

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXI
publié le 3.12.1997**



*VINGT ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1997*

CONSÉQUENCES À LONG TERME DES TRAITEMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION

P. LOPES*, A. MENSIER

Nantes

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé, un couple est considéré comme infécond si aucune conception n'est survenue après deux années de rapports sexuels non protégés. Il est admis en France de ne commencer les explorations qu'après une année de rapports sexuels sans contraception (RMO 1997).

L'infécondité d'origine féminine est secondaire à des troubles de l'ovulation dans 25 % des cas, elle est d'origine tubaire dans un autre quart des cas. Pour moins de 15 % de l'ensemble des cas, on identifie comme facteur causal une endométriose ou des anomalies cervico-utérines ou des troubles de la glaire ou encore une hyperprolactinémie. Dans un quart des cas aucune étiologie n'est retrouvée [60].

Les causes d'infécondité chez l'homme sont exprimées par les résultats du spermogramme. Les progrès de l'assistance médicale à la procréation (AMP), avec la micro-injection de spermatozoïdes (ICSI : *intra cytoplasmic sperm injection*) peuvent imposer actuellement aux femmes des traitements stimulants de l'ovulation pour traiter la stérilité masculine.

Les complications observées chez les femmes suivies pour infécondité peuvent être attribuées :

1. à l'état d'infécondité et à la cause de cette infécondité;
2. aux conséquences de l'infécondité : absence de grossesse ou âge plus tardif de la première grossesse en cas de guérison;
3. aux traitements suivis pour traiter cette infécondité.

* Service de Gynécologie-Obstétrique A - CHU de Nantes - 44035 NANTES CEDEX

La confusion entre ces trois éléments est constante. Les biais liés à ces trois facteurs doivent toujours rester en mémoire quand on interprète les résultats des études épidémiologiques.

Nous insisterons sur les conséquences des traitements médicamenteux inducteurs et stimulants de l'ovulation. Ces traitements inducteurs de l'ovulation constituent un traitement efficace des stérilités, lorsque l'infécondité est secondaire à une anovulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne et une nécessité pour la stimulation de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Les différents types de médicaments servant à l'induction de l'ovulation (pauci-ovulatoire) ou à la stimulation de l'ovulation (multi-ovulatoire) sont en fait commercialisés depuis peu de temps. Le citrate de clomiphène a été enregistré aux USA en 1967 et les gonadotrophines sont utilisées depuis 1969 [68].

Ces traitements inducteurs de l'ovulation touchent actuellement 13 % des femmes dans les pays industrialisés, c'est dire qu'il est nécessaire d'évaluer leur innocuité à long terme.

I. INDICATIONS DES TRAITEMENTS INDUCTEURS ET STIMULANT L'OVULATION

A. Les traitements inducteurs et stimulants de l'ovulation sont utilisés pour :

1. Induire l'ovulation dans le cadre de pathologies variées :
 - anovulation hypothalamo-hypophysaire où on utilise la pompe à GnRH (gonadolibérine), les hMG (*human menopausal gonadotropin*), les FSH purifiées et hautement purifiées, la FSH recombinante. L'hCG (*human chorionic gonadotropin*) est utilisée pour déclencher l'ovulation en utilisant son action LH.
 - anovulation ou dysovulation d'origine ovarienne : ovaire polykystique (OPK ou PCO), ovaire multifolliculaire et ovaire *OPK like*. Le citrate de clomiphène (CC) peut être utilisé lorsque le taux d'estradiol est suffisant pour être efficace. Les gonadotrophines sont utilisées avec prudence quand le CC ne peut être employé ou lorsqu'il a échoué.
2. Mieux contrôler la date de l'ovulation dans le cadre des traitements inducteurs pour effectuer une insémination intra-conjugale intra-utérine (IAC + IIU). Certains auteurs utilisent les analogues du GnRH en période ovulatoire pour obtenir le déclenchement de l'ovulation.
3. Stimuler l'ovulation pour obtenir une poly-ovulation dans le cadre de l'AMP : FIVETE et ICSI. Ces traitements peuvent être associés aux

CONSÉQUENCES À LONG TERME DES INDUCTEURS DE L'OVULATION

agonistes de la GnRH pour freiner l'hypophyse et obtenir un meilleur contrôle de la date de l'ovulation.

Les traitements inducteurs de l'ovulation, comme tout traitement efficace, peuvent entraîner des complications. Les complications à court terme sont faciles à connaître : ce sont les risques de l'hyperstimulation, risques de grossesses multiples, de GEU, risques d'induire une pathologie fonctionnelle comme les kystes ovariens. Les risques à long terme sont difficiles à évaluer, ils doivent intégrer le contexte de l'infécondité et de ses causes et obligatoirement se fonder sur les études épidémiologiques. Ces études épidémiologiques ne doivent pas seulement évaluer le risque relatif (RR) mais également le nombre d'événements indésirables observés pour le nombre de traitements appliqués.

B. Quels sont les traitements impliqués dans l'évaluation des risques à long terme ?

Ce sont les traitements médicaux et hormonaux inducteurs et stimulant l'ovulation (Tableau I).

*Tableau I.
Traitements inducteurs et stimulants de l'ovulation*

SPÉCIALITÉ	PRINCIPE ACTIF	FORME ET PRÉSENTATION
CLOMID®	Citrate de clomifène : 50 mg	Cp. Boîte de 5
PERGOTIME®	Citrate de clomifène : 50 mg	Comprimés. Boîte de 5
GONAL F®	Follitropine alpha 75 UI - 150 UI (FSH recombinante)	Voie ss cutanée Boîtes de 1 ou 5 amp.
PURÉGON®	FSH recombinante à 50, 100 et 150 UI.	Voie ss cutanée Boîtes de 1 ou 5 amp.
HUMÉGON®	Ménotropine 75 UI	Voie IM. Boîtes de 1 et 5 amp.
FERTILINE®	FSH urinaire purifiée 75 UI	Voie IM. Boîtes de 1 à 5 amp.
MÉTRODINE HP®	Urofollitropine 75 UI	Voie ss cut. ou IM. Boîtes de 1 ou 5 amp.
NÉOPERGONAL®	Ménotropine 75 UI	Voie IM. Boîtes de 1 et 5 amp.
INDUCTOR®	Ménotropine 75 UI	Voie IM. Boîtes de 1 et 5 amp. (Retiré de la vente)
Gonadotrophine Chorionique Endo®	Gonadotrophine placentaire extraite de l'urine de femmes enceintes	Voie IM. Ampoules à 500, 1500 et 5000 UI

Les antiprolactinémifiants ne sont pas intégrés dans ce chapitre.

La gonadoréline et les ANALOGUES de la GnRH peuvent induire et déclencher l'ovulation. En assistance médicale à la procréation, les agonistes sont surtout utilisés pour bloquer la sécrétion de FSH et de LH (Tableau II).

