

Préservation de la fertilité féminine

Fertility preservation in women

Solène Duros¹
 Claire Vinolas¹
 Marjorie Comtet^{1,2}
 Christophe Sifer³
 Michaël Grynberg^{1,2,4}

¹ Service de médecine de la reproduction et de préservation de la fertilité, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-Juillet, 93140 Bondy, France

² Université Paris XIII, 93000 Bobigny, France

³ Service de biologie de la reproduction, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-Juillet, 93140 Bondy, France

⁴ Unité Inserm U1133, université Paris Diderot, 75013 Paris, France
 <michael.grynberg@aphp.fr>

Résumé. La consultation de préservation fertilité (PF) doit s'inscrire précocement dans le parcours personnalisé de soins dès qu'un traitement gonadotoxique est envisagé. La technique de PF doit être discutée de façon multidisciplinaire et dépendra de l'âge de la patiente, de son statut pubertaire, de sa réserve ovarienne, du type de pathologie, de l'urgence à introduire le traitement ainsi que du type et des doses gonadotoxiques envisagées. La technique de référence, chez la patiente pubère, est la vitrification d'ovocytes matures, recueillis après stimulation ovarienne lorsqu'il est possible d'avoir un délai d'au moins deux semaines avant le début des traitements et en l'absence de contre-indication à une hyperœstrogénie transitoire. La vitrification ovocytaire peut également se réaliser après maturation ovocytaire *in vitro* et constitue une stratégie intéressante en cas de pathologie hormonodépendante, ou lorsque l'urgence ne permet pas une stimulation ovarienne. La cryoconservation de tissu ovarien est la seule technique possible avant la puberté ou quand une chimiothérapie a déjà été engagée. L'objectif est de greffer ultérieurement des fragments de cortex pour restaurer une fonction endocrine et exocrine. Sa principale limite reste le risque théorique de réintroduction de cellules malignes.

Mots clés : préservation de la fertilité, vitrification ovocytaire, maturation *in vitro*, cryoconservation ovarienne

Abstract. The fertility preservation counseling must be part of the personalized care plan as soon as a gonadotoxic treatment is considered. The fertility preservation technique should be discussed in a multidisciplinary staff meeting and will depend on: the age of the patient, her pubertal status, her ovarian reserve, the pathology, the emergency to introduce the treatment, the type and doses of gonadotoxic considered. The reference technique, in the pubertal patient, is the vitrification of mature oocytes, collected after ovarian stimulation when it is possible to have a delay of at least two weeks before the beginning of treatment and in the absence of contraindication to temporary hyperestrogeny. Oocyte vitrification can also be performed after *in vitro* oocyte maturation (IVM) and is an interesting strategy in case of hormone-dependent pathology, or when emergency does not allow ovarian stimulation. Cryopreservation of ovarian tissue is the only technique possible before puberty or when chemotherapy has already been started. The objective is to subsequently transplant ovarian fragments to restore endocrine and exocrine function. Its main limit remains the theoretical risk of reintroduction of malignant cells

Key words: fertility preservation, oocyte vitrification, *in vitro* maturation, ovarian cryoconservation

L'amélioration de la prise en charge des maladies oncologiques a permis, au cours des dernières décennies, d'augmenter la survie et l'espérance de vie des enfants et des jeunes adultes atteints de cancer. L'altération de la fonction gonadique et/ou utérine en rapport avec les différents traitements (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie) est susceptible d'impacter négativement la fertilité spontanée des patientes survivantes. Ainsi, la question de la préservation de la fertilité devient prépondérante dans le parcours personnalisé de soins, non seulement des patientes suivies en oncologie, mais

d'une manière plus générale pour toute femme de moins de 40 ans, susceptible de recevoir un traitement qui pourrait altérer sa fertilité [1].

Un des enjeux majeur sera de tenter de prédire la fonction ovarienne et la fertilité à l'issue des traitements. Si l'âge, le statut folliculaire ovarien, le type et les doses de chimiothérapie permettent d'estimer le risque que la fertilité soit compromise, de nombreux facteurs encore indéterminés vont être mis en jeu. Ainsi, il est actuellement impossible de prédire avec certitude la fertilité d'une jeune femme devant recevoir un traitement gonadotoxique.

