

Annexes

Annexe 1

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

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

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

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. Télévie; (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 an, 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
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	

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 *in vitro*

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 folliculogénèse, 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 anatomopathologie. 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,

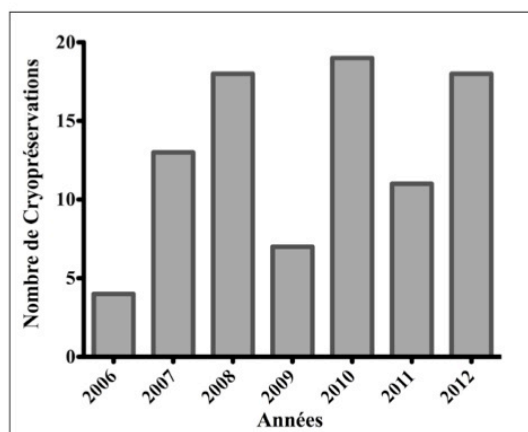


Figure 1. Nombres de patientes ayant bénéficié d'une cryopréservation de tissu ovarien entre 2006 et 2012 à Liège.

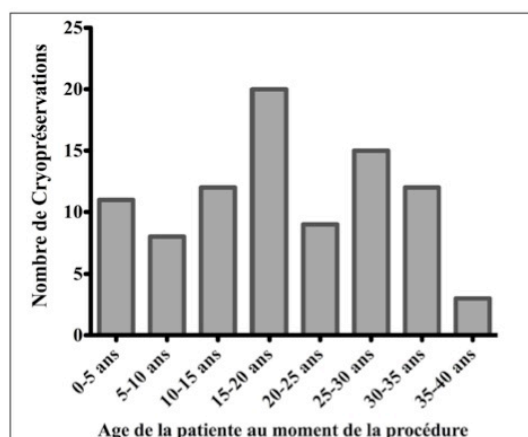


Figure 2. Répartition des cryopréservations réalisées à Liège (2006-2012) en fonction de l'âge des patientes au moment de la procédure.

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 cryopréservé, 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 cryopréservés. 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 radiosensitivity 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, Vadapampill 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

Annexe 2

Family Hope est un projet initié par l'Université Libre de Bruxelles et réalisé conjointement par les 7 universités belges. Ce projet a été rendu possible grâce aux subventions accordées par l'association Pink Ribbon et la fondation Roi Baudouin.

Ce site internet, <http://www.family-hope.be>, permet de répondre aux questions que se posent les patientes atteintes d'un cancer du sein, ainsi que leur entourage, sur leur fertilité. Il informe sur les différentes techniques possibles de préservation de la fertilité, notamment la cryopréservation ovarienne. Il réfère également la patiente aux différents centres compétents en la matière.

Par la suite, ce site contiendra également une partie dédiée au personnel médical avec des informations plus spécifiques. Nous avons également comme objectif d'avoir une banque de données belge sur les pratiques réalisées dans le cadre de la préservation de la fertilité.



Bibliographie

- Abir, R., Ao, A., Zhang, X. Y., Garor, R., Nitke, S., et al. (2010). "Vascular endothelial growth factor A and its two receptors in human preantral follicles from fetuses, girls, and women." Fertility and Sterility **93**(7): 2337-2347.
- Acosta, T. J. and Miyamoto, A. (2004). "Vascular control of ovarian function: ovulation, corpus luteum formation and regression." Animal Reproduction Science **82-83**: 127-140.
- Adams, J. M. (2003). "Ways of dying: multiple pathways to apoptosis." Genes and Development **17**(20): 2481-2495.
- Albuquerque, R. J. (2013). "The newest member of the VEGF family." Blood **121**(20): 4015-4016.
- Amorim, C. A., Rodrigues, A. P., Rondina, D., Goncalves, P. B., de Figueiredo, J. R., et al. (2003). "Cryopreservation of ovine primordial follicles using dimethyl sulfoxide." Fertility and Sterility **79 Suppl 1**: 682-686.
- Amorim, C. A., Dolmans, M. M., David, A., Jaeger, J., Vanacker, J., et al. (2012). "Vitrification and xenografting of human ovarian tissue." Fertility and Sterility **98**(5): 1291-1298 e1291-1292.
- Andersen, C. Y., Rosendahl, M., Byskov, A. G., Loft, A., Ottosen, C., et al. (2008). "Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue." Human Reproduction **23**(10): 2266-2272.
- Anderson, R. A., McLaughlin, M., Wallace, W. H., Albertini, D. F. and Telfer, E. E. (2014). "The immature human ovary shows loss of abnormal follicles and increasing follicle developmental competence through childhood and adolescence." Human Reproduction **29**(1): 97-106.
- Anderson, R. A., Mitchell, R. T., Kelsey, T. W., Spears, N., Telfer, E. E., et al. (2015). "Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults." Lancet Diabetes Endocrinol.
- Aubard, Y., Piver, P., Cogni, Y., Fermeaux, V., Poulin, N., et al. (1999). "Orthotopic and heterotopic autografts of frozen-thawed ovarian cortex in sheep." Human Reproduction **14**(8): 2149-2154.
- Aubard, Y., Piver, P., Pech, J. C., Galinat, S. and Teissier, M. P. (2001). "Ovarian tissue cryopreservation and gynecologic oncology: a review." European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **97**(1): 5-14.
- Aubard, Y. (2003). "Ovarian tissue xenografting." European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **108**(1): 14-18.
- Backhus, L. E., Kondapalli, L. A., Chang, R. J., Coutifaris, C., Kazer, R., et al. (2007). "Oncofertility consortium consensus statement: guidelines for ovarian tissue cryopreservation." Cancer Treatment and Research **138**: 235-239.
- Bahadur, G. and Steele, S. J. (1996). "Ovarian tissue cryopreservation for patients." Human Reproduction **11**(10): 2215-2216.
- Baird, D. T., Webb, R., Campbell, B. K., Harkness, L. M. and Gosden, R. G. (1999). "Long-

- term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C." Endocrinology **140**(1): 462-471.
- Baird, D. T., Campbell, B., de Souza, C. and Telfer, E. (2004). "Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and autotransplantation of cryopreserved cortical strips." European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **113 Suppl 1**: S55-59.
- Bang, S., Shin, H., Song, H., Suh, C. S. and Lim, H. J. (2014). "Autophagic activation in vitrified-warmed mouse oocytes." Reproduction **148**(1): 11-19.
- Baudot, A., Alger, L. and Boutron, P. (2000). "Glass-forming tendency in the system water-dimethyl sulfoxide." Cryobiology **40**(2): 151-158.
- Beck-Fruchter, R., Weiss, A. and Shalev, E. (2008). "GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data." Human reproduction update **14**(6): 553-561.
- Becker, S., von Otte, S., Robenek, H., Diedrich, K. and Nofer, J. R. (2011). "Follicular fluid high-density lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate (S1P) promotes human granulosa lutein cell migration via S1P receptor type 3 and small G-protein RAC1." Biology of Reproduction **84**(3): 604-612.
- Bedaiwy, M. A., El-Nashar, S. A., El Saman, A. M., Evers, J. L., Sandadi, S., et al. (2008). "Reproductive outcome after transplantation of ovarian tissue: a systematic review." Human Reproduction **23**(12): 2709-2717.
- Bedaiwy, M. A., Shahin, A. Y. and Falcone, T. (2008). "Reproductive organ transplantation: advances and controversies." Fertility and Sterility **90**(6): 2031-2055.
- Bellati, F., Ruscito, I., Gasparri, M. L., Antonilli, M., Pernice, M., et al. (2014). "Effects of unilateral ovariectomy on female fertility outcome." Archives of Gynecology and Obstetrics.
- Ben-Nagi, J. and Panay, N. (2014). "Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome?" Climacteric **17**(3): 242-246.
- Bittinger, S. E., Nazaretian, S. P., Gook, D. A., Parmar, C., Harrup, R. A., et al. (2011). "Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue." Fertility and Sterility **95**(2): 803 e803-806.
- Bockstaele, L., Boulenouar, S., Van Den Steen, G., Dechene, J., Tsepelidis, S., et al. (2015). "Evaluation of quantitative polymerase chain reaction markers for the detection of breast cancer cells in ovarian tissue stored for fertility preservation." Fertility and Sterility **104**(2): 410-417 e414.
- Bols, P. E., Aerts, J. M., Langbeen, A., Goovaerts, I. G. and Leroy, J. L. (2010). "Xenotransplantation in immunodeficient mice to study ovarian follicular development in domestic animals." Theriogenology **73**(6): 740-747.
- Bordes, A., Lornage, J., Demirci, B., Franck, M., Courbiere, B., et al. (2005). "Normal gestations and live births after orthotopic autograft of vitrified-warmed hemiovaries into ewes." Human Reproduction **20**(10): 2745-2748.
- Bosma, G. C., Custer, R. P. and Bosma, M. J. (1983). "A severe combined