*Tableau II.
Traitements agonistes GnRH utilisés en stimulation de l'ovulation
(induction ou blocage hypophysaire)*

LUTRELEF®	Acétate de gonadoréline 0,8 ou 3,2 mg	Voie IV ou ss cutanée
DÉCAPEPTYL®	Triptoreline 0,1 mg	Voie ss cutanée. Boîte de 7 flacons
DÉCAPEPTYL® LP 3 mg	Triptoréline pamoate 3 mg	Voie IM
SUPREFACT®	Buséreléline 1 mg/ml (inject) ou 100 µg par pulvérisation	Voie ss cutanée : 2 flacons Voie nasale : boîtes de 1 et 4 flacons

Les RISQUES A COURT TERME sont assez faciles à évaluer car proches du traitement inducteur. Ce sont :

- le syndrome d'hyperstimulation ovarienne [47];
- les grossesses multiples [23];
- les grossesses extra-utérines (3 à 5 %) et
- les complications infectieuses liées aux ponctions ovariennes;
- certains risques peuvent être liés à une pathologie méconnue comme l'adénome hypophysaire à prolactine;
- enfin, les risques d'induire une pathologie fonctionnelle seront brièvement rappelés. Le risque de kyste ovarien est estimé entre 9 et 26 % [21, 54]. On y associe les troubles du cycle qui toucheraient 30 % des femmes à l'arrêt du traitement. La période de perturbation serait limitée à 3 mois environ. Les agonistes de la GnRH induisent des formations kystiques fonctionnelles dans 19,3 et 22,2 % des cas après administration de Décapeptyl retard® à J3 ou à J22 du cycle [5]. Le nombre de kystes est plus important après administration en phase folliculaire ($2,8 \pm 0,5$ vs $1,8 \pm 0,4$). Le diamètre moyen des « kystes » est de 25 mm et certains peuvent atteindre 50 mm de diamètre. Dans ces conditions, le dosage d'estradiol plasmatique reste élevé. La régression spontanée de ces formations impose souvent en FIV de prolonger la freination de 2 à 3 semaines.

2. LES RISQUES À LONG TERME DES TRAITEMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION

Les gonadotrophines humaines sont utilisées depuis plus de 35 ans [42]. En fait, l'utilisation à large échelle des traitements inducteurs n'est le fait que des années 80 avec le développement des techniques d'AMP.

I. Quels sont les risques théoriques à long terme ?

A. *Les risques secondaires à l'hyperœstrogénie*

L'estradiolémie peut, au cours d'une induction, dépasser 20 fois la norme.

L'hyperœstrogénie est classiquement rendue responsable :

1. D'une prise de poids : elle toucherait 42 % des femmes avec une prise de poids moyenne de 3,2 kg.

2. D'une augmentation du risque de pathologie de l'endomètre : hypertrophie, hyperplasie, polype, cancer de l'endomètre. Nous avons observé au CHU de Nantes une augmentation de la fréquence des polypes accouchés par le col chez les femmes ayant obtenu une grossesse après FIV, mais ce fait d'observation n'a pas fait l'objet d'une étude contrôlée.

3. D'une augmentation de la pathologie myométriale dont le principal exemple est le fibroléiomyome, mais l'étiologie des fibroléiomyomes restant inconnue, on ne peut faire jouer à l'hyperœstrogénie qu'un rôle favorisant.

4. La pathologie dystrophique comme l'endométriose pourrait être redoutée mais personne n'a actuellement démontré l'innocuité ou le danger des stimulations de l'ovulation sur l'évolutivité de l'endométriose.

5. Les complications hépatiques observées avec les œstro-progestatifs n'ont jamais été rapportées avec les traitements inducteurs.

6. Les risques théoriques de cancer

• L'hyperœstrogénie est très discutée dans la pathogénie de certains cancers (sein, endomètre, ovaire). Les œstrogènes pourraient avoir un effet direct sur l'ADN, sur des protéines nucléaires ou réguler la transcription de certains gènes : initiation d'oncogènes, inhibition d'anti-oncogènes [17]. L'action stimulante sur les ARN des facteurs de croissance (EGF, IGF2) ou sur leur récepteur peut également être retenue et on connaît le pouvoir mitogène de l'estradiol. Les œstrogènes induisent aussi la synthèse de protéases telles que la cathepsine D, l'activateur du plasminogène. Les conséquences sur le sein pourraient susciter des inquiétudes, mais, comme

dans le cas du traitement hormonal substitutif de la ménopause, il est difficile de se prononcer clairement tant sont divergents les résultats des études expérimentales, cliniques et épidémiologiques. Les hormones stéroïdiennes (androgènes, œstrogènes, progestérone et glucocorticoïdes) jouent un rôle dans la régulation de la croissance de l'épithélium ovarien de surface. Au niveau de l'ovaire, il a été décrit un effet œstrogénique positif sur l'index mitotique de l'épithélium de surface ovarien [50].

Une hormone stéroïdienne a trois modes d'action possibles : la voie endocrine, paracrine et autocrine. Les stéroïdes du stroma et du fluide folliculaire peuvent atteindre leurs cellules cibles par la voie paracrine. Par ailleurs, l'invagination épithéliale sous-corticale lors du processus de cicatrisation qui suit l'ovulation peut placer ces cellules proches du compartiment cellulaire stéroïdogénique du stroma. La voie autocrine peut également être en jeu en raison de la stéroïdogénèse des cellules néoplasiques.

Le rôle des facteurs hormonaux est complexe et des travaux récents ont démontré l'effet inhibiteur de l'estradiol sur des cultures de cellules néoplasiques ovariennes *in vitro* à des doses nanomolaires. Cet effet inhibiteur est partiellement corrigé par l'adjonction d'EGF et d'hCG au milieu de culture [67].

Notons cependant que cette hyperœstrogénie induite est souvent temporaire et peut s'accompagner, du fait de la stimulation, d'un corps jaune de meilleure qualité, d'un meilleur taux de progestérone.

B. Le syndrome d'hypergonadotrophinémie [14, 58]

L'augmentation de la FSH et de la LH pourrait induire la synthèse et la sécrétion de divers facteurs de croissance responsables de la promotion de cancers génitaux (ovaire, sein). *In vitro*, LH, FSH et hCG stimulent la croissance de l'épithélium ovarien chez la lapine [48]. Les mêmes auteurs ont mis en évidence une augmentation de l'activité proliférative de cet épithélium, avec création de processus vilieux, en induisant des ovulations multiples par hCG. La croissance cellulaire peut être stimulée *in vitro*, sur une lignée cancéreuse humaine, par hCG et FSH, selon une règle dose et temps-dépendante [67].

C. La théorie mécanique est essentiellement fondée sur l'hypothèse de Fathalla [20]

Après une ovulation, la corticale se cicatrise. Le processus de cicatrisation engendre une multiplication cellulaire mettant en jeu une synthèse de l'ADN. Plus les ruptures folliculaires sont nombreuses et plus le processus cicatriciel peut s'associer à un risque de mutation de l'ADN. En cas de perte des gènes suppresseurs de tumeur (p53) ou de mutation sur les allèles de gènes oncogènes (BRCA1, BRCA2), la prolifération se perpétue et la transformation néoplasique peut survenir [41].