Médecine
 de la **Reproduction**

Tirés à part : M. Grynberg

Tableau 1. Agents cytotoxiques classés en fonction de leur gonadotoxicité [5].

| Risque élevé | Risque moyen | Risque faible |
|------------------|--------------|---------------|
| Busulfan | Doxorubicine | Vincristine |
| Chlorambucil | Carboplatine | Méthotrexate |
| Cyclophosphamide | Cisplatine | Bléomycine |
| Ifosfamide | | |
| Thiotépa | | |
| Melphalan | | |
| Dacarbazine | | |
| Procarbazine | | |

Par ailleurs, le report des projets de grossesse, pendant deux à cinq ans, contribue également à altérer la fertilité, par effet de la perte folliculaire physiologique.

Les spécificités de la folliculogénèse rendent l'autoconservation des gamètes féminins plus complexe que chez l'homme. En effet, l'ovaire est le siège de follicules à différents stades de maturation [2]. La formation d'un follicule préovulatoire, depuis la réserve de follicules primordiaux déterminée à la naissance, dure environ six mois. L'ovocyte mature ainsi produit est caractérisé par sa grande taille et sa forte concentration hydrique, le rendant fragile et difficile à congeler [3].

Ce sont principalement l'âge, le statut folliculaire ovarien et la gonadotoxicité prévue des traitements qui conditionnent la stratégie de préservation de la fertilité. La majorité des équipes s'accordent pour fixer une limite d'âge à 40 ans [4].

Indications

Oncologiques

Les derniers plans Cancers font état de l'importance de référer toute patiente de moins de 40 ans, devant recevoir un traitement anticancéreux du type chimiothérapie et/ou radiothérapie, en consultation d'oncofertilité. Cela concerne principalement les cancers du sein, les hématopathies (leucémies aiguës et lymphomes), les cancers gynécologiques (ovaires, col de l'utérus et endomètre), les cancers colorectaux et les tumeurs solides de l'enfant (neuroblastomes, néphroblastomes et sarcomes).

Les différentes drogues couramment utilisées au cours des chimiothérapies anticancéreuses ont été classées en fonction de leur gonadotoxicité (tableau 1) [5].

La radiothérapie pelvienne peut entraîner des dommages plus ou moins irréversibles par toxicité ovarienne (atteinte des follicules primordiaux) pouvant conduire à une insuffisance ovarienne prématurée [6]. La toxicité utérine de la radiothérapie se manifeste par une fibrose radio-induite [7] (hypoperfusion utérine, atrophie endométriale et myométrie) à l'origine d'un surrisque d'échec

Tableau 2. Principales indications de préservation de la fertilité dans les pathologies non oncologiques.

| Indication | |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chirurgicale | <p>Tumeurs ovariennes bénignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – kystes dermoïdes récidivants – tératomes – endométrions multiples, sévères, récidivants <p>Ovariectomie bilatérale :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pelvipéritonite, abcès <p>Ovariectomie bilatérale préventive :</p> <ul style="list-style-type: none"> – mutation <i>BRCA1</i>, <i>BRAC2</i> |
| Médicale | <p>Insuffisance ovarienne génétique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – syndrome de Turner en mosaïque – mutation <i>FMR-1</i>, <i>FOXL2</i> (syndrome de blépharophimose), <i>GDF9</i>, <i>BMP15</i> – galactosémie congénitale <p>Insuffisance ovarienne auto-immune</p> <p>Insuffisance ovarienne iatrogène</p> <ul style="list-style-type: none"> – immunosuppresseurs (agents alkylants ++): lupus érythémateux disséminé, maladie de Gougerot-Sjögren, granulomatose de Wegener, sclérodermie, périartérite noueuse, maladie Behçet, vascularites auto-immunes – chimiothérapie forte dose/radiothérapie corps entier/greffe de moelle osseuse : maladies hématologiques bénignes (thalassémie, drépanocytose), maladies auto-immunes n'ayant pas répondu aux immunosuppresseurs. <p>Insuffisance ovarienne idiopathique ?</p> |

d'implantation, de fausses couches précoces et tardives, de retards de croissance *in utero*, de morts fœtales *in utero* et d'accouchements prématurés.