- immunodeficiency mutation in the mouse." Nature **301**(5900): 527-530.
- Bosma, G. C., Fried, M., Custer, R. P., Carroll, A., Gibson, D. M., et al. (1988). "Evidence of functional lymphocytes in some (leaky) scid mice." Journal of Experimental Medicine **167**(3): 1016-1033.
- Bosma, M. J. and Carroll, A. M. (1991). "The SCID mouse mutant: definition, characterization, and potential uses." Annual Review of Immunology **9**: 323-350.
- Braham, R. and Christin-Maitre, S. (2009). Insuffisance ovarienne prématurée. EMC de Gynécologie. E. Masson. France: 147-A-140.
- Broekmans, F. J., Soules, M. R. and Fauser, B. C. (2009). "Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences." Endocrine Reviews **30**(5): 465-493.
- Callejo, J., Salvador, C., Miralles, A., Vilaseca, S., Laila, J. M., et al. (2001). "Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **86**(9): 4489-4494.
- Callejo, J., Salvador, C., Gonzalez-Nunez, S., Almeida, L., Rodriguez, L., et al. (2013). "Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors." J Ovarian Res **6**(1): 33.
- Carmeliet, P. and Jain, R. K. (2011). "Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis." Nature **473**(7347): 298-307.
- Cha, S. K., Shin, D. H., Kim, B. Y., Yoon, S. Y., Yoon, T. K., et al. (2014). "Effect of Human Endothelial Progenitor Cell (EPC)- or Mouse Vascular Endothelial Growth Factor-Derived Vessel Formation on the Survival of Vitrified/Warmed Mouse Ovarian Grafts." Reproductive Sciences **21**(7): 859-868.
- Chambers, E. L., Gosden, R. G., Yap, C. and Picton, H. M. (2010). "In situ identification of follicles in ovarian cortex as a tool for quantifying follicle density, viability and developmental potential in strategies to preserve female fertility." Human Reproduction **25**(10): 2559-2568.
- Chang, H. J. and Suh, C. S. (2008). "Fertility preservation for women with malignancies: current developments of cryopreservation." Journal of Gynecologic Oncology **19**(2): 99-107.
- Cheng, Y., Feng, Y., Jansson, L., Sato, Y., Deguchi, M., et al. (2015). "Actin polymerization-enhancing drugs promote ovarian follicle growth mediated by the Hippo signaling effector YAP." FASEB Journal.
- Choi, J. Y., Jo, M. W., Lee, E. Y., Yoon, B. K. and Choi, D. S. (2010). "The role of autophagy in follicular development and atresia in rat granulosa cells." Fertility and Sterility **93**(8): 2532-2537.
- Chung, K., Donnez, J., Ginsburg, E. and Meirou, D. (2013). "Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients." Fertility and Sterility **99**(6): 1534-1542.
- Clapp, C., Thebault, S., Jeziorski, M. C. and Martinez De La Escalera, G. (2009). "Peptide hormone regulation of angiogenesis." Physiological Reviews **89**(4): 1177-1215.

- Cobo, A. and Diaz, C. (2011). "Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Fertility and Sterility **96**(2): 277-285.
- Cohen, Y., Dafni, H., Avni, R., Fellus, L., Bochner, F., et al. (2015). "Genetic and Pharmacological Modulation of Akt1 for Improving Ovarian Graft Revascularization in a Mouse Model." Biology of Reproduction.
- Commin, L., Buff, S., Rosset, E., Galet, C., Allard, A., et al. (2012). "Follicle development in cryopreserved bitch ovarian tissue grafted to immunodeficient mouse." Reproduction, Fertility, and Development **24**(3): 461-471.
- Cortvrindt, R. G. and Smits, J. E. (2001). "Fluorescent probes allow rapid and precise recording of follicle density and staging in human ovarian cortical biopsy samples." Fertility and Sterility **75**(3): 588-593.
- Courbiere, B., Baudot, A., Mazoyer, C., Salle, B. and Lornage, J. (2009). "[Vitrification: a future technique for ovarian cryopreservation? Physical basis of cryobiology, advantages and limits]." Gynécologie, Obstétrique & Fertilité **37**(10): 803-813.
- Critchley, H. O. and Wallace, W. H. (2005). "Impact of cancer treatment on uterine function." Journal of the National Cancer Institute. Monographs **34**(34): 64-68.
- Custer, R. P., Bosma, G. C. and Bosma, M. J. (1985). "Severe combined immunodeficiency (SCID) in the mouse. Pathology, reconstitution, neoplasms." American Journal of Pathology **120**(3): 464-477.
- Danforth, D. R., Arbogast, L. K., Ghosh, S., Dickerman, A., Rofagha, R., et al. (2003). "Vascular endothelial growth factor stimulates preantral follicle growth in the rat ovary." Biology of Reproduction **68**(5): 1736-1741.
- David, A., Van Langendonck, A., Gilliaux, S., Dolmans, M. M., Donnez, J., et al. (2012). "Effect of cryopreservation and transplantation on the expression of kit ligand and anti-Mullerian hormone in human ovarian tissue." Human Reproduction **27**(4): 1088-1095.
- de Bruin, J. P., Bovenhuis, H., van Noord, P. A., Pearson, P. L., van Arendonk, J. A., et al. (2001). "The role of genetic factors in age at natural menopause." Human Reproduction **16**(9): 2014-2018.
- De Falco, S., Gigante, B. and Persico, M. G. (2002). "Structure and function of placental growth factor." Trends in Cardiovascular Medicine **12**(6): 241-246.
- De Falco, S. (2012). "The discovery of placenta growth factor and its biological activity." Experimental and Molecular Medicine **44**(1): 1-9.
- Demeestere, I., Simon, P., Buxant, F., Robin, V., Fernandez, S. A., et al. (2006). "Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report." Human Reproduction **21**(8): 2010-2014.
- Demeestere, I., Simon, P., Emiliani, S., Delbaere, A. and Englert, Y. (2006). "Options to preserve fertility before oncological treatment: cryopreservation of ovarian tissue and its clinical application." Acta Clinica Belgica **61**(5): 259-263.

