

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2007

N° 104

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Gynécologie-Obstétrique

Par

Sophie LEMERLE

Née le 27 juin 1976 à Lyon

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 2007

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTES DE PRONOSTIC
DEFAVORABLE EN FECONDATION IN VITRO :
INTERET DE L'HORMONE ANTI-MULLERIENNE ET
DU COMPTE DE FOLLICULES ANTRAUX**

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Agnès COLOMBEL

Membres du jury : Monsieur le Professeur Georges BOOG

Monsieur le Professeur Patrice LOPES

SOMMAIRE

SOMMAIRE	4
TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION	8
GENERALITES	10
LES MARQUEURS DE LA RESERVE OVARIENNE	10
I- Les marqueurs cliniques	11
1. <i>L'âge</i>	11
2. <i>La durée des cycles</i>	12
II- Les dosages hormonaux : FSH, oestradiol, inhibine B et hormone anti-mullérienne (AMH)	13
1. <i>Le dosage de l'oestradiol</i>	14
2. <i>Le dosage de la FSH</i>	14
3. <i>Le dosage de l'inhibine B</i>	15
4. <i>Nouveau marqueur de la réserve ovarienne : le dosage de l'hormone anti-mullérienne</i>	16
4.1 <i>Rôle physiologique de l'AMH dans la folliculogénèse</i>	16
4.2 <i>Evolution du taux d'AMH selon l'âge</i>	18
4.3 <i>Dosage de l'AMH et évaluation clinique</i>	18
4.4 <i>AMH et évaluation de la réserve ovarienne</i>	19
4.5 <i>AMH et syndrome des ovaires polykystiques</i>	20
III- Marqueur échographique de la réserve ovarienne : le compte de follicules antraux (CFA)	21
MATERIEL ET METHODES	22
I- Patientes	23
1. <i>Critères d'inclusion</i>	23
2. <i>Critères d'exclusion</i>	23
II- Dosages hormonaux	24
III- Echographie	24
IV- Le protocole antagoniste	25

V- Les paramètres étudiés.....	26
VI- L'analyse statistique.....	26
RESULTATS.....	27
I- Caractéristiques de la population.....	28
II- Marqueurs de la réserve ovarienne.....	29
1. Marqueurs cliniques.....	29
2. Marqueurs hormonaux et échographiques.....	30
III- Marqueurs de la réponse ovarienne.....	31
1. Rang de la tentative.....	31
2. Nombre de jours de stimulation.....	32
3. Nombre d'unités de FSH	32
4. Nombre d'ovocytes ponctionnés.....	33
5. Valeurs seuils pour le CFA et l'AMH.....	38
IV- Issue de la FIV.....	40
1. Taux de fécondation et nombre d'embryons obtenus.....	40
2. Taux de grossesse.....	41
DISCUSSION.....	44
I- Evaluation de la réserve ovarienne.....	45
1. Corrélation de l' AMH et du CFA avec les marqueurs cliniques.....	45
1.1 L'âge.....	45
1.2 Le BMI.....	46
1.3 La durée des cycles.....	46
2. Corrélation de l'AMH et du CFA avec les marqueurs hormonaux.....	46
2.1 L'oestradiol.....	46
2.2 La FSH	47
2.3 AMH et CFA.....	47
II- Corrélation des marqueurs de la réserve ovarienne avec la réponse ovarienne.....	48
1. Age, oestradiol et FSH.....	48
2. L'AMH.....	49
2.1 Nombre de jours de stimulation.....	49
2.2 Nombre d'unités de FSH utilisées.....	49

2.3 Nombre d'ovocytes ponctionnés.....	49
2.4 Valeur seuil de l'AMH pour la réponse ovarienne.....	51
3. Le CFA.....	52
3.1 Nombre d'ovocytes ponctionnés.....	52
3.2 Valeur seuil du CFA pour la réponse ovarienne	53
III- Issue de la FIV	54
1. L'AMH.....	54
1.1 Nombre d'embryons et qualité embryonnaire.....	54
1.2 Taux de grossesse.....	55
2. Le CFA.....	57
2.1 Nombre d'embryons.....	57
2.2 Taux de grossesse	58
IV- Existe-t-il un marqueur de qualité ovocytaire ?.....	59
CONCLUSION	61
BIBLIOGRAPHIE.....	63

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure n° 1 : Diminution quantitative et qualitative des follicules ovariens en rapport avec l'âge.

Figure n° 2 : Action régulatrice de l'AMH sur l'ovaire.

Figure n° 3 : Répartition des taux d'AMH en fonction de la durée des cycles.

Figure n° 4 : Répartition des taux d'AMH en fonction du taux de FSH.

Figure n° 5 : Répartition des taux d'AMH en fonction du CFA.

Figure n° 6 : Répartition des taux d'AMH en fonction du nombre d'unités de FSH utilisées.

Figure n° 7, 8, 9, 10, 11 : Répartition de l'âge, des taux d'oestradiol, de FSH et d'AMH, du CFA en fonction du nombre d'ovocytes ponctionnés.

Figure n° 12 et 13 : Moyenne du taux d'AMH et du CFA chez les patientes « bonnes et mauvaises répondeuses » en FIV.

Figure n°14 : Courbe ROC analysant la valeur du CFA pour prédire la réponse ovarienne.

Figure n° 15 : Courbe ROC analysant la valeur du taux d'AMH pour prédire la réponse ovarienne.

Figure n° 16 : Répartition des taux d'AMH en fonction du nombre d'embryons obtenus.

Figure n° 17 : Courbe ROC analysant la valeur du taux d'AMH pour prédire le taux de grossesse.

Figure n° 18 : Répartition des taux d'AMH en fonction de l'initiation ou non d'une grossesse.

Tableau I : Principales caractéristiques de la population étudiée.

Tableau II : Récapitulatif des facteurs de corrélation (r) de l'AMH et du CFA avec les paramètres étudiés.

Tableau III : Caractéristiques des patientes classées en fonction de la réponse ovarienne en FIV.

Tableau IV : Caractéristiques des femmes enceintes et non enceintes à l'issue du cycle de FIV.

INTRODUCTION

L'infertilité est l'incapacité à procréer avec absence de grossesse après un minimum d'un an de rapports sexuels non protégés. Quatorze pour cent des femmes en âge de procréer consultent pour infertilité (1). La prise en charge de l'infertilité comprend tout d'abord la recherche des facteurs étiologiques. Il est important de les identifier pour une prise en charge adaptée en procréation médicalement assistée (PMA).

Le vieillissement ovarien est une des causes d'infertilité féminine. 10% des femmes infertiles après 30 ans présentent une insuffisance ovarienne prématurée (2).

En PMA, l'évaluation de la réserve ovarienne est essentielle. Elle conditionne la réponse ovarienne et l'issue de la fécondation in vitro (FIV). Cette donnée nous permet d'informer les couples sur les chances de réussite du traitement et sur le risque d'annulation de cycle pour réponse ovarienne insuffisante.

Le vieillissement ovarien est évoqué sur des arguments cliniques, hormonaux et échographiques. L'âge et le raccourcissement des cycles menstruels permettent de suspecter une insuffisance ovarienne débutante. Pour déterminer le statut ovarien, on dose classiquement la FSH (hormone folliculostimulante), l'oestradiol et l'inhibine B au 3^{ème} jour du cycle (J3). Plus récemment l'hormone anti-müllérienne (AMH) a montré sa supériorité comme marqueur de la réserve ovarienne et dans la prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation (3, 4, 5, 6, 7). C'est une hormone sécrétée par les follicules préantraux et les petits follicules antraux. Ces follicules antraux peuvent être quantifiés par échographie au 3^{ème} jour du cycle. Le compte des follicules antraux (CFA) est un autre marqueur direct de la réserve ovarienne (8).

Les patientes présentant un vieillissement ovarien risquent de répondre insuffisamment lors d'une stimulation en FIV (moins de 5 ovocytes ponctionnés) et seront nommées « mauvaises répondeuses » (9).

L'objectif de notre travail est de déterminer si la valeur de l'AMH et du CFA sont discriminatives pour la réponse ovarienne en FIV chez « des patientes mauvaises répondeuses » ou avec au moins un facteur péjoratif évoquant une insuffisance ovarienne prématurée. Dans un deuxième temps, nous évaluerons si le taux d'AMH est prédictif de l'initiation d'une grossesse suite à une fécondation in vitro.

GENERALITES

LES MARQUEURS DE LA RESERVE OVARIENNE

Généralités

I- Les marqueurs cliniques

Les arguments cliniques évocateurs d'une réserve ovarienne altérée sont l'âge et la durée des cycles.

1. L'âge

Les études montrent que la fertilité diminue à partir de 30 ans avec une franche cassure après 36 ans (10, 11). Ceci s'explique par la diminution quantitative du pool de follicules primordiaux et par l'altération de la qualité ovocytaire (11, 12) (fig. n°1). Le nombre de follicules présents au moment de la puberté est d'environ 300 000 et diminue de façon constante. Lorsque le nombre de follicules se situe en dessous de 25 000, la diminution de la réserve ovarienne s'accélère jusqu'à atteindre 1000 follicules, seuil signant la ménopause.

Chez des patientes avec un bilan hormonal normal, l'âge est un bon marqueur pour le succès d'une FIV avec 23,8% de grossesse chez les patientes de moins de 36 ans et 6,5% de grossesse chez les patientes de plus de 36 ans dans l'étude de Galey-Fontaine (13).

Par ailleurs, les patientes jeunes avec une FSH élevée ont des meilleures chances de grossesse que les patientes de plus de 40 ans avec une FSH normale (14, 15).

Néanmoins, lors des cycles de stimulation au cours d'une FIV, la réponse des patientes à âge identique peut être différente. Certaines patientes ont une réserve ovarienne altérée alors que leur âge ne le laisserait pas supposer. En effet, dans beaucoup d'études, l'âge est considéré comme un moins bon marqueur de réserve ovarienne que les marqueurs hormonaux tels que la FSH (16).

L'âge est un facteur indispensable dans la prise en charge des femmes infertiles. Mais d'autres marqueurs sont utiles pour identifier chez des femmes jeunes, une insuffisance ovarienne et, chez des femmes plus âgées, celles qui ont des chances acceptables en programme de FIV.

2. La durée des cycles

Les études montrent que lorsque les cycles deviennent irréguliers chez une patiente, la ménopause survient dans les 5 à 10 ans. L'âge de survenue de la ménopause nous permet de déterminer l'âge à partir duquel il y a eu un franc déclin de la fertilité (en moyenne 12 ans avant) sans qu'aucun argument clinique n'ait pu le prédire (11). La présence de cycles réguliers n'atteste pas d'une réserve ovarienne satisfaisante (fig. n°1). En revanche lorsque les cycles sont irréguliers, il a été montré que le nombre de follicules primordiaux était 10 fois plus faible qu'en présence de cycles réguliers (2).

Lors du vieillissement ovarien, le pic intercyclique de FSH pendant la phase de transition lutéo-folliculaire est avancé et la fenêtre de FSH plus grande. Il s'ensuit une maturation folliculaire plus précoce donnant une ovulation prématurée et un ovocyte de moins bonne qualité. La phase folliculaire est diminuée et le cycle menstruel raccourci (17). Ceci explique le rapport entre le raccourcissement des cycles et l'altération de la réserve ovarienne.

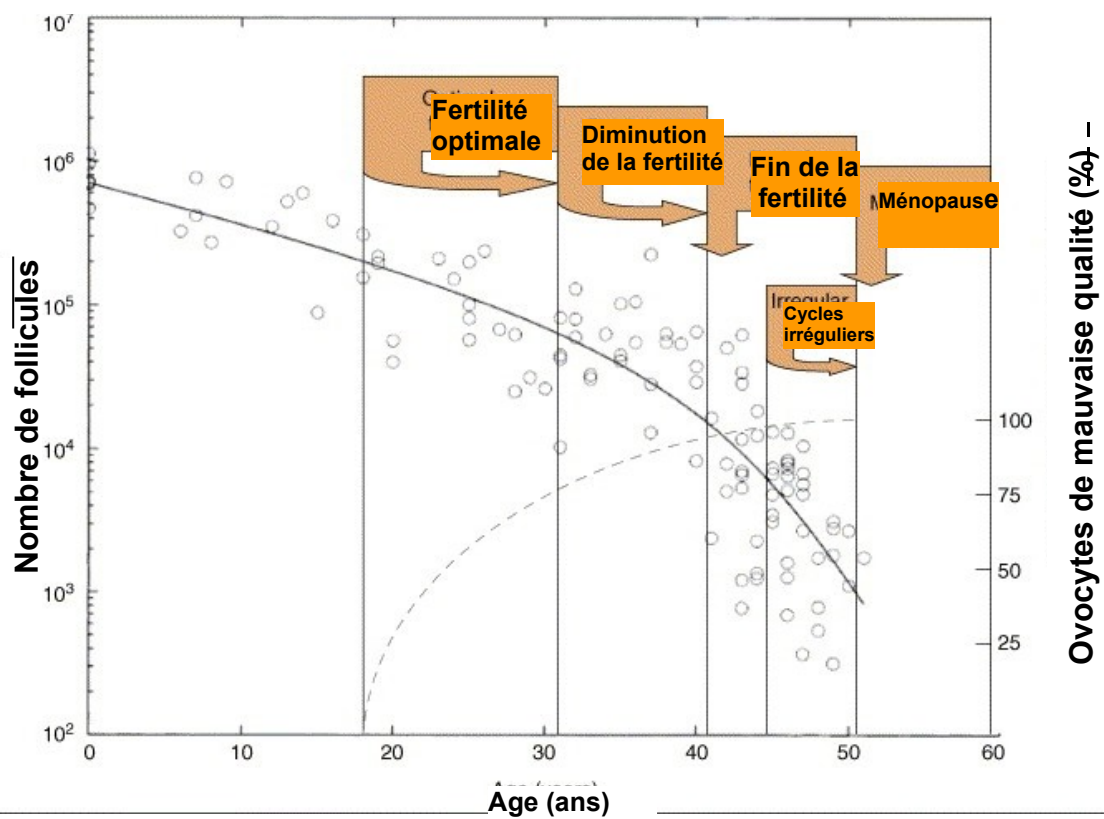


Figure n° 1 : Diminution quantitative et qualitative des follicules ovariens en rapport avec l'âge (Broekmans et al 2007) (11).