Non oncologiques

La préservation de la fertilité peut également être proposée dans des pathologies non oncologiques, dont le traitement ou l'histoire naturelle peut conduire à une insuffisance ovarienne. Ainsi, les maladies de système, des pathologies gynécologiques bénignes ou génétiques peuvent désormais faire indiquer une préservation de la fertilité (tableau 2).

Par ailleurs, bien qu'encore interdite en France, la préservation de la fertilité pour raison sociétale émerge dans de nombreux pays industrialisés [8].

Consultation de préservation de la fertilité

Cette consultation se fait dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire impliquant médecins et biologistes de la reproduction, ainsi que psychologues. Elle intervient souvent immédiatement après l'annonce du cancer et la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

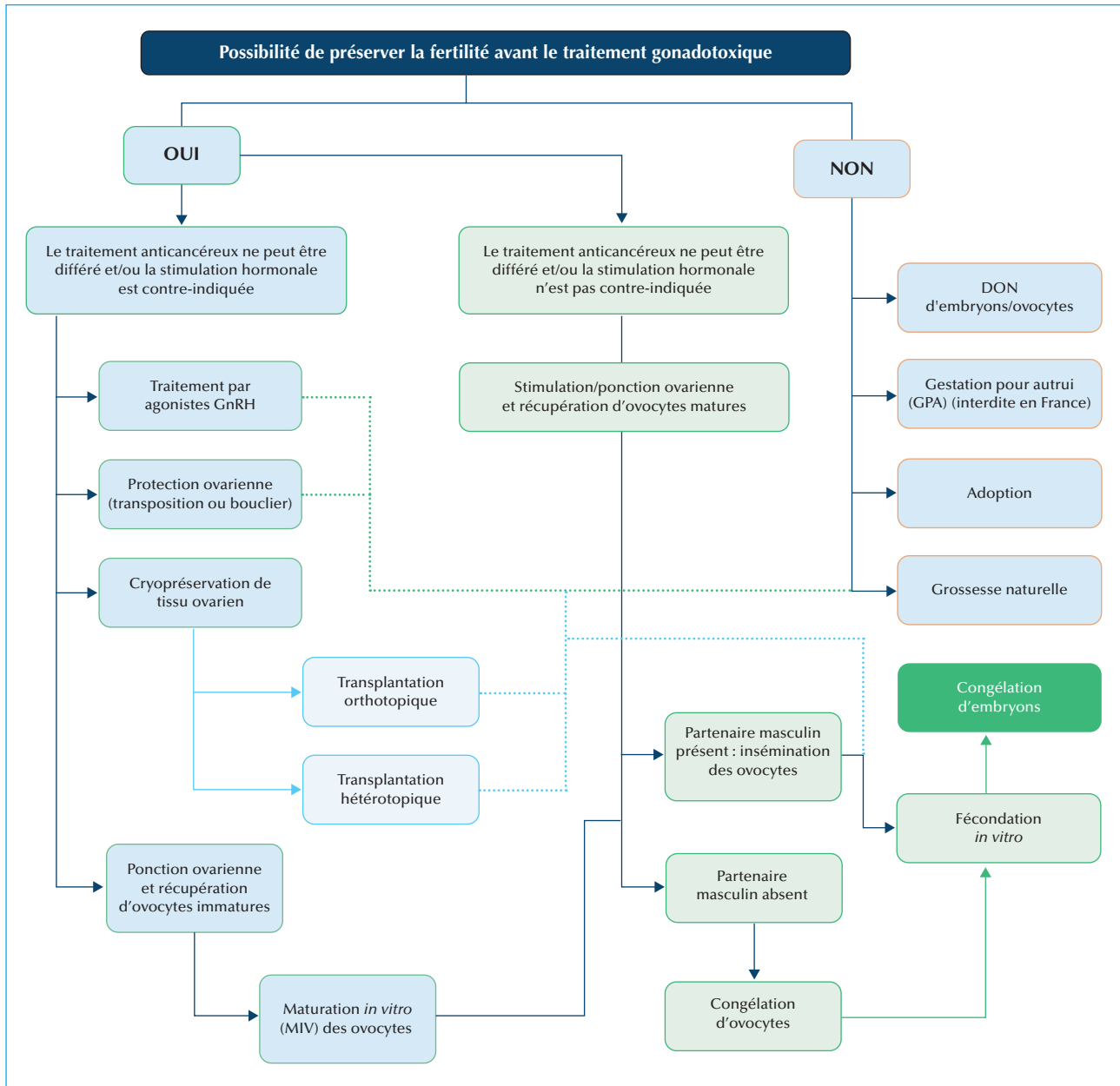


Figure 1. Algorithme de prise en charge.