La cicatrisation post-ovulatoire peut également être responsable de la création de petits kystes sous-corticaux (kystes d'inclusion) qui, soumis à l'influence hormonale du stroma, peuvent dégénérer.

D. Le risque d'avancement de l'âge de la ménopause peut être

évoqué : les stimulations risquent-elles d'induire un épuisement ovocytaire?

Les traitements inducteurs permettent le plus souvent d'éviter l'atrésie folliculaire qui, habituellement, conduit à l'élimination de plus de 90 % des follicules entrés en phase de croissance et ne seraient donc pas responsables d'épuisement folliculaire [26]. Leur rôle anti-apoptose est actuellement reconnu.

Une autre cause peut être évoquée car il est vrai qu'en FIV les ponctions à l'aiguille pourraient s'accompagner d'une altération vasculaire, d'une fibrose cicatricielle altérant la structure ovarienne et les follicules primordiaux.

E. Les risques infectieux

Les ménotrophines sont extraites des urines de femmes ménopausées. Toutes extractions *poolées* s'associent à un risque théorique de transmission d'agents infectieux non encore identifiés. Les laboratoires ont entrepris, devant ce risque théorique, de recourir :

1. À la purification : elle a pour but d'éliminer des protéines urinaires non intéressantes dans la stimulation de l'ovulation.

2. À la production par génie génétique : les FSH recombinantes ont été commercialisées en 1997.

Soulignons qu'actuellement aucune complication infectieuse imputable à l'origine urinaire des ménotrophines n'a été décrite.

II. Quels sont les faits rapportés concernant les risques à long terme des traitements inducteurs de l'ovulation?

Les faits les plus menaçants sont sans conteste les risques de cancer induit par les traitements. Alors que des cas cliniques avaient évoqué ces risques potentiels [3, 4, 6, 10, 25, 33, 39], c'est la publication de Whittemore [63, 64, 65] et la polémique qui a suivi qui ont alerté les médecins et les médias.

Quelles sont actuellement, pour les cancers, les données disponibles?

En 1995, Venn [61] a publié son étude rétrospective, avec suivi pendant 1 à 15 ans, d'une cohorte de 10 358 femmes suivies dans son centre de FIVETE de 1978 à 1992. Il a distingué un groupe exposé à la stimulation de 5 564 femmes et un groupe non exposé de 4 794 femmes non traitées ou

Tableau III.

Complications des traitements inducteurs de l'ovulation : cancers observés chez les femmes infécondes en fonction de l'exposition ou non à un traitement inducteur de l'ovulation. [61]

Cancer chez les femmes en FIV	Femmes exposées aux traitements stimulant l'ovulation		Toutes femmes inscrites dans le fichier FIV (exposées + non exposées aux traitements stimulants)	
	N	OR (IC)	N	OR (IC)
Sein	N = 16	0,89 (0,55-1,46)	N = 34	0,94 (0,67-1,31)
Ovaire	N = 3	1,70 (0,55-5,27)	N = 6	1,66 (0,75-3,69)
Corps utérin	N = 2	2,22 (0,55-8,87)	N = 5	2,84 (1,18-6,81)
Mélanome	N = 7	0,95 (0,45-1,99)	N = 16	1,07 (0,66-1,75)
Colo-rectal	N = 1	0,36 (0,05-2,58)	N = 4	0,74 (0,28-1,97)
Col utérin	N = 5	0,99 (0,41-2,39)	N = 6	0,59 (0,26-1,31)
In situ du col	N = 18	0,59 (0,37-0,94)	N = 34	0,53 (0,38-0,74)
Tous cancers	N = 42	0,94 (0,70-1,28)	N = 90	1,01 (0,82-1,25)

ayant eu une FIV en cycle naturel. Son fichier a été comparé au registre des cancers. 34 cancers du sein et 6 cancers invasifs de l'ovaire ont été colligés. Les principaux résultats sont dans le tableau ci dessous (Tableau III) :

Détaillons pour les différents cancers génitaux et mammaires les données actuelles.

a. Risques de cancer du sein

Les cas rapportés par Laing [34] et en France par Jourdain [32] ont évoqué la possible association cancer du sein - stimulation de l'ovulation.

Le traitement de l'infécondité peut conjuguer 2 raisons de voir augmenter l'incidence des cancers du sein :

- âge tardif de la première grossesse chez la femme inféconde ;
- augmentation du dépistage mammographique.

Le cancer du sein touche 100 femmes pour un homme et l'hypothèse œstrogénique peut être évoquée. Brzezinski en 1994 [9] a rapporté 16 cas de cancer issus de 950 femmes infertiles ayant eu une stimulation de l'ovulation sur une période de 10 ans (1982-1991). L'âge moyen est de 40,06 ± 1,3.

4 diagnostics sont faits peu de temps après les stimulations et 12 après plusieurs années de traitement de l'infertilité.

En fait, l'étude de Venn précédemment citée [61] a montré l'absence d'augmentation significative de l'incidence des cancers du sein chez les femmes ayant eu une stimulation de l'ovulation. Le risque pour le groupe exposé par rapport au groupe non exposé est de 0,89 (0,55-1,46). En France, les cas sont recensés par l'école bordelaise.

b. Le cancer de l'ovaire

Dans les pays industrialisés, 10 nouveaux cas de cancer de l'ovaire se développent par an pour 100 000 femmes, ce qui correspond à un risque d'avoir un cancer durant la vie de 2 % [36].

L'épidémiologie des cancers ovariens a précisé les facteurs de risque : génétiques [38], environnementaux et acquis. Le risque de cancer ovarien induit par les traitements inducteurs de l'ovulation reste soutenu par l'hypothèse de Fathalla (*incessant ovulation*). Même si cette hypothèse est contestée, le nombre d'ovulations cumulé demeure un facteur de risque [1, 11].

Il est démontré que les circonstances qui diminuent le nombre d'ovulations protègent du cancer de l'ovaire :

– La grossesse et l'allaitement jouent un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer de l'ovaire [1, 64]. La plus grande diminution du risque est associée avec la première grossesse menée à terme. Une grossesse additionnelle confère ensuite une réduction du risque d'environ 14 %. Mais au delà de la troisième grossesse cet effet est moins net pour Albrektsen [1]. La théorie de Fathalla [20] ne peut pas entièrement expliquer la cancérogenèse ovarienne.

– La contraception orale diminue d'autant le risque relatif de cancer de l'ovaire que la durée d'utilisation est prolongée [16, 18, 27, 59].

La réduction du risque est apparente dès 3 mois d'utilisation (40 % de réduction pour les utilisations de 3 à 6 mois).

Elle augmente avec la durée de la prise et persiste plus de 10 ans après l'arrêt. Cette réduction s'applique à tous les types histologiques et est indépendante des autres facteurs liés à la reproduction.

– La ménopause précoce paraît diminuer le risque relatif de cancer de l'ovaire.

Tous ces facteurs sont en faveur de l'hypothèse de Fathalla [20].