- Demeestere, I., Simon, P., Emiliani, S., Delbaere, A. and Englert, Y. (2009). "Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation." Human Reproduction Update **15**(6): 649-665.
- Demeestere, I., Simon, P., Moffa, F., Delbaere, A. and Englert, Y. (2010). "Birth of a second healthy girl more than 3 years after cryopreserved ovarian graft." Human Reproduction **25**(6): 1590-1591.
- Demeestere, I., Simon, P., Dedeken, L., Moffa, F., Tsepelidis, S., et al. (2015). "Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood." Human Reproduction.
- Demeestere, I., Turan, V. and Oktay, K. (2016). "Pregnancy Rate and Preservation of Cyclic Ovarian Function With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy-Reply." JAMA Oncol **2**(4): 546-547.
- Denschlag, D., Knobloch, C., Kockrow, A., Baessler, A., Goebel, H., et al. (2005). "Autologous heterotopic transplantation of ovarian tissue in sheep." Fertility and Sterility **83**(2): 501-503.
- des Rieux, A., Ucakar, B., Mupendwa, B. P., Colau, D., Feron, O., et al. (2011). "3D systems delivering VEGF to promote angiogenesis for tissue engineering." Journal of Controlled Release **150**(3): 272-278.
- Desvignes, F., Pouly, J. L., Janny, L., Canis, M., Sanfilippo, S., et al. (2014). "[Cryoconservation of ovarian tissue: Indications and outcome of the patients]." Gynécologie, Obstétrique & Fertilité **42**(5): 334-342.
- DiSalvo, J., Bayne, M. L., Conn, G., Kwok, P. W., Trivedi, P. G., et al. (1995). "Purification and characterization of a naturally occurring vascular endothelial growth factor.placenta growth factor heterodimer." Journal of Biological Chemistry **270**(13): 7717-7723.
- Dissen, G. A., Lara, H. E., Fahrenbach, W. H., Costa, M. E. and Ojeda, S. R. (1994). "Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show a gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression." Endocrinology **134**(3): 1146-1154.
- Dittrich, R., Lotz, L., Keck, G., Hoffmann, I., Mueller, A., et al. (2012). "Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation." Fertility and Sterility **97**(2): 387-390.
- Dittrich, R., Hackl, J., Lotz, L., Hoffmann, I. and Beckmann, M. W. (2015). "Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center." Fertility and Sterility **103**(2): 462-468.
- Dolmans, M. M., Marinescu, C., Saussoy, P., Van Langendonck, A., Amorim, C., et al. (2010). "Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe." Blood **116**(16): 2908-2914.
- Dolmans, M. M., Jadoul, P., Gilliaux, S., Amorim, C. A., Luyckx, V., et al. (2013). "A review of 15 years of ovarian tissue bank activities." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **30**(3): 305-314.
- Dolmans, M. M., Luyckx, V., Donnez, J., Andersen, C. Y. and Greve, T. (2013). "Risk of

- transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue." Fertility and Sterility **99**(6): 1514-1522.
- Domingo, J., Guillen, V., Ayllon, Y., Martinez, M., Munoz, E., et al. (2012). "Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment." Fertility and Sterility **97**(4): 930-934.
- Donnez, J. and Bassil, S. (1998). "Indications for cryopreservation of ovarian tissue." Human Reproduction Update **4**(3): 248-259.
- Donnez, J., Godin, P. A., Qu, J. and Nisolle, M. (2000). "Gonadal cryopreservation in the young patient with gynaecological malignancy." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology **12**(1): 1-9.
- Donnez, J., Dolmans, M. M., Demylle, D., Jadoul, P., Pirard, C., et al. (2004). "Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue." Lancet **364**(9443): 1405-1410.
- Donnez, J., Martinez-Madrid, B., Jadoul, P., Van Langendonck, A., Demylle, D., et al. (2006). "Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review." Human Reproduction Update **12**(5): 519-535.
- Donnez, J., Silber, S., Andersen, C. Y., Demeestere, I., Piver, P., et al. (2011). "Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births." Annals of Medicine.
- Donnez, J., Squifflet, J., Jadoul, P., Demylle, D., Cheron, A. C., et al. (2011). "Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation." Fertility and Sterility **95**(5): 1787 e1781-1784.
- Donnez, J., Dolmans, M. M., Pellicer, A., Diaz-Garcia, C., Sanchez Serrano, M., et al. (2013). "Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation." Fertility and Sterility **99**(6): 1503-1513.
- Donnez, J. and Dolmans, M. M. (2015). "Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice." Journal of Assisted Reproduction and Genetics.
- Duerrschmidt, N., Zahirnyk, O., Nowicki, M., Ricken, A., Hmeidani, F. A., et al. (2006). "Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1-mediated autophagy in human granulosa cells as an alternative of programmed cell death." Endocrinology **147**(8): 3851-3860.
- Dvorak, H. F., Nagy, J. A., Feng, D., Brown, L. F. and Dvorak, A. M. (1999). "Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis." Current Topics in Microbiology and Immunology **237**: 97-132.
- Dvorak, H. F. (2000). "VPF/VEGF and the angiogenic response." Seminars in Perinatology **24**(1): 75-78.
- Elmore, S. (2007). "Apoptosis: a review of programmed cell death." Toxicologic Pathology **35**(4): 495-516.

- Ernst, E., Kjaersgaard, M., Birkebaek, N. H., Clausen, N. and Andersen, C. Y. (2013). "Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue." European Journal of Cancer **49**(4): 911-914.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive, M. (2013). "Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion." Fertility and Sterility **100**(5): 1224-1231.
- Fabbri, R., Vicenti, R., Macciocca, M., Pasquinelli, G., Paradisi, R., et al. (2014). "Good preservation of stromal cells and no apoptosis in human ovarian tissue after vitrification." Biomed Res Int **2014**: 673537.
- Fauque, P., Ben Amor, A., Joanne, C., Agnani, G., Bresson, J. L., et al. (2007). "Use of trypan blue staining to assess the quality of ovarian cryopreservation." Fertility and Sterility **87**(5): 1200-1207.
- Faustino, L. R., Santos, R. R., Silva, C. M., Pinto, L. C., Celestino, J. J., et al. (2010). "Goat and sheep ovarian tissue cryopreservation: Effects on the morphology and development of primordial follicles and density of stromal cell." Animal Reproduction Science **122**(1-2): 90-97.
- Ferrara, N. and Henzel, W. J. (1989). "Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells." Biochemical and Biophysical Research Communications **161**(2): 851-858.
- Ferrara, N., Gerber, H. P. and LeCouter, J. (2003). "The biology of VEGF and its receptors." Nature Medicine **9**(6): 669-676.
- Ferraretti, A. P., Goossens, V., Kupka, M., Bhattacharya, S., de Mouzon, J., et al. (2013). "Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE." Human Reproduction **28**(9): 2318-2331.
- Ferreira, M., Bos-Mikich, A., Frantz, N., Rodrigues, J. L., Brunetto, A. L., et al. (2010). "The effects of sample size on the outcome of ovarian tissue cryopreservation." Reprod Domest Anim **45**(1): 99-102.
- Forges, T., Monnier, P., Leheup, B., Cheillan, D., Brivet, M., et al. (2011). "Ovarian tissue cryopreservation and subsequent spontaneous pregnancies in a patient with classic galactosemia." Fertility and Sterility **95**(1): 290 e291-293.
- Friedman, O., Orvieto, R., Fisch, B., Felz, C., Freud, E., et al. (2012). "Possible improvements in human ovarian grafting by various host and graft treatments." Human Reproduction **27**(2): 474-482.
- Gandolfi, F., Paffoni, A., Papasso Brambilla, E., Bonetti, S., Brevini, T. A., et al. (2006). "Efficiency of equilibrium cooling and vitrification procedures for the cryopreservation of ovarian tissue: comparative analysis between human and animal models." Fertility and Sterility **85 Suppl 1**: 1150-1156.
- Gannon, A. M., Stampfli, M. R. and Foster, W. G. (2012). "Cigarette smoke exposure leads to follicle loss via an alternative ovarian cell death pathway in a mouse model." Toxicological Sciences **125**(1): 274-284.
- Gavish, Z., Peer, G., Roness, H., Cohen, Y. and Meiorow, D. (2014). "Follicle activation and

