

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

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

—

**TOME XXVI  
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2002*

# Induction de l'ovulation hors FIV

J. BELAISCH-ALLART\*  
(Sèvres)

L'induction de l'ovulation n'est légalement encadrée que lorsqu'elle est associée aux inséminations intra-utérines (IIU). En effet, les lois dites de bioéthique de juillet 1994 précisent que l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) comprend l'insémination artificielle. Par contre, l'induction de l'ovulation hors IIU (souvent appelée induction simple) ne fait pas partie de l'AMP et n'est pas réglementée par le guide des Bonnes Pratiques Cliniques et Biologiques en AMP paru au Journal Officiel du 28/02/99. Il ne faut donc aucune autorisation pour induire l'ovulation hors FIV et il n'y a pas d'enregistrement obligatoire de tous les cycles contrairement à la FIV, ni donc d'obligation de présenter les résultats obtenus au ministère de la Santé. La commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal avait envisagé la possibilité d'agrément pour le clinicien, comme pour la FIV, mais n'a pas donné suite. Dans *Le Monde* du 31/08/1994, J.-F. Mattei interviewé par Jean Yves Nau annonçait «N'importe quel médecin ne devrait d'ailleurs pas pouvoir prescrire des stimulations de l'ovulation de même que tout médecin ne peut pas

\* Service de gynécologie obstétrique et reproduction humaine  
CHI Jean Rostand – 92318 SÈVRES CEDEX

aujourd'hui prescrire une hormone de croissance. Ces prescriptions devraient être réservées, « encadrées ».

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a élaboré des recommandations de bonne pratique. Ces recommandations sont, à l'heure où ces lignes sont écrites, en cours de validation ; il n'est donc pas possible de les reproduire *in extenso* mais un certain nombre de citations en sont extraites avec la référence (AFSSAPS) et elles seront présentées lors des Journées de novembre.

En pratique, quelles sont les patientes qui bénéficient d'une stimulation de l'ovulation, quels inducteurs utiliser, où et comment réaliser ces inductions, peut-on vraiment prévenir les grossesses multiples, quel est l'intérêt d'associer l'insémination intra-utérine, comment déclencher l'ovulation, quels sont les risques à long terme des inducteurs de l'ovulation, telles sont les questions qui seront abordées.

## I. À QUI S'ADRESSENT LES STIMULATIONS DE L'OVULATION HORS FIV EN 2002 ?

Les anovulations vraies à test à la progestérone négative (type I de la World Health Organisation (WHO)) sans activité œstrogénique endogène sont rares. Beaucoup plus fréquemment ce sont des patientes atteintes de dystrophie ovarienne que nous stimulons, mais la grande majorité des inductions de l'ovulation hors FIV s'adresse à des patientes à ovulation normale ou presque, atteintes de stérilité inexplicée, n'ayant plus qu'une trompe perméable ou ayant fait l'objet d'une plastie tubaire, ou encore ayant un conjoint peu fertile, dans le but avoué d'optimiser les paramètres féminins et inavoué d'augmenter les chances de grossesse en augmentant le nombre d'ovocytes susceptibles d'être fécondés.

Quelle que soit l'indication, on peut d'emblée rappeler qu'aucune stimulation ne devrait être administrée sans avoir au minimum pratiqué des dosages hormonaux de base, vérifié l'état des trompes et le sperme du conjoint (on ne devrait plus rencontrer de patientes qui ont reçu du citrate de clomifène, de l'hMG ou de la FSH pendant quelques années avant qu'un (autre) gynécologue plus curieux ne découvre l'hydrosalpinx bilatéral ou l'oligoasthénospermie extrême !). Si l'hystérogaphie (HSG) ne se discute pas avant stimulation de l'ovulation, la place de la cœlioscopie n'est pas évidente. Au moindre doute hystérogaphique, devant des signes évocateurs

d'endométriase, devant une sérologie à chlamydiae positive, un antécédent d'infection pelvienne sévère (salpingite ou péritonite appendiculaire), l'indication de la cœlioscopie est claire. Par contre, devant une HSG parfaite, une femme jeune sans aucun antécédent, il est désormais licite de s'abstenir de cœlioscopie et d'avoir directement recours à l'association stimulation de l'ovulation-insémination intra-utérine (IIU).

Le groupe de travail de l'AFSSAPS a tenu à rappeler que « le maniement des inducteurs de l'ovulation exige une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine médical ».

## II. QUELS INDUCTEURS DE L'OVULATION UTILISER ?

**1. Les antiœstrogènes** (citrate de clomifène, tamoxifène) restent le premier inducteur à utiliser en cas d'anovulation ou de dysovulation sauf en cas de dysovulation avec un taux de gonadotrophines élevées, d'hyperprolactinémie, d'insuffisance thyroïdienne, d'hyperandrogénie et d'anovulation hypothalamo-hypophysaire à test à la progestérone négatif. L'efficacité du citrate de clomifène n'a pas été démontrée dans les infertilités inexpliquées (19) et le citrate de clomifène seul n'a pas démontré son efficacité dans la stimulation de l'ovulation associée aux inséminations intra-utérines (16, 26, 33). Les risques d'hyperstimulation (HSO) et de grossesses multiples sont faibles. Le monitoring de l'ovulation par dosages plasmatiques rapides des œstrogènes ( $E_2$ ) et de la LH et échographie n'est donc pas indispensable sauf pour juger de l'efficacité du traitement. L'adjonction d'œstrogènes pour améliorer le glaire cervicale ou de progestérone en phase lutéale est souvent préconisée mais l'intérêt n'est pas scientifiquement démontré (AFSSAPS). La nécessité de déclenchement de l'ovulation par l'hCG après administration de citrate de clomifène n'est pas démontrée, le pic de LH survenant spontanément, le seul intérêt est de connaître avec certitude la date de l'ovulation (37 à 40 heures post-hCG) pour programmer les rapports au lieu de se baser sur la courbe de température dont on connaît l'incertitude ou de proposer des rapports toutes les 48 heures du 10<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour du cycle. La courbe de température, dont les patientes sont généralement saturées, a l'avantage de prouver l'efficacité du traitement. Le taux de fausses couches spontanées (FCS) sous citrate de clomifène est légèrement augmenté par rapport aux grossesses spontanées, de même le taux de grossesses extra-utérines. La

dose doit être adaptée au poids de la femme. Il est recommandé de débiter le traitement le plus tôt possible dans le cycle par 50 ou 100 mg/jour (AFSSAPS). Le nombre total de cycles ne doit pas dépasser 6 à 9 cycles. L'étude de Rossing (43) montre une augmentation du risque de cancer de l'ovaire après 12 cycles de citrate de clomifène.