II- Les Dosages hormonaux : FSH, Oestradiol, Inhibine B et hormone anti-mullérienne (AMH)

Les éléments cliniques nous orientent mais ne permettent pas à eux seuls de préciser le statut ovarien. Il est important d'avoir des marqueurs directs du fonctionnement ovarien. Le bilan hormonal, au 3ème jour du cycle, est un élément fondamental pour évaluer la réserve ovarienne. Il comprend le dosage de la FSH, de l'oestradiol, de l'inhibine B et plus récemment celui de l'AMH.

1. Le dosage de l'oestradiol

Le dosage d'oestradiol permet d'estimer grossièrement la réserve ovarienne. Une valeur élevée supérieure à 50 pg/ml en début de cycle évoque une insuffisance ovarienne.

L'étude de Smotrich (18) montre que le taux de grossesse est de 15% et le taux d'annulation de cycle de 18,5% en cas d'oestradiol supérieur à 80 pg/ml contre respectivement 37% et 0,4% en cas d'oestradiol inférieur à 80 pg/ml. Une autre étude (19) portant sur 592 patientes montre qu'il y a également moins d'ovocytes ponctionnés en cas d'oestradiol supérieur à 60 pg/ml.

Par contre l'étude de Scott (20) n'établit pas de relation entre le taux d'oestradiol et le taux de grossesse.

De plus, la variabilité importante entre les techniques et leur sensibilité parfois moyenne dans les valeurs basses doivent inciter à la prudence dans l'interprétation du dosage de l'oestradiol en début de cycle (21).

La valeur prédictive du taux d'oestradiol au 3^{ème} jour du cycle n'apparaît donc pas absolue pour tous les auteurs.

2. Le dosage de la FSH

Une concentration élevée de FSH généralement supérieure à 10 UI/l fait craindre une altération de la réserve ovarienne. Il faut toujours interpréter le taux de FSH en regard du taux d'oestradiol. Un oestradiol élevé en début de cycle peut donner un taux de FSH faussement normal par rétrocontrôle négatif.

Un certain nombre d'études montre que la FSH est corrélée négativement à la réponse ovarienne en FIV. Le nombre d'ovocytes ponctionnés est plus faible lorsque la FSH est élevée (13, 22). Un taux de FSH élevé est également prédictif de l'annulation de cycle (13, 20, 23).

De même, les taux de grossesse sont moins importants en cas de FSH élevée (13, 20, 23).

Généralités

Pourtant, la méta-analyse de Bancsi (24) montre que la FSH a une valeur prédictive moyenne vis-à-vis de la réponse ovarienne et mauvaise vis-à-vis du taux de grossesse. Une revue de la littérature récente sur les marqueurs de la réserve ovarienne (25) conclut que seule une valeur de FSH élevée (supérieure à 12) est prédictive de la réponse ovarienne et des faibles chances d'initier une grossesse. En pratique, ce seuil concerne peu de femmes désirant une grossesse et rend ce marqueur à lui seul insuffisant pour exclure les patientes des programmes de FIV.

De plus, le dosage de la FSH pose un certain nombre de problèmes liés aux fluctuations observées d'un cycle à l'autre, à la spécificité des immunodosages et aux différences entre techniques (21, 26). Scott (26) a évalué la variabilité intercyclique de la FSH chez 81 patientes. La variation moyenne du taux de FSH (moyenne d'âge des patientes = 36 ans) d'un cycle à l'autre était de 4,2UI/l.

Le dosage de la FSH au 3^{ème} jour du cycle reste un élément important du bilan hormonal mais ne peut pas être interprété isolément. Il doit être confronté à l'âge de la patiente et aux autres marqueurs hormonaux.

3. Le dosage de l'Inhibine B

L'inhibine B est une protéine produite par les cellules de la granulosa des follicules en croissance et un inhibiteur de la production de FSH. Son dosage permet d'estimer le nombre de follicules en croissance et la réserve ovarienne.

Une valeur basse, inférieure à 45 pg/ml, fait craindre une altération de la réserve ovarienne (27) et un défaut de réponse à la stimulation. Un taux d'inhibine B bas serait associé à un risque d'annulation de cycle (28).

Généralités

Cependant la valeur prédictive de l'inhibine B reste controversée. Dans l'étude d'Hazout (29), le taux d'inhibine B n'est pas corrélé au nombre d'ovocytes ponctionnés après la stimulation. L'inhibine B ne prédit également pas l'obtention de la grossesse car les mêmes taux sont rencontrés dans le groupe des patientes enceintes et non enceintes. Creus (22) compare l'âge, les taux de FSH et d'inhibine B entre 80 patientes ayant eu un cycle complet et 40 patientes dont le cycle a été annulé du fait d'un défaut de réponse. L'âge et la FSH sont considérés comme de meilleurs facteurs prédictifs de la réponse ovarienne que l'inhibine B. Le dosage de l'inhibine B n'apparaît pas supérieur à l'âge ni au dosage de la FSH pour définir le statut ovarien. Il semble bien inférieur au dosage de l'AMH (4).

4. Nouveau marqueur de la réserve ovarienne : le dosage de l'hormone anti-mullérienne

4.1 Rôle physiologique de l'AMH dans la folliculogénèse

L'AMH ou hormone anti-mullérienne est un facteur de croissance peptidique, membre de la famille des TGFbeta.

L'AMH est synthétisée par les cellules de la granulosa de l'ovaire. L'expression de l'AMH est importante dans les cellules de la granulosa des follicules préantraux et des petits follicules antraux. Sa production diminue au fur et à mesure de la croissance folliculaire.

La folliculogénèse comprend deux phases :

- Le recrutement initial, FSH indépendant : les follicules sont sélectionnés à partir du pool de follicules primordiaux. Les souris femelles dont le gène de l'AMH a été invalidé sont fertiles mais les ovaires de ces souris contiennent moins de follicules primordiaux (30). Le recrutement des follicules primordiaux est augmenté en l'absence d'AMH. L'AMH inhibe le recrutement initial et permet de conserver le stock des follicules primordiaux (30, 31) (fig. n°2). Par ailleurs, Carlsson (32) a mis en culture des biopsies ovariennes humaines dans un milieu sans AMH et à différentes concentrations d'AMH : l'AMH inhibait l'entrée en croissance des follicules primordiaux.

Généralités

- Le recrutement cyclique, FSH dépendant : il se produit à la fin de la phase lutéale du cycle précédent où 3 à 11 follicules antraux de 2 à 5 mm sont sélectionnables. Les follicules, sous l'influence de la FSH, vont commencer leur croissance. Seuls les follicules antraux assez sensibles à la FSH seront préservés de l'atrésie. Un seul follicule appelé le follicule dominant terminera sa croissance. La production d'AMH disparaît lorsque le follicule est sélectionné (> 8mm). L'AMH module le recrutement cyclique en diminuant la sensibilité des follicules à la FSH. L'AMH inhibe la croissance folliculaire FSH-dépendante (31, 33) (fig. n°2).

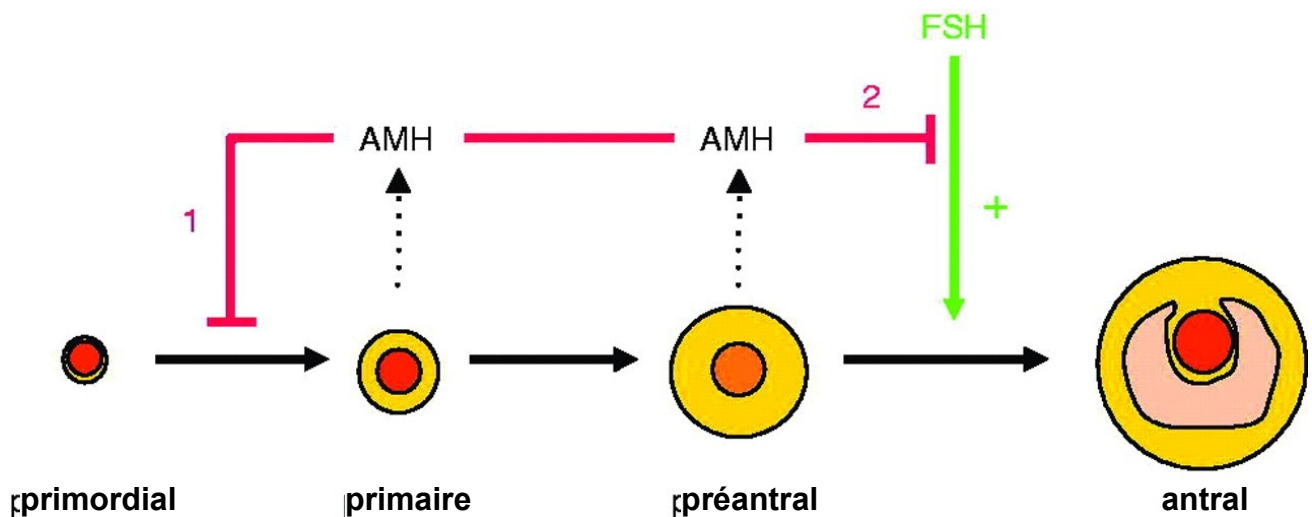


Figure n° 2 : Action régulatrice de l'AMH sur l'ovaire. (1) l'AMH inhibe le recrutement initial et (2) l'AMH inhibe l'effet stimulateur de la FSH sur la croissance des follicules préantraux et antraux (Durlinger, Visser et al, 2002) (31).

L'AMH régule également la stéroïdogénèse ovarienne : elle diminue l'activité aromatasase des cellules de la granulosa et diminue la synthèse d'oestradiol. Enfin l'AMH réduit l'activité des récepteurs à la LH (hormone lutéinisante), induits par la FSH (34, 35).

Généralités

Contrairement à l'inhibine B, à l'oestradiol et à la FSH, le taux d'AMH ne varie pas au cours du cycle (36, 37). Mendez et al (38) ont réalisé chez 8 femmes normo-ovulantes un dosage quotidien d'AMH, de FSH, d'inhibine B et d'oestradiol. Les trois dernières hormones montrent les fluctuations attendues au cours d'un cycle normo-ovulatoire tandis que le taux d'AMH reste constant ($4,7 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$). La même équipe (39) notait peu de variations intercycliques du taux d'AMH. Un seul dosage est fiable et peut être réalisé à n'importe quel moment du cycle.

Fanchin et al (40, 41) ont étudié la variation intracyclique de l'AMH durant une stimulation ovarienne. L'AMH diminue pendant la phase folliculaire en rapport avec la croissance folliculaire. Les auteurs ont mesuré la concentration d'AMH lors de l'injection d'HCG (gonadotrophine chorionique humaine) (J0), puis à J4 et J7 après l'injection. L'AMH diminue de J0 à J4 en rapport avec la lutéinisation des follicules puis augmente de J4 à J7. Cette augmentation serait due au développement des petits follicules inférieurs à 12mm en phase lutéale.

4.2 Évolution du taux d'AMH selon l'âge

La synthèse de l'AMH débute quelques jours après la naissance. Son taux reste très faible et est indétectable durant la période pré-pubertaire (42). Il augmente progressivement à partir de la puberté puis décroît avec l'âge pour devenir indétectable à la ménopause (43).

Le taux d'AMH est le marqueur le plus prédictif pour déterminer la survenue de la ménopause dans les 4 ans selon Van Rooij (44).

4.3 Dosage de l'AMH et évaluation clinique

Le dosage de cette hormone est réalisé par une technique Elisa ultrasensible dont les qualités analytiques permettent l'utilisation de ce marqueur pour l'évaluation de la réserve ovarienne (45). La nouvelle trousse de dosage mise au point par la société Beckman-Coulter-Immunotech a été évaluée récemment par Taieb et al (46). Cette dernière a mesuré les taux plasmatiques d'AMH à J3 chez 335 femmes de moins de 38 ans, avec des cycles réguliers, un bilan hormonal ainsi qu'un CFA normaux. La médiane est à 4, la moyenne à 4.2 avec des

Généralités

valeurs oscillant entre 2 et 6.8 ng/ml (10 et 90^{ème} percentile). La technique de dosage est sensible et reproductible.

4.4 AMH et évaluation de la réserve ovarienne

Les taux plasmatiques d'AMH diminuent avec l'altération de la réserve ovarienne. Meduri (47) a comparé chez 48 patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée, les taux sériques d'AMH et le nombre de follicules sur les biopsies ovariennes. Les taux d'AMH sériques sont significativement plus élevés chez les patientes présentant plus de 15 follicules sur la biopsie. L'AMH est indétectable chez 64% des patientes présentant moins de 5 follicules.

La diminution de l'AMH précède l'augmentation de la FSH et la baisse de l'inhibine B (12). Chez les patientes normo-ovulantes, le taux d'AMH mesuré à 3 ans d'intervalle, diminue de façon significative alors que les taux d'inhibine B, de FSH et le compte de follicules antraux ne sont pas modifiés (43). Contrairement à la FSH, qui agit indirectement sur la croissance folliculaire, l'AMH est un marqueur direct de la réserve ovarienne car elle est synthétisée par les follicules antraux. Enfin sa synthèse est indépendante de la FSH, de l'inhibine B et de l'oestradiol et en fait un marqueur indépendant contrairement à ces trois derniers.

Plusieurs études montrent qu'il existe une bonne corrélation entre les taux plasmatiques d'AMH, la réponse ovarienne à la stimulation et la réserve ovarienne (3, 5, 6, 28).

Pour Fanchin (39), l'AMH est suffisante pour prédire la réponse en FIV. Seule, elle serait en effet le meilleur facteur prédictif de la réponse en FIV (28).

4.5 AMH et syndrome des ovaires polykystiques

Le dosage de l'AMH est également intéressant dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). La définition du SOPK repose dorénavant sur les critères de Rotterdam (48). Deux des trois éléments suivants doivent être présents pour poser le diagnostic : hyperandrogénie clinique ou biologique, oligospamnioménorrhée ou aménorrhée, nombre de follicules en début de cycle (entre 2 et 9 mm) supérieur à 12 sur chaque ovaire ou volume ovarien supérieur à 10 cm³.