Les liens entre stimulation de l'ovulation et le cancer de l'ovaire reposent sur des cas cliniques rapportés et surtout sur des études épidémiologiques :

1. Les cas cliniques rapportés sont incomplets. De 1983 à 1993, 13 observations ont été publiées dans la littérature internationale et l'enquête que nous avons effectuée dans les centres de PMA français avait permis de connaître 13 autres cas de cancers de l'ovaire non publiés [40]. La puis-

sance statistique de ces cas rapportés est trop faible pour constituer un début de preuve.

2. Les études épidémiologiques :

a. Début 1993, une série de 4 publications issue de travaux épidémiologiques [29, 63, 64, 65] a montré qu'il existait un risque statistiquement significatif d'accroître l'incidence du cancer de l'ovaire chez les femmes ayant reçu un traitement médical pour la stérilité (Tableaux IV et V).

*Tableau IV.
Infécondité, traitements inducteurs de l'ovulation
et cancers borderline de l'ovaire [29]*

	CAS N (%)	TÉMOINS N (%)	OR (IC 95 %)
Pas d'infécondité	180 (81 %)	2779 (89 %)	1,0
Infécondité	43 (19 %)	370 (12 %)	1,9 (1,3-2,7)
Traitement médical de l'infécondité			
Pas d'infécondité	69 (78 %)	657 (87 %)	1,0
Infécondité sans Tt	15 (17 %)	86 (11 %)	1,6 (0,83 -3,1)
Infécondité avec Tt	4 (5 %)	9 (1 %)	4,0 (1,1-13,9)

*Tableau V.
Infécondité, traitements inducteurs de l'ovulation
et cancers invasifs de l'ovaire [64]*

Infécondité		Nulligestes	Multigestes	Total
NON		1,0 (c : 54 / t : 61)	1,0 (472/488)	1,0 (526/966)
OUI		2,1 (1,0 - 4,2)	0,86 (0,61 - 1,2)	1,0 (0,76 - 1,4)
	Pas de Tt méd.	1,6 (0,74 - 3,3)	0,84 (0,58 - 1,2)	0,91 (0,66 - 1,3)
	Tt médical	27,0 (2,3 -315,6) (12/1)	1,4 (0,52 - 3,6) (8/10)	2,8 (1,3 - 6,1) (20/11)

CONSÉQUENCES À LONG TERME DES INDUCTEURS DE L'OVULATION

La question reste posée mais les données actuellement disponibles font l'objet de discussions épidémiologiques. Les travaux épidémiologiques de Whittemore et Harris (méta-analyse de 12 études épidémiologiques) [29, 63, 64, 65] étaient en faveur d'une augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire (*borderline* et invasif).

b. 12 cas de tumeur de la granulosa après CC ou/et hMG ont été rapportés par Willemsen [66]. L'incidence des tumeurs de la granulosa est très faible : 0,05 à 1,7/100 000 femmes et constitue 1,6 à 3 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes et 10 % de tous les carcinomes ovariens. Les auteurs évoquent le rôle des gonadotrophines (FSH) et des œstrogènes. Il ne semble pas y avoir de lien causal prouvé. À la lecture des observations, on se pose la question de savoir si la tumeur de la granulosa ne préexistait pas au traitement stimulant l'ovulation. Des grossesses ont été obtenues après exérèse de la tumeur.

L'hypothèse de Fathalla se trouve renforcée par la publication récente de Schildkraut [55]. Les auteurs ont évalué l'hypothèse que le risque de cancer de l'ovaire est lié au nombre cumulé d'ovulations exposant l'ADN aux mutations. Les auteurs ont établi la corrélation entre le nombre d'ovulations et de la découverte d'une mutation de la p53, gène suppresseur de tumeur (TP53) dans le tissu tumoral ovarien. 197 cancers ovariens et 3 363 témoins ont été analysés. L'hyperexpression de la protéine p53 (accumulation intracellulaire d'un mutant de la protéine p53) a été analysée sur bloc de tissu tumoral ovarien.

Les femmes « p53 positives » avaient un plus grand nombre de cycles ovulatoires ($388 \pm 77,4$ cycles) que les femmes dont le cancer n'exprimait pas la p53 (342 ± 119 cycles, $p = 0,0025$). Les femmes ayant des tumeurs « p53 positives » avaient un nombre de cycles d'ovulation plus élevé (376-533) que les femmes ayant un cancer de l'ovaire « p53 négatif » : OR = 7,7 (1,4-41,2).

Au total, les traitements inducteurs de l'ovulation sont responsables d'une augmentation du recrutement folliculaire et du nombre de follicules rompus, ceci est particulièrement le fait des traitements et des ponctions pour FIV. Il semble en 1997 que le nombre cumulé d'ovulations soit toujours un élément de première importance [62].

D'autres études rétrospectives n'objectivent pas d'augmentation du risque [24, 51].

c. Rossing [53] a publié en 1994 une étude impliquant le citrate de clomiphène : ses travaux sont les premiers à suggérer une augmentation du risque de cancer de l'ovaire en fonction du nombre de cycles stimulés (au delà de 12 cycles d'induction de l'ovulation avec citrate de clomiphène).

À partir d'une cohorte de 3 837 femmes infécondes suivies à Seattle entre 1974 et 1985, les auteurs ont, au moyen d'un registre du cancer de

l'état de Washington interrogé en janvier 1992 (*SEER program*), découvert 11 cancers de l'ovaire pour l'observation de 43 438 années-femmes. Soulignons que seules 3,6 % des patientes étaient perdues de vue. Les auteurs ont recherché l'influence des traitements inducteurs de l'ovulation et en particulier du clomiphène. Les auteurs ont analysé le type histolo-

Tableau VI.
Analyse des cancers ovariens avec les causes de l'infertilité
et le type de traitement inducteur de l'ovulation [53]

CAUSES de l'INFÉCONDITÉ	NOMBRE de CANCERS OVARIENS	INCIDENCE RATIO STANDARDISÉ/ÂGE (IC)
Anomalies de l'ovulation	6	3,7 (1,4-8,1)
Anomalies non ovulatoires	5	1,8 (0,6-4,3)
Anomalies tubaires	2	3 (0,4-10,8)
Endométriose	0	0
Infertilité masculine	2	1,5 (0,2-5,3)
Autres	1	2,4 (0,1-13,3)
Infertilité inexpliquée	1	2,6 (0,1-14,3)
Médicaments de l'infécondité		
Clomiphène	9	3,1 (1,4-5,9)
hCG	3	2,8 (0,6-8,0)
hMG/FSH	1	5,6 (0,1-31,0)
Aucun	2	1,4 (0,2-5,0)

gique de cancer (4 cancers invasifs dont 2 mucineux, 1 endométrioïde, et 1 adénocarcinome, 5 *borderlines*, et 2 tumeurs de la granulosa).

La cause de l'infertilité a été précisée avec le RR de cancers de l'ovaire (Tableau VI).

Dans cette série, l'infertilité n'était pas un facteur de risque de cancer général (RR= 0,9).