- 'burn-out' contribute to post-transplantation follicle loss in ovarian tissue grafts: the effect of graft thickness." Human Reproduction **29**(5): 989-996.
- Georges, A., Auguste, A., Bessiere, L., Vanet, A., Todeschini, A. L., et al. (2014). "FOXL2: a central transcription factor of the ovary." Journal of Molecular Endocrinology **52**(1): R17-33.
- Geva, E. and Jaffe, R. B. (2000). "Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology." Fertility and Sterility **74**(3): 429-438.
- Gonfloni, S., Di Tella, L., Caldarola, S., Cannata, S. M., Klinger, F. G., et al. (2009). "Inhibition of the c-Abl-TAp63 pathway protects mouse oocytes from chemotherapy-induced death." Nature Medicine **15**(10): 1179-1185.
- Gook, D. A., Edgar, D. H. and Stern, C. (2004). "Cryopreservation of human ovarian tissue." European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **113** **Suppl 1**: S41-44.
- Gosden, R. G., Baird, D. T., Wade, J. C. and Webb, R. (1994). "Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C." Human Reproduction **9**(4): 597-603.
- Gougeon, A. (1996). "Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses." Endocrine Reviews **17**(2): 121-155.
- Green, S. H., Smith, A. U. and Zuckerman, S. (1956). "The number of oocytes in ovarian autografts after freezing and thawing." Journal of Endocrinology **13**(3): 330-334.
- Greve, T., Clasen-Linde, E., Andersen, M. T., Andersen, M. K., Sorensen, S. D., et al. (2012). "Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells." Blood **120**(22): 4311-4316.
- Hagberg, C. E., Falkevall, A., Wang, X., Larsson, E., Huusko, J., et al. (2010). "Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake." Nature **464**(7290): 917-921.
- Hancke, K., Strauch, O., Kissel, C., Gobel, H., Schafer, W., et al. (2007). "Sphingosine 1-phosphate protects ovaries from chemotherapy-induced damage in vivo." Fertility and Sterility **87**(1): 172-177.
- Hancke, K., Walker, E., Strauch, O., Gobel, H., Hanjalic-Beck, A., et al. (2009). "Ovarian transplantation for fertility preservation in a sheep model: can follicle loss be prevented by antiapoptotic sphingosine-1-phosphate administration?" Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology **25**(12): 839-843.
- Hannun, Y. A. and Obeid, L. M. (2008). "Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids." Nature reviews. Molecular cell biology **9**(2): 139-150.
- Hansen, K. R., Knowlton, N. S., Thyer, A. C., Charleston, J. S., Soules, M. R., et al. (2008). "A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause." Human Reproduction **23**(3): 699-708.
- Havelock, J. C., Rainey, W. E. and Carr, B. R. (2004). "Ovarian granulosa cell lines."

- Molecular and Cellular Endocrinology **228**(1-2): 67-78.
- Henry, L., Labied, S., Chiaradia, F., Munaut, C. and Nisolle, M. (2014). "[Cancer and the right to motherhood]." Revue Médicale de Liège **69**(4): 188-193.
- Hernandez-Coronado, C. G., Guzman, A., Espinosa-Cervantes, R., Romano, M. C., Verde-Calvo, J. R., et al. (2015). "Sphingosine-1-phosphate and ceramide are associated with health and atresia of bovine ovarian antral follicles." Animal **9**(2): 308-312.
- Hoekman, E. J., Smit, V. T., Fleming, T. P., Louwe, L. A., Fleuren, G. J., et al. (2015). "Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach." Fertility and Sterility **103**(2): 469-477.
- Hormozi, M., Talebi, S., Khorram Khorshid, H. R., Zarnani, A. H., Kamali, K., et al. (2015). "The effect of Setarud (IMOD) on angiogenesis in transplanted human ovarian tissue to nude mice." Iran J Reprod Med **13**(10): 605-614.
- Hovatta, O., Silye, R., Krausz, T., Abir, R., Margara, R., et al. (1996). "Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants." Human Reproduction **11**(6): 1268-1272.
- Hsueh, A. J., Kawamura, K., Cheng, Y. and Fauser, B. C. (2015). "Intraovarian control of early folliculogenesis." Endocrine Reviews **36**(1): 1-24.
- Huang, J. Y., Tulandi, T., Holzer, H., Tan, S. L. and Chian, R. C. (2008). "Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation." Fertility and Sterility **89**(3): 567-572.
- Hussein, M. R. (2005). "Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms." Human Reproduction Update **11**(2): 162-177.
- Isachenko, V., Lapidus, I., Isachenko, E., Krivokharchenko, A., Kreienberg, R., et al. (2009). "Human ovarian tissue vitrification versus conventional freezing: morphological, endocrinological, and molecular biological evaluation." Reproduction **138**(2): 319-327.
- Isachenko, V., Mallmann, P., Petrunina, A. M., Rahimi, G., Nawroth, F., et al. (2012). "Comparison of in vitro- and chorioallantoic membrane (CAM)-culture systems for cryopreserved medulla-contained human ovarian tissue." PloS One **7**(3): e32549.
- Isachenko, V., Isachenko, E., Sanchez, R., Dattena, M., Mallmann, P., et al. (2015). "Cryopreservation of whole ovine ovaries with pedicles as a model for human: parameters of perfusion with simultaneous saturations by cryoprotectants." Clínica y Laboratorio **61**(3-4): 415-420.
- Jadoul, P., Dolmans, M. M. and Donnez, J. (2010). "Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed?" Human Reproduction Update **16**(6): 617-630.
- Jee, B. C., Lee, J. R., Youm, H., Suh, C. S., Kim, S. H., et al. (2010). "Effect of sphingosine-1-phosphate supplementation on follicular integrity of vitrified-warmed mouse ovarian grafts." European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **152**(2): 176-180.

- Jeruss, J. S. and Woodruff, T. K. (2009). "Preservation of fertility in patients with cancer." The New England journal of medicine **360**(9): 902-911.
- Kawamura, K., Cheng, Y., Suzuki, N., Deguchi, M., Sato, Y., et al. (2013). "Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **110**(43): 17474-17479.
- Kaya, H., Desdicioglu, R., Sezik, M., Ulukaya, E., Ozkaya, O., et al. (2008). "Does sphingosine-1-phosphate have a protective effect on cyclophosphamide- and irradiation-induced ovarian damage in the rat model?" Fertility and Sterility **89**(3): 732-735.
- Kedem, A., Perets, A., Gamlieli-Bonshtein, I., Dvir-Ginzberg, M., Mizrahi, S., et al. (2005). "Vascular endothelial growth factor-releasing scaffolds enhance vascularization and engraftment of hepatocytes transplanted on liver lobes." Tissue Engineering **11**(5-6): 715-722.
- Keros, V., Xella, S., Hultenby, K., Pettersson, K., Sheikhi, M., et al. (2009). "Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue." Human Reproduction **24**(7): 1670-1683.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H. and Currie, A. R. (1972). "Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics." British Journal of Cancer **26**(4): 239-257.
- Khan, Z., Gada, R. P., Tabbaa, Z. M., Laughlin-Tommaso, S. K., Jensen, J. R., et al. (2014). "Unilateral oophorectomy results in compensatory follicular recruitment in the remaining ovary at time of ovarian stimulation for in vitro fertilization." Fertility and Sterility **101**(3): 722-727.
- Kim, S. S., Soules, M. R. and Battaglia, D. E. (2002). "Follicular development, ovulation, and corpus luteum formation in cryopreserved human ovarian tissue after xenotransplantation." Fertility and Sterility **78**(1): 77-82.
- Kim, S. S., Yang, H. W., Kang, H. G., Lee, H. H., Lee, H. C., et al. (2004). "Quantitative assessment of ischemic tissue damage in ovarian cortical tissue with or without antioxidant (ascorbic acid) treatment." Fertility and Sterility **82**(3): 679-685.
- Kim, S. S. (2010). "Time to re-think: ovarian tissue transplantation versus whole ovary transplantation." Reproductive Biomedicine Online **20**(2): 171-174.
- Kim, S. S., Klemp, J. and Fabian, C. (2011). "Breast cancer and fertility preservation." Fertility and Sterility **95**(5): 1535-1543.
- Kim, S. S., Donnez, J., Barri, P., Pellicer, A., Patrizio, P., et al. (2012). "Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **29**(6): 465-468.
- Kleinheinz, J., Jung, S., Wermker, K., Fischer, C. and Joos, U. (2010). "Release kinetics of VEGF165 from a collagen matrix and structural matrix changes in a circulation model." Head & Face Medicine **6**: 17.
- Klionsky, D. J. and Emr, S. D. (2000). "Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation." Science **290**(5497): 1717-1721.