Idéalement, elle se déroule avant tout traitement gonadotoxique.

Les objectifs sont multiples :

- information sur la gonadotoxicité des traitements et les éventuelles conséquences sur la fertilité,
- information de la patiente sur les possibilités de préservation de la fertilité après évaluation du statut folliculaire ovarien (compte folliculaire antral, dosage de l'hormone antimüllérienne sérique) (figure 1),
- information sur les techniques alternatives d'accès à la maternité (don d'ovocytes, adoption, etc.),

- discussion sur les méthodes contraceptives adaptées à la pathologie.

Les différentes techniques de préservation de la fertilité

Stimulation ovarienne pour vitrification ovocytaire ou embryonnaire

La stimulation ovarienne en vue d'un recueil d'ovocytes maturés *in vivo* constitue actuellement la

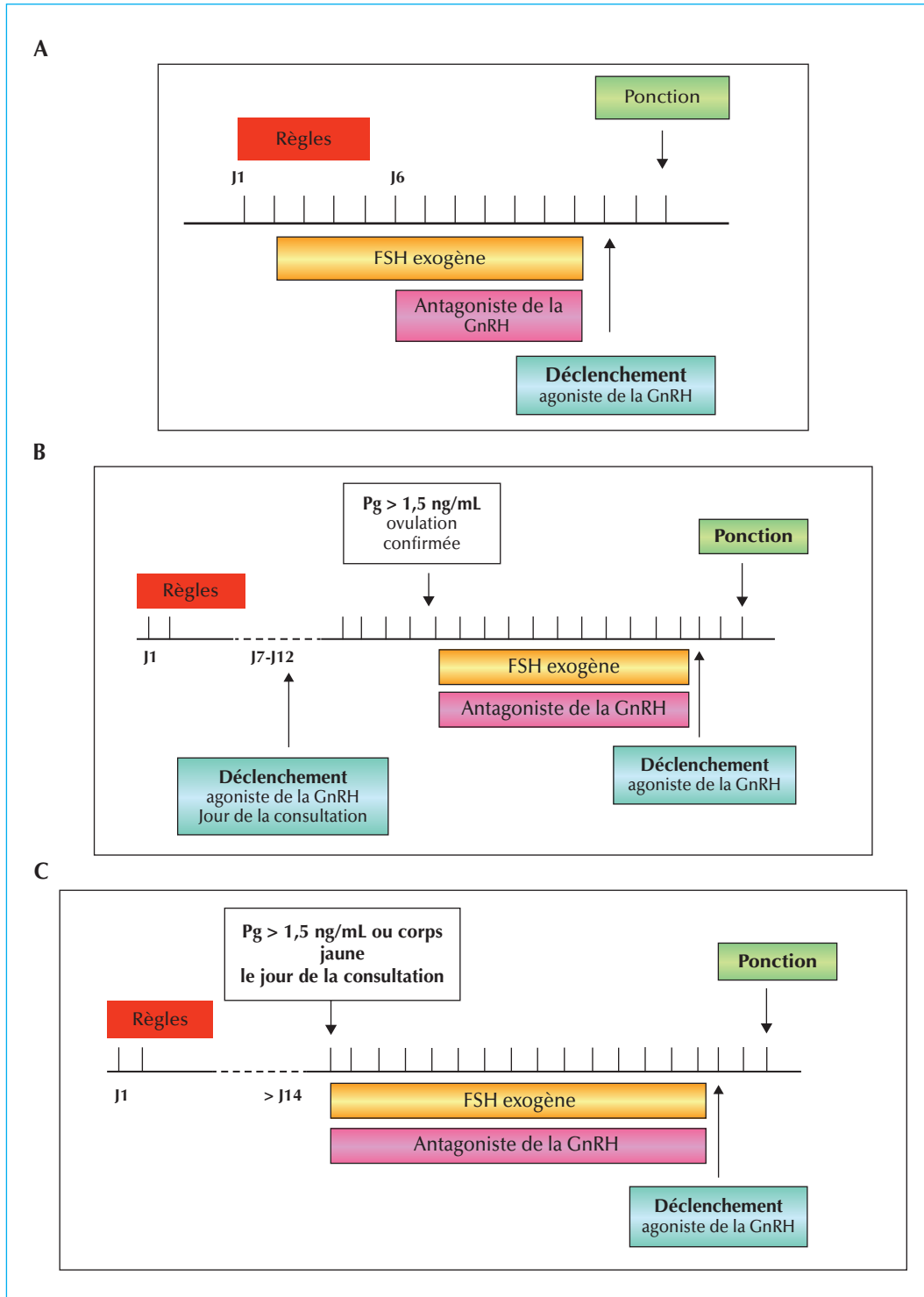


Figure 2. Schémas de protocoles utilisés en préservation de la fertilité. **A)** Protocole antagoniste en phase folliculaire précoce. **B)** Protocole antagoniste en phase folliculaire tardive. **C)** Protocole antagoniste en phase lutéale : *random start protocol*.

technique de référence. Cette technique s'adresse à toute femme pubère ne présentant pas de contre-indication à la stimulation et dont le début du traitement gonadotoxique peut être différé d'environ deux à trois semaines, correspondant à la durée nécessaire à la stimulation [9]. Cette technique n'est pas utilisable lorsque l'urgence à débiter le traitement prime ou lorsque de la chimiothérapie a déjà été engagée [10]. Le principe est de stimuler des follicules antraux par de l'hormone folliculostimulante (FSH) exogène pendant une dizaine de jours afin de recueillir, par ponction transvaginale, des ovocytes matures. Cette stimulation peut être engagée à n'importe quel moment du cycle avec un taux de recueil ovocytaire identique en phase folliculaire et lutéale (figure 2) [11]. Le rendement de la stimulation est inférieur à la population témoin infertile, même chez les patientes n'ayant pas encore débuté leur chimiothérapie (augmentation de la durée moyenne de stimulation avant la ponction, diminution du nombre d'ovocytes matures recueillis et augmentation du taux de mauvaises réponses et d'abandons) [12].