Le tamoxifène n'a pas prouvé sa supériorité sur le citrate de clomifène et n'a pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

## **2. Les gonadotrophines urinaires et recombinantes (hMG ou FSH)**

Dans les troubles de l'ovulation, elles s'utilisent de première intention dans les aménorrhées à test à la progestérone négatif, ou en seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène. À ce jour, l'efficacité des gonadotrophines avec rapport programmé n'a pas été démontrée en cas d'infertilité inexplicquée (24, 26) et le recours d'emblée à l'association à l'insémination intra-utérine est à proposer.

Les grossesses multiples et les HSO sont plus fréquentes que sous citrate de clomifène et doivent être limitées par un monitoring soigneux associant échographie et dosage d'œstradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire. Aucune étude à ce jour n'a mis en évidence d'augmentation du taux de malformation après traitement par gonadotrophines (AFSSAPS). Les études rétrospectives n'ont pas montré de lien entre l'administration de gonadotrophines et le cancer invasif de l'ovaire (cf. paragraphe IX).

Le schéma thérapeutique doit être adapté en fonction de l'indication, de l'âge de la patiente, de son poids et de sa réponse ovarienne.

En cas d'anovulation, il est recommandé d'utiliser des doses progressives et d'adapter les doses en fonction du monitoring (AFSSAPS). En cas de stimulation de l'ovulation en vue d'IIU, les gonadotrophines peuvent s'utiliser seules ou associées au citrate de clomifène. Une étude de Dickey et al. (16) a montré la supériorité de l'association clomifène-hMG sur le citrate de clomifène dans les stimulations de l'ovulation associées à des inséminations intra-utérines pour des infertilités à trompes saines.

Dans tous les cas il convient de revoir la stratégie en cas d'échec de 6 cycles (AFSSAPS).

Les gonadotrophines recombinantes ont pour elles leur mode de production par génie génétique standardisé et reproductible mais sont beaucoup plus coûteuses que les formes urinaires d'origine humaine.

Si en FIV, les hormones recombinantes permettent d'obtenir plus d'ovocytes et d'embryons, aucun bénéfice en termes de taux de grossesses n'a été démontré hors FIV (peut-être parce que le but, hors FIV, n'est pas d'augmenter le nombre de follicules recrutés !).

### III. STIMULATION DE L'OVULATION SEULE OU ASSOCIÉE AUX INSÉMINATIONS INTRA-UTÉRINES ?

#### 1. En cas de troubles de l'ovulation

En cas de troubles de l'ovulation, il est licite de corriger le trouble par le traitement adapté et, seulement en cas d'échec, de revoir la stratégie thérapeutique.

#### 2. En cas d'infertilité inexplicée ou masculine légère

Plusieurs méta-analyses récentes confirment la supériorité de l'association stimulation de l'ovulation-IIU sur la stimulation seule en cas d'infertilité inexplicée. Hughes en 1997, sur 22 études et 5214 cycles, relève un effet significativement positif de l'IIU plus net encore si elle est pratiquée après stimulation par gonadotrophines (Tableau I) (26).

Guzik et al. analysant 45 études aboutissent aux mêmes conclusions en faveur de l'IIU associée (24). Les taux de succès rapportés sont 1,3 % en l'absence de traitement, 3,8 % en cas d'IIU seule, 5,6 % après citrate de clomifène, 8,3 % en cas d'association citrate de clomifène-IIU et 17 % en cas d'association hMG et IIU contre 20 % en cas de FIV (Tableau II). De plus, les auteurs estiment le coût d'une grossesse à 10000 dollars si elle est obtenue par clomifène-IIU, 17000 dollars par hMG-IIU et 50000 dollars par FIV (24) ! La méta-analyse de Zeyneloglu et al. va dans le même sens avec 20 % de grossesses après stimulation insémination intra-utérine contre 11 % après rapports programmés (Tableau III) (49).

Les recommandations actuelles des « *Evidences Based Medicine* » préconisent l'association stimulation de l'ovulation - insémination intra-utérine comme premier traitement de l'infertilité inexplicée (14).

Les gonadotrophines ne doivent donc plus s'utiliser dans l'infertilité inexplicée qu'associées aux inséminations intra-utérines.

Tableau I

Infertilité persistante – Méta-analyse de Hugues (22 études, 5214 cycles)

Stimulation	Taux de grossesses	
	IIU*	RP**
Aucune	80/1306 (6 %)	27/354 (2 %)
Clomifène	42/644 (7 %)	5/54 (9 %)
FSH	171/1156 (15 %)	47/700 (7 %)
Total	292/3106 (9,8 %)	79/2108 (3,7 %)
* IIU : insémination intra-utérine                      ** RP : rapport programmé		

Tableau II

Méta-analyse de Guzick et al. (45 études)

Stimulation +	Nombre et taux de grossesses	Coût de la grossesse (dollars)
Aucune RP	64/3539 (1,8 %)	10000
Aucune IIU	15/378 (4 %)	
CC + IIU	21/314 (6,7 %)	17000
hMG	139/1806 (7,7 %)	
hMG + IIU	207/1133 (18 %)	
IVF	378/683 (22,5 %)	50000

Tableau III

Méta-analyse de Zeyneloglu et al. (980 cycles)

Stimulation +	Nombre et taux de grossesse
RP	49/431 (11,37 %)
IIU	110/549 (20,4 %)

En cas d'infertilité masculine, les conclusions actuelles des « *Evidences Based Medecine* » concluent à la supériorité des IIU en cycles stimulés sur les IIU en cycles spontanés et des inséminations sur les rapports programmés (14, 19).

IV. QUELLE STIMULATION : MONO, PAUCI  
OU PLURIFOLLICULAIRE ?

Si l'induction de l'ovulation est utilisée en cas d'anovulation, le but est de restaurer une ovulation normale et donc de favoriser le développement d'un follicule.

