolescent).

Il existe également des critères d'exclusion de prise en charge.

- Antécédent de traitement à haut risque d'IOP.
- Défaillance ovarienne démontrée.
- Sérologie positive (HBV, HCV, HIV, syphilis,...).
- Contre-indication opératoire.

La préservation de la fertilité s'adresse donc à une large population. Cependant, certaines études, principalement américaines, ont montré qu'une trop faible proportion de celle-ci en bénéficie réellement. En effet, moins de la moitié des oncologues réfèrent leurs patientes pour une préservation de la fertilité (9, 10). En pédiatrie, 12% des oncologues seulement réfèrent la moitié de leurs patientes adolescentes pour une préservation de la fertilité (11).

COMMENT PRÉSERVER LA FERTILITÉ ?

Il existe différentes méthodes de préservation de la fertilité et le choix de la stratégie la plus appropriée dépend de différents paramètres dont le type de pathologie, le traitement nécessaire et son délai de mise en place, l'âge de la patiente et la présence ou non d'un partenaire.

TRANSPOSITION OVARIENNE

Pour des pathologies traitées uniquement par radiothérapie, l'ovariopexie peut être proposée afin de placer l'ovaire hors du champ d'irradiation. Lorsqu'une irradiation crânio-spinale

est prescrite, l'ovaire doit être fixé en position la plus lointaine possible de la colonne. Ceci permet de préserver l'anatomie et une fertilité spontanée ultérieure. En cas d'irradiation pelvienne, le ligament utéro-ovarien et la trompe de Fallope sont sectionnés afin de mobiliser l'ovaire vers les gouttières para-coliques. Après rémission, une seconde intervention se révèle nécessaire pour repositionner l'ovaire au sein du pelvis. Cette procédure permet de diminuer fortement la dose d'irradiation au niveau ovarien même si les gonades peuvent encore recevoir 15% de la dose administrée. Elle permet néanmoins une préservation de la fonction endocrine (60 % des cas) ainsi que l'obtention de grossesses spontanées. Elle peut toutefois se compliquer de douleur pelvienne chronique, d'ischémie de la trompe ou de lésion vasculaire (12, 13).

CRYOPRÉSERVATIONS

Le choix de la cryopréservation doit se faire entre la congélation d'embryons, d'ovocytes ou de tissu ovarien (tableau II). La cryoconservation d'embryons est une technique utilisée en routine dans les centres d'aide médicale à la procréation. Le pourcentage de naissances d'enfant vivant atteint 20-30% (14). Cependant, le délai nécessaire avant l'instauration d'un traitement à visée oncologique n'est que rarement acceptable et une stimulation ovarienne en cas de cancer hormono-dépendant est fortement contre-indiquée. De plus, cette technique n'est applicable que chez une patiente ayant un partenaire.

TABLEAU II. OPTIONS ENVISAGEABLES DE CRYOPRÉSERVATION

	Congélation embryonnaire	Congélation d'ovocytes matures	Congélation d'ovocytes après MIV	Congélation de tissu ovarien
Puberté nécessaire	Oui	Oui	Non	Non
Conjoint nécessaire	Oui	Non	Non	Non
Stimulation ovarienne	Oui	Oui	Non	Non
Chirurgie	Non	Non	Non	Oui
Restauration de la fonction ovarienne	Non	Non	Non	Oui
Risque de récurrence du cancer	Non	Non	Non	Potentiel
MIV : maturation <i>in vitro</i>				

La cryopréservation d'ovocytes matures est une alternative à la congélation d'embryons. Elle présente l'avantage de ne pas avoir recours à la fécondation *in vitro* avant la congélation, car ce sont les ovocytes matures qui sont congelés, elle peut donc s'adresser aux patientes célibataires. Le taux de grossesse obtenu par fécondation *in vitro* est presque semblable à celui réussi avec l'utilisation d'ovocytes frais (15). Néanmoins, cette technique nécessite la même procédure de stimulation et de prélèvements ovocytaires que la congélation d'embryons et en a donc les mêmes désavantages.