- Klocke, S., Bundgen, N., Koster, F., Eichenlaub-Ritter, U. and Griesinger, G. (2015). "Slow-freezing versus vitrification for human ovarian tissue cryopreservation." Archives of Gynecology and Obstetrics **291**(2): 419-426.
- Koos, R. D. (1995). "Increased expression of vascular endothelial growth/permeability factor in the rat ovary following an ovulatory gonadotropin stimulus: potential roles in follicle rupture." Biology of Reproduction **52**(6): 1426-1435.
- Kühnel, W. (2003). Atlas de poche d'histologie. Paris, France.
- Kujjo, L. L., Chang, E. A., Pereira, R. J., Dhar, S., Marrero-Rosado, B., et al. (2011). "Chemotherapy-induced late transgenerational effects in mice." PLoS One **6**(3): e17877.
- Kuleshova, L. L. and Lopata, A. (2002). "Vitrification can be more favorable than slow cooling." Fertility and Sterility **78**(3): 449-454.
- Larsen, W. (2003). Embryologie Humaine. Bruxelles, Belgique.
- Lass, A. (1999). "The fertility potential of women with a single ovary." Human Reproduction Update **5**(5): 546-550.
- Lee, S. J., Schover, L. R., Partridge, A. H., Patrizio, P., Wallace, W. H., et al. (2006). "American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients." Journal of Clinical Oncology **24**(18): 2917-2931.
- Letombe, B., Catteau-Jonard, S. and Robin, G. (2012). Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux, France.
- Levy, A. P., Levy, N. S. and Goldberg, M. A. (1996). "Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia." Journal of Biological Chemistry **271**(5): 2746-2753.
- Li, F., Turan, V., Lierman, S., Cuvelier, C., De Sutter, P., et al. (2013). "Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death." Human Reproduction.
- Liu, J., Van der Elst, J., Van den Broecke, R. and Dhont, M. (2002). "Early massive follicle loss and apoptosis in heterotopically grafted newborn mouse ovaries." Human Reproduction **17**(3): 605-611.
- Liu, L., Wood, G. A., Morikawa, L., Ayearst, R., Fleming, C., et al. (2008). "Restoration of fertility by orthotopic transplantation of frozen adult mouse ovaries." Human Reproduction **23**(1): 122-128.
- Lorquet, S., Berndt, S., Blacher, S., Gengoux, E., Peulen, O., et al. (2010). "Soluble forms of VEGF receptor-1 and -2 promote vascular maturation via mural cell recruitment." FASEB Journal **24**(10): 3782-3795.
- Macchiarelli, G., Jiang, J. Y., Nottola, S. A. and Sato, E. (2006). "Morphological patterns of angiogenesis in ovarian follicle capillary networks. A scanning electron microscopy study of corrosion cast." Microscopy Research and Technique **69**(6): 459-468.
- MacFarlane, M. and Williams, A. C. (2004). "Apoptosis and disease: a life or death

- decision." EMBO Reports **5**(7): 674-678.
- Maffei, S., Pennarossa, G., Brevini, T. A., Arav, A. and Gandolfi, F. (2013). "Beneficial effect of directional freezing on in vitro viability of cryopreserved sheep whole ovaries and ovarian cortical slices." Human Reproduction.
- Maiuri, M. C., Zalckvar, E., Kimchi, A. and Kroemer, G. (2007). "Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis." Nature Reviews: Molecular Cell Biology **8**(9): 741-752.
- Martinez-Madrid, B., Donnez, J., Van Eyck, A. S., Veiga-Lopez, A., Dolmans, M. M., et al. (2009). "Chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) model: a useful tool to study short-term transplantation of cryopreserved human ovarian tissue." Fertility and Sterility **91**(1): 285-292.
- Massardier, J., Courbiere, B., Lornage, J., Mazoyer, C., Poirel, M. T., et al. (2010). "Technical aspects of laparoscopic ovarian autograft in ewes after cryopreservation by slow-cooling protocol." Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene **45**(1): 8-12.
- Mazoochi, T., Salehnia, M., Pourbeiranvand, S., Forouzandeh, M., Mowla, S. J., et al. (2009). "Analysis of apoptosis and expression of genes related to apoptosis in cultures of follicles derived from vitrified and non-vitrified ovaries." Molecular Human Reproduction **15**(3): 155-164.
- Mazur, P. (1970). "Cryobiology: the freezing of biological systems." Science **168**(3934): 939-949.
- Meirow, D., Levron, J., Eldar-Geva, T., Hardan, I., Fridman, E., et al. (2005). "Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy." The New England journal of medicine **353**(3): 318-321.
- Meirow, D. and Schiff, E. (2005). "Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data." Journal of the National Cancer Institute. Monographs(34): 21-25.
- Meirow, D., Dor, J., Kaufman, B., Shrim, A., Rabinovici, J., et al. (2007). "Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury." Human Reproduction **22**(6): 1626-1633.
- Meirow, D., Levron, J., Eldar-Geva, T., Hardan, I., Fridman, E., et al. (2007). "Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth." Fertility and Sterility **87**(2): 418 e417-418 e415.
- Meirow, D., Hardan, I., Dor, J., Fridman, E., Elizur, S., et al. (2008). "Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients." Human Reproduction **23**(5): 1007-1013.
- Meirow, D., Ra'anani, H. and Biderman, H. (2014). "Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a realistic, effective technology for fertility preservation." Methods in Molecular Biology **1154**: 455-473.
- Men, H., Agca, Y., Riley, L. K. and Critser, J. K. (2006). "Improved survival of vitrified porcine

- embryos after partial delipitation through chemically stimulated lipolysis and inhibition of apoptosis." *Theriogenology* **66**(8): 2008-2016.
- Meng, Y., Xu, Z., Wu, F., Chen, W., Xie, S., et al. (2014). "Sphingosine-1-phosphate suppresses cyclophosphamide induced follicle apoptosis in human fetal ovarian xenografts in nude mice." *Fertility and Sterility* **102**(3): 871-877 e873.
- Meryman, H. T. (2007). "Cryopreservation of living cells: principles and practice." *Transfusion* **47**(5): 935-945.
- Milenkovic, M., Wallin, A., Ghahremani, M. and Brannstrom, M. (2011). "Whole sheep ovary cryopreservation: evaluation of a slow freezing protocol with dimethylsulphoxide." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* **28**(1): 7-14.
- Mineur, P., Colige, A. C., Deroanne, C. F., Dubail, J., Kesteloot, F., et al. (2007). "Newly identified biologically active and proteolysis-resistant VEGF-A isoform VEGF111 is induced by genotoxic agents." *Journal of Cell Biology* **179**(6): 1261-1273.
- Mizushima, N. (2007). "Autophagy: process and function." *Genes and Development* **21**(22): 2861-2873.
- Monniaux, D. (2002). "[Oocyte apoptosis and evolution of ovarian reserve]." *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* **30**(10): 822-826.
- Morita, Y., Perez, G. I., Paris, F., Miranda, S. R., Ehleiter, D., et al. (2000). "Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy." *Nature Medicine* **6**(10): 1109-1114.
- Muller, A., Keller, K., Wacker, J., Dittrich, R., Keck, G., et al. (2012). "Retransplantation of cryopreserved ovarian tissue: the first live birth in Germany." *Deutsches Arzteblatt international* **109**(1-2): 8-13.
- Munaut, C., Lorquet, S., Pequeux, C., Coulon, C., Le Goarant, J., et al. (2012). "Differential expression of Vegfr-2 and its soluble form in preeclampsia." *PloS One* **7**(3): e33475.
- Nakahara, T., Iwase, A., Nakamura, T., Kondo, M., Bayasula, et al. (2012). "Sphingosine-1-phosphate inhibits H2O2-induced granulosa cell apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway." *Fertility and Sterility* **98**(4): 1001-1008 e1001.
- Newton, H., Aubard, Y., Rutherford, A., Sharma, V. and Gosden, R. (1996). "Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue." *Human Reproduction* **11**(7): 1487-1491.
- Newton, H., Fisher, J., Arnold, J. R., Pegg, D. E., Faddy, M. J., et al. (1998). "Permeation of human ovarian tissue with cryoprotective agents in preparation for cryopreservation." *Human Reproduction* **13**(2): 376-380.
- Nichols-Burns, S. M., Lotz, L., Schneider, H., Adamek, E., Daniel, C., et al. (2014). "Preliminary observations on whole-ovary xenotransplantation as an experimental model for fertility preservation." *Reproductive Biomedicine Online* **29**(5): 621-626.
- Nisolle, M., Casanas-Roux, F., Qu, J., Motta, P. and Donnez, J. (2000). "Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice." *Fertility and Sterility* **74**(1): 122-129.