Le risque relatif de cancer de l'ovaire est de 2,5 (1,3-4,5); ce risque, non significatif pour les cancers invasifs car la série est courte, est significatif pour les tumeurs *borderline* (RR = 3,3; 95 % IC : 1,1-7,8).

9 des 11 femmes avaient été traitées par du clomiphène et 5 avaient pris ce traitement plus de 12 cycles. Pour cette sous-population de femmes traitées plus de 12 cycles, le RR est 11,1 (1,5-82,3) alors que pour les autres, le risque n'est pas significatif.

Dans la cohorte suivie, les femmes n'ayant pas reçu de traitement inducteur ont eu moins de grossesses : 35,4 %, contre 50 % chez les femmes ayant reçu moins de 12 cycles de citrate de clomiphène (CC), et 55,6 % chez les femmes traitées avec du clomiphène. On pouvait espérer

CONSÉQUENCES À LONG TERME DES INDUCTEURS DE L'OVULATION

que les femmes devenues enceintes aient moins de risque de cancer de l'ovaire mais, contrairement aux résultats de Whitemoore [64], la grossesse n'a pas entièrement protégé les femmes ayant reçu plus de 12 cycles de CC. Pour les femmes sans anomalies de l'ovulation ayant reçu du CC, le risque est de 3,1 comparé au 1,4 des femmes infécondes. Pour la première fois, les auteurs mettent en évidence un effet durée de traitement : si on compare les femmes ayant reçu 12 et plus de 12 cycles de CC versus moins

*Tableau VII.
Risques de cancers de l'ovaire selon la durée d'administration
du citrate de clomiphène [53]*

Traitements inducteurs de l'ovulation	Cas observés (N = 11)	Sous-population étudiée avec détails (N = 135)	RR ajusté sur l'âge et l'année de recrutement	RR ajusté sur l'âge, l'année de recrutement et la parité
CLOMIPHÈNE				
NON	2 (18,2 %)	48 (35,6 %)	1,0 (Réf.)	1,0 (Réf.)
OUI	9 (81,8 %)	87 (64,4 %)	2,2 (0,4-10,7)	2,3 (0,5-11,4)
1-11 cycles	3 (27,3 %)	64 (47,4 %)	0,7 (0,1-4,6)	0,8 (0,1-5,7)
12 cycles et +	5 (45,4 %)	18 (13,3 %)	7,2 (1,2-43,9)	11,1 (1,5-82,3)

de 12 cycles, le RR est de 9,1 (95 % IC : 1,0-53,1). Cette même comparaison chez les nullipares élève le RR à 10,8 (1,5-77,9). La comparaison des femmes ayant reçu plus de 12 cycles de CC, nullipares versus multipares est amplifiée : RR = 17,0, 95 % IC : 1,2-242,8) (Tableau VII).

*Tableau VIII.
Risques de cancers invasifs de l'ovaire et hMG [56]*

Traitements	Cancers N (%)	Témoins N (%)	OR (IC)	OR ajusté (IC)
Tout TT	24 (12 %)	27 (7,1 %)	1,78 (0,97-3,27)	1,31 (0,63-2,74)
CC seulement	11 (5,9 %)	18 (4,5 %)	1,32 (0,57-3,1)	0,88 (0,33-2,34)
hMG	11 (5,9 %)	6 (1,6 %)	3,95 (1,33-12,2)	3,19 (0,86-11,82)
hMG et/ou CC	22 (11,1 %)	24 (6 %)	1,97 (1,03-3,77)	1,42 (0,65-3,12)

Tableau IX.
Cancers borderline de l'ovaire et hMG [56]

Traitements	Borderline N (%)	OR (IC)	OR ajusté (IC)
Tout TT	10 (27,7 %)	5,03 (2,04-12,22)	3,52 (1,23-10,09)
CC seulement	2 (5,5 %)	1,62 (0,25-7,87)	1,28 (0,25-6,87)
hMG	6 (16,7 %)	14,58 (3,82-55,91)	9,38 (1,66-52,08)
hMG et/ou CC	8 (22,2 %)	4,86 (1,81-12,79)	3,08 (0,98-9,69)

Plus récemment, l'étude de Shushan [56] apporte des arguments supplémentaires pour penser que les traitements inducteurs peuvent augmenter de façon significative le risque de cancer de l'ovaire *borderline*. (Tableaux VIII et IX).

Le débat sur les risques des traitements stimulants de l'ovulation n'est pas clos comme en témoigne la dernière publication de Mosgaard [46]. Les auteurs attribuent le risque plus à l'infécondité qu'aux traitements stimulants de l'ovulation. Il s'agit d'une étude cas-contrôle de toutes les Danoises de moins de 60 ans ayant un cancer invasif de l'ovaire entre 1989 et 1994 (depuis 1943, tous les cancers de l'ovaire sont répertoriés au Danemark). 684 cas avec 2 témoins pour 1 cas ont été appariés sur l'âge soit 1 721 patientes contrôles. Les nullipares ont un risque augmenté de cancer de l'ovaire : OR (*odds ratio*) = 1,5 à 2,0 en comparaison avec les multipares. Les femmes nullipares infertiles non traitées ont un OR de 2,7 (1,3-5,5) vs nullipares non infertiles. Dans cette étude, les nullipares infertiles traitées ont un OR de 0,8 (0,4-2,0) vs nullipares infertiles non traitées. Les multipares infertiles traitées ont un OR de 0,6 (0,2-1,3) vs multipares infertiles non traitées. Dans cette étude, le traitement de l'infécondité n'augmente pas le risque de cancer de l'ovaire, par contre l'infécondité et la nulliparité augmentent ce risque. Soulignons que les tumeurs *borderline* ont été exclues de l'étude et que, du fait des 37 % de mortalité, 513 patientes n'ont pas été incluses. Cette étude n'apporte pas de détail sur le type de traitement ni sur les durées de traitement de l'infertilité (Tableau X).

Tableau X.

Risque de cancer invasif de l'ovaire chez les patientes infécondes en fonction des traitements de la stérilité. [46]

Parité	Fertilité	Trait méd. infertil.	Cas (%)	Témoins (%)	OR ajusté	IC 95 %
Nullipares	Pas d'infertilité		20 (13,5)	53 (23,1)	1,00	REF
		Infertiles	Sans trait. 46 (31,1)	39 (17,0)	2,71	1,33-5,52
	Fertilité inconnue	Trait méd.	18 (12,2)	19 (8,3)	2,26	0,92-5,58
			64 (43,2)	118 (51,5)	1,56	0,83-2,93
Multipares	Pas d'infertilité		458 (85,4)	1286 (86,2)	0,99	0,56-1,75
		Infertiles	Sans trait. 61 (11,4)	148 (9,9)	1,14	0,60-2,17
	Fertilité inconnue	Trait méd.	10 (1,9)	39 (2,6)	0,73	0,29-1,82
			7 (1,3)	19 (1,3)	0,84	0,27-2,65

c. Le cancer de l'endomètre

Mianney [44] a publié trois cas de cancer de l'endomètre survenus chez des femmes jeunes en stimulation de l'ovulation. Les travaux récents de Venn [61] soutiendraient cette possibilité et incitent à suivre l'endomètre des femmes qui ont eu de nombreuses stimulations avec hyperœstrogénie. Rappelons par ailleurs que la grossesse constitue un facteur protecteur vis-à-vis du cancer de l'endomètre. [2]

d. La ménopause précoce : les stimulations risquent-elles d'induire un épuisement folliculaire [15]?