La congélation de tissu gonadique est une procédure qui est toujours considérée comme étant du domaine expérimental, mais qui a déjà fait ses preuves avec la naissance de 24 enfants dans le monde (16). Cette technique présente de nombreux avantages. Elle peut être proposée tant aux patientes adultes qu'aux jeunes enfants. Elle peut être programmée et réalisée en quelques jours et est donc parfaitement réalisable lorsqu'un traitement à visée oncologique ne peut être retardé. Elle ne nécessite pas de stimulation et peut donc être proposée lors de cancer hormono-dépendant. Cette procédure comprend plusieurs étapes dont la première est le prélèvement de tissu ovarien par laparoscopie. Il peut s'agir d'une ovariectomie unilatérale ou de plusieurs biopsies d'un ovaire. Le choix est réalisé en fonction de la gonadotoxicité des traitements prévus, l'ovariectomie étant préférable si le risque d'aménorrhée complète est très élevé. Après dissection, le cortex est divisé en fragments qui seront congelés et conservés dans l'azote liquide. Après rémission de la maladie chez une patiente présentant un désir de grossesse, plusieurs fragments sont décongelés et transplantés au sein de l'ovaire restant ou au niveau de la fossette ovarienne. La greffe étant avasculaire, un délai de 5 jours est observé avant d'obtenir une réoxygénation des fragments (17). La réapparition de cycles ovulatoires a lieu après un délai d'environ 3,5 mois. Cette période de latence est expliquée par la durée de la folliculogenèse, délai nécessaire pour l'évolution du follicule primordial en follicule pré-ovulatoire (18, 19). Un moyen d'éviter la période hypoxique due à la greffe serait de congeler l'ovaire entier, cependant ceci n'est pas réalisable en raison des limites actuelles de la cryotechnologie.

Le risque de réintroduction de cellules néoplasiques lors de la transplantation représente le désavantage majeur de cette technique. Pour cette raison, une partie du cortex et toute la

médullaire biopsiée sont analysées en anatomo-pathologie. En cas de leucémie, neuroblastome et lymphome de Burkitt (20, 21), pathologies où le risque de métastase ovarienne est plus élevé, la cryopréservation de tissu gonadique peut toutefois être proposée, non pour une transplantation ultérieure, mais dans l'optique d'une maturation-fécondation *in vitro* des ovocytes présents au sein du tissu congelé ou leur réimplantation avec maturation *in vivo* au sein d'un ovaire artificiel. Cependant, ces techniques ne sont pas encore applicables en routine.

Un autre inconvénient est la durée de vie limitée des greffons. En effet, même si les ovocytes supportent la congélation (75% de survie), les fragments transplantés n'en contiennent qu'un nombre limité permettant une reprise de la fonction ovarienne, pour une durée déterminée toutefois (22).

LA RECHERCHE ET LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

Parmi ces options de préservation de la fertilité, la congélation du tissu ovarien représente la technique la plus accessible aux patientes et elle reste la seule valable pour les enfants et les jeunes patientes. Une étude récente reprenant les données de 3 centres européens importants décrit la réimplantation de fragments ovariens cryopréservés chez 60 patientes avec une reprise de la fonction ovarienne dans 93% des cas, et ce endéans 3,5 à 6,5 mois après la greffe, ainsi que la naissance de 12 enfants (16). Dans l'ensemble de la littérature, il y a, à l'heure actuelle, 24 naissances décrites. La technique de congélation/décongélation et transplantation du tissu ovarien a démontré son efficacité, mais doit néanmoins toujours être améliorée.

La cryopréservation du tissu ovarien permet une bonne préservation du tissu gonadique. Cependant, c'est la transplantation du tissu, lors d'un désir de grossesse, qui limite les chances de survie et de maturation folliculaire. En effet, l'ischémie et l'hypoxie associées à la greffe engendrent une perte folliculaire et réduisent, de façon considérable, le pool de follicules et les chances de procréation. Les différentes recherches menées sont axées sur l'amélioration des conditions de greffe et de survie tissulaire dans des modèles de xénogreffes murins. Des études récentes ont montré que le traitement des souris par le «granulocyte colony-stimulating factor» en combinaison avec le «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) maintient le pool folliculaire (23). De même,