- Nottola, S. A., Camboni, A., Van Langendonck, A., Demylle, D., Macchiarelli, G., et al. (2008). "Cryopreservation and xenotransplantation of human ovarian tissue: an ultrastructural study." Fertility and Sterility **90**(1): 23-32.
- Nugent, D., Newton, H., Gallivan, L. and Gosden, R. G. (1998). "Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts." Journal of Reproduction and Fertility **114**(2): 341-346.
- Nyachio, A., Spiessens, C., Chai, D. C., Kiulia, N. M., Willemen, D., et al. (2013). "Ovarian tissue cryopreservation by vitrification in olive baboons (*papio anubis*): a pilot study." Gynecologic and Obstetric Investigation **75**(3): 157-162.
- O'Brien, M. J., Pendola, J. K. and Eppig, J. J. (2003). "A revised protocol for in vitro development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence." Biology of Reproduction **68**(5): 1682-1686.
- Oktaý, K., Karlikaya, G. G. and Aydin, B. A. (2000). "Ovarian cryopreservation and transplantation: basic aspects." Molecular and Cellular Endocrinology **169**(1-2): 105-108.
- Oktaý, K. and Sonmezer, M. (2004). "Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryopreservation." Human Reproduction **19**(3): 477-480.
- Oktaý, K., Buyuk, E., Libertella, N., Akar, M. and Rosenwaks, Z. (2005). "Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation." Journal of Clinical Oncology **23**(19): 4347-4353.
- Oktem, O., Alper, E., Balaban, B., Palaoglu, E., Peker, K., et al. (2011). "Vitrified human ovaries have fewer primordial follicles and produce less antimüllerian hormone than slow-frozen ovaries." Fertility and Sterility **95**(8): 2661-2664 e2661.
- Onions, V. J., Mitchell, M. R., Campbell, B. K. and Webb, R. (2008). "Ovarian tissue viability following whole ovine ovary cryopreservation: assessing the effects of sphingosine-1-phosphate inclusion." Human Reproduction **23**(3): 606-618.
- Otani, N., Minami, S., Yamoto, M., Shikone, T., Otani, H., et al. (1999). "The vascular endothelial growth factor/fms-like tyrosine kinase system in human ovary during the menstrual cycle and early pregnancy." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **84**(10): 3845-3851.
- Pages, G. and Pouyssegur, J. (2005). "Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene--a concert of activating factors." Cardiovascular Research **65**(3): 564-573.
- Paris, F., Perez, G. I., Fuks, Z., Haimovitz-Friedman, A., Nguyen, H., et al. (2002). "Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring." Nature Medicine **8**(9): 901-902.
- Park, J. E., Keller, G. A. and Ferrara, N. (1993). "The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF." Molecular Biology of the Cell **4**(12): 1317-1326.

- Parkes, A. S. and Smith, A. U. (1953). "Regeneration of rat ovarian tissue grafted after exposure to low temperatures." Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences **140**(901): 455-470.
- Parrott, D. (1960). "The fertility of mice with orthotopic ovarian grafts derived from frozen tissue." Journal of Reproduction and Fertility **1**: 230-241.
- Pegg, D. E. (2007). "Principles of cryopreservation." Methods in Molecular Biology **368**: 39-57.
- Poirot, C., Martelli, H., Lichtblau, I., Dhedin, N., Abirached, F., et al. (2002). "[Female fertility preservation before sterilizing treatment: contribution of ovarian tissue cryopreservation]." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction **31**(8): 717-723.
- Poirot, C., Abirached, F., Prades, M., Coussieu, C., Bernaudin, F., et al. (2012). "Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue." Lancet **379**(9815): 588.
- Poncelet, C. and Sifer, C. (2011). Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Paris, France.
- Pop, C. and Salvesen, G. S. (2009). "Human caspases: activation, specificity, and regulation." Journal of Biological Chemistry **284**(33): 21777-21781.
- Prasath, E. B., Chan, M. L., Wong, W. H., Lim, C. J., Tharmalingam, M. D., et al. (2014). "First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient." Human Reproduction **29**(2): 276-278.
- Prochazka, M., Gaskins, H. R., Shultz, L. D. and Leiter, E. H. (1992). "The nonobese diabetic scid mouse: model for spontaneous thymomagenesis associated with immunodeficiency." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **89**(8): 3290-3294.
- Qu, J., Godin, P. A., Nisolle, M. and Donnez, J. (2000). "Distribution and epidermal growth factor receptor expression of primordial follicles in human ovarian tissue before and after cryopreservation." Human Reproduction **15**(2): 302-310.
- Quintero, R. B., Helmer, A., Huang, J. Q. and Westphal, L. M. (2010). "Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer." Fertility and Sterility **93**(3): 865-868.
- Radford, J. A., Lieberman, B. A., Brison, D. R., Smith, A. R., Critchlow, J. D., et al. (2001). "Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma." Lancet **357**(9263): 1172-1175.
- Rainey, W. H., Sawetawan, C., Shay, J. W., Michael, M. D., Mathis, J. M., et al. (1994). "Transformation of human granulosa cells with the E6 and E7 regions of human papillomavirus." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **78**(3): 705-710.
- Revel, A., Laufer, N., Ben Meir, A., Lebovich, M. and Mitrani, E. (2011). "Micro-organ ovarian transplantation enables pregnancy: a case report." Human Reproduction **26**(5): 1097-1103.
- Revelli, A., Marchino, G., Dolfin, E., Molinari, E., Delle Piane, L., et al. (2013). "Live birth

- after orthotopic grafting of autologous cryopreserved ovarian tissue and spontaneous conception in Italy." *Fertility and Sterility* **99**(1): 227-230.
- Rimon, E., Cohen, T., Dantes, A., Hirsh, L., Amit, A., et al. (2005). "Apoptosis in cryopreserved human ovarian tissue obtained from cancer patients: a tool for evaluating cryopreservation utility." *International Journal of Oncology* **27**(2): 345-353.
- Roberts, A. E., Arbogast, L. K., Friedman, C. I., Cohn, D. E., Kaumaya, P. T., et al. (2007). "Neutralization of endogenous vascular endothelial growth factor depletes primordial follicles in the mouse ovary." *Biology of Reproduction* **76**(2): 218-223.
- Robinson, C. J. and Stringer, S. E. (2001). "The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors." *Journal of Cell Science* **114**(Pt 5): 853-865.
- Rodriguez-Wallberg, K. A. and Oktay, K. (2011). "Options on fertility preservation in female cancer patients." *Cancer Treatment Reviews*.
- Rosen, H. and Goetzl, E. J. (2005). "Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network." *Nature reviews. Immunology* **5**(7): 560-570.
- Rosendahl, M., Andersen, M. T., Ralfkiaer, E., Kjeldsen, L., Andersen, M. K., et al. (2010). "Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia." *Fertility and Sterility* **94**(6): 2186-2190.
- Rosendahl, M., Schmidt, K. T., Ernst, E., Rasmussen, P. E., Loft, A., et al. (2011). "Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique." *Reproductive Biomedicine Online* **22**(2): 162-171.
- Roskoski, R., Jr. (2008). "VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation." *Biochemical and Biophysical Research Communications* **375**(3): 287-291.
- Roux, C., Amiot, C., Agnani, G., Aubard, Y., Rohrlich, P. S., et al. (2010). "Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation." *Fertility and Sterility* **93**(7): 2413 e2415-2419.
- Ruiz de Almodovar, C., Lambrechts, D., Mazzone, M. and Carmeliet, P. (2009). "Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system." *Physiological Reviews* **89**(2): 607-648.
- Salehnia, M., Sheikhi, M., Pourbeiranvand, S. and Lundqvist, M. (2012). "Apoptosis of human ovarian tissue is not increased by either vitrification or rapid cooling." *Reproductive Biomedicine Online* **25**(5): 492-499.
- Salle, B., Demirci, B., Franck, M., Rudigoz, R. C., Guerin, J. F., et al. (2002). "Normal pregnancies and live births after autograft of frozen-thawed hemi-ovaries into ewes." *Fertility and Sterility* **77**(2): 403-408.
- Sanchez-Serrano, M., Crespo, J., Mirabet, V., Cobo, A. C., Escriba, M. J., et al. (2010). "Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification." *Fertility and Sterility* **93**(1): 268 e211-263.
- Sanfilippo, S., Canis, M., Romero, S., Sion, B., Dechelotte, P., et al. (2013). "Quality and functionality of human ovarian tissue after cryopreservation using an original slow