Dans les maladies hormonodépendantes, les taux supraphysiologiques d'œstradiol sériques atteints au cours de la stimulation ovarienne contre-indiquent l'utilisation de protocoles de stimulation classiques. Un antiaromatase tel que le létrozole peut être associé à l'administration de FSH exogène pendant toute la durée de la stimulation et devra être prolongé quelques jours après le déclenchement [13, 14]. L'utilisation des antiaromatases ne bénéficie pas encore de l'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication.

Vitrification ovocytaire ou embryonnaire sans stimulation : maturation ovocytaire *in vitro*

La maturation ovocytaire *in vitro* (MIV) consiste à recueillir des ovocytes immatures au stade de vésicule germinative à partir des follicules antraux. Les complexes cumulo-ovocytaires obtenus par ponction transvaginale échoguidée, sous sédation, sont mis en culture pendant 24 à 48 h, en vue d'obtenir des ovocytes matures. Seuls les ovocytes ayant maturés *in vitro* seront aptes à être vitrifiés ou congelés après fécondation. Une des limites de cette technique reste le recueil ovocytaire relativement aléatoire [15]. Par ailleurs, à l'issue du processus de MIV, seuls la moitié des ovocytes atteindront le stade de métaphase II [16]. Enfin, le potentiel des ovocytes et embryons vitrifiés après MIV est moins bon que lorsque les ovocytes sont obtenus après stimulation ovarienne [17].

Principe de la cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire

La stimulation ovarienne, comme la MIV, permet une cryopréservation d'ovocytes matures ou d'embryons. Le choix sera fonction du statut conjugal de la patiente.

Cryopréservation embryonnaire

Les ovocytes matures sont fécondés par *intracytoplasmic sperm injection*. Le taux de fécondation est en moyenne de 60 %. Les embryons pourront être vitrifiés au stade zygote ou après 48 h. Les taux de survie après dévitrification sont excellents, de l'ordre de 90 %. La législation française implique que la décongélation des embryons ne puisse se faire qu'à la condition où la demande émane des deux membres du couple. Le transfert intra-utérin des embryons nécessitera une préparation endométriale par traitements hormonaux.