Si l'induction de l'ovulation est réalisée dans le cadre de l'association à l'insémination intra-utérine en cas d'infertilité inexplicquée ou masculine légère, la situation est totalement différente ! Il est clair qu'il faut à tout prix éviter le recrutement plurifolliculaire hors FIV, source de grossesses multiples mais l'intérêt des stimulations monofolliculaires sur des femmes à ovulation normale est discuté. Si la patiente ovule normalement (ce qui est le cas de la majorité de nos patientes) elle a donc spontanément un follicule par cycle, or les inducteurs sont administrés pour recruter 2 ou 3 follicules ! Par ailleurs Plosker et al. (40) ont démontré que le recrutement de 2 follicules au moins est le seuil pour augmenter le taux de succès en stimulation de l'ovulation-IIU (1 follicule, taux de grossesse : 2 % contre 15 % avec 2 ou plus,  $p < 0,006$ ). De même à Sèvres, nous avons démontré, sur 1000 IIU, qu'une stimulation paucifolliculaire bien conduite permet d'obtenir un bon taux de grossesses (17 % par cycle) avec 12 % de grossesses gémellaires et 3 % de triples (à l'échographie de 6 semaines) c'est-à-dire moins de grossesses multiples qu'en FIV (4) !

Bronte et al. (12), sur plus de 9000 cycles d'IIU, viennent de démontrer que si le premier facteur de succès est l'âge de la femme, le second est le nombre de follicules le jour de l'hCG : avec 1 follicule ils observent 7,6 % de grossesses, avec 2 follicules : 10,1 %, avec 3 follicules : 8,6 % et avec 4 : 14 % ( $p < 0,001$ ), le taux de grossesses multiples n'est pas significativement différent entre 2 follicules (16 %), 3 follicules (17,1 %) et 6 follicules (27 %).

De même Nuojia-Huttunen et al. (38) viennent de rapporter sur 811 IIU que 5 facteurs interviennent sur le taux de succès : le nombre de cycles, la durée d'infertilité, l'âge, le nombre de follicules et l'étiologie de l'infertilité. Ils concluent qu'une réponse multifolliculaire à l'association citrate de clomifène-hMG apporte plus de succès qu'une réponse monofolliculaire et que 97 % des grossesses sont obtenues dans les quatre premiers cycles.

La stimulation efficace et non dangereuse en vue d'insémination intra-utérine se doit donc d'être paucifolliculaire.



## V. OÙ ET COMMENT RÉALISER LES STIMULATIONS DE L'OVULATION ?

Les centres d'AMP représentent certes un endroit idéal pour pratiquer les stimulations de l'ovulation hors FIV, car tout est organisé pour réaliser au même endroit, le matin, dosages plasmatiques et échographie et permettre à la patiente d'aller ensuite travailler et d'obtenir par téléphone l'après-midi les consignes sur la poursuite du traitement. La pratique de stimulation de l'ovulation reste cependant tout à fait réalisable en cabinet, à la condition *sine qua non* que soit mis au point un système pour récupérer 7 jours sur 7 les résultats des patientes et que soit possible toujours 7 jours sur 7 une communication avec la patiente. Le monitoring de l'ovulation doit systématiquement associer dosage plasmatique et échographie. Le dosage de LH vise à dépister le pic de LH qui ferait avancer rapports programmés ou insémination intra-utérine. Le dosage d'œstradiol seul ne suffit pas, un dosage à 400 pg/ml pouvant aussi bien correspondre à un follicule unique pré-ovulatoire qu'à 4 ou 5 petits follicules. L'échographie seule est tout aussi insuffisante pour prédire l'ovulation, il n'existe pas de taille standard du follicule pré-ovulatoire (variable de 18 à 25 mm), et il est démontré que le même follicule mesuré par deux échographistes différents ou par le même échographiste sur deux machines différentes n'a pas la même mesure (42). De plus il existe des pièges échographiques. Les annexes contiennent souvent des images liquidiennes qui ne sont pas des follicules évolutifs : il peut s'agir de pseudokystes péritonéaux, de dérivés embryonnaires kystiques. C'est ainsi que l'on peut découvrir lors de la coelioscopie une hydatide sessile appendue à la trompe, prise trois fois pour un beau follicule de 20 mm ! Il n'existe pas de diagnostic formel d'ovulation ou de non ovulation à l'échographie (18). La pratique d'injection itérative d'hCG pour déclencher l'ovulation a parfois été justifiée par l'absence d'ovulation visible à l'échographie pratiquée après une première injection d'hCG. Certains signes sont souvent cités comme signes d'ovulation : la disparition du follicule dominant, les modifications de l'échogénicité du liquide folliculaire, l'épanchement pelvien modéré, aucun n'est ni constant, ni spécifique (18). Quant aux signes formels de non ovulation, il n'en existe aucun.

VI. PEUT-ON VRAIMENT PRÉVENIR  
LES GROSSESSES MULTIPLES DANS LES STIMULATIONS  
NON SUIVIES DE PONCTION FOLLICULAIRE ?  
COMMENT PRÉVENIR L'HYPERSTIMULATION ?

Les travaux de Blondel et coll. (7) montrent que la majorité des grossesses multiples proviennent des stimulations hors FIV et non des FIV comme on l'a longtemps cru. Il serait donc fondamental de réussir à limiter, sinon à prévenir, ces grossesses multiples par le bon choix des médicaments utilisés et de leur dose et par une surveillance de la stimulation de l'ovulation adaptée aux thérapeutiques utilisées. Il est élémentaire de rappeler qu'il ne devrait plus exister de prescription d'hMG ou de FSH sans dosages hormonaux ni échographies, afin de n'administrer l'hCG que si le nombre de follicules est inférieur à 3 ou 4 et le taux d'œstradiol plasmatique inférieur à 1000-1200 pg/ml, sauf exception, et que seule l'association des dosages rapides d'œstradiol plasmatique et l'échographie permet de surveiller correctement une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines seules ou associées au citrate de clomifène. Un monitoring précoce permet non seulement d'adapter les doses d'inducteur utilisées, mais aussi d'arrêter la stimulation en cas de recrutement folliculaire excessif, et de ne pas administrer d'hCG pour éviter la survenue d'une hyperstimulation ovarienne (HSO).