- freezing procedure." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **30**(1): 25-34.
- Schmidt, K. L., Ernst, E., Byskov, A. G., Nyboe Andersen, A. and Yding Andersen, C. (2003). "Survival of primordial follicles following prolonged transportation of ovarian tissue prior to cryopreservation." Human Reproduction **18**(12): 2654-2659.
- Schmidt, K. T., Andersen, C. Y. and Committee, I. P. (2012). "Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **29**(6): 473-477.
- Schnorr, J., Oehninger, S., Toner, J., Hsiu, J., Lanzendorf, S., et al. (2002). "Functional studies of subcutaneous ovarian transplants in non-human primates: steroidogenesis, endometrial development, ovulation, menstrual patterns and gamete morphology." Human Reproduction **17**(3): 612-619.
- Segers, I., Mateizel, I., Van Moer, E., Smits, J., Tournaye, H., et al. (2015). "In vitro maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising "ex vivo" method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **32**(8): 1221-1231.
- Seli, E. and Tangir, J. (2005). "Fertility preservation options for female patients with malignancies." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology **17**(3): 299-308.
- Shen, Y. W., Zhang, X. M., Lv, M., Chen, L., Qin, T. J., et al. (2015). "Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis." OncoTargets and Therapy **8**: 3349-3359.
- Shikanov, A., Zhang, Z., Xu, M., Smith, R. M., Rajan, A., et al. (2011). "Fibrin encapsulation and vascular endothelial growth factor delivery promotes ovarian graft survival in mice." Tissue Eng Part A **17**(23-24): 3095-3104.
- Shin, S. Y., Lee, J. Y., Lee, E., Choi, J., Yoon, B. K., et al. (2006). "Protective effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) in frozen-thawed granulosa cells is mediated by inhibition of apoptosis." European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **125**(2): 233-238.
- Shultz, L. D., Schweitzer, P. A., Christianson, S. W., Gott, B., Schweitzer, I. B., et al. (1995). "Multiple defects in innate and adaptive immunologic function in NOD/LtSz-scid mice." Journal of Immunology **154**(1): 180-191.
- Siebzehnruhl, E., Kohl, J., Dittrich, R. and Wildt, L. (2000). "Freezing of human ovarian tissue--not the oocytes but the granulosa is the problem." Molecular and Cellular Endocrinology **169**(1-2): 109-111.
- Silber, S., Kagawa, N., Kuwayama, M. and Gosden, R. (2010). "Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation." Fertility and Sterility **94**(6): 2191-2196.
- Silber, S. J., DeRosa, M., Pineda, J., Lenahan, K., Grenia, D., et al. (2008). "A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation." Human Reproduction **23**(7): 1531-1537.
- Silber, S. J. (2012). "Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation."

- Molecular Human Reproduction **18**(2): 59-67.
- Singh, N., Tiem, M., Watkins, R., Cho, Y. K., Wang, Y., et al. (2013). "Soluble vascular endothelial growth factor receptor 3 is essential for corneal alymphaticity." Blood **121**(20): 4242-4249.
- Skaznik-Wikiel, M. E., Sharma, R. K., Selesniemi, K., Lee, H. J., Tilly, J. L., et al. (2011). "Granulocyte colony-stimulating factor in conjunction with vascular endothelial growth factor maintains primordial follicle numbers in transplanted mouse ovaries." Fertility and Sterility **95**(4): 1405-1409.
- Smith, N. R., Baker, D., James, N. H., Ratcliffe, K., Jenkins, M., et al. (2010). "Vascular endothelial growth factor receptors VEGFR-2 and VEGFR-3 are localized primarily to the vasculature in human primary solid cancers." Clinical Cancer Research **16**(14): 3548-3561.
- Soleimani, R., De Vos, W., Van Oostveldt, P., Lierman, S., Van den Broecke, R., et al. (2006). "Two novel techniques to detect follicles in human ovarian cortical tissue." Human Reproduction **21**(7): 1720-1724.
- Soleimani, R., Heytens, E., Darzynkiewicz, Z. and Oktay, K. (2011). "Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise." Aging **3**: 1-12.
- Soleimani, R., Heytens, E. and Oktay, K. (2011). "Enhancement of neoangiogenesis and follicle survival by sphingosine-1-phosphate in human ovarian tissue xenotransplants." PloS One **6**(4): e19475.
- Sonmezer, M. and Oktay, K. (2004). "Fertility preservation in female patients." Human Reproduction Update **10**(3): 251-266.
- Stern, C. J., Gook, D., Hale, L. G., Agresta, F., Oldham, J., et al. (2013). "First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy." Human Reproduction **28**(11): 2996-2999.
- Stroh, C., Cassens, U., Samraj, A., Sibrowski, W., Schulze-Osthoff, K., et al. (2002). "The role of caspases in cryoinjury: caspase inhibition strongly improves the recovery of cryopreserved hematopoietic and other cells." FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology **16**(12): 1651-1653.
- Suh, C. S., Sonntag, B. and Erickson, G. F. (2002). "The ovarian life cycle: a contemporary view." Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders **3**(1): 5-12.
- Tarallo, V. and De Falco, S. (2015). "The vascular endothelial growth factors and receptors family: Up to now the only target for anti-angiogenesis therapy." International Journal of Biochemistry and Cell Biology **64**: 185-189.
- Telfer, E., Torrance, C. and Gosden, R. G. (1990). "Morphological study of cultured preantral ovarian follicles of mice after transplantation under the kidney capsule." Journal of Reproduction and Fertility **89**(2): 565-571.
- Telfer, E. E., McLaughlin, M., Ding, C. and Thong, K. J. (2008). "A two-step serum-free culture system supports development of human oocytes from primordial follicles in