Les traitements inducteurs permettent le plus souvent d'éviter l'atrophie folliculaire en s'opposant à l'apoptose [12] qui, habituellement, conduit à l'élimination de plus de 90 % des follicules entrés en phase de croissance et ne seraient donc pas responsables d'épuisement folliculaire.

Il est vrai qu'en FIV, les ponctions à l'aiguille pourraient s'accompagner d'une altération vasculaire pouvant entraîner une fibrose cicatricielle altérant de l'ovaire.

Cramer [15] a plus récemment rapporté une étude cas-témoin : 344 cas de femmes ayant une ménopause d'âge moyen 42,2 ans, ont été comparés à 344 femmes toujours réglées à 46 ans.

Les cas de ménopause observés à 42 ans de moyenne ont une ménarche plus fréquemment avant l'âge de 11 ans, ont tendance à avoir des cycles plus courts et moins de grossesses et d'enfants. Elles ont eu plus souvent une chirurgie pelvienne incluant l'annexectomie unilatérale et la césarienne. Elles ont eu un plus grand nombre de cycles présumés ovula-

toires. La ménopause surviendrait plus facilement après un certain nombre de cycles ovulatoires estimés par Cramer à 300 ovulations.

e. Soulignons enfin l'absence de recherche sur les conséquences psychologiques et sexuelles des échecs des traitements de la stérilité [45]

L'information concernant le problème des risques de cancer de l'ovaire après les inductions de l'ovulation a été récemment analysée par Rosen [52]. Comment les femmes peuvent-elles évaluer la balance risque-bénéfice? Dans cette étude, en termes de bénéfices, les femmes estiment que moins de 50 % seront enceintes. 67 % des femmes admettaient possible le lien entre cancer de l'ovaire et traitement inducteur de l'ovulation. 20 % estimaient ce lien assez fort. Quand au niveau de risque accepté par les patientes, si on estime à 1,5 % la probabilité d'être, au cours de sa vie, atteinte d'un cancer de l'ovaire, 50 % acceptaient un risque de 2 à 4 %, 23 % acceptaient un risque de 4 à 10 % et 6 % accepteraient un risque supérieur à 10 %. En fait, si 79 % des femmes acceptent une augmentation du risque de cancer de l'ovaire, seules 24 % d'entre elles ont compris la gravité du pronostic de cette affection.

III. Peut-on se faire une idée précise des risques encourus par les femmes soumises aux traitements inducteurs de l'ovulation?

L'utilisation à large échelle des traitements inducteurs n'est le fait que des années 80 avec le développement des techniques d'AMP. Avec moins de 20 ans de recul, l'innocuité de nos traitements n'est donc pas absolument prouvée et doit être contrôlée [22].

Il n'est pas prouvé que le risque de cancer de l'ovaire augmente après stimulation de l'ovulation. Après les publications des premiers cas cliniques, 2 méta-analyses [29, 64], 2 études cas-témoins [53, 56] et une étude de cohorte [61] ont trouvé une corrélation entre des traitements inducteurs de l'ovulation et l'augmentation de l'incidence du cancer de l'ovaire. Au contraire, la série plus récente de Moosgard [46] dissocie bien dans son étude cas-témoin ce qui est imputable à l'infécondité et aux traitements stimulants de l'ovulation. De nombreux biais rendent actuellement toute conclusion impossible [19, 57].

Les arguments s'opposant à l'accroissement du risque sont fondés sur les insuffisances de l'étude épidémiologique de Whittemore et repris dans le détail par l'*International Federation Fertility Society* [31].

CONSÉQUENCES À LONG TERME DES INDUCTEURS DE L'OVULATION

1. Les explorations effectuées chez les femmes infécondes peuvent permettre de découvrir des tumeurs asymptomatiques préexistantes.

2. Une proportion importante de femmes ayant un cancer en phase avancée n'a pas pu être interrogée.

3. Des biais de sélection des cas contrôles peuvent être commis : les nullipares qui ont utilisé des traitements de l'infécondité désiraient peut-être moins être interviewées ou n'étaient pas disponibles car au travail.

4. Des biais par impossibilité de contrôler les données sont présents. (cas de cancers familiaux, usage du talc, LT, hystérectomie), facteurs qui modifient le risque de cancer de l'ovaire.

Les études épidémiologiques ne donnent pas toujours de détails : âge des patientes, âge du diagnostic, durée d'administration des traitements de la stérilité, type de traitement, étude doses-réponses.

Malgré ces imperfections, il n'en demeure pas moins que ces études et le rationnel des risques liés à l'ovulation obligent à s'interroger quant à la sécurité de nos prescriptions.

Les traitements inducteurs de l'ovulation sont prescrits à une population de couples inféconds, or l'infécondité constitue un facteur de risque commun aux cancers endométriaux [8] et ovariens [28, 62]. Cette population constitue en soi une population à risque. Globalement les cinq dernières années de controverse confortent l'hypothèse de Fathalla [20] : risque lié au nombre d'ovulations cumulé, mais, l'origine des cancers de l'ovaire étant diverse, il est impossible actuellement de faire la preuve d'un lien direct entre ovulation et cancer. Les découvertes récentes de biologie moléculaire et de génétique semblent corroborer le fait qu'induire une multiplication cellulaire (avec cicatrisation des points de rupture corticale secondaire aux ovulations) peut augmenter le risque de certains cancers ovariens plus particulièrement liés aux mutations des facteurs anti-oncogènes ou oncogènes : rôle de la p53, des gènes BRCA1 et BRCA2 [35, 37, 55].

De plus, ces populations concernées, comme dans le cas des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, ont un bon niveau socio-économique et se font mieux surveiller que le reste de la population, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence de ces cancers. Quelles conséquences faut-il déduire de cette absence de preuves ?

IV. Prévention et dépistage

a. Le problème posé du risque des traitements est important car environ 200 000 femmes sont stimulées par an à travers le monde.

b. Même s'il est très difficile de dire si la stimulation de l'ovulation augmente le risque de cancer de l'ovaire et d'établir un lien de causalité, il est nécessaire d'informer, d'essayer de prévenir, voire de dépister les risques.

c. La connaissance de la cancérogenèse et la découverte de facteurs de risque permettent de conseiller la surveillance de ces patientes. [7, 13, 14, 30].