Les critères cités ci-dessus peuvent être modifiés dans certains cas : trompe unique perméable, échecs répétés de stimulations ou syndromes des ovaires micropolykystiques (PCO). S'il ne reste qu'une trompe fonctionnelle à une patiente possédant deux ovaires, on peut négliger les follicules recrutés sur l'ovaire sans trompe, les fécondations croisées étant assez rares. Il peut alors être parfaitement légitime de déclencher l'ovulation sur 6 ou 7 follicules matures, lorsque seuls 2 à 3 sont situés du côté de la trompe perméable. Dans le même ordre d'idée, après un certain nombre d'échecs de stimulations de l'ovulation « raisonnables », il est admis d'hyperstimuler la patiente pour augmenter ses chances de grossesse, en l'informant du risque de grossesse multiple, avant le recours à la FIV.

## VII. DÉCLENCHEMENT DE L'OVULATION

L'abstention de toute injection d'hCG lorsque les ovaires ont été trop stimulés est une méthode de prévention efficace de l'hyperstimulation et des grossesses multiples, à la condition de recommander à la patiente de s'abstenir de rapports sexuels ou d'avoir des rapports protégés afin d'éviter une grossesse multiple due à la rupture de plusieurs follicules après la décharge spontanée de LH. L'administration répétée d'hCG en phase lutéale est également à proscrire. Cette pratique trouvait sa justification soit dans l'absence d'ovulation visible à l'échographie pratiquée après une injection d'hCG, soit dans un hypothétique soutien de la phase lutéale. En réalité, il est impossible d'affirmer échographiquement que l'ovulation n'a pas eu lieu. S'il est parfois légitime de conclure à un aspect compatible avec une ovulation récente devant la disparition d'un follicule unique pré-ovulatoire, il n'existe en revanche aucun signe spécifique constant de l'ovulation (18). De plus, il est démontré que l'administration répétée d'hCG en phase lutéale, si elle augmente le risque d'hyperstimulation, n'augmente pas le taux de grossesses après stimulation par clomifène-hMG. En revanche, cette administration répétée peut induire la rupture successive de plusieurs follicules et le développement d'une grossesse multiple. Cette pratique est donc à éviter ; si l'on veut soutenir la phase lutéale, l'administration de progestérone est nettement préférable. En dernier recours, devant un recrutement plurifolliculaire non recherché lors d'une stimulation de l'ovulation en dehors de la fécondation *in vitro*, il avait été proposé une réduction ovocytaire sélective (2). Cette technique consistait à administrer l'hCG malgré le recrutement folliculaire excessif dès que les critères de maturité folliculaire exigés en FIV étaient réunis ; les patientes étant averties qu'elles pouvaient avoir des rapports sexuels le lendemain soir de l'hCG, puis une ponction échoguidée des follicules était réalisée  $36 \pm 1$  h après l'administration de l'hCG, ne laissant que 2 à 3 follicules intacts sur les ovaires, une insémination intra-utérine pouvant être réalisée en fin de ponction. Les liquides folliculaires ainsi ponctionnés étaient remis au laboratoire de FIV, et les ovocytes recueillis mis en fécondation avec le sperme du conjoint ; les embryons éventuellement obtenus étaient congelés et conservés au cas où le cycle d'hyperstimulation n'entraînerait pas de grossesse. Cette technique avait pour avantage de s'assurer que les ovocytes ont bien été retirés des follicules ; elle est donc préférable à la simple aspiration des follicules sans administration d'hCG ; elle permet de plus d'utiliser cette production ovocytaire excessive chez des patientes

qui, souvent, avaient antérieurement mal répondu aux stimulations ovariennes. Cette technique ne se conçoit que si l'on dispose d'un laboratoire FIV avec possibilité de congélation et pose problème depuis qu'un agrément de la Sécurité Sociale est nécessaire pour les tentatives de FIV.

*Mais les exceptions existent...* Bien qu'elles soient rarement publiées, nous connaissons tous des cas de déclenchement de l'ovulation sur un taux d'E<sub>2</sub> à 340 pg/ml avec 2 beaux follicules, où la première échographie révèle une grossesse triple (4) ou de pompe à LH-RH avec décharge spontanée de LH sur un taux d'E<sub>2</sub> de 375 pg/ml avec un follicule à 17 mm et 3 à 13 mm suivie d'une grossesse quadruple (13). Cette dernière observation démontre bien que même la pompe à LH-RH ne met pas à l'abri de grossesses multiples.

**Hors AMP, s'il est certain que le respect d'un certain nombre de règles permet de limiter le nombre de grossesses multiples, il apparaît clairement qu'on ne peut totalement les éviter.**

*Usage des analogues pour déclencher l'ovulation au lieu d'hCG.*

L'usage de la LH endogène au lieu de l'hCG pour déclencher l'ovulation a été rapporté dès 1988 par Itzkovitz et al. (28). Sur 7 cycles FIV après stimulation par clomifène-hMG ou hMG seule, après déclenchement de l'ovulation par buséreléline, ils ont obtenu des ovocytes fécondables et une grossesse. Ces résultats ont été confirmés par l'étude prospective randomisée d'Empereire comparant l'effet de la triptoréline (0,1 mg 3 fois à 8 heures d'intervalle) à celui de l'hCG pour déclencher l'ovulation dans un protocole de FIV après stimulation par clomifène et hMG, avec des taux équivalents de recueil ovocytaire, de clivage et de transfert et des taux de grossesses supérieurs dans le groupe triptoréline (20). Il est donc démontré que la décharge de LH endogène provoquée par l'administration d'un agoniste de la GnRH à courte durée d'action est capable d'induire une maturation ovocytaire finale adéquate permettant d'obtenir des ovocytes fécondables, des embryons capables de s'implanter et des grossesses évolutives. Cependant ces premières études étaient réalisées en FIV où la ponction folliculaire remplace la rupture du follicule induite par l'hCG, et ne démontraient donc pas la réalité de l'ovulation après analogue du GnRH. En stimulation classique hors FIV, et donc sans ponction folliculaire, Empereire et al. ont démontré que l'on pouvait également utiliser les analogues pour déclencher l'ovulation. Tous les auteurs adeptes de ce type de déclenchement de l'ovulation insistent sur la diminution du risque

d'hyperstimulation, les taux de stéroïdes obtenus en phase lutéale étant plus proches des taux physiologiques que ceux observés après administration d'hCG. Une diminution du risque de grossesse multiple est également rapportée, la LH, du fait de sa brève durée d'action, ne déclenchant l'ovulation que du ou des follicules ayant atteint une phase de maturation critique, alors qu'après administration d'hCG un nombre plus important de follicules peuvent devenir matures pendant la période d'activité de l'hCG.