- the presence of activin." Human Reproduction **23**(5): 1151-1158.
- Telfer, E. E. and McLaughlin, M. (2012). "Strategies to support human oocyte development in vitro." International Journal of Developmental Biology **56**(10-12): 901-907.
- Telfer, E. E. and Zelinski, M. B. (2013). "Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates." Fertility and Sterility **99**(6): 1523-1533.
- Thibault, C. and Lévasseur, M. C. (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme. Paris, France.
- Ting, A. Y., Yeoman, R. R., Lawson, M. S. and Zelinski, M. B. (2011). "In vitro development of secondary follicles from cryopreserved rhesus macaque ovarian tissue after slow-rate freeze or vitrification." Human Reproduction **26**(9): 2461-2472.
- Ting, A. Y., Yeoman, R. R., Campos, J. R., Lawson, M. S., Mullen, S. F., et al. (2013). "Morphological and functional preservation of pre-antral follicles after vitrification of macaque ovarian tissue in a closed system." Human Reproduction.
- Tirelli, M., Basini, G., Grasselli, F., Bianco, F. and Tamanini, C. (2005). "Cryopreservation of pig granulosa cells: effect of FSH addition to freezing medium." Domestic Animal Endocrinology **28**(1): 17-33.
- Torre, A. (2012). Les alternatives à la greffe de fragments de cortex ovarien dans la conservation de la fertilité chez la fille devant subir un traitement gonadotoxique : contribution à l'étude de la xénogreffe de follicules primordiaux et de la cryoconservation d'ovaire entier avec son pédicule vasculaire Thèse de doctorat en Biologie cellulaire et moléculaire, Université de Lyon.
- Torre, A., Momier, M., Mazoyer, C., Selva, J., Salle, B., et al. (2012). "Validation of a new metabolic marker to assess the vascular viability of vitrified whole sheep ovaries." Human Reproduction **27**(6): 1811-1821.
- Torre, A., Ben Brahim, F., Popowski, T., Boudjenah, R., Salle, B., et al. (2013). "Factors related to unstained areas in whole ewe ovaries perfused with a metabolic marker." Human Reproduction **28**(2): 423-429.
- Trau, H. A., Davis, J. S. and Duffy, D. M. (2015). "Angiogenesis in the primate ovulatory follicle is stimulated by luteinizing hormone via prostaglandin E2." Biology of Reproduction **92**(1): 15.
- Tsai, Y. C., Tzeng, C. R., Wang, C. W., Hsu, M. I., Tan, S. J., et al. (2013). "Antiapoptotic Agent Sphingosine-1-Phosphate Protects Vitrified Murine Ovarian Grafts." Reproductive Sciences.
- Tugues, S., Koch, S., Gualandi, L., Li, X. and Claesson-Welsh, L. (2011). "Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer." Molecular Aspects of Medicine **32**(2): 88-111.
- Uzelac, P. S., Delaney, A. A., Christensen, G. L., Bohler, H. C. and Nakajima, S. T. (2015). "Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years." Fertility and Sterility.
- Van Eyck, A. S., Jordan, B. F., Gallez, B., Heilier, J. F., Van Langendonck, A., et al. (2009).

- "Electron paramagnetic resonance as a tool to evaluate human ovarian tissue reoxygenation after xenografting." *Fertility and Sterility* **92**(1): 374-381.
- Van Eyck, A. S., Bouzin, C., Feron, O., Romeu, L., Van Langendonck, A., et al. (2010). "Both host and graft vessels contribute to revascularization of xenografted human ovarian tissue in a murine model." *Fertility and Sterility* **93**(5): 1676-1685.
- van Kasteren, Y. M. and Schoemaker, J. (1999). "Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy." *Human Reproduction Update* **5**(5): 483-492.
- van Rooij, I. A., Broekmans, F. J., te Velde, E. R., Fauser, B. C., Bancsi, L. F., et al. (2002). "Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve." *Human Reproduction* **17**(12): 3065-3071.
- Vander Kooij, C. W., Jusino, M. A., Perman, B., Neau, D. B., Bellamy, H. D., et al. (2007). "Structural basis for ligand and heparin binding to neuropilin B domains." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**(15): 6152-6157.
- Varghese, A. C., du Plessis, S. S., Falcone, T. and Agarwal, A. (2008). "Cryopreservation/transplantation of ovarian tissue and in vitro maturation of follicles and oocytes: challenges for fertility preservation." *Reproductive Biology and Endocrinology* **6**: 47.
- Visser, J. A. and Themmen, A. P. (2005). "Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis." *Molecular and Cellular Endocrinology* **234**(1-2): 81-86.
- von Wolff, M., Donnez, J., Hovatta, O., Keros, V., Maltaris, T., et al. (2009). "Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation." *European Journal of Cancer* **45**(9): 1547-1553.
- von Wolff, M., Montag, M., Dittrich, R., Denschlag, D., Nawroth, F., et al. (2011). "Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT." *Archives of Gynecology and Obstetrics* **284**(2): 427-435.
- von Wronski, M. A., Raju, N., Pillai, R., Bogdan, N. J., Marinelli, E. R., et al. (2006). "Tuftsin binds neuropilin-1 through a sequence similar to that encoded by exon 8 of vascular endothelial growth factor." *Journal of Biological Chemistry* **281**(9): 5702-5710.
- Wallace, W. H., Thomson, A. B. and Kelsey, T. W. (2003). "The radiosensitivity of the human oocyte." *Human Reproduction* **18**(1): 117-121.
- Wallace, W. H., Anderson, R. A. and Irvine, D. S. (2005). "Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?" *Lancet Oncology* **6**(4): 209-218.
- Wallace, W. H. and Kelsey, T. W. (2010). "Human ovarian reserve from conception to the menopause." *PLoS One* **5**(1): e8772.
- Wang, L., Ying, Y. F., Ouyang, Y. L., Wang, J. F. and Xu, J. (2013). "VEGF and bFGF

- increase survival of xenografted human ovarian tissue in an experimental rabbit model." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **30**(10): 1301-1311.
- Wang, Y., Chang, Q., Sun, J., Dang, L., Ma, W., et al. (2012). "Effects of HMG on revascularization and follicular survival in heterotopic autotransplants of mouse ovarian tissue." Reproductive Biomedicine Online **24**(6): 646-653.
- Winther, J. F., Boice, J. D., Jr., Mulvihill, J. J., Stovall, M., Frederiksen, K., et al. (2004). "Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study." American Journal of Human Genetics **74**(6): 1282-1285.
- Wo, J. Y. and Viswanathan, A. N. (2009). "Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients." International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics **73**(5): 1304-1312.
- Woodruff, T. K. and Shea, L. D. (2011). "A new hypothesis regarding ovarian follicle development: ovarian rigidity as a regulator of selection and health." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **28**(1): 3-6.
- Xiao, Z., Wang, Y., Li, L. and Li, S. W. (2010). "Cryopreservation of the human ovarian tissue induces the expression of Fas system in morphologically normal primordial follicles." Cryo letters **31**(2): 112-119.
- Xu, M., Barrett, S. L., West-Farrell, E., Kondapalli, L. A., Kiesewetter, S. E., et al. (2009). "In vitro grown human ovarian follicles from cancer patients support oocyte growth." Human Reproduction **24**(10): 2531-2540.
- Yancopoulos, G. D., Davis, S., Gale, N. W., Rudge, J. S., Wiegand, S. J., et al. (2000). "Vascular-specific growth factors and blood vessel formation." Nature **407**(6801): 242-248.
- Yang, H., Lee, H. H., Lee, H. C., Ko, D. S. and Kim, S. S. (2008). "Assessment of vascular endothelial growth factor expression and apoptosis in the ovarian graft: can exogenous gonadotropin promote angiogenesis after ovarian transplantation?" Fertility and Sterility **90**(4 Suppl): 1550-1558.
- Yang, Y., Chen, J., Wu, H., Pei, X., Chang, Q., et al. (2015). "The Increased Expression of Connexin and VEGF in Mouse Ovarian Tissue Vitrification by Follicle Stimulating Hormone." Biomed Res Int **2015**: 397264.
- Youssoufian, H., Hicklin, D. J. and Rowinsky, E. K. (2007). "Review: monoclonal antibodies to the vascular endothelial growth factor receptor-2 in cancer therapy." Clinical Cancer Research **13**(18 Pt 2): 5544s-5548s.
- Zachariassen, K. E. and Kristiansen, E. (2000). "Ice nucleation and antinucleation in nature." Cryobiology **41**(4): 257-279.
- Zeleznik, A. J. (2004). "The physiology of follicle selection." Reproductive biology and endocrinology : RB&E **2**: 31.
- Zhang, J. M., Li, L. X., Yang, Y. X., Liu, X. L. and Wan, X. P. (2009). "Is caspase inhibition a valid therapeutic strategy in cryopreservation of ovarian tissue?" Journal of Assisted Reproduction and Genetics **26**(7): 415-420.

Zhang, J. M., Wang, H. C., Wang, H. X., Ruan, L. H., Zhang, Y. M., et al. (2013). "Oxidative stress and activities of caspase-8, -9, and -3 are involved in cryopreservation-induced apoptosis in granulosa cells." European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **166**(1): 52-55.