Cryopréservation ovocytaire

Bien que plus récente, la congélation ovocytaire a subi au cours de la dernière décennie des avancées majeures, notamment avec le développement de la vitrification. Les taux de survie ovocytaire après décongélation sont désormais de l'ordre de 80 % [18], conduisant pour certains centres à des taux de grossesse similaires à ceux obtenus avec des ovocytes frais [18]. La cryopréservation ovocytaire représente actuellement la seule option pour les patientes célibataires.

La réutilisation des gamètes ou des embryons ne pourra se faire qu'après accord de grossesse par le médecin oncologue. En France, l'assistance médicale à la procréation est prise en charge par la Sécurité sociale jusqu'à 43 ans chez les femmes. Dans le cadre du cancer, il n'y a pas de dérogation. Il faudra par conséquent en aviser les patientes au moment de la consultation d'oncofertilité.

Analogues de la gonadolibérine

L'objectif de l'administration d'agonistes de la gonadolibérine (GnRH) en cours de chimiothérapie est de mettre au repos l'axe hypothalamohypophysaire, afin de protéger le stock de follicules primordiaux, via une déprivation en FSH. Le rationnel de l'utilisation de ces traitements en cours de chimiothérapie reste très controversé, de même que leur efficacité [19]. Actuellement, il n'y a aucun argument pour les proposer en systématique en vue d'une préservation de la fertilité. Leur intérêt pourrait tenir principalement à ce qu'ils constituent une bonne méthode contraceptive parentérale, sans saignements vaginaux.

Techniques chirurgicales de préservation de la fertilité

Cryoconservation de tissu ovarien (cortex)

Il s'agit d'une technique expérimentale dont l'objectif est de cryoconserver du tissu ovarien et ses follicules de réserve. Elle consiste en un prélèvement chirurgical d'un fragment de cortex ovarien, par coelioscopie, sous anesthésie générale [20]. Les fragments de corticale ovarienne sont congelés selon un processus de congélation lente. Les follicules primordiaux et primaires, très résistants au processus de décongélation, pourront être transplantés

Tableau 3. Avantages et inconvénients des différentes techniques de préservation de la fertilité féminine.

| | Avantages | Inconvénients |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stimulation ovarienne | Technique de référence (meilleurs résultats) Réalisable quelle que soit la phase du cycle Prélèvement ovocytaire peu invasif Pas de risque de réintroduction de cellules malignes | Patientes pubères Réserve ovarienne suffisante Risque de mauvaise réponse Durée de la stimulation (2 à 5 semaines) Hyperœstradiolémie induite Nombre limité d'ovocytes congelés |
| Maturation <i>in vitro</i> | Réalisable quelle que soit la phase du cycle Réalisable en urgence Absence d'hyperœstradiolémie induite Prélèvement ovocytaire peu invasif Possibilité d'association à une cryopréservation de tissu ovarien Pas de risque de réintroduction de cellules malignes | Expérimentale Patientes pubères Recueil ovocytaire aléatoire Nombre limité d'ovocytes congelés Potentiel ovocytaire moindre que celui des ovocytes recueillis après stimulation |
| Cryoconservation de tissu ovarien | Seule technique utilisable avant la puberté Réalisable en urgence Possibilité de d'association à une MIV Restitution d'une fonction ovarienne endocrine Possibilité de grossesse naturelle après greffe Grand nombre de follicules cryopréservés | Expérimentale Prélèvement chirurgical |
| Analogues de la GnRH | Peu invasif Contraceptif | Efficacité non prouvée Effets indésirables liés à déprivation en estrogènes |

ultérieurement par autogreffe avasculaire, en orthotopique (cavité pelvienne) ou en sites hétérotopiques (avant-bras, paroi abdominale) [21]. Le nombre de grossesses ainsi obtenues est aujourd'hui très limité (une centaine dans le monde entier) [21].