L'usage des analogues du GnRH pour déclencher l'ovulation présente cependant de réels inconvénients, au premier rang desquels vient le coût par rapport à celui de l'hCG. La perturbation de la phase lutéale est démontrée par le raccourcissement de la phase lutéale rapporté par tous les auteurs utilisant ce type de déclenchement de l'ovulation (20). L'hCG administrée pour déclencher l'ovulation joue un rôle de soutien de la phase lutéale qui n'existe pas avec l'administration d'analogues du GnRH, une supplémentation de la phase lutéale est donc indispensable. La réduction du nombre d'HSO et surtout des grossesses multiples grâce à cette technique de déclenchement de l'ovulation est contestée par certains (46).

**Dans l'état actuel, le déclenchement de l'ovulation par analogue du GnRH doit être réservé à des cas particuliers, il ne peut s'envisager en fait que devant un cycle à haut risque d'HSO, en alternative à l'annulation du cycle.**

#### VIII. FAUT-IL SOUTENIR LA PHASE LUTÉALE APRÈS STIMULATION PAR CLOMIFÈNE OU CLOMIFÈNE-HMG, HMG OU FSH ?

Pour répondre à cette question, il faudrait théoriquement pouvoir répondre à une question préalable : la phase lutéale après stimulation et induction de l'ovulation est-elle perturbée ? La réponse à cette deuxième question n'est pas aisée car après stimulation de l'ovulation, les taux de progestérone sont toujours artificiellement élevés ; d'autre part, la biopsie d'endomètre n'est pas souhaitable dans le cadre d'un désir de grossesse ; enfin les critères de Noyes ont été établis en cycles spontanés. La qualité de la phase lutéale après stimulation de l'ovulation reste donc un sujet controversé. La plupart des équipes administrent systématiquement une supplémentation mais les études randomisées prouvant l'efficacité de cette supplémentation sont rares.

Blunenfeld et Nahas (8) ont démontré une augmentation du taux de grossesses par cycle (27,0 % vs 11,5 %) grâce à l'administration de 2500 unités d'hCG à J.3 et J.9 après l'injection des 10000 unités d'hCG pour déclencher l'ovulation. Toutefois James et al. (29) n'ont pas retrouvé cet effet, les taux de grossesses devenant dans leur étude 7,5 % avec supplémentation contre 15,6 % sans supplémentation ! Enfin Messinis et coll. (36) n'ont mis en évidence d'effet de la supplémentation par l'hCG que dans le groupe de femmes en anovulation de type 1. Aucune de ces études n'a rapporté le taux d'HSO ! En raison du risque d'HSO et de grossesse multiple liée à la répétition des injections d'hCG, la majorité des équipes administrent une supplémentation par progestérone micronisée. Une seule étude, récente, mais rétrospective, celle de Hamilton et coll. (25), a évalué le bien-fondé d'une telle supplémentation avec 26 % de grossesses contre 10,4 % sans progestérone micronisée.

## IX. LES GROSSESSES APRES INDUCTION DE L'OVULATION

Pour tenter d'évaluer les effets sur les produits de conception des inducteurs de l'ovulation et des techniques de procréation médicalement assistée, il est nécessaire de comparer l'issue de ces grossesses à celles d'une population témoin. Si l'on compare les enfants obtenus à ceux de la population générale, on risque d'attribuer aux traitements des effets adverses qui seraient en réalité à rapporter à l'infertilité. Aussi la seule comparaison possible consiste à avoir recours aux femmes infertiles ayant conçu spontanément.

### **Qualité des grossesses obtenues en dehors de tout traitement chez les femmes fertiles**

Les anomalies génétiques, endocriniennes ou utérines qui entraînent une infertilité peuvent-elles avoir un effet adverse sur le développement embryonnaire et foetal ? Les premières études rapportaient un taux de fausses couches spontanées et d'anomalies anormalement élevé mais ces études étaient peu précises quant à la prise éventuelle de traitement et surtout à l'âge des femmes ; aussi l'affirmation selon laquelle l'infertilité entraînerait une augmentation des malformations n'est nullement prouvée. L'étude de Ghazi et coll.

(23) sur 379779 femmes ayant accouché en Suède de 1983 à 1986 a montré que chez les femmes avec un passé d'infertilité, parmi les grossesses uniques, la proportion de retards de croissance intra-utérins et d'enfants de petit poids de naissance est plus élevée mais ces patientes sont plus âgées et fument plus ! Faute de données précises, c'est donc la population générale qui sert de groupe témoin pour analyser le devenir des grossesses après induction de l'ovulation. Le taux de fausses couches habituellement admis dans la population générale est de 10 à 15 %, mais ce taux varie en fait selon l'âge, et est habituellement sous-estimé car les grossesses infracliniques (hCG positif) sans retard notable de règles ne sont pas comptabilisées. Or, après induction de l'ovulation, les dosages d'hCG sont souvent faits très précocement et ces fausses couches infracliniques sont souvent comptabilisées, ce qui pourrait faire croire, à tort, à un taux plus élevé de fausses couches après traitement.

## Les grossesses après induction de l'ovulation

C'est en 1962 que Lunenfeld (31) rapportait la première grossesse après induction de l'ovulation par les hMG et, peu de temps après, le citrate de clomifène devenait à son tour disponible, aussi les enfants les plus âgés conçus après de tels traitements ont atteint 40 ans.

### *a. Les fausses couches spontanées après induction de l'ovulation*

Seules nous intéressent, en théorie, les fausses couches précoces, mais la distinction n'est pas toujours évidente dans les études publiées.

– Après traitement par le citrate de clomifène, de nombreuses séries ont été publiées. Si l'on ne retient que les études les plus importantes, les taux de fausses couches spontanées varient entre 13,8 % (Aono) (1) et 19 % (Merrel) (35), taux très légèrement supérieur à celui de la population générale.

– Après hMG, les plus importantes séries publiées font état d'un taux de fausses couches spontanées allant de 20 à 30 %, soit en moyenne d'un avortement sur 4 débuts de grossesse (6, 15).

Comment expliquer ce taux élevé de fausses couches spontanées après induction de l'ovulation, plus particulièrement après les hMG ?