Dans le SOPK, il y a un défaut de sélection du follicule dominant. Il en résulte une accumulation de petits follicules préantraux, lesquels sont la source principale de l'AMH. Les études retrouvent en effet un taux d'AMH supérieur chez ces patientes par rapport aux femmes normo-ovulantes. Taieb (46) a mesuré l'AMH à J3 chez 69 patientes porteuses d'un SOPK. Elle trouve une médiane à 10,5 et une moyenne d'AMH à 12,2 ng/ml avec des valeurs oscillant entre 6,3 et 19,8 ng/ml. L'AMH est 2.6 fois plus élevée que chez les femmes normo-ovulantes. Certains auteurs (49) ont même proposé d'intégrer l'AMH dans la définition du SOPK à la place du compte folliculaire quand celui-ci est difficile. La sensibilité de ce marqueur est de 67% et la spécificité à 92% pour un seuil défini à 8,14 ng/ml.

L'augmentation du taux d'AMH, en cas de SOPK, serait responsable de l'arrêt de la croissance folliculaire, l'AMH inhibant l'action de la FSH au moment de la sélection folliculaire (50).

L'AMH diminue avec l'âge comme chez les femmes normo-ovulantes, mais les taux d'AMH restent 2 à 3 fois plus élevés chez les patientes atteintes d'un SOPK par rapport au groupe

contrôle. L'AMH, dans le groupe SOPK, est encore élevée après 40 ans. L'altération de la réserve ovarienne pourrait être plus tardive chez les patientes présentant un SOPK car l'entrée en croissance des follicules primordiaux est diminuée du fait des forts taux d'AMH et de son action inhibitrice sur la FSH (51).

III- Marqueur échographique de la réserve ovarienne : le compte de follicules antraux (CFA)

Le CFA est considéré comme un marqueur de la réserve ovarienne. Il correspond au nombre de follicules entre 2 et 10 mm repérés par échographie endovaginale en début de cycle. Il existe une bonne reproductibilité inter et intra-observateur même si des écarts importants ont été constatés chez les femmes présentant un nombre élevé de follicules antraux (52). Une étude a montré qu'un seul compte suffisait pour prédire la réponse ovarienne. Un deuxième comptage, avec prise en compte du nombre de follicules antraux le plus élevé, augmente la spécificité et la valeur prédictive de ce marqueur sans que cela n'ait une véritable utilité en pratique clinique (53).

Par contre, contrairement aux dosages hormonaux, le CFA nécessite une courbe d'apprentissage de l'opérateur. L'expérience de l'échographiste doit être prise en compte dans l'interprétation du résultat.

Le nombre de follicules antraux diminue avec l'âge. Le CFA est mieux corrélé à l'âge chronologique que les marqueurs hormonaux (54).

Le CFA est corrélé aux dosages hormonaux à J3 (FSH $r=0,57$; oestradiol $r= -0,25$; inhibine B $r=0,32$) et plus particulièrement à l'AMH ($r=0,77$) (5).

Un faible nombre de follicules antraux en début de cycle est associé à une diminution de la réponse ovarienne lors d'une stimulation (54). Le CFA est un bon marqueur quantitatif de la réserve ovarienne.

MATERIEL ET METHODES

I. Patientes

1. Critères d'inclusion

Notre étude a été réalisée dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes. 144 patientes ayant bénéficié d'une FIV, durant la période de novembre 2005 à juillet 2006, ont été incluses de manière rétrospective.

Notre population correspondait à des patientes ayant au moins un facteur péjoratif pour la réponse en stimulation ovarienne : âge supérieur ou égal à 36 ans, cycles inférieurs ou égaux à 27 jours, échec de 2 précédentes stimulations en FIV, arrêt lors d'un cycle de stimulation antérieur, un CFA inférieur à 10, un taux de FSH supérieur ou égal à 9UI/L, un oestradiol supérieur ou égal à 70 pg/ml, moins de 5 ovocytes ponctionnés sur un cycle antérieur.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une stimulation par protocole antagoniste.

Les patientes ont été sélectionnées sur leur dernier cycle de FIV en protocole antagoniste ayant été jusqu'au déclenchement. Elles ont été incluses dans l'étude quels que soient l'origine et la durée de l'infertilité, l'âge, le BMI (body mass index), la durée des cycles et le fait d'avoir recours à la FIV (avec sperme de conjoint ou de donneur) ou à la FIV avec injection intracytoplasmique des spermatozoïdes (ICSI).

2. Critères d'exclusion

Parmi toutes les patientes ayant bénéficié du protocole antagoniste, nous avons exclu celles qui n'avaient pas au moins un facteur de mauvais pronostic cité ci-dessus.

Nous avons également exclu les patientes qui présentaient un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Dans le SOPK, l'AMH est souvent élevée. Chez ces patientes, une AMH normale n'élimine pas une altération de la réserve ovarienne.

Matériel et méthodes

II- Dosages hormonaux

Pour toutes les patientes, on disposait d'un dosage de FSH, d'oestradiol au 3^{ème} jour du cycle et d'AMH en dehors de toute stimulation.

Le dosage de l'AMH faisait appel à la technique Elisa. Le kit de dosage était la trousse Beckman-Coulter-Immunotech. Les résultats étaient exprimés en nanogramme/ml. Les valeurs normales, selon cette trousse de dosage, oscillaient entre 2 et 6,8 ng/ml (10^{ème} et 90^{ème} percentile) (46).

Nous ne disposions pas d'un dosage d'inhibine B. Ce dosage n'est plus réalisé dans notre service.

III- Echographie

L'examen échographique était réalisé avec un appareil d'échographie Sonosite Titan et une sonde endovaginale 8.5Mhz.

Nous avons analysé le compte de follicules antraux (CFA) au 3^{ème} jour du cycle lorsqu'il était réalisé. L'ensemble des échographies était réalisé par voie endovaginale et par un seul opérateur. Les follicules étaient mesurés dans leurs deux dimensions. Tous les follicules de plus de 2mm étaient pris en compte en excluant les follicules de plus de 10 mm correspondant à des structures kystiques.

IV- Le protocole antagoniste

Les patientes bénéficiaient toutes d'un pré-traitement par oestrogènes par voie orale. Ce traitement était débuté 5 jours avant la date présumée des règles. Il avait pour but d'éviter la sélection folliculaire précoce et d'essayer de synchroniser la cohorte folliculaire.

Le traitement de stimulation comprenait des gonadotrophines recombinantes (FSH) commencées au 2^{ème} jour du cycle. Le nombre d'unités de FSH de départ dépendait du bilan hormonal et ou de la réponse ovarienne au cycle précédent. Le traitement était réadapté au vu du dosage d'oestradiol autour du 4^{ème} jour et de la première échographie réalisée au 6^{ème} ou 7^{ème} jour du cycle. Le monitoring échographique s'effectuait ensuite tous les 2 à 3 jours au vu de la réponse ovarienne.

Sur le plan hormonal, une prise de sang, comprenant LH, oestradiol et progestérone était réalisée en début de cycle, autour de J4, à J6-J7 lors de la première échographie puis parallèlement au monitoring échographique et en fonction des dosages hormonaux précédents.

L'antagoniste de la GnRH était introduit soit à J6-J7, soit lors de la présence de 3 follicules de 14mm. Il s'agissait soit de cétrorélix 3 mg (une injection sous cutanée), efficace 72h et entretenu ensuite par du cétrorélix 0,25mg (en injection quotidienne) jusqu'au déclenchement, soit d'emblée une injection de ganirélix 0,25mg en injection quotidienne jusqu'au déclenchement.

Les critères de déclenchement étaient la présence d'au moins 3 follicules supérieurs ou égaux à 17mm sur chaque ovaire avec un taux d'oestradiol concordant. Le déclenchement s'effectuait à l'aide d'HCG recombinante 250 mg en injection sous cutanée.

La ponction ovocytaire par voie endovaginale et par guidage échographique se déroulait 36 heures après l'injection d'HCG.

Les embryons étaient transférés à J2-J3 ou à J5-J6, au stade blastocyste. Le nombre d'embryons transférés était de 2, exceptionnellement 3 à J2-J3 et de 1 au stade blastocyste. Les embryons surnuméraires étaient congelés s'ils avaient des critères de bonne qualité et après consentement du couple.

La phase lutéale était maintenue par de la progestérone naturelle 400 mg/J par voie intravaginale jusqu'au résultat du test de grossesse, 11 jours après le transfert d'embryons.

Matériel et méthodes

La grossesse était attestée sur le dosage plasmatique de BHCG, réalisé 11 jours après le transfert et sur l'échographie à 6-7 semaines d'aménorrhée (SA) visualisant l'activité cardiaque.

V- Les paramètres étudiés

Nous avons étudié :

- la valeur prédictive de l'AMH et du CFA pour l'évaluation de la réserve ovarienne. Pour cela, nous avons d'abord comparé l'AMH et le CFA aux marqueurs cliniques et hormonaux de la réserve ovarienne. Puis nous avons cherché à savoir s'il existait une corrélation de l'AMH et du CFA avec les marqueurs de réponse ovarienne. Les marqueurs de la réponse ovarienne étaient le rang de la tentative, le nombre de jours de stimulation et le nombre d'unités de FSH utilisées ainsi que le nombre d'ovocytes ponctionnés.
- la valeur prédictive de l'AMH pour l'issue de la FIV. Nous avons retenu comme critères d'évaluation de l'issue de la FIV : le taux de fécondation, le nombre d'embryons obtenus et l'obtention d'une grossesse.

VI- L'analyse statistique

Les analyses statistiques ont été élaborées à l'aide du logiciel Statview F-4.5 (Abacus Concept, Berkeley, CA, USA). Le test de Spearman a été utilisé pour étudier les corrélations

de l'AMH et du CFA avec les marqueurs de réserve ovarienne et de la réponse ovarienne. A l'aide du test de Mann Whitney, nous avons comparé les moyennes des paramètres étudiés dans les différents groupes de notre étude. Le test exact de Fischer a servi à comparer les pourcentages de grossesse entre les différents groupes. La réalisation de courbe ROC (receiver operator characteristics) a permis de définir la sensibilité et la spécificité des deux principaux marqueurs de notre étude (AMH et CFA) vis-à-vis de la réponse ovarienne et de l'issue de la FIV. Pour toutes les analyses, une valeur de p inférieure à 0.05 a été retenue comme significative.

RESULTATS

I- Caractéristiques de la population

Age (ans)	33,2 ± 4,6
Durée d'infertilité (ans)	4,6 ± 2,2
Durée de cycle (jours)	28 ± 2,4
BMI (kg/m ²) n=123	23 ± 4,8
Taux d'oestradiol à J3 (pg/ml)	47,4 ± 20,27
Taux de FSH à J3 (UI/L)	8,1 ± 2,4
Taux d'AMH (ng/ml)	2,6 ± 1,6
CFA n=49	10,2 ± 4,7
Rang de la tentative	2,2 ± 1,1
Durée de la stimulation (jours)	10,3 ± 1,3
Dose totale de gonadotrophines (UI)	2672 ± 627
Nombre d'ovocytes ponctionnés	8,54 ± 4,31
Taux de fécondation (%)	0,4 ± 0,25
Nombre d'embryons obtenus	3,9 ± 2,74
BHCG positifs (%)	16
Grossesses évolutives (%)	13,2

Tableau I : Principales caractéristiques de la population étudiée.

L'âge moyen des patientes était 33 ans avec une durée d'infertilité de 4,5 ans. Le bilan hormonal au 3^{ème} jour du cycle retrouvait en moyenne un taux d'oestradiol à 47 pg/ml, un taux de FSH à 8.1 UI/ml et un taux d'AMH à 2.6 ng/ml. Sur l'échographie au 3^{ème} jour du cycle, on observait en moyenne 10 follicules antraux. La durée de la stimulation était de 10 jours avec en moyenne 2672 UI FSH utilisées. 58,3% des patientes avaient recours à l'ICSI. Le nombre d'ovocytes recueillis était de 8,5 et le nombre d'embryons de 3,9.

Résultats

II- Marqueurs de la réserve ovarienne

1. Marqueurs cliniques

On note une corrélation positive ($r=0,21$; $p=0,012$) entre le taux d'AMH et la durée des cycles (fig. n°3). Plus le taux d'AMH est bas, plus la durée des cycles est raccourci. Cette corrélation n'existe pas entre le CFA et la durée des cycles.

Dans notre population on n'observe aucune corrélation de l'AMH et du CFA avec l'âge, le BMI et la durée d'infertilité.

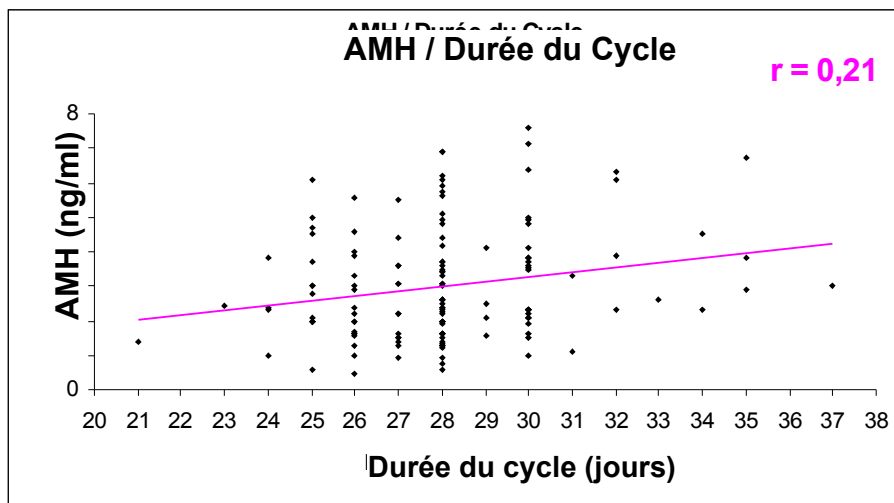


Figure n° 3 : Répartition des taux d'AMH en fonction de la durée des cycles.

2. Marqueurs hormonaux et échographiques

On observe une corrélation négative entre le taux d'AMH et le taux de FSH à J3 ($r=-0,20$; $p=0,016$) (fig. n°4) et une corrélation positive entre le taux d'AMH et le CFA ($r=0,32$ $p=0,006$) (fig. n°5). Plus le taux d'AMH est bas, plus le taux de FSH est élevé et plus le CFA est faible.

On ne note aucune corrélation entre le taux d'AMH et le taux d'oestradiol à J3. Par ailleurs, le CFA n'est pas corrélé au taux d'oestradiol et de FSH à J3.