Transposition ovarienne

Cette technique chirurgicale a initialement un objectif de préservation de la fonction ovarienne endocrine avant irradiation pelvienne pour cancer non gynécologique, avec utérus fonctionnel en place, chez des femmes de moins de 40 ans, sans chimiothérapie gonadotoxique associée (cancer du rectum, sarcome du bassin ou épéndymome). Le principe est de fixer, par cœlioscopie, un des deux ovaires (classiquement le droit) ou les deux en dehors de son hémipelvis, à au moins 3 cm au-dessus de la limite du champ d'irradiation. Un clip métallique est posé à la partie inférieure de l'ovaire, pour marquer sa position et aider au repérage de la radiothérapie.

La transposition ovarienne reste cependant difficile à évaluer. En effet, si une production hormonale est le plus souvent récupérée, la quantité ainsi que la qualité ovocytaire post-transposition restent altérées. Les grossesses peuvent être obtenues naturellement ou après fécondation *in vitro* sans repositionnement des ovaires (recueil ovocytaire par voie transabdominale). Par ailleurs, l'utérus ayant été exposé à la radiothérapie, surajoute une difficulté à l'obtention d'une grossesse. Enfin, certaines complications sont spécifiquement associées à la transposition ovarienne, notamment la défixation de l'ovaire, les douleurs

pelviennes chroniques, l'infarctus de la trompe laissée en place et les kystes ovariens (30-40 %) [22].

Le *tableau 3* résume les avantages et les inconvénients des différentes méthodes de préservation de la fertilité féminine

Cadre légal

En France, la préservation de la fertilité s'inscrit dans les différentes lois de bioéthique depuis 1994. L'article L.2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011 prévoit que : « *Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, † son bénéfice, d'une assistance médicale ‡ la procréation ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité* ».

La révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004 (article L2141-11 du Code de la santé publique) sur la conservation de gamètes à usage autologue, autorise l'autoconservation des gamètes et du tissu germinale

L'ordonnance du 22 mai 2008, et la nouvelle version de l'article L2141-11 autorisent la réimplantation ultérieure par autogreffe des fragments ovariens.

Le décret du 7 juillet 2011 légalise la conservation des embryons dans le cadre de la préservation de la fertilité

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Institut national du cancer (INCa). Enquête. *La vie deux ans après la cancer: de l'annonce à l'après cancer*. Collection Études & Enquêtes, INCa, juin 2014.
2. Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas* 1998; 30 : 137-42.
3. Mazur P, Seki S, Pinn IL, Kleinhans FW, Edashige K. Extra- and intracellular ice formation in mouse oocytes. *Cryobiology* 2005; 51 : 29-53.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100 : 1214-23.
5. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Restoration of ovarian function after orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report. *Hum Reprod* 2006; 21 : 183-8.
6. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000; 11 : 161-6.
7. Critchley HO. Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33 : 9-14.
8. von Wolff M, Germeyer A, Nawroth F. Fertility preservation for non-medical reasons: controversial, but increasingly common. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112 : 27-32.
9. Lawrenz B, Fehm T, von Wolff M, et al. Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma—evaluation by using antimüllerian hormone and retrieved oocytes. *Fertil Steril* 2012; 98 : 141-4.
10. Dolmans MMDD, Martinez-Madrid B, Donnez J. Efficacy of *in vitro* fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril* 2005; 83(4) : 897-901.
11. Von Wolff MTC, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 4 : 1360-5.
12. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014; 29 : 159-76.
13. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100 : 1673-80.
14. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 3885-90.
15. Rao GD, Tan SL. *In vitro* maturation of oocytes. *Semin Reprod Med* 2005; 23 : 242-7.
16. Lee JA, Sekhon L, Grunfeld L, Copperman AB. *In vitro* maturation of germinal vesicle and metaphase I eggs prior to cryopreservation optimizes reproductive potential in patients undergoing fertility preservation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26 : 168-73.
17. Chian RC, Huang JY, Gilbert L, et al. Obstetric outcomes following vitrification of *in vitro* and *in vivo* matured oocytes. *Fertil Steril* 2009; 91 : 2391-8.
18. Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008; 89 : 1657-64.
19. Yang B, Shi W, Yang J, et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2013; 22 : 150-7.
20. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion *Fertil Steril* 2014; 101 : 1237-43.
21. 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 : 1503-13.
22. Morice P, Castaigne D, Haie-Meder C, et al. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertil Steril* 1998; 70 : 956-60.