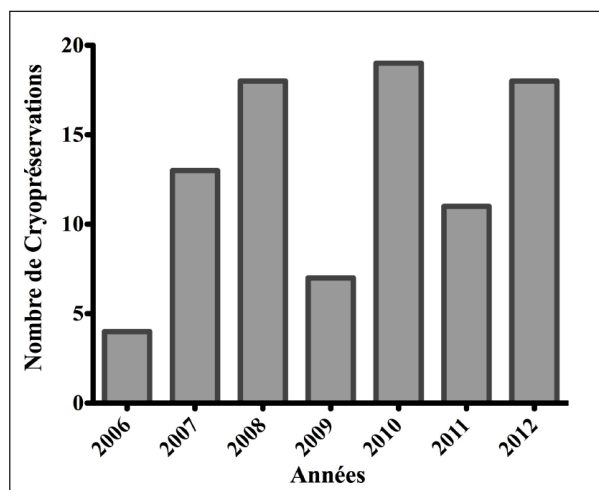


Figure 1. Nombres de patientes ayant bénéficié d'une cryopréservation de tissu ovarien entre 2006 et 2012 à Liège.

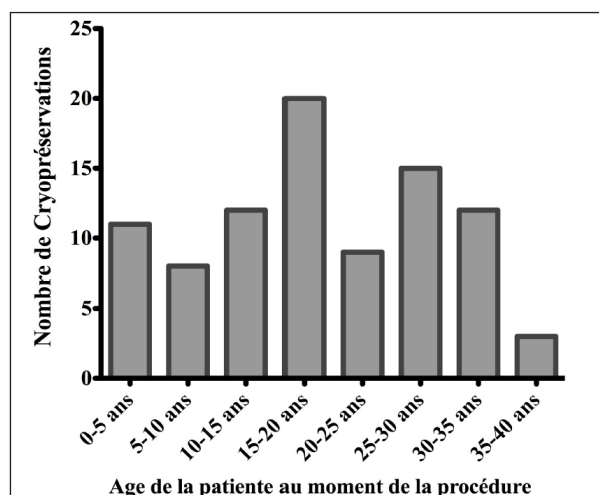


Figure 2. Répartition des cryopréservations réalisées à Liège (2006-2012) en fonction de l'âge des patientes au moment de la procédure.

d'autres équipes (24, 25) ont observé les effets bénéfiques du VEGF sur la survie du tissu ovarien. Notre équipe a, par ailleurs, décrit l'effet protecteur d'un nouvel isoforme, le VEGF₁₁₁, qui réduit la période d'ischémie du tissu greffé, limitant ainsi la perte folliculaire (26). L'ensemble des résultats obtenus par la recherche scientifique permettra d'améliorer la technique de transplantation en clinique et d'augmenter ainsi le nombre de naissances.

Nous avons mentionné plus haut le risque de réintroduction de cellules néoplasiques lors de la transplantation ovarienne pour certains types de cancer. Divers efforts sont menés pour ces patientes avec le développement d'une matrice contenant des follicules isolés. Cette

matrice jouerait le rôle d'un ovaire artificiel et permettrait le développement et l'évolution folliculaire. Cette technique autoriserait une procréation naturelle sans avoir recours à une fécondation *in vitro*, comme la greffe de tissu ovarien préalablement cryoprésumé, mais offrirait la certitude de ne pas réimplanter de cellules néoplasiques. Ces travaux sont encore en cours de réalisation.

EXPÉRIENCE AU CHU-CHR DE LIÈGE

Depuis le début des années 2000, le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU-CHR offre la possibilité d'une cryopréservation de tissu ovarien aux patientes devant être soumises à un traitement gonadotoxique. Les patientes concernées souffrent majoritairement de pathologies néoplasiques, principalement lymphome et cancer du sein. Les maladies génétiques et auto-immunes ne représentant qu'un faible pourcentage. Entre 2006 et 2012, notre service a proposé cette technique à 90 patientes (fig. 1). Dans plus de 25% des cas, les patientes ont moins de 15 ans lors du procédé (fig. 2). A l'heure actuelle, seules 2 patientes ont bénéficié de la réimplantation de leurs fragments cryoprésumés. La première, transplantée en 2012, a récupéré des cycles menstruels réguliers, mais n'a pas encore eu de grossesse. Pour la seconde, réimplantée en 2013, il est trop tôt pour juger d'une éventuelle reprise d'activité ovarienne.