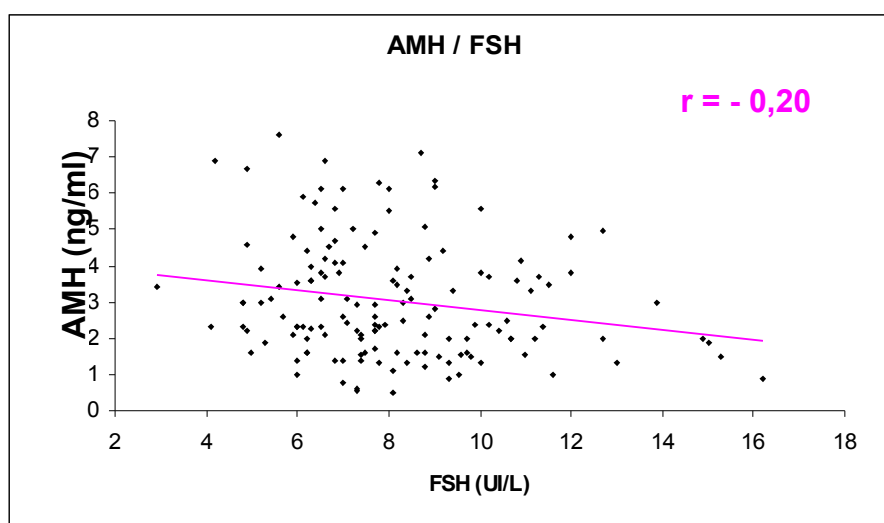


Figure n° 4 : Répartition des taux d'AMH en fonction du taux de FSH.

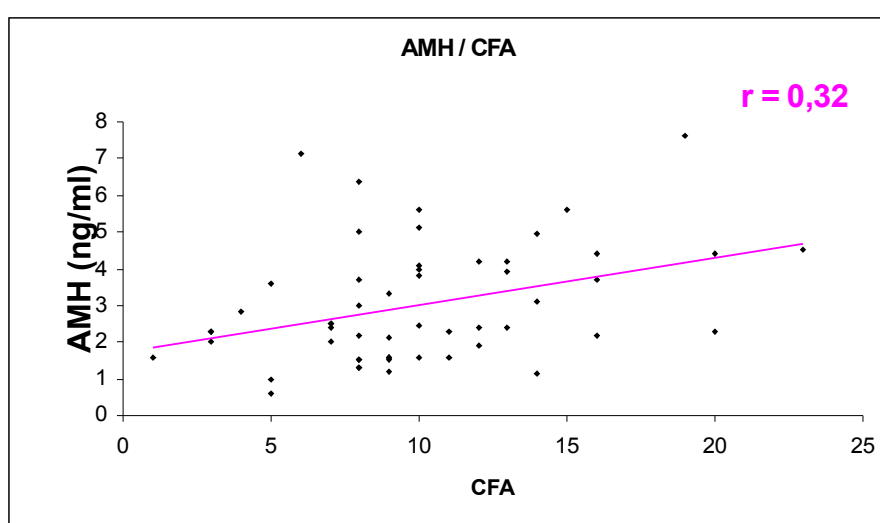


Figure n° 5 : Répartition des taux d'AMH en fonction du CFA.

III- Marqueurs de la réponse ovarienne

1. Rang de la tentative

On note une corrélation positive entre le taux d'AMH et le rang de la tentative ($r=0,33$; $p<0,0001$). Or on s'attendrait à trouver une corrélation négative : plus le taux d'AMH est faible, plus le rang de la tentative est élevé. Cette corrélation inverse pourrait s'expliquer par le mode de recrutement de notre population. Le protocole antagoniste, dans notre service, est

en effet réservé aux patientes ayant au moins un facteur péjoratif pour le succès d'une FIV. Les patientes de notre étude ont donc bénéficié, dès la première tentative, d'un protocole antagoniste.

Résultats

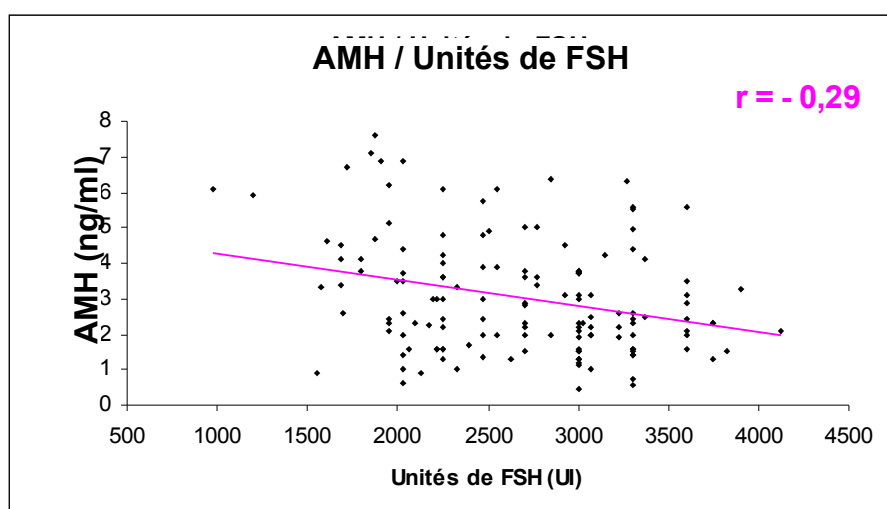
Toutefois bien que l'on ait exclu les SOPK, définis selon les critères de Rotterdam, il est possible que certaines de nos AMH élevées soient en rapport avec une dystrophie polykystique. Comme dans le SOPK, la qualité ovocytaire est diminuée (55), les tentatives peuvent être nombreuses malgré une AMH élevée. Ceci peut donc expliquer en partie la corrélation positive entre le taux d'AMH et le rang de ta tentative.

2. Nombre de jours de stimulation

Ni l'AMH, ni le CFA ne sont corrélés au nombre de jours de stimulation.

3. Nombre d'unités de FSH

Il existe une corrélation négative entre le taux d'AMH et le nombre d'unités de FSH ($r=-0,29$; $p=0,0004$). Plus le taux d'AMH est bas, plus le nombre d'unités de FSH nécessaires au cours de la stimulation est important (fig. n°6). Cette corrélation n'est pas retrouvée avec le CFA.



Unités de FSH (UI)

Figure n° 6 : Répartition des taux d'AMH en fonction du nombre d'unités de FSH utilisées.

sultats

4. Nombre d'ovocytes ponctionnés

Il y a une corrélation positive entre l'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés ($r=0,26$; $p=0,0017$) (fig. n°10). Plus le taux d'AMH est élevé, plus le nombre d'ovocytes ponctionnés est important. Le coefficient de corrélation est plus important dans le groupe de patientes de plus de 35 ans ($r=0,32$; $p=0,002$) par rapport au groupe de patientes de moins de 35 ans ($r=0,21$; $p=0,04$).

L'âge est corrélé au nombre d'ovocytes ponctionnés ($r=-0,16$; $p=0,05$) (fig. n°7) ainsi que la FSH ($r=-0,21$; $p=0,01$) (fig. n°9). Le nombre d'ovocytes ponctionnés est moins important lorsque l'âge augmente et que la FSH est élevée. L'oestradiol n'est pas corrélé au nombre d'ovocytes ponctionnés (fig. n°8).

L'AMH a un plus fort coefficient de corrélation vis-à-vis du nombre d'ovocytes ponctionnés que l'âge ou la FSH.

Le CFA est fortement corrélé au nombre d'ovocytes ponctionnés ($r=0,5$ $p=0,0003$) (fig. n° 11). Plus le CFA est important, plus le nombre d'ovocytes ponctionnés augmente. Ce facteur de corrélation reste identique dans les groupes de patientes de moins et de plus de 35 ans. Le CFA reste le facteur le mieux corrélé au nombre d'ovocytes ponctionnés (fig. 7 à 11).

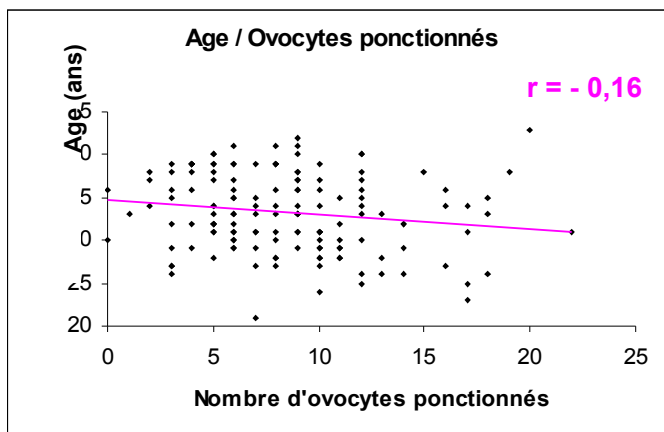


Figure n° 7

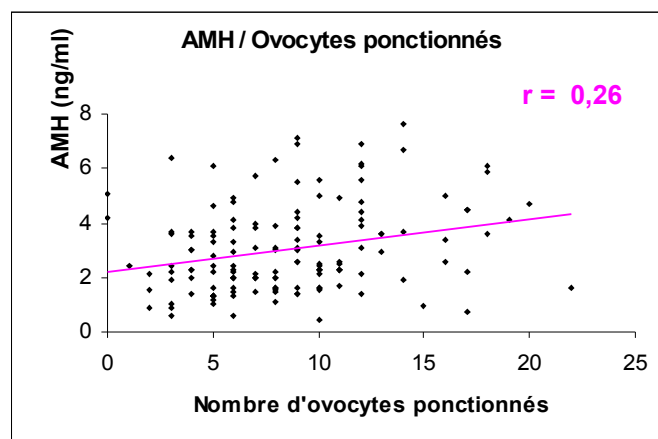


Figure n° 10

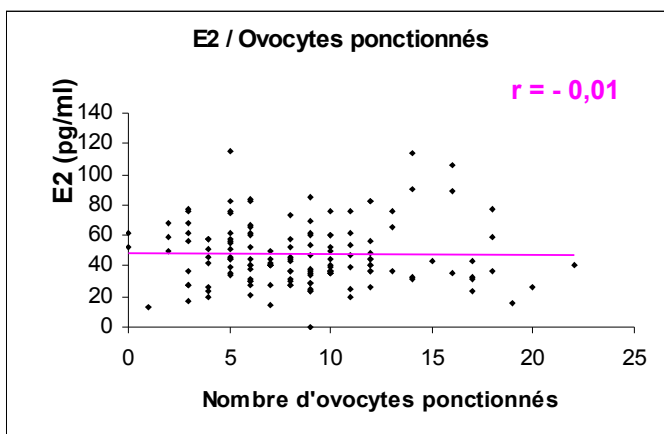


Figure n° 8

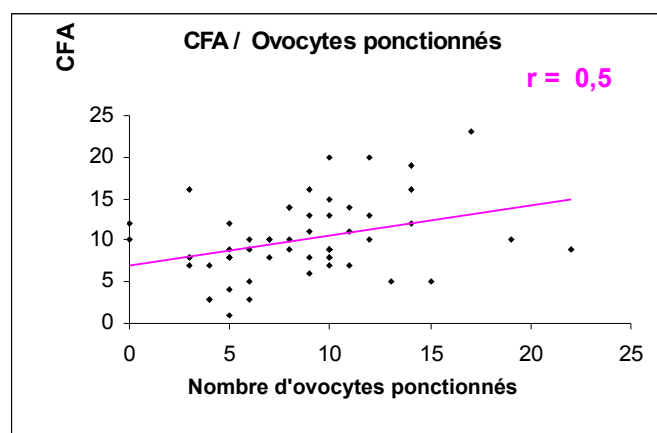


Figure n° 11

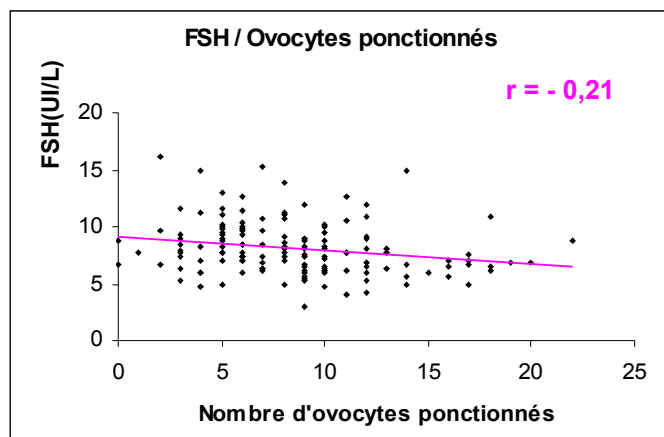


Figure n° 9

Figure n° 7, 8, 9, 10, 11 : Répartition de l'âge, des taux d'oestradiol, de FSH et d'AMH, du CFA en fonction du nombre d'ovocytes ponctionnés.

	AMH		CFA	
	r	p	r	p
Age (ans)	-0,066	ns	-0,1	ns
Durée de cycle (jours)	0,21	0,012	0,17	ns
BMI (kg/m ²) n=123	-0,047	ns	-0,03	ns
Taux d'oestradiol à J3 (pg/ml)	-0,045	ns	-0,05	ns
Taux de FSH à J3 (UI/L)	- 0,20	0,016	-0,12	ns
Taux d'AMH (ng/ml)			0,32	0,006
CFA n=49	0,32	0,006		
Rang de la tentative	0,33	<0,0001	-0,02	ns
Durée de la stimulation (jours)	-0,1	ns	-0,08	ns
Dose totale de gonadotrophines (UI)	- 0,29	0,0004	-0,08	ns
Nombre d'ovocytes ponctionnés	0,26	0,0017	0,5	0,0003
Taux de fécondation (%)	0,13	ns	0,02	ns
Nombre d'embryons obtenus	0,17	0,04	0,12	ns

Tableau II : Récapitulatif des facteurs de corrélation (r) de l'AMH et du CFA avec les paramètres étudiés.

Nous avons ensuite séparé les patientes en fonction du nombre d'ovocytes ponctionnés : un groupe de patientes avec moins de 5 ovocytes ponctionnés correspondant aux patientes «mauvaises répondeuses» et un groupe de patientes avec plus de 10 ovocytes ponctionnés correspondant aux patientes «bonnes répondeuses». Les caractéristiques de ces deux groupes sont résumées dans le tableau suivant.