Certaines recommandations doivent être respectées :

1. Contrôler l'indication et éviter les inductions non justifiées (cf. RMO 1997).

2. Faire un bilan clinique et échographique avant les inductions.

3. Explorer les kystes et tumeurs ovariennes avant une stimulation.

4. Informer les femmes des doutes médicaux.

5. Considérer les nullipares ayant eu une induction de l'ovulation comme population à risque. Cette population de femmes doit-elle faire l'objet d'un dépistage systématique du cancer de l'ovaire (CA 125, échographie)? Rappelons que, selon la conférence de consensus du NIH en 1995 [49], il n'y a pas d'éléments de certitude permettant de dire que le CA 125 et l'échographie transvaginale puissent être utilisés dans le dépistage du cancer de l'ovaire pour réduire la mortalité des cancers ovariens ni que leur utilisation puisse réduire ou augmenter la morbidité.

6. La stimulation des femmes ayant un antécédent personnel de cancer de l'ovaire doit amener à une réflexion et à une prise de décision pluridisciplinaire [43].

En conclusion, les risques évoqués à long terme ne peuvent être éliminés a priori avec les traitements inducteurs. Les complications suspectées restent peu nombreuses et contestées. Néanmoins, devant certaines d'entre elles, carcinologiques en particulier, on se doit d'observer des règles de bonne pratique de prescription et de surveillance.

Sans vouloir inquiéter le praticien, il devient nécessaire, devant l'efficacité de nos traitements, de savoir évaluer les risques potentiels et de susciter des enquêtes prospectives.

Résumé

Les auteurs rappellent les difficultés à évaluer à long terme les risques théoriques de pathologie carcinologique et fonctionnelle après les traitements inducteurs de l'ovulation.

L'incidence des cancers de l'ovaire et de l'endomètre pourrait augmenter sans qu'il y ait de preuve de l'imputabilité des traitements inducteurs de l'ovula-

CONSÉQUENCES À LONG TERME DES INDUCTEURS DE L'OVULATION

tion. L'infécondité, le retard de l'âge de la première grossesse viennent contrarier l'évaluation de ces risques.

Les études sont rassurantes en ce qui concerne les cancers du sein, du colon, les mélanomes et les cancers du col.

Il faut souligner la difficulté à informer de nos incertitudes les couples inféconds sans les inquiéter.

Un bilan médical complet est nécessaire avant de débiter des cycles d'induction de l'ovulation.

Bibliographie

1. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. Reproductive factors and incidence of epithelial ovarian cancer : a Norwegian prospective study. *Cancer causes and control*, 1996; 7 : 421-427.
2. Albrektsen G, Heuch I, Tratli S, Kvale G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765.756 Norwegian women. *Inst J Cancer*, 1995; 61 : 485-490.
3. Atlas M, Menczer J. Massive hyperstimulation and borderline carcinoma of the ovary. A possible association. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1982; 61 : 261-263.
4. Bamford PN, Steele SJ. Uterine and ovarian carcinoma in a patient receiving gonadotrophin therapy. Case report. *Br J Obstet Gynecol*, 1982; 89 : 962-964.
5. Ben-Rafael Z, Bider D, Menashe Y, Maymon R, Zolti M, Mashiach S. Follicular and luteal cysts after treatment with gonadotropin-releasing hormone analog for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990; 53 : 1091-1094.
6. Ben Hur H, Dgani R, Lancet M, Katz Z, Nissim F, Rosenman D. Ovarian carcinoma masquerading as ovarian hypertimulation syndrome. Case report. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1986; 65 : 813-814.
7. Borresen AL. Oncogenesis in ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71 Suppl 155 : 25-30.
8. Brinton LA, Melton LJ, Malkasian GD, Bond A, Hoover R. Cancer risk after evaluation for infertility. *AM J Epidemiol*, 1989; 129 (4) : 712-722.
9. Brzezinski A, Peretz T, Mor-Yosef S, Schenker JG. Ovarian stimulation and breast cancer : is there a link? *Gynecol Oncol*, 1994; 52 : 292-295.
10. Carter ME, Joyce DN. Ovarian carcinoma in a patient hyperstimulated by gonadotrophin therapy for in vitro fertilization : a case report. *J in Vitro Fert Embr Transf*, 1987; 4 : 126-128.
11. Casagrande JT, Pike MC, Ross RK. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 2 : 1979; 170.
12. Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJW. Hormonal control of preovulatory follicle apoptosis in the rat. New achievements in research of ovarian function. Ed by Fujimoto S, Hsueh AJW, Strauss JF, Tanaka T. *Ares serono symposia, Frontiers in Endocrinology*, 1995; vol 13 :7-14. .
13. Cramer D, Welch W, Scully R. Ovarian cancer and talc : a case control study. *Cancer* 1982; 50 : 372.
14. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Interferences regarding pathogenesis. *JNCI* 1983; 71 : 717-721.
15. Cramer DW, Xu HJ, Harlow BL. Does « incessant » ovulation increase risk for early menopause? *Amer J Obstet Gynecol*, 1995; 172 : 2 568-573.
16. Cruickshank DJ. Aetiological importance of ovulation in epithelial ovarian cancer : a population based study. *British Medical Journal*, 1990; 301 : 524.
17. Daures JP, Maudelonde T. Traitements hormonaux et cancers de la femme. In *Mises à jour en Gynécologie-Obstétrique* éd par M Tournaire. Vigot, Paris, 1991; 39-70.
18. Dietl J. « Ovulation and ovarian cancer ». *Lancet* 1991; 338 : 8764, 445.
19. Editorial : The cancer epidemic : Factor misinterpretation. *Lancet* 1192; 340 : 8816, 399-400.
20. Fathalla MF. Incessant ovulation- a factor in ovarian neoplasm? *Lancet*, ii 1971;163.
21. Feldberg G, Ashekenazi , Dicker D, Yeshaya A, Goldman C. Ovarian cyst formation a complication of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1989; 51 : 42-45.
22. Fishel S, Jakson P. Follicular stimulation for high tech pregnancies : are we playing it safe? *Br Med J*, 1989; 299 : 309-11.
23. FIVNAT. Facteurs de risques des grossesses multiples en procréation médicalement assistée. *Contracept Fert Sex*, 1993; 21 : 362-366.
24. Franceschi S, Lavecchia C, Negri E., Guarneri S, Montella M, Conti E, Parazzini F. Fertility drugs and risk of epithelial

ovarian cancer in Italy. *Human Reprod* 1994; 9 : 1673-1675.

25. Goldberg GL, Runowicz CD. Ovarian carcinoma of low malignant potential, infertility, and induction of ovulation. Is there a link? *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 166 : 853-854.

26. Gougeon A. Dynamics of human follicular growth in the human : a morphologic perspective. In Adashi EY, Leung PCK eds. *The ovary*, NY: Raven Press, 1993; 21-39.

27. Gross TP, Schlesselman JJ, Stadel BV, Yu W, Lee NC. The risk of epithelial ovarian cancer in short term users of oral contraceptives. *Amer J of Epidemiol*, 1992; 136 : 1, 46-53.

28. Harlow BL, Weiss NS, Roth GJ, Chu J, Daling JR. Case control study of borderline ovarian tumors : reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer research*, 1988; 48 (20) : 5849-5852.