De nombreuses hypothèses ont été émises. Des anomalies de l'ovule ont été évoquées. Boué et Boué (10) ont relevé dans les caryotypes de fausses couches spontanées 84 % d'anomalies après induction de l'ovulation contre 60 % dans les grossesses spontanées. Mais cette étude a été contestée, les inducteurs améliorant l'environnement hormonal, il se peut que moins d'embryons à caryotype normal soient

expulsés après induction, élevant ainsi artificiellement la proportion d'embryons à caryotypes anormaux. Toutefois, chez l'animal, on sait que la superovulation s'accompagne d'une augmentation du nombre d'embryons polyploïdes. L'âge des femmes subissant ces inductions de l'ovulation peut également altérer la qualité de leurs ovocytes. La fécondation d'un ovocyte immature due à l'administration d'hCG trop précoce a également été évoquée. Les grossesses multiples ont aussi été incriminées dans la genèse des fausses couches même précoces. Une éventuelle insuffisance lutéale créée par les inducteurs de l'ovulation a été mise en cause, mais est discutée. Enfin le rôle de l'hyperstimulation ovarienne a également été évoqué, éventuellement par le biais d'une sécrétion excessive de prostaglandines F2 $\alpha$  accélérant le transport de l'œuf. Schwartz et al. (44) observent 43 % de fausses couches spontanées lorsque le taux d'œstradiol est supérieur à 1500 pg/ml contre 28,6 % en dessous. Ben Raphaël et coll.(6) n'observent pas de différence dans le taux de fausses couches spontanées selon qu'il y a ou non HSO, par contre le taux de fausses couches spontanées est significativement augmenté dans les HSO de type II et III par rapport aux HSO de type I. Pour tester ces hypothèses, Bohrer et Kemman (9) ont comparé une population de 119 femmes avec une grossesse évolutive après hMG à 45 femmes ayant après le même traitement fait une fausse couche spontanée. Les deux populations ne diffèrent que par l'âge et le poids des patientes, les patientes les plus âgées ou les plus lourdes, ayant un taux d'avortements significativement plus élevé.

### ***b. Les malformations***

– Après traitement par le citrate de clomifène, de multiples études portant sur de larges séries de patientes ayant conçu après traitement ont été rapportées. Quelques cas individuels d'anomalies du tube neural, d'anencéphalie et de trisomie 21 avaient été décrits dans les premières années d'utilisation. La très grande majorité des études fait état d'un taux de malformations tout à fait superposable à celui de la population générale. L'étude de Merell (35) sur 2369 grossesses, rapporte 2,4 % de malformations dans les grossesses uniques et 4,4 % dans les grossesses multiples. Au total, le citrate de clomifène pris avant la grossesse n'est donc nullement tératogène.

– Après induction de l'ovulation par l'hMG, la même conclusion s'impose, les enfants nés après traitement par hMG ne courent pas plus de risque d'être malformés que ceux de la population générale (Csapi) (15).



À l'heure actuelle, on peut donc affirmer qu'il n'y a aucun effet tératogène des inducteurs de l'ovulation pris avant la grossesse. Les données sur l'avenir de ces enfants sont beaucoup plus rares. Lunenfeld (31) a étudié 26 jeunes filles de plus de 16 ans dont la naissance a fait suite à une stimulation de l'ovulation de leur mère. L'âge moyen des premières règles est de 12,3 ans, 84 % d'entre elles présentent des cycles réguliers, leur taille, leur poids et leur développement psychomoteur sont strictement normaux.

Il n'existe aucune étude de ce type avec la FSH recombinante dont l'usage est beaucoup plus récent (1997).

## X. CANCERS ET INDUCTEURS DE L'OVULATION

Une association entre cancer de l'ovaire et inducteurs de l'ovulation a été suggérée en 1992 par Whittemore (48). Cette étude annonçait un lien de causalité entre cancer de l'ovaire et traitement de l'infertilité. À partir de la compilation de 12 études cas-témoin, l'étude analysait les facteurs de risque de cancer de l'ovaire. Dans 3 de ces études seulement, l'infécondité était citée et, de ces 3 études, il ressort que le risque de cancer de l'ovaire serait multiplié par 2,8 dans l'ensemble des femmes traitées et par 27,0 chez les femmes restées nuligestes. Cette publication a été très contestée sur le plan statistique et médical. Whittemore elle-même, quelque temps plus tard, dans « une réponse aux réponses » a écrit : « *an association which can occur by chance or because of biases in data does not necessarily indicate a causal link* » (Une association qui peut survenir par hasard ou à cause de biais ne signifie pas nécessairement lien causal). La fédération internationale des sociétés de fertilité (IFFS) a conclu qu'il était regrettable que cette étude sème le doute tant chez les médecins que chez les patientes et surtout qu'il était important de rassurer les patientes soignées, puisque même si les conclusions de Whittemore et al. s'avéraient fondées, le risque annuel augmenté serait de moins de 1/5000 pour les femmes décidant de suivre ce germe de traitement (27).

De toutes les enquêtes sur les facteurs de risques hormonaux du cancer de l'ovaire, il ressort que l'absence d'ovulation, que ce soit par grossesse ou par contraception, diminue le risque de survenue de cancer de l'ovaire. Le risque de cancer de l'ovaire semble donc s'accroître pour chaque femme avec son temps ovulatoire. Plusieurs explications ont été avancées : rôle des œstrogènes, rôle du taux des gonadotro-

phines, rôle des traumatismes que constitue la rupture folliculaire (théorie de l'incessante ovulation de Fathalla) (21). Tout se conjugue donc pour que les femmes infertiles ou ex-infertiles soient, du fait même de leur infertilité, plus exposées que les femmes fertiles au risque de cancer de l'ovaire.

La très grande majorité des études publiées depuis 1992 est rassurante pour ce qui est des cancers invasifs de l'ovaire. Rares sont en effet les études qui ont réellement conclu à une augmentation du risque de cancer lié aux inductions. Rossing et al. (43) ont rapporté une augmentation du risque de cancer de l'ovaire *borderline* ou invasif lié au citrate de clomifène mais seulement chez les patientes ayant reçu 12 cycles de citrate de clomifène. Shushan et al. (45) ont de même conclu que les inducteurs de l'ovulation et plus particulièrement les hMG peuvent augmenter le risque de cancers épithéliaux de l'ovaire. Cependant cette étude ne porte que sur 200 patientes présentant un cancer invasif ou *borderline* de l'ovaire, et surtout les auteurs eux-mêmes soulignent que ce lien n'est peut être dû qu'à la durée de l'infertilité.