	Mauvaises répondeuses <5 ovocytes n =23	Bonnes répondeuses ≥10 ovocytes n =53	p
Age (ans)	34,3 ± 4,42	31,7 ± 4,64	p=0,03
Durée des cycles (jours)	27,7 ± 1,63	28,5 ± 2,71	ns
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 9,21	22,2 ± 3,3	ns
Taux d'oestradiol à J3 (pg/ml)	46,7 ± 19,4	49,1 ± 21,8	ns
Taux de FSH à J3 (UI/l)	8,3 ± 2,9	7,5 ± 2,2	ns
Taux d'AMH (ng/ml)	2,6 ± 1,41	3,46 ± 1,72	p=0,009
CFA	7,4 ± 4,35	11,8 ± 5	p=0,009
Durée de la stimulation (jours)	10,6 ± 1,33	10,1 ± 1,2	ns
Dose totale de gonadotrophines (U)	2753 ± 686	2478 ± 660	ns
Taux de fécondation (%)	0,47 ± 0,34	0,31 ± 0,19	ns
Nombre d'embryons obtenus	1,56 ± 1,24	5,3 ± 3,2	p<0,0001
Taux de grossesses évolutives (%)	0	15	p= 0,12

Tableau III : Caractéristiques des patientes classées en fonction de la réponse ovarienne en FIV.

La moyenne du taux d'AMH dans le groupe « moins de 5 ovocytes ponctionnés » (groupe des « mauvaises répondeuses ») est plus faible ($2,6 \pm 1,41$ ng/ml) que dans le groupe « plus de 10 ovocytes ponctionnés » (groupe des « bonnes répondeuses ») ($3,46 \pm 1,72$ ng/ml). Il en est de même pour le CFA qui est de $7,4 \pm 4,35$ dans le 1^{er} groupe et $11,8 \pm 5$ dans le 2^{ème} groupe (fig. n° 12 et 13).

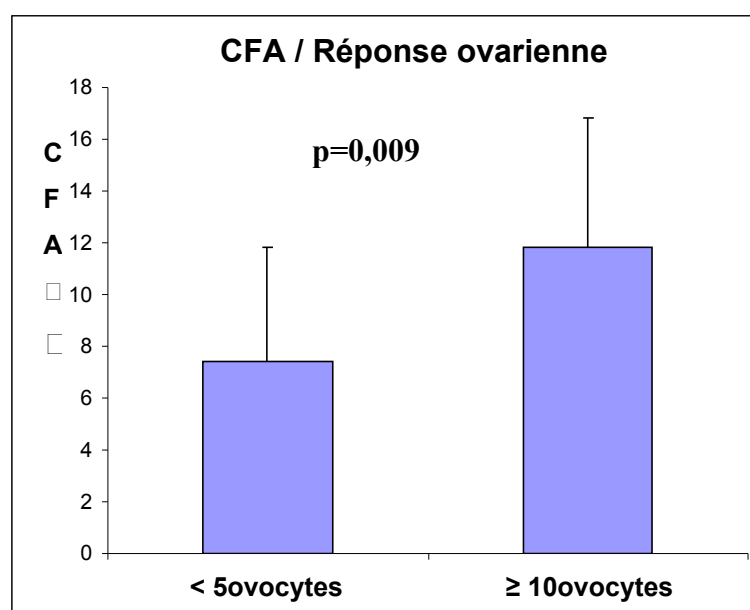
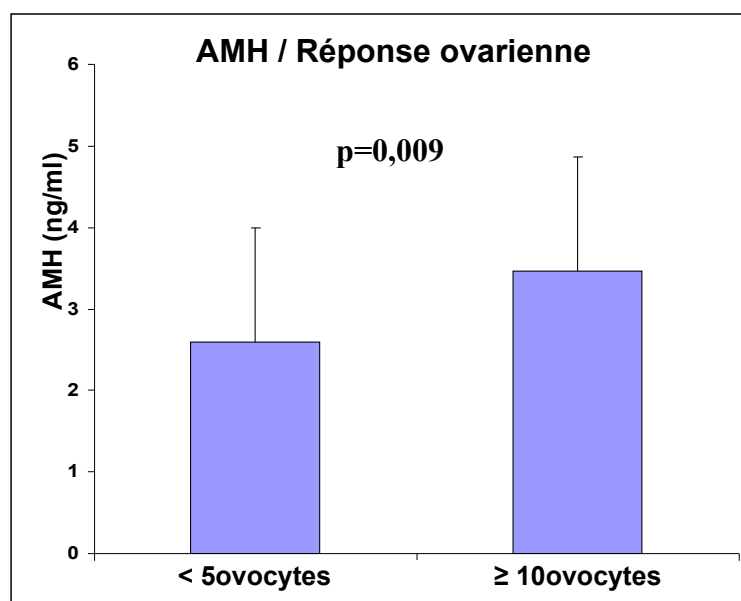


Figure n° 12 et 13 : Moyenne du taux d'AMH et du CFA chez les patientes « bonnes et mauvaises répondeuses » en FIV.

Les patientes « bonnes répondeuses » sont plus jeunes (31,7 ans) que les patientes mauvaises répondeuses (34,3 ans).

Le nombre d'embryons obtenus est plus important dans le groupe « plus de 10 ovocytes ponctionnés » (5,3 versus 1,56 ; $p < 0,0001$).

Il n'y a aucune grossesse parmi les 23 patientes du 1^{er} groupe. Le taux de grossesse évolutive est de 15% dans le 2^{ème} groupe.

La durée des cycles, le BMI, le taux d'oestradiol et de FSH à J3, le nombre de jours de stimulation, le nombre d'unités de FSH utilisées et enfin le taux de fécondation ne sont pas significativement différents entre les deux groupes.

5. Valeurs seuils pour le CFA et l'AMH

L'établissement d'une courbe ROC (fig. n° 14) a permis de définir un seuil pour le CFA à 8 avec une sensibilité à 66,7% et une spécificité à 85,7% pour prédire la réponse ovarienne. Un CFA supérieur à 8 permet de détecter 85,7% des « bonnes répondeuses » et un CFA inférieur à 8 détecte 66,7% des mauvaises répondeuses.

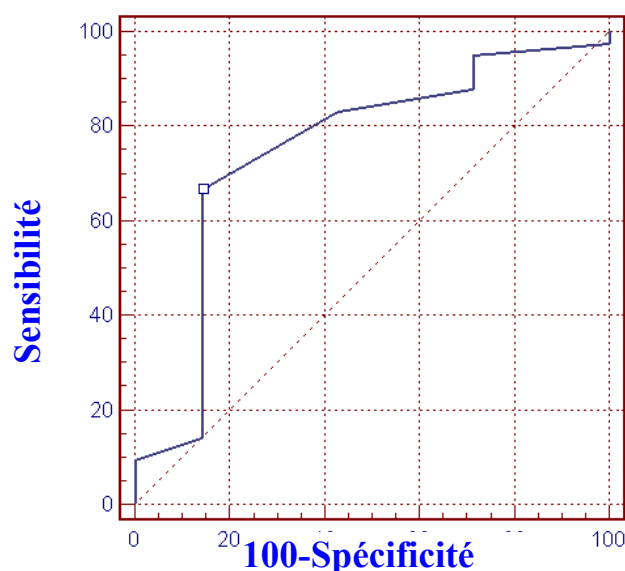


Figure n° 14 : Courbe ROC analysant la valeur du CFA pour prédire la réponse ovarienne.

Pour l'AMH, il n'a pas été possible de trouver un seuil avec une sensibilité et une spécificité correctes. Un seuil d'AMH à 3.7 ng/ml permet de prédire la réponse ovarienne avec une sensibilité médiocre à 31,4% mais une bonne spécificité à 87%. Si le taux d'AMH est supérieur à 3,7 ng/ml, 87% des patientes seront « bonnes répondeuses ». Par contre, une valeur d'AMH inférieure à 3,7 ng/ml détecte seulement 31,4% des « mauvaises répondeuses ». Le seuil d'AMH qui nous permet d'avoir la meilleure sensibilité est 1.3 ng/ml. Ce seuil a une sensibilité de 90% c'est-à-dire qu'il permet de détecter 90% des « mauvaises répondeuses ». Par contre, la spécificité est très mauvaise (17,4%).

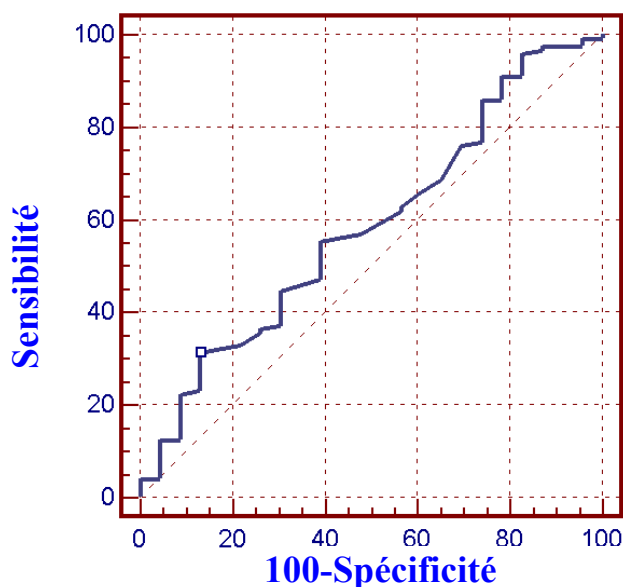


Figure n°15 : Courbe ROC analysant la valeur du taux d'AMH pour prédire la réponse ovarienne.

IV- Issue de la FIV

1. Taux de fécondation et nombre d'embryons obtenus

Il existe une corrélation positive ($r=0,17$; $p=0,04$) entre le taux d'AMH et le nombre d'embryons obtenus. Plus le taux d'AMH est bas, plus le nombre d'embryons obtenus est faible (fig. n°14). Ce coefficient de corrélation est plus faible que celui entre l'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés ($r=0,26$; $p=0.002$). Ceci s'explique par le fait que le nombre d'embryons obtenus n'est pas uniquement dépendant de la quantité et de la qualité ovocytaire. Il existe un facteur spermatique qui n'est pas pris en compte dans cette étude.

L'AMH et le CFA ne sont pas corrélés au taux de fécondation. Par ailleurs le CFA n'est pas corrélé au nombre d'embryons obtenus.

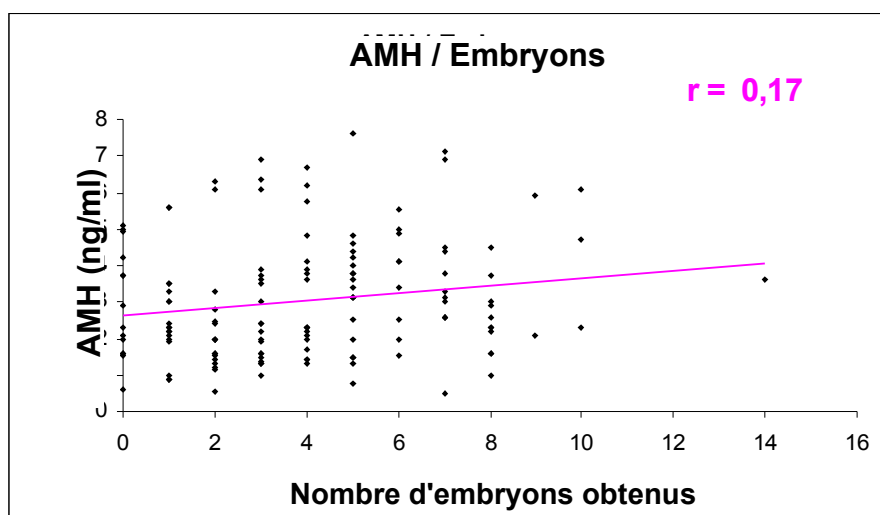


Figure n° 16 : Répartition des taux d'AMH en fonction du nombre d'embryons obtenus.

2. Taux de grossesse

Dans notre cohorte, 23 patientes ont débuté une grossesse (16% de la population) et l'échographie à 6-7 SA a confirmé une grossesse évolutive chez 19 patientes (13,2%) et 4 fausses couches (2.8%).

Le taux de grossesse évolutive était de 17,2% chez les patientes de moins de 35 ans et de 7% chez les patientes de plus de 35 ans.

	Femmes non enceintes (n=125)	Femmes enceintes (n=19)	p
Age (ans)	33,4 ± 4,5	31,7 ± 4,6	ns
Durée des cycles (jours)	28 ± 2,4	28.3 ± 2,7	ns
BMI (kg/m ²)	23,4 ± 5,1	21,8 ± 2,45	ns
Taux d'oestradiol à J3 (pg/ml)	47,8 ± 20,9	44,7 ± 15,2	ns
Taux de FSH à J3 (UI/l)	8 ± 2,3	8,5 ± 2,8	ns
Taux d'AMH (ng/ml)	3,07 ± 1,6	2,76 ± 1,48	ns
CFA	10,35 ± 4,69	9 ± 0,82	ns
Durée de la stimulation (jours)	10,3 ± 1,26	10,1 ± 1,44	ns
Dose total de gonadotrophines (U)	2685,2 ± 624,3	2587,1 ± 659,2	ns
Nombre d'ovocytes ponctionnés	8,4 ± 4.47	9,36 ± 3	ns
Taux de fécondation (%)	0,39 ± 0,26	0,42 ± 0,21	ns
Nombre d'embryons obtenus	3,7 ± 2,74	5,47 ± 2,19	p=0.08

Tableau IV : Caractéristiques des femmes enceintes et non enceintes à l'issue du cycle de FIV.

Les moyennes du taux d'AMH et du CFA ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes. Le taux moyen d'AMH est plus faible dans le groupe grossesse mais la différence entre les deux groupes n'est pas significative. Les données sont les mêmes pour le CFA.

Il y avait plus d'ovocytes ponctionnés dans le groupe grossesse mais surtout plus d'embryons obtenus (5,47 versus 3,70) mais sans différence significative entre les deux groupes.

L'établissement d'une courbe ROC (fig. n°15) montre que l'AMH n'est pas prédictive des chances de grossesse : aire sous la courbe ROC (AUC)=0,56.