29. Harris R, Whittemore A, Itnyre J and the collaborative Ovarian Cancer Group : « Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. III Epithelial tumors of low malignant potential in white women ». *Am J Epidemiol*, 1992; 136 : 1204-1210-1220.

30. Heintz APM, Hacker NF, Lagasse LD. Epidemiology and etiology of ovarian cancer : a review. *Obstet Gynecol* 1985; 66 : 127.

31. IFFS. Fertility drugs and ovarian cancer. *Fertil Steril*, 1993; 60 : 3, 406-408.

32. Jourdain O, Avril A, Mauriac L, Gaillard F, Stockle E, Bussières E. Cancer du sein et traitement par les hMG : Y a-t-il un lien? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1995, 24, 679-682.

33. Kulkarni R, Mc Garry JM. Follicular stimulation and ovarian cancer. *Br Med J*, 1989; 299 : 740.

34. Laing RW, Glaser MG, Barrett GS. A case of breast carcinoma in association with in vitro fertilization. *J R Soc Med*, 1989; 82 : 503.

35. Lancaster JM, Cochran CJ, Brownlee HA, Craig Evans A, Berchuck A, Futreal PA, Wiseman RW. Detection of BRCA1 mutations in women with early-onset ovarian cancer by use of the protein truncation test. *J Nat Canc Inst* 1996; 88 : 522-3.

36. Land JA. Ovulation, ovulation induction, and ovarian carcinoma. *Bailliere's Clinical Obstet Gynecol* 1993; 7, 2 : 455-472.

37. Leary JA, Doris CP, Boltz EM, Houghton CRS, Kefford RF, Friedlander ML. Investigation of loss of heterozygote at specific loci on chromosomes 3p, 6q, 11p, 17p, and 17q in ovarian cancer. *Inter J Gynecol Cancer*, 1993; 3 : 5, 293-298.

38. Lewis AC, Davison BC. Familial ovarian cancer. *Lancet*, 1969, 2 : 235-237.

39. Lopes P, Mensier A, Nomballais MF, Garnier JM, Laborde O, Julou V, Sagot P, Boog G. Cancer de l'ovaire et endosalpingiose chez une patiente stérile en programme de fécondation in vitro. Résultats préliminaires d'une enquête auprès des centres français de PMA. *Gynécologie* 1992; 43 : 2, 87-91.

40. Lopes P, Julou V, Mensier A, Garnier JM, Laborde O, Sagot P, L'Hermite A, Jean M, Barrière P. Cancer de l'ovaire et procréation médicalement assistée. *Contracept Fertil Sex*, 1992; 20 : 7-8, 797-798.

41. Lowry S, Russell H, Hickey I, Atkinson R. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet*, 1991; 337 : 1544-1545.

42. Lunenfeld B, Sulimovici S, Rabau E. L'induction de l'ovulation dans les aménorrhées hypophysaires par un traitement combiné de gonadotrophines urinaires ménopausiques et de gonadotrophines chorioniques. *Soc Fr Gynecol*, 1962; 5 : 287.

43. Meneux E, Madelenat P, Darai E, Benifla JL, Benkazine Y, Panel P. Stimulation de l'ovulation et risque carcinologique. In *Les Hormones en Gynécologie*, éd Eska; 1997; 68-98.

44. Miannay E, Boutemy JJ, Leroy-Billard M, Gasnault JP, Leroy JL. Du risque endométrial de la stimulation ovaire. A propos de 3 cas. *J Gyn Obst Biol Reprod* 1994; 23 : 35-38.

45. Morokoff PJ, Calderone KL. Sexuality and Infertility. In *Psychological perspectives on women's health*, ed by Adesso VJ, Reddy DM, Fleming R, 1994; ch 10 : 251-284.

46. Mosgaard BJ, Lidgaard O, Kruger-Kjaer S, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer : a case-control study. *Fertil Steril* 1997; 67 : 1005-12.

47. Navot D, Bergh PA, Laufer N.

- Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies : prevention and treatment. *Fertil Steril*, 1992; 58 : 249-261.
48. Nicosia SV, Johnson JH, Streibel EJ. Growth characteristics of rabbit ovarian mesothelial cells. *Int Gynecol Pathol* 1985; 4 : 47-58.
49. NIH Consensus Conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow up. *JAMA*, 1995; 273 : 491-497.
50. Rochefort H. Estrogen receptors : from activation to physiological responses. Workshop Servier, « Mechanisms of action of estrogens and physiological needs ». Chantilly 26-26/4/97.
51. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, Serr D. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125 : 780-790.
52. Rosen B, Irvine J, Ritvo P, Shapiro H, Stewart D, Reynolds K, Robinson G, Thomas J, Neuman J, Murphy J. The feasibility of assessing women's perceptions of the risks and benefits of fertility drug therapy in relation to ovarian cancer risk. *Fertil Steril*, 1997; 68 : 90-94.
53. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New Engl J Med*, 1994; 331, 12 : 771-776.
54. Sampaio M, Sera V, Miro F, Calatayud C, Castellvi RM, Pelicier A. Development of ovarian cysts gonadotropin releasing hormone agonists (GnRHa) administration. *Human Reprod* 1991; 6 : 194-197.
55. Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 : 932-8.
56. Shushan A, Elchalal U, Paltiel O, Peretz T, Iscovich J, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril*, 1996; 65 : 13-8.
57. Spirtas R, Kaufman SC, Alexander NJ. « Fertility drugs and ovarian cancer : red alert or red herring ? » *Fertil Steril*, 1993; 59 : 291-293.
58. Stadel BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123 : 772-4.
59. Taurelle R, Laroussinie MP, Lecuru F. Contraception orale et risque de cancer épithélial de l'ovaire. *Reprod Humaine et Hormones*, 1993; 6 : 1, 23-27.
60. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JL, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*, 1991; 6, 6 : 811-816.
61. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet*, 1995; 346 : 995-1000.
62. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger Jr RS, Sarles DL, Kampert J, Grosser S, Jung D, Ballon S, Hendrickson M, Mohle-Boettani J. Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. *Cancer research*, 1989; 49 : 4047-4052.
63. Whittemore A, Harris R, Itnyre J, Halpern J, and the collaborative Ovarian Cancer Group. « Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. I Methods ». *Am J Epidemiol* 1992; 136 : 1175-1183.
64. Whittemore A, Harris R, Itnyre J and the collaborative Ovarian Cancer Group. « Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. II Invasive epithelial ovarian cancers in white women ». *Am J Epidemiol* 1992; 136 : 1184-1203.
65. Whittemore A, Harris R, Itnyre J and the collaborative Ovarian Cancer Group. « Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV The pathogenesis of epithelial ovarian cancer ». *Am J Epidemiol* 1992; 136 : 1212-1220.
66. Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341, 8851, 986-988.
67. Wimalasena J, Dostal R, Meehan D. Gonadotropins, estradiol, and growth factors regulate epithelial ovarian cancer cell growth. *Gynecol Oncology*, 1992; 46 : 345-350.
68. Wysowski DK. Use of fertility drugs in the united states, 1973 through 1991. *Fertil Steril*, 1993; 60 : 1096-1098.