À l'inverse, Franceschi et al. (22), Lunenfeld et al. (32), Venn et al. (47), Mosgaard et al. (34), Potashnik et al. (41), Parazzini et al. (39) ont publié des résultats rassurants.

Bristow et Karlan (11) ont tenté de faire une analyse critique de toutes les données publiées sur le cancer de l'ovaire, induction de l'ovulation et infertilité. Ils avaient conclu qu'une association entre induction de l'ovulation et cancer de l'ovaire n'indiquait pas nécessairement un lien de cause à effet et que l'infertilité seule était un risque indépendant de cancer de l'ovaire. Leake (30), en 1995, affirmait que pour les patientes où le traitement a induit une grossesse, il n'y avait pas de risque additionnel de cancer de l'ovaire et que la seule question qui persistait concernait les patientes pour lesquelles la grossesse n'avait pas été obtenue. Il suggérait que ces patientes pourraient être mises sous contraception orale ...

Ness et al. viennent de publier une analyse poolée de toutes les études cas-témoins sur le risque de cancer de l'ovaire, l'infertilité et ses traitements. Cette étude porte sur 5207 cas et 7705 témoins et conclut que certaines catégories d'infertilité (endométriase, stérilité inexplicquée) augmentent le risque de cancer de l'ovaire mais que les traitements de l'infertilité ne l'augmentent pas (37).

## Résumé

*Quelle qu'en soit l'indication, on doit d'emblée rappeler qu'aucune stimulation de l'ovulation ne doit être initiée sans avoir vérifié au préalable l'état des trompes et apprécié la qualité de l'ovulation et le sperme du conjoint. Contrairement à la fécondation in vitro (FIV) et aux inséminations intra-utérines (IIU) régies par les lois dites de bioéthique de juillet 1994, aucune loi n'encadre la pratique des inductions de l'ovulation non suivies de FIV ou d'IIU. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a élaboré des recommandations (en cours de validation) sur le maniement des inducteurs de l'ovulation, qui rappellent que le maniement des inducteurs de l'ovulation exige une formation médicale spécifique et une expérience dans ce domaine médical.*

*Il faut distinguer les inductions de l'ovulation destinées à corriger un trouble de l'ovulation (le plus fréquemment aménorrhée post-pilule ou ovaire polykystique) de celles destinées à recruter plusieurs follicules en vue d'IIU.*

*En cas d'anovulation ou de dysovulation, le citrate de clomifène est le traitement de première intention, sauf en cas d'insuffisance ovarienne ou d'aménorrhée d'origine haute avec test à la progestérone négatif. Les gonadotrophines urinaires ou recombinantes sont à utiliser en première intention, en cas d'aménorrhée à test à la progestérone négatif ou en seconde intention, en cas d'échec ou d'intolérance au clomifène.*

*Dans les infertilités sans cause, ni le citrate de clomifène, ni les gonadotrophines seules n'ont fait la preuve de leur efficacité, il est donc recommandé de ne les utiliser qu'en association aux IIU.*

*Les risques des gonadotrophines, hyperstimulation de l'ovulation (HSO) et grossesses multiples doivent être prévenus par un monitoring soigneux de l'ovulation associant échographies et dosages hormonaux (œstradiol et LH).*

INDUCTION DE L'OVULATION HORS FIV

Tableau récapitulatif de l'usage des inducteurs de l'ovulation hors FIV

	Citrate de clomiphène	Gonadotrophines (hMG ou FSH)	Clomiphène+ gonadotrophines
Indications	anovulation et dysovulation en 1 <sup>re</sup> intention	<ul style="list-style-type: none"> <li>- échec du CC</li> <li>- anovulation à test à la progestérone négatif</li> <li>- stérilité inexploquée ou masculine, associée aux IIU</li> </ul>	Stérilité inexploquée ou masculine, associée aux IIU
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FSH élevée</li> <li>- hyperprolactinémie</li> <li>- anovulation à test à la progestérone négatif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FSH élevée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FSH élevée</li> </ul>
Nombre de cycles recommandé	6 à 12	4 à 6	4 à 6
Risques	limités (grossesses multiples)	hyperstimulation et grossesse multiple	hyperstimulation et grossesse multiple
Surveillance (EZ, échographie)	souhaitable pour juger de l'efficacité	indispensable	indispensable
<p>Avant tout traitement, un bilan du couple est indispensable : dosages hormonaux de base, perméabilité tubaire, spermogramme.</p> <p>(IIU : insémination intra-utérine).</p>			