CONCLUSION

Certaines pathologies, ou leurs traitements, ont un effet toxique au niveau ovarien et utérin par apoptose folliculaire, fibrose tissulaire et altération vasculaire. Ces effets peuvent aboutir à une insuffisance ovarienne précoce à l'origine d'une infertilité. Il est donc important de proposer une préservation de la fertilité chez les patientes à risque de développer une telle insuffisance. Pour ce faire, différentes techniques sont à la disposition des médecins telle que la congélation d'embryons, d'ovocytes ou de tissu gonadique. Chez les patientes nécessitant la mise en place rapide d'un traitement gonadotoxique, la cryopréservation ovarienne est la solution la plus adaptée, car elle peut être réalisée en quelques jours et s'adresse tant aux femmes adultes qu'aux jeunes enfants. Bien que cette technique reste du domaine expérimental, elle a déjà permis la naissance de plusieurs enfants. Cependant, elle reste méconnue du personnel médical et seule une faible proportion des patientes y a accès.

BIBLIOGRAPHIE

1. Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, et al.— Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging*, 2011, **3**, 1-12.
2. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS.— Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 209-218.
3. Critchley HO, Wallace WH.— Impact of cancer treatment on uterine function. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2005, **34**, 64-68.
4. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW.— The radio-sensitivity of the human oocyte. *Human Reprod*, 2003, **18**, 117-121.
5. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC.— Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Rev*, 2009, **30**, 465-493.
6. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, et al.— Ovarian tissue cryopreservation and transplantation : a review. *Human Reprod update*, 2006, **12**, 519-535.
7. Backhus LE, Kondapalli LA, Chang RJ, et al.— Oncofertility consortium consensus statement: guidelines for ovarian tissue cryopreservation. *Cancer Treat Res*, 2007, **138**, 235-239.
8. Kim SS, Donnez J, Barri P, et al.— Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet*, 2012, **29**, 465-468.
9. Forman EJ, Anders CK, Behera MA.— A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Fertil Steril*, 2010, **94**, 1652-1656.
10. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, et al.— Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5952-5957.
11. Kohler TS, Kondapalli LA, Shah A, et al.— Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study : gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assist Reprod Genet*, 2011, **28**, 269-277.
12. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J.— Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update*, 2010, **16**, 617-630.
13. Wo JY, Viswanathan AN.— Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, **73**, 1304-1312.
14. Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, et al.— Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 2013, **28**, 2318-2331.
15. Cobo A, Diaz C.— Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*, 2011, **96**, 277-285.
16. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al.— Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*, 2013, **99**, 1503-1513.
17. Van Eyck AS, Jordan BF, Gallez B, et al.— Electron paramagnetic resonance as a tool to evaluate human ovarian tissue reoxygenation after xenografting. *Fertil Steril*, 2009, **92**, 374-381.
18. Gougeon A.— Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*, 1996, **17**, 121-155.
19. Donnez J, Squifflet J, Van Eyck AS, et al.— Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue : a pilot experience. *Reprod Biomed Online*, 2008, **16**, 694-704.
20. Sonmezer M, Oktay K.— Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*, 2004, **10**, 251-266.
21. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al.— Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril*, 2013, **99**, 1514-1522.
22. Bedaiwy MA, El-Nashar SA, El Saman AM, et al.— Reproductive outcome after transplantation of ovarian tissue : a systematic review. *Hum Reprod*, 2008, **23**, 2709-2717.
23. Skaznik-Wikiel ME, Sharma RK, Selesniemi K, et al.— Granulocyte colony-stimulating factor in conjunction with vascular endothelial growth factor maintains primordial follicle numbers in transplanted mouse ovaries. *Fertil Steril*, 2011, **95**, 1405-1409.
24. Shikanov A, Zhang Z, Xu M, et al.— Fibrin Encapsulation and Vascular Endothelial Growth Factor Delivery Promotes Ovarian Graft Survival in Mice. *Tissue Eng*, 2011, **0**, 1-10.
25. Abir R, Fisch B, Jessel S, et al.— Improving posttransplantation survival of human ovarian tissue by treating the host and graft. *Fertil Steril*, 2011, **95**, 1205-1210.
26. Labied S, Delforge Y, Munaut C, et al.— Isoform 111 of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF111) Improves Angiogenesis of Ovarian Tissue Xenotransplantation. *Transplantation*, 2013, **95**, 426-433.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr M. Nisolle, Service de Gynécologie-Obstétrique,
CHR Citadelle, Université de Liège, Belgique.
Email : michelle.nisolle@chu.ulg.ac.be