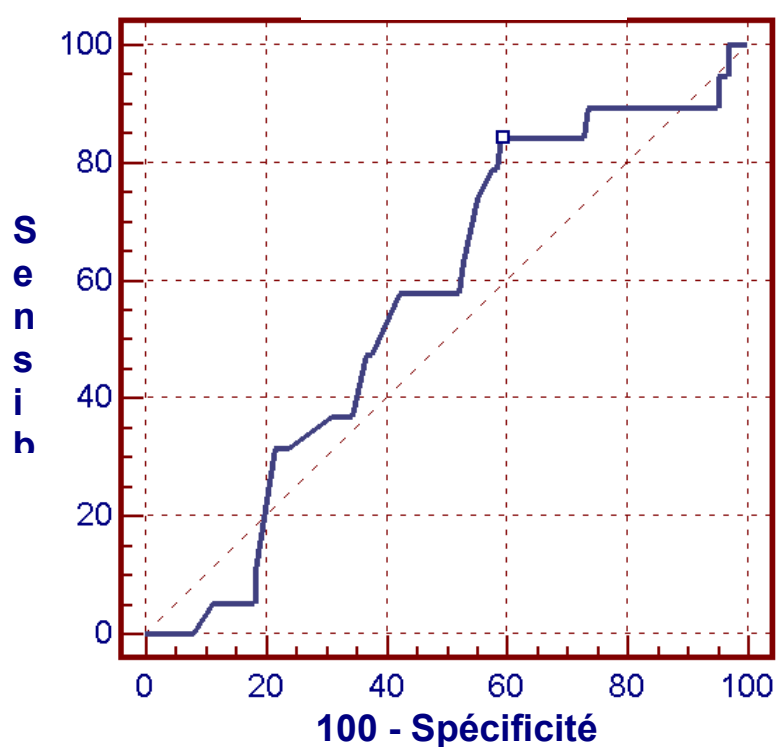


Figure n° 17 : Courbe ROC analysant la valeur du taux d'AMH pour prédire le taux de grossesse.

La distribution des taux d'AMH entre les patientes enceintes et non enceintes est représentée figure n°16. Aucune patiente enceinte n'avait une valeur d'AMH inférieure à 1,3 ng/ml. Dans notre population, un seuil d'AMH à 1,3 ng/ml a une valeur prédictive positive (VPP) à 14% mais une valeur prédictive négative (VPN) à 100% vis-à-vis des chances de grossesse en FIV. Ce seuil n'a pu être testé dans les sous-groupes de patientes de plus de 35 ans et de moins de 35 ans en raison du faible nombre de patientes enceintes dans chaque sous-groupe. Un tel seuil n'a pu être défini avec le CFA en raison du faible nombre de patientes enceintes ayant eu un CFA.

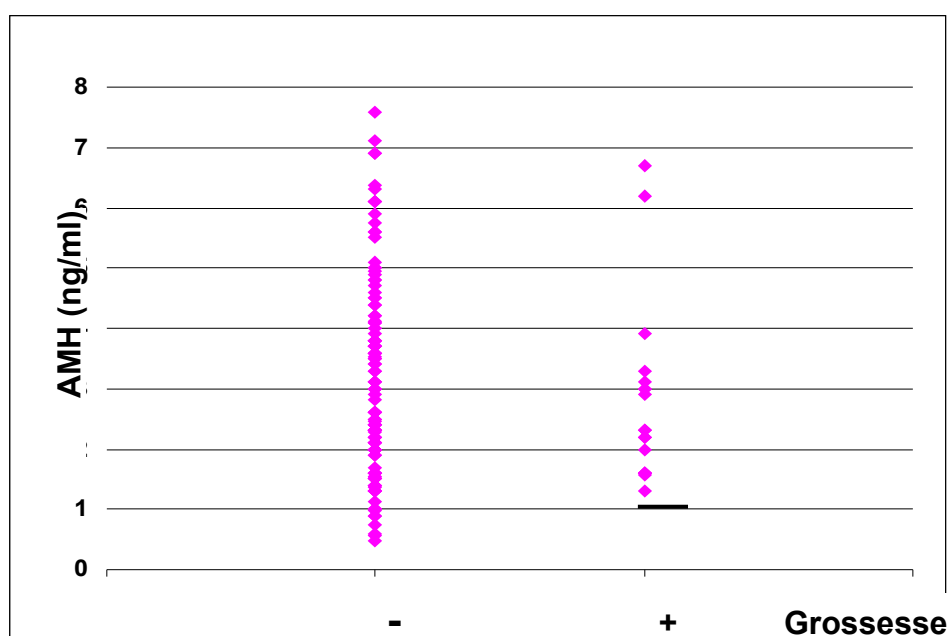


Figure n° 18 : Répartition des taux d'AMH en fonction de l'initiation ou non d'une grossesse.

DISCUSSION

I- Evaluation de la réserve ovarienne

1. Corrélation de l'AMH et du CFA avec les marqueurs cliniques

1.1 L'âge

La plupart des études retrouvent une corrélation entre l'âge et l'AMH ($r = -0.22$ pour Fanchin (7), $r = -0.3$ pour Van Rooij (5), $r = -0.4$ pour De Vet (43)). Plus l'âge augmente, plus le taux d'AMH diminue. La diminution de l'AMH avec l'âge s'explique par la diminution du nombre de follicules antraux (7). Cette corrélation est d'autant plus importante que l'âge de la patiente augmente. L'étude de Van Rooij (44), qui compare la variation avec l'âge des différents marqueurs de la réserve ovarienne, montre qu'il existe une variation annuelle significative des taux d'AMH. Cette variation est plus importante dans le groupe 36-40 ans et dans le groupe après 40 ans.

De plus, la diminution des taux d'AMH en fonction de l'âge précède la diminution du CFA et de l'inhibine B et l'augmentation de la FSH. Dans l'étude de Tremellen (56), l'AMH diminuait de façon franche à partir de 30 ans alors que les taux de FSH étaient stables. De Vet (43) mesure les taux d'AMH, de FSH et d'inhibine B chez 41 patientes jeunes normo-ovulantes à 3 ans d'intervalle. Le taux d'AMH diminue au cours du temps (2,1 versus 1,3 ng/ml) alors que le CFA, la FSH et l'inhibine B sont identiques.

Dans notre étude, il n'y a pas de corrélation entre l'AMH et l'âge. Mais la moyenne d'âge de notre population est de 33 ans. Le jeune âge de nos patientes peut expliquer l'absence de corrélation car les taux d'AMH diminuent plus franchement à partir de 36 ans (44). En effet, la majorité des auteurs qui trouvent une corrélation entre âge et AMH analyse une population dont l'âge varie de 25 à 46 ans. Mais plus la moyenne d'âge des patientes est basse, plus le coefficient de corrélation âge/AMH diminue (57).

De nombreuses études retrouvent une corrélation du CFA avec l'âge ($r = -0.22$ pour Ng EH (58) et $r = -0.32$ pour Frattarelli (59)). L'âge est le facteur le mieux corrélé au CFA ($r = -0,68$) dans l'article de Scheffer (52). Comme le pool de follicules primordiaux diminue avec l'âge, il est logique que le CFA diminue avec l'âge. Cette corrélation n'est pas retrouvée dans notre étude. L'âge jeune de nos patientes et la taille faible de notre échantillon en CFA expliquent probablement nos résultats.

1.2 Le BMI

Nous ne retrouvons pas de corrélation du BMI avec le taux d'AMH et le CFA. Notre résultat est confirmé par l'étude de Silberstein (57) mais rares sont les études qui étudient cette corrélation.

L'obésité peut être responsable d'anovulation et nécessiter des doses de gonadotrophines plus importantes lors des traitements de stimulation. Mais le surpoids ne diminue pas la réserve ovarienne. Il est logique de ne pas obtenir de corrélation de l'AMH et du CFA avec le BMI.

1.3 La durée des cycles

Il existe dans notre étude une corrélation positive entre la durée des cycles et l'AMH. Une seule publication (29) a étudié cette corrélation : elle confirme nos résultats. L'AMH était corrélée à la durée des cycles ($r = 0.33$) avec des taux d'AMH plus bas pour des cycles de moins de 26 jours.

Le raccourcissement des cycles peut faire suspecter une insuffisance ovarienne débutante.

2. Corrélation de l'AMH et du CFA avec les marqueurs hormonaux

2.1 L'oestradiol

Il n'y a pas de corrélation entre l'AMH et le taux d'oestradiol dans notre étude. Des résultats identiques sont notés par Hazout (29) et Fanchin (7). Par contre deux études (5, 60) trouvent une corrélation négative entre oestradiol et AMH ($r = -0,17$ et $r = -0,25$) : plus l'oestradiol est

bas en début de cycle, plus le taux d'AMH est élevé. L'absence de corrélation dans notre étude peut s'expliquer par un taux moyen d'oestradiol normal (47,4 pg/ml).

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation du CFA avec l'oestradiol. Aucun travail à notre connaissance n'a étudié cette corrélation.

2.2 La FSH

Dans notre étude, il y a une corrélation négative entre l'AMH et la FSH ($r = -0,2$). Cette corrélation est retrouvée dans la plupart des études ($r = -0,42$ pour Smeenk (61), $r = -0,29$ pour Seifer (60) et $r = -0,54$ pour Van Rooij (5)). Plus le taux d'AMH est faible, plus le taux de FSH est élevé. Ceci tend à montrer que la FSH est un marqueur fiable de la réserve ovarienne même si son élévation est moins précoce que la baisse du taux d'AMH (43).

Plusieurs études établissent une corrélation du CFA avec la FSH ($r = -0,32$ pour Muttukrishna (28), $r = -0,326$ pour Ng EH (58), $r = -0,24$ pour Frattarelli (59)). Fanchin (7, 39) dans deux études établit une corrélation du CFA avec la FSH. Néanmoins la corrélation la plus forte se situait entre le CFA et l'AMH, ce que nous constatons également dans notre étude. Dans notre étude nous ne retrouvons cependant pas de corrélation entre le CFA et la FSH.

2.3 AMH et CFA

Nous retrouvons une corrélation positive entre AMH et CFA ($r = 0,32$). Ce résultat est retrouvé par de nombreux auteurs avec des coefficients de corrélation importants : $r = 0,47$ pour Ficicioglu (3), $r = 0,52$ pour Smeenk (61) et $r = 0,77$ pour Van Rooij (5). Comme l'AMH est principalement sécrétée par les petits follicules antraux, il est logique d'obtenir ce résultat. Van Rooij (5) étudie la corrélation de l'AMH avec l'âge, l'oestradiol, la FSH et le CFA. Tous ces facteurs étaient corrélés de façon significative avec l'AMH mais le plus fort coefficient de corrélation se situait avec le CFA ($r = 0,77$) comme dans notre étude.

II- Corrélation des marqueurs de la réserve ovarienne avec la réponse ovarienne

1. Age, Oestradiol et FSH

Nos résultats ne montrent pas de corrélation entre l'âge, l'oestradiol au 3^{ème} jour du cycle et le nombre d'ovocytes ponctionnés. Ils sont confirmés par plusieurs auteurs (3, 5, 60). La moyenne d'âge de nos patientes est seulement plus élevée dans le groupe de patientes avec moins de 5 ovocytes ponctionnés (34,3 versus 31,7 ans).

Il existe dans notre étude une corrélation entre la FSH au 3^{ème} jour du cycle et le nombre d'ovocytes ponctionnés ($r=0,21$). Ce coefficient de corrélation est plus faible qu'entre l'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés ($r=0,26$) mais la différence n'est pas significative.

Plusieurs études confirment la corrélation entre la FSH et le nombre d'ovocytes ponctionnés ($r= -0,25$ pour Muttukrishna (4), $r= -0,26$ pour Seifer (60), $r= -0,28$ pour Silberstein (57). Cependant certaines études ne retrouvent pas de corrélation FSH/nombre d'ovocytes ponctionnés (3, 62). Comme on l'a vu précédemment, la FSH est un bon marqueur de la réserve ovarienne lorsqu'elle est très élevée. La moyenne de la FSH dans notre cohorte est de 8.1 UI/L. Dans les études précédemment citées (3, 62), la moyenne de FSH était plus faible (respectivement de 6,1 UI/L et 7,49 UI/L) ce qui peut expliquer l'absence de corrélation.

La FSH apparaît comme un marqueur de la réponse ovarienne.

2. L'AMH

2.1 Nombre de jours de stimulation

Dans notre étude, l'AMH n'est pas corrélée au nombre de jours de stimulation. Les patientes ont toutes bénéficié d'un protocole antagoniste. La moyenne du nombre de jours de stimulation dans notre échantillon est de 10 jours $\pm$ 1,3. Le nombre de jours de stimulation est homogène et peut ainsi expliquer l'absence de corrélation avec le taux d'AMH.

2.2 Nombre d'unités de FSH utilisées

Nos résultats montrent une corrélation négative entre le taux d'AMH et la dose de gonadotrophines utilisées ($r = -0,29$). Une AMH sérique basse est associée à une consommation de gonadotrophines plus importante. L'étude de Fréour (62) sur une population de 69 patientes « bonnes répondeuses » retrouve cette corrélation. Une AMH basse peut ainsi permettre d'adapter précocement les doses de gonadotrophines lors d'un traitement de stimulation.

2.3 Nombre d'ovocytes ponctionnés

Dans notre étude, l'AMH est corrélée au nombre d'ovocytes ponctionnés ($r = 0,26$). Notre facteur de corrélation est cependant plus faible que dans la littérature (coefficient de corrélation variant entre 0,48 et 0,56) (3, 5, 60). Néanmoins peu d'études incluaient un nombre de patientes aussi important que le nôtre. De plus, il s'agissait peut-être dans ces études de patientes plutôt « bonnes répondeuses » où le nombre d'ovocytes recueillis est plus important. Ceci peut expliquer la plus forte corrélation de l'AMH avec le nombre d'ovocytes ponctionnés.

Dans notre population, il existe une différence significative des moyennes des taux d'AMH entre le groupe de patientes « mauvaises répondeuses » (< 5 ovocytes ponctionnés) et le groupe de patientes « bonnes répondeuses » (≥ 10 ovocytes ponctionnés). La moyenne du taux

d'AMH est plus élevée chez les patientes « bonnes répondeuses » (2.6 versus 3.46 ng/ml) ($p=0,009$). Plusieurs études confirment ces résultats (3, 5, 60, 63).