Bibliographie

1. Aoano T, Miyake A, Kurachi K. Fréquence des avortements spontanés au cours des grossesses obtenues par inducteur de l'ovulation. *Contracept Fertil Sex*, 1983, 11, 1301-1303.
2. Belaisch-Allart J, Belaisch J, Hazout A, Testart J, Frydman R. Selective oocyte retrieval: a new approach to ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*, 1988, 50, 654-656.
3. Belaisch-Allart J. Infertilité et malformation. *Reproduction Humaine et Hormones*, 1989, 2, 21-26.
4. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Plachot M. Controverse : pour ou contre l'insémination intra-utérine intra-conjugale. *Le Pour. Reproduction Humaine et Hormones*, 2000, 13, 491-496.
5. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Segard L. Peut-on vraiment prévenir les grossesses multiples. *Reproduction Humaine et Hormones*, 1994, 7, 17-26.
6. Ben Raphael Z, Dor J, Mashiach S, Blankstein J, Lunenfeld B, Serr D. Abortion rate in pregnancies following ovulation induced by human menopausal gonadotrophin, human chorionic gonadotrophin. *Fertil Steril*, 1983, 39, 157-161.
7. Blondel B, Tuppin B, Kaminski M, Breart G. Les grossesses multiples. Évolution de la fréquence et risque prénatal. *Reproduction Humaine et Hormones*, 1994, 1-2, 9-16.
8. Blumenfeld Z, Nahhas F. Luteal dysfunction in ovulation induction: the role of repetitive human chorionic gonadotropin supplementation during the luteal phase. *Fertil Steril*, 1988, 50, 403=407.
9. Bohrer M, Kemman E. Risk factors for spontaneous abortion in menotropin treated women. *Fertil Steril*, 1987, 48, 571-575.
10. Boué J, Boué A. Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation. *Lancet*, 1973, 679.
11. Bristow R, Karlan B. Ovulation induction infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril*, 1996, 66, 499-506.
12. Bronte A, Vargyas J, Ringler G, Stein A, Mars R. Determinant of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcome of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180, 1522-1534.
13. Buhler M, De Plunkett TL, Belaisch-Allart J, Bernard JP, Azoulay M, Taurelle R. Grossesse quadruple après traitement par pompe à LHRH. *Gynécologie Internationale*, 1992, 5, 173-175.
14. Cohlen B. Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation. In *Evidence based fertility treatment*. Templeton A, Cooke I, O'Brien PM, Shaugh N. Edts. RCOG Press, London, pp 205-216.
15. Csapi E, Ronen J, Schreyer P, Goldberg M. The outcome of pregnancy after gonadotropin therapy. *Br J Obstet Gynaec*, 1985, 92, 953-956.
16. Dickey R, Olat T, Taylor S, Curole D, Rye P. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Hum Reprod*, 1993, 8, 56-59.
17. Dodson W, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril*, 1991, 55, 457-467.
18. Doumerc S, Bessis R, Belaisch-Allart J. Peut-on améliorer les performances de la surveillance échographique dans l'induction de l'ovulation et la prévention des hyperstimulations. *Reproduction Humaine et Hormones*, 1989, 2, 75-80.
19. Duckitt C. Infertility and Subfertility – Unexplained infertility. In *Clinical Evidence*, 1999, pp 718-719.
20. Empereire JC. Le déclenchement thérapeutique de l'ovulation : vers le remplacement de l'hCG par la LH. *Contracept Fertil Sex*, 1994, 22, 459-467.
21. Fathalla M. Incessant ovulation. A factor in ovarian neoplasia. *Lancet*, 1971, ii, 163.
22. Franceschi I, La Vecchia C, Negri E, Guarneri S, Montella M, Conti E, Parazzin F. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod*, 1994, 9, 1673-1675.
23. Ghazi H, Spielberger C, Kallen B. Delivery outcome after infertility a registry study. *Fertil Steril*, 1991, 55, 726-732.
24. Guzick D, Sullivan M, Adamson D. et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility.

Fertil Steril, 1998, 70, 207-213.

25. Hamilton C, Jaroudi K, Stek U. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin induced cycles. *Fertil Steril*, 1993, 60, 786-790.

26. Hughes S. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta analysis. *Hum Reprod*, 1997, 12, 1865-1872.

27. IFFS. Fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Fertil Steril*, 1993, 60, 406-408.

28. Itskovitz J, Boldes R, Barlev A, Erik Y, Rahana L, Brande JM. The induction of LH surge and oocyte maturation by GnRH analogue (buserelin) in women undergoing ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*, 1988, 2 (suppl 1), 165-166.

29. James C, Barrow S, Yuen B. Single versus multiple dose human chorionic gonadotropin for ovulation induction: effect on luteal function and pregnancy rate. *Fertil Steril*, 1991, 55, 1008-1010.

30. Leake R. Ovarian cancer risk in Evidence Based Fertility Treatment. Templeton A, Cook I, Shaughn O. ed RCOG Press, 1999, pp 188-204.

31. Lunenfeld B, Blankstein J, Kotevemet S, Kokia A, Geier A. Drugs used in ovulation induction. Safety of patients and offspring. *Hum Reprod*, 1986, 1, 435-439.

32. Lunenfeld B. Gonadotrophines d'aujourd'hui et de demain. Symposium Sero. XXIIes Journées de Contraception Fertilité, Paris, 11-13 novembre 1994.

33. Mangianiello P, Stern J, Stukel T, Crow H, Brink-Johnsen T, Weiss J. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intra insemination. *Fertil Steril*, 1997, 66, 405-412.

34. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK. Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril*, 1997, 67, 1005-1012.

35. Pregnancy outcome of human following clomid with summary of details of reported information on birth anomalies of offspring, Merell National Laboratories, Division of Richardson Merell Inc. Cincinnati Ohio, 45215.

36. Messinis I, Bergh T, Wide L. The importance of human chorionic gonadotropin support of the corpus luteum during human gonadotropin therapy in women with anovulatory infertility. *Fertil Steril*, 1988, 50, 31-35.

37. Ness R, Cramer D, Goodman M, Kruger K, Jaer S, Mallin K, Mosgaard B, Purdie M, Rish H, Vergona R, Wu A. Infertility fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case control studies. *Am J Epidemiol*, 2002, 155, 217-224.

38. Nuoja-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L. and Martikainen H. Intra-uterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod*, 1999, 14, 698-703.

39. Parazzini F, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R. Use of fertility drugs and risk ovarian cancer. *Hum Reprod*, 2001, 16, 1372-1375.

40. Plosker S, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimising success in an intra-uterine stimulation programme. *Hum Reprod*, 1994, 9, 2014-2021.

41. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L. et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril*, 1999, 71, 853-859.

42. Prins GS, Vogelzang RL. Inherent sources of ultrasound variability in relation to follicular measurements. *Journal Vitro Fert Embryo Transfer*, 1984, 1, 221-225.

43. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, More De Self SG. Ovarian tumours in a cohort of infertile women. *N Eng J Med*, 1994, 331, 771-776.

44. Schwartz M, Jewelewicz R, Dyrenfurte I, Tropper P, Vande Wiele R. The use of human menopausal and chorionic gonadotrophin for induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol*, 1980, 138, 801-807.

45. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Shenker J. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril*, 1996, 65, 13-18.

46. Van Der Meer S, Gerris J, Joostens M, Tas B. Triggering of ovulation using a gonadotropin-releasing hormone agonist does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*, 1993, 8, 1628-1631.

47. Venn A, Watson L, Lumley J, Gilles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilization. *Lancet*, 1995, 346, 995-1000.

48. Whittmore A, Harris R, Intyre J. and Collaborative Ovarian Cancer Group: Characteristics relating to ovarian risk: collaborative analysis of 12

*INDUCTION DE L'OVULATION HORS FIV*

US case control studies II Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol*, 1992, 136, 1184-1203.

49. Zeyneloglu H, Arici A, Olive D, Duleba

A. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotrophins: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1998, 69, 486-491.