Concernant les autres marqueurs de la réserve ovarienne, ni l'âge, ni la FSH, ni l'oestradiol n'étaient différents entre les deux groupes dans notre étude comme dans la littérature (5, 60, 63). L'AMH serait donc un meilleur marqueur de la réponse ovarienne que l'âge, la FSH et l'oestradiol.

Le taux d'AMH permet de prévoir la réponse ovarienne par le nombre d'ovocytes ponctionnés. Il pourrait être un marqueur prédictif de l'annulation de cycle. Nous n'avons pu étudier cette variable car toutes les patientes incluses dans notre étude ont eu un cycle complet. McIlveen (64) a pris en compte 84 patientes avec un fort risque d'annulation de cycle en raison d'un âge supérieur à 40 ans, d'une FSH élevée ou d'une mauvaise réponse lors d'une stimulation antérieure. Il rapporte 77% de mauvaises réponses et 17% d'annulation de cycle. Parmi l'AMH, le CFA et le volume ovarien, l'AMH était le facteur le plus prédictif de la mauvaise réponse et de l'annulation de cycle. De même Muttukrishna (4) retrouvait un taux d'AMH significativement plus bas dans le groupe cycle annulé par rapport au groupe cycle complet. Les autres marqueurs de la réserve ovarienne étaient identiques dans les deux groupes.

Notre étude a été réalisée sur une population de femmes ayant un ou plusieurs critères péjoratifs pour l'obtention d'une bonne réponse ovarienne en FIV. Nous avons pu montrer que l'AMH était un marqueur prédictif de la réponse ovarienne chez des patientes à risque de mauvaise réponse. Dans la littérature, la majorité des études ne précise pas les critères d'inclusion de leur population ou comprennent plutôt une population de « bonnes répondeuses ». Une seule étude (4) à notre connaissance étudie une population plutôt « mauvaise répondeuse » et retrouve une bonne corrélation entre l'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés.

Au vu de la moyenne d'âge de nos patientes (33 ans), nous montrons que l'AMH est un marqueur fiable chez les femmes jeunes bien que le coefficient de corrélation entre l'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés soit plus important chez les patientes de plus de 35 ans.

2.4 Valeur seuil de l'AMH pour la réponse ovarienne

Nous avons essayé de définir une valeur seuil d'AMH avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité vis-à-vis de la réponse ovarienne. Cette valeur seuil nous permettrait d'identifier les patientes « bonnes et mauvaises répondeuses » au vu du taux d'AMH. Elle aurait un grand intérêt en pratique clinique pour orienter la prise en charge et le traitement. Dans notre étude, un seuil à 3,7ng/ml a une sensibilité de 31,4% et une spécificité de 87%. Il permet donc d'identifier 87% des « bonnes répondeuses ». Seulement 13% des « mauvaises répondeuses » ont une AMH supérieure à 3,7 ng/ml. Par contre 69% des patientes avec une AMH inférieure à 3,7 ng/ml sont « bonnes répondeuses » expliquant la sensibilité médiocre de ce seuil. Si on place ce seuil à 1,3 ng/ml, on identifie 90% des « mauvaises répondeuses ». La spécificité est alors très mauvaise avec 17% seulement des « bonnes répondeuses » identifiées. Néanmoins il nous apparaît plus important d'avoir un seuil avec une très bonne sensibilité qu'une très bonne spécificité pour détecter avant tout les patientes « mauvaises répondeuses ».

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont aussi essayé de caractériser les patientes « bonnes ou mauvaises répondeuses » en fonction d'un seuil d'AMH. Pour Ficicioglu (3) ce seuil est à 2,5 ng/ml (sensibilité et spécificité de 91%) et pour Tremellen (56) à 1,15 ng/ml (sensibilité à 80% et spécificité à 85%).

Un taux d'AMH inférieur à 1,3 ng/ml, dans notre population, est associé à un risque de mauvaise réponse tandis qu'un taux d'AMH supérieur à 3,7 ng/ml prédit une réponse ovarienne correcte. Entre 1,3 et 3,7 ng/ml, il est difficile de prévoir la réponse ovarienne au vu du taux d'AMH.

3. Le CFA

L'intérêt du CFA, à J3 d'un cycle non stimulé, pour évaluer la réponse ovarienne en FIV est maintenant bien établi (65). Le CFA étant le reflet du nombre de follicules potentiellement aptes à se développer, il est normal que le nombre d'ovocytes ponctionnés après un cycle de stimulation dépende de cette réserve folliculaire.

3.1 Nombre d'ovocytes ponctionnés

Dans notre étude, le CFA est très bien corrélé au nombre d'ovocytes ponctionnés ($r=0,5$). Ce résultat est en accord avec la littérature ($r= 0,556$ pour Chang (8) $r= 0.361$ pour Ng EH (58), $r= 0.26$ pour Frattarelli (59) et $r=0,5$ pour Muttukrishna (28)). Le CFA est le meilleur facteur prédictif de la réponse ovarienne dans notre population. Il en est de même pour Bancsi (66) et Ng EH (58). Néanmoins ces deux auteurs ne prenaient pas en compte l'AMH. La plupart des auteurs qui étudient l'AMH et le CFA retrouvent un coefficient de corrélation identique pour l'AMH et le CFA vis-à-vis du nombre d'ovocytes ponctionnés (28, 63).

Dans notre cohorte, le CFA est plus faible chez les patientes ayant moins de 5 ovocytes ponctionnés par rapport aux patientes ayant plus de 10 ovocytes ponctionnés (7,42 versus 11,82) ($p=0,009$). Le CFA, comme l'AMH, permet de différencier les « bonnes et mauvaises répondeuses » (8, 58, 66).

Un certain nombre d'études a associé au CFA le calcul du volume ovarien. Ng EH (58) et Tomas (67) trouvent que le volume ovarien est corrélé au CFA mais pas au nombre d'ovocytes ponctionnés. La méta-analyse de Hendriks (68) compare le volume ovarien et le CFA pour la prédiction de la réponse ovarienne. Le CFA est meilleur que le volume ovarien pour prédire la réponse ovarienne et le fait d'associer les deux n'augmente pas la valeur prédictive du CFA. Nous ne disposons pas des données du volume ovarien dans notre étude.

3.2 Valeur seuil du CFA pour la réponse ovarienne

Nous avons essayé de trouver un seuil de CFA permettant de différencier les patientes « bonnes et mauvaises répondeuses ». Un seuil à 8 a pu être déterminé avec une sensibilité à 66,7% et une spécificité à 85,7% pour prédire la réponse ovarienne en FIV. 85,7% des patientes avec un CFA supérieur à 8 seront « bonnes répondeuses » et 66,7% des patientes avec un CFA inférieur à 8 seront « mauvaises répondeuses ». Dans la plupart des études les meilleures sensibilité et spécificité étaient obtenues pour un seuil de CFA à 6 (65). Les études qui utilisaient ce seuil détectaient en moyenne 70 à 80% des « mauvaises répondeuses » et 70 à 80% des « bonnes répondeuses » (65). Si on prend ce seuil dans notre étude, on augmente la sensibilité permettant de détecter 85% des « mauvaises répondeuses » mais on diminue la spécificité en identifiant seulement 22% des « bonnes répondeuses ».

Plusieurs études ont essayé de définir un seuil de CFA en dessous duquel il y avait un risque élevé d'annulation de cycle. Pour Vladimirov (69) un CFA inférieur à 4 a une sensibilité de 75% et une spécificité de 90% pour prédire l'annulation de cycle. Dans l'étude de Frattarelli (59) il y avait 41% de cycles annulés lorsque le CFA était inférieur à 4 contre 6,4% de cycles annulés lorsque le CFA était supérieur à 4. Le CFA semble donc être un marqueur prédictif de l'annulation de cycle. Cette donnée n'a pu être évaluée dans notre étude qui n'incluait que des cycles complets.

En conclusion : nous avons montré que l'AMH était un marqueur de la réserve ovarienne et était prédictive de la réponse ovarienne. Le CFA apparaît aussi comme un marqueur direct de la réserve ovarienne puisqu'il présente une excellente corrélation avec la réponse ovarienne lors d'un cycle de stimulation. Le taux d'AMH est très bien corrélé au CFA. Ces deux marqueurs sont des outils de choix pour l'évaluation de la réserve ovarienne. Il existe un risque de réponse ovarienne faible lorsque l'AMH est inférieure à 1,3 ng/ml et le CFA inférieur à 8. Une AMH et un CFA faibles sont associés à un risque d'annulation de cycle.

Le CFA doit faire partie du bilan initial dès lors que l'on suspecte une insuffisance ovarienne et doit s'ancrer dans les habitudes du clinicien. En effet, le faible nombre d'échographies au 3^{ème} jour du cycle dans notre étude, montre que ce n'était pas encore une pratique courante de

notre service. Cependant le CFA a comme contrainte de devoir être réalisé au 3^{ème} jour du cycle et nécessite un apprentissage de l'opérateur. L'AMH présente l'avantage d'être simple à doser et ce, à n'importe quel moment du cycle.

III- Issue de la FIV

La deuxième partie de cette étude s'est intéressée à la valeur prédictive de l'AMH vis-à-vis des chances d'obtention d'embryons et de l'initiation d'une grossesse. Du fait de la faiblesse de notre échantillon de patientes enceintes ayant eu un CFA, nous n'avons pu faire la même analyse avec le CFA sauf vis-à-vis du nombre d'embryons obtenus.

1. L'AMH

1.1 Nombre d'embryons et qualité embryonnaire

Dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation entre le taux de fécondation et le taux d'AMH mais une corrélation positive entre le nombre d'embryons obtenus et l'AMH ($r = -0,17$). De même le taux d'AMH dans l'étude d'Ebner (70) n'influçait pas le taux de fécondation et la qualité embryonnaire. Il ne prédisait pas non plus la possibilité d'obtenir un blastocyste ni sa qualité. Récemment, Fanchin (71) a étudié en plus de l'AMH sérique, l'AMH dans le liquide folliculaire comme marqueur de qualité embryonnaire. Aucune des deux n'est prédictive de la qualité embryonnaire.

Ce résultat est en contradiction avec Silberstein (57). Pour ce dernier, le taux d'AMH est corrélé à la qualité embryonnaire. Chez 234 patientes, il s'est intéressé à la valeur prédictive de l'AMH vis à vis de la morphologie embryonnaire et de l'issue de la FIV. L'AMH était mesurée le jour du déclenchement, moment auquel on note une légère diminution du taux d'AMH liée à la croissance folliculaire. La qualité embryonnaire était évaluée en fonction du nombre de cellules, de leur régularité et de leur fragmentation. Seule l'AMH était corrélée à la qualité embryonnaire. Cependant l'auteur ne tient pas du tout compte des facteurs spermatiques.

Pour notre part, nous avons décidé de ne pas évaluer la qualité embryonnaire car nous n'avions pas de marqueurs assez objectifs dans notre population. Une étude prenant en compte la morphologie embryonnaire a cependant déjà été réalisée dans notre service. Elle ne mettait pas en évidence de corrélation entre le taux d'AMH et la qualité embryonnaire (62).

1.2 Taux de grossesse

Dans notre cohorte, il n'y avait que 13.2% de grossesses évolutives ce qui est plus faible que la moyenne de notre centre (27% en 2005). Notre population regroupant des patientes avec au moins un facteur de mauvais pronostic, il est logique d'obtenir un taux de grossesse plus faible.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence pour les marqueurs de la réserve ovarienne (âge, FSH, oestradiol, AMH et CFA) entre le groupe de patientes enceintes et le groupe des patientes non enceintes. Ceci est en accord avec les résultats de Smeenk (61). Chez 112 patientes, il a comparé les caractéristiques des patientes enceintes et non enceintes. Aucun des paramètres étudiés (l'âge, le BMI, le nombre d'unités de FSH utilisées, le nombre d'ovocytes et d'embryons obtenus, la qualité embryonnaire, le taux de FSH, d'inhibine B, l'AMH, le CFA et le volume ovarien) n'était statistiquement différent entre les deux groupes. L'ensemble des grossesses évolutives était obtenu chez les patientes avec plus de 5 ovocytes ponctionnés. Le nombre d'embryons obtenus était plus important chez les patientes enceintes. Ceci montre que les chances de grossesse sont liées à la réponse ovarienne et à la qualité ovocytaire conditionnant l'obtention d'embryons. Mais la grossesse est également dépendante des facteurs spermatiques pour l'obtention de l'embryon et du facteur utérin pour le développement embryonnaire et l'implantation. Ces derniers facteurs ne sont pas évalués par le taux d'AMH.

L'aire sous la courbe ROC (0,56), dans notre étude, montre que l'AMH n'est pas un marqueur prédictif des chances d'initiation d'une grossesse. Il existe probablement un biais lié au faible nombre de patientes enceintes mais, au vu des critères de sélection, on ne pouvait pas espérer de meilleurs taux de grossesse.

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études. Ficicioglu (3), Van Rooij (5), Fanchin (71) et Penarrubia (72) ne trouvent pas de relation entre le taux d'AMH plasmatique et le taux de grossesse en FIV.

Cependant d'autres auteurs ont retrouvé des corrélations entre le taux d'AMH et les chances de grossesse en FIV. Hazout (29) a montré qu'il y avait plus de grossesses lorsque le taux d'AMH était élevé. Sur 109 patientes de moins de 42 ans, la moyenne du taux d'AMH chez les patientes non enceintes (n=71) était de 1,1ng/ml contre 2,4 ng/ml chez les patientes enceintes (n= 38) alors qu'il n'y avait aucune différence entre les deux groupes pour les taux de FSH, d'inhibine B et d'oestradiol. Lorsque le taux d'AMH était inférieur à 1,1ng/ml, on n'observait aucune grossesse dans son étude.

Dans l'étude de Eldar-Geva (63), le taux d'AMH était significativement différent entre le groupe des patientes enceintes et non enceintes (4ng/ml versus 2ng/ml). Les auteurs ont défini un seuil d'AMH à 2,6 ng/ml avec une VPP à 67% et une VPN à 61% vis-à-vis du taux de grossesse. Ni le CFA, ni la FSH, ni l'inhibine B n'avaient une valeur prédictive sur le taux de grossesse alors qu'ils permettaient d'évaluer la réserve ovarienne.

Enfin dans l'étude de Silberstein (57), les taux d'implantation étaient de 28% pour un taux d'AMH supérieur à 2,7 ng/ml et 16,8% pour un taux d'AMH inférieur à 2,7 ng/ml. Les grossesses attestées par l'échographie étaient plus importantes dans le groupe AMH supérieure à 2,7 ng/ml (46,4% vs 34,9%) mais sans différence significative.

Dans notre cohorte, en analysant la distribution des valeurs d'AMH chez les patientes enceintes et non enceintes, nous avons pu déterminer une valeur seuil d'AMH à 1,3 ng/ml en dessous de laquelle on n'observait aucune grossesse (VPN=100%). Cependant la valeur prédictive positive de ce seuil est très mauvaise (14%) et ne permet aucune conclusion pour des valeurs supérieures à 1,3 ng/ml. Ce seuil se rapproche de celui retrouvé par Fréour et al (73) sur un échantillon de 69 patientes « bonnes répondeuses ». Dans cette étude ce seuil se situait à 1,4 ng/ml avec une VPN à 100% et une VPP faible à 36%.

Récemment, Fanchin (71) a montré que les taux de grossesses évolutives étaient significativement plus importants lorsque que les taux d'AMH intrafolliculaires étaient élevés (32,6% dans le groupe AMH élevée contre 5,7% dans le groupe AMH faible) alors que le taux d'AMH plasmatique n'influçait pas le taux de grossesse. Néanmoins dans cette

étude, il s'agissait de FIV en cycle spontané avec obtention d'un ovocyte et d'un embryon et non de cycle de FIV classique.

Il est intéressant de noter que parmi les AMH supérieures à 4 ng/ml (correspondant au 75^{ème} percentile des valeurs d'AMH de notre population) seulement 2 patientes sur 34 sont enceintes (6%). Ceci conforte l'idée que l'AMH a une valeur prédictive sur l'initiation d'une grossesse dans les valeurs basses mais que l'on ne peut rien conclure d'une valeur d'AMH normale ou haute. Par exemple, les patientes présentant un SOPK, responsable d'une AMH élevée ont une qualité ovocytaire altérée diminuant les chances de grossesse.

La concentration sérique d'AMH n'est donc pas quantitativement corrélée à l'initiation d'une grossesse. Cependant nous avons pu déterminer un seuil d'AMH ayant une très forte valeur prédictive négative (100%) : une AMH inférieure à 1,3 ng/ml semble être de mauvais pronostic pour l'initiation d'une grossesse en FIV. Ce seuil se rapproche de celui de Hazout (29). Il est plus élevé dans les études de Silberstein (57) (2.7ng/ml) et Eldar-Geva (63) (2.6 ng/ml).

Ce seuil a un grand intérêt en pratique clinique. Il pourrait nous permettre d'éviter d'initier des cycles de stimulation voués à l'échec.

Il ne nous a pas été possible, du fait du faible échantillon de patientes enceintes de tester ce seuil d'AMH dans des sous-populations. Il serait donc intéressant d'évaluer ce seuil sur une plus grande cohorte pour savoir, par exemple, s'il est aussi prédictif des faibles chances de grossesse chez les patientes jeunes de moins de 35 ans.

2. Le CFA

2.1 Nombre d'embryons

Plusieurs auteurs retrouvent une corrélation entre le CFA et le nombre d'embryons obtenus. Chang (8) dans son étude notait un nombre d'embryons plus élevé si le CFA était supérieur à 9. Ebrard-Charra (74) trouvait un coefficient de corrélation de 0.44 entre le CFA et le nombre d'embryons obtenus.

Contrairement à ces deux auteurs, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le nombre d'embryons obtenus et le CFA. La taille faible de notre échantillon de patientes ayant eu un CFA explique peut-être notre résultat. Néanmoins, le CFA nous semble plus un marqueur de quantité que de qualité ovocytaire (conditionnant en parti l'obtention des embryons).

2.2 Taux de grossesse

Dans notre étude, il n'a pas été possible de mettre en évidence de lien entre CFA et grossesse en raison du faible nombre de patientes enceintes ayant eu un CFA.

Dans la majorité des études, le CFA n'est pas prédictif des chances de grossesse (5, 8, 58, 61, 63).

Chang (8) a montré qu'il y avait un faible taux de grossesse lorsque le nombre de follicules antraux était faible (0 pour moins de 3 follicules, 23,7% entre 4 et 10 follicules et 36,8% pour un CFA supérieur à 10). Mais en réalisant une analyse multivariée, prenant en compte les autres facteurs pouvant influencer la grossesse (âge, FSH et nombre d'ovocytes ponctionnés), le CFA n'était pas prédictif des chances de grossesse.

Pourtant, pour Muttukrishna (28), le taux de grossesse augmente en fonction du CFA : il y avait 18,2% de grossesse dans le groupe avec un CFA entre 1 et 4, 32% dans le groupe avec un CFA entre 5 et 9 et 48% de grossesse dans le groupe avec un CFA supérieur à 10 (n=69). Mais l'âge des patientes n'étant pas mentionné dans chaque groupe on ne peut voir si indépendamment de l'âge, le CFA reste un marqueur prédictif de la grossesse.

Le CFA apparaît plus comme un marqueur de quantité que de qualité de la réserve ovarienne. Il n'est pas surprenant, que dans la plupart des études, il ne soit pas associé aux chances de grossesse.

En conclusion : l'AMH et le CFA tout en étant de bons marqueurs de la réserve ovarienne, ne sont pas des facteurs prédictifs indépendants de l'issue de cycle en FIV. Parmi les autres marqueurs de la réserve ovarienne, seul l'âge, dans les études, semble être associé aux chances de grossesse (14, 29). De fait, dans notre étude le taux de grossesses évolutives est plus important parmi les patientes de moins de 35 ans (18,4% versus 7%).

IV- Existe-t-il un marqueur de qualité ovocytaire ?

A ce jour, il n'y a pas de marqueur direct de la qualité ovocytaire. Dans notre étude, le seul paramètre qui reflète en partie la qualité ovocytaire est le nombre d'embryons obtenus.

Nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre l'AMH et le nombre d'embryons obtenus. Cette corrélation est faible ($r=0,17$) et à pondérer car dans l'obtention de l'embryon outre la qualité ovocytaire, le facteur spermatique entre en jeu et n'est pas testé dans notre étude. Or 58,3% de nos patientes ont eu recours à l'ICSI.

Fanchin (75) a mesuré l'AMH dans le liquide folliculaire des follicules de 8 à 12mm et de 16 à 20mm au moment de la ponction. Les taux d'AMH étaient 3 fois plus élevés dans le liquide folliculaire des petits follicules. Il y avait une corrélation positive entre les taux d'AMH plasmatiques et folliculaires. Le taux d'AMH dans le liquide folliculaire était corrélé au CFA à J3 et au nombre d'ovocytes ponctionnés. La corrélation positive entre le taux d'AMH plasmatique et le taux d'AMH folliculaire indique que le taux d'AMH n'est pas seulement dépendant du nombre de follicules mais également de la capacité de ces derniers à synthétiser l'AMH. Le taux d'AMH plasmatique pourrait non seulement prédire la réponse ovarienne en terme de quantité, mais aussi de qualité ovocytaire. Par contre, l'AMH intrafolliculaire ne serait pas un marqueur de qualité embryonnaire dans la dernière étude de Fanchin (71).

Une AMH élevée prédit-elle toujours une bonne qualité ovocytaire ? L'article de Ebner (70) compare, sur une population de 141 patientes bénéficiant d'une FIV/ICSI, trois groupes en fonction de la valeur de l'AMH : inférieure à 1,66 ng/ml, entre 1,66 et 4,52 ng/ml et supérieure à 4,52 ng/ml. Les patientes du 1^{er} groupe sont plus âgées (34,8 versus 32 versus 30,5 ans), ont une FSH plus haute (10,5 versus 7,7 versus 6,9 UI/L), plus d'unités de FSH (2396 versus 1712 versus 1449 UI) lors du traitement, et moins d'ovocytes ponctionnés (4,6 versus 9,1 versus 12,9) par rapport aux deux autres groupes. Le taux d'AMH est plus bas (1,86 ng/ml versus 3,46 ng/ml) chez les 9 patientes n'ayant pas obtenu d'embryons. La qualité ovocytaire déterminée sur des critères morphologiques était meilleure dans le groupe 2 par rapport au 1^{er} et 3^{ème} groupe. Une AMH haute prédit la réponse ovarienne mais n'est

pas forcément un facteur de qualité ovocytaire (qualité ovocytaire moins bonne dans le 3^{ème} groupe par rapport au 2^{ème} groupe). Une réponse trop importante peut en effet altérer la qualité ovocytaire (55). Dans l'étude d'Aboulghar (55), 74% des patientes présentaient un SOPK. Dans ce groupe SOPK, le nombre d'ovocytes était plus important mais la qualité ovocytaire et le taux de fécondation plus bas que dans le groupe contrôle. Ceci n'a pu être étudié dans notre étude car nous avons exclu les patientes atteintes d'un SOPK.

Le CFA, quant à lui, apparaît plus comme un marqueur quantitatif car il est uniquement le reflet du nombre de follicules antraux.

Pour Van Rooij (14), les femmes jeunes (moyenne=36 ans) avec une réserve ovarienne diminuée (attestée par une FSH>15) avaient un CFA diminué. Le nombre d'ovocytes ponctionnés était plus faible mais le taux de grossesse était acceptable et plus important que dans le groupe des patientes âgées en moyenne de 43 ans avec une réserve ovarienne normale. La qualité ovocytaire ne semble pas altérée dans le premier groupe malgré un CFA diminué. L'âge, dans cette étude, semble influencer la qualité ovocytaire.

En conclusion : concernant la qualité ovocytaire seuls l'âge et l'AMH semblent être prometteurs. Ce propos est à pondérer pour les AMH très hautes évocatrices de SOPK où la qualité ovocytaire peut être altérée.

CONCLUSION

L'évolution de notre société a nettement fait reculer l'âge de la première grossesse. En PMA, nous nous trouvons ainsi de plus en plus confrontés au vieillissement ovarien. L'évaluation du statut ovarien nous paraît donc indispensable pour proposer aux patientes une prise en charge adaptée.

Notre étude a montré que l'AMH et le CFA, dans une population de patientes jeunes avec des critères péjoratifs pour le succès d'une FIV, étaient bien corrélés à la réponse ovarienne et présentaient un intérêt supérieur aux autres marqueurs de la réserve ovarienne. Le CFA, dans notre étude, reste le facteur le mieux corrélé à la réponse ovarienne. La concentration d'AMH sérique et le CFA sont plus élevés chez les patientes présentant une bonne réponse ovarienne. Une AMH inférieure à 1,3 ng/ml permet de détecter 90% des « mauvaises répondeuses » et un CFA inférieur à 8, 65% des « mauvaises répondeuses ». Le CFA et l'AMH sont des marqueurs quantitatifs de la réserve ovarienne. Par contre seule l'AMH semble être un marqueur qualitatif.

L'AMH et le CFA doivent faire partie du bilan d'emblée si, au vu des marqueurs cliniques (âge ou durée des cycles), on suspecte une diminution de la réserve ovarienne. Ils doivent être demandés en cas de FSH élevée, d'arrêt de stimulation pour défaut de recrutement ou d'échecs de stimulations antérieures.

Par contre, l'AMH et le CFA ne sont pas directement corrélés aux chances d'initier une grossesse. Néanmoins, pour l'AMH on a pu identifier un seuil à 1,3 ng/ml avec une valeur prédictive négative à 100%. Ce seuil est très intéressant en pratique clinique pour nous aider à exclure des patientes qui n'auraient pas plus de chances de grossesse en FIV qu'en cycle spontané. A contrario une AMH haute ne permet aucune conclusion : l'AMH n'aurait une signification clinique pour l'issue de la FIV que dans les valeurs basses.

Des études sur de plus grandes cohortes sont nécessaires pour valider ce seuil décisionnel et il serait intéressant de l'étudier dans des sous-populations. Est-ce que ce seuil s'applique, par exemple, pour les femmes de moins de 35 ans? Nous pourrions poursuivre notre étude pour augmenter notre population, confirmer nos résultats et rechercher aussi un éventuel seuil décisionnel du CFA pour l'initiation d'une grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. L'assistance médicale à la procréation / sous la direction de Lansac J et Guérif F. Paris : Masson, 2005.
2. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod.* 2003 Jun;18(6):1137-9.
3. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):592-6.
4. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG.* 2004 Nov;111(11):1248-53.
5. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002 Dec;17(12):3065-71.
6. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2002 Mar;77(3):468-71.
7. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod.* 2003 Feb;18(2):323-7.
8. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 1998 Mar;69(3):505-10.
9. Feyles V, Gianetto-Berruti A. Poor responders in assisted reproduction cycles. *Minerva Ginecol.* 2005 Feb;57(1):1-14.

10. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):581-90.
11. Broekmans FJ, Knauff EA, Te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Jan 31. Article sous presse.
12. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002 Mar-Apr;8(2):141-54.
13. Galey-Fontaine J, Cedrin-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jan;10(1):94-9.
14. Van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):482-8.
15. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003 Jan;79(1):63-8.
16. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, Ascaso C, Vanrell JA. Inhibin, follicle-stimulating hormone, and age as predictors of ovarian response in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Nov;175(5):1226-30.

17. Van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod*. 2003 Mar;18(3):495-501.
18. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995 Dec;64(6):1136-40.
19. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995 Nov;64(5):991-4.
20. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1995 Jan;63(1):1-11.
21. Taieb J, Benattar C, Pous C. Hormone determination in the management and monitoring of cycles of medically-assisted reproductive technology: value and difficulties of use. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2003 Sep-Oct;61(5):533-40.
22. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, Vanrell JA, Balasch J. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod*. 2000 Nov;15(11):2341-6.
23. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*. 1991 Apr;55(4):784-91.
24. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1091-100.

25. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718.
26. Scott RT Jr, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1990 Aug;54(2):297-302.
27. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):63-5.
28. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG*. 2005 Oct;112(10):1384-90.
29. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):1323-9.
30. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2002 Mar;143(3):1076-84.
31. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction*. 2002 Nov;124(5):601-9.

32. Carlsson IB, Scott JE, Visser JA, Ritvos O, Themmen AP, Hovatta O. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod.* 2006 Sep;21(9):2223-7.
33. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol.* 2003 Dec 15;211(1-2):85-90.
34. Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Apr 29;234(1-2):81-6.
35. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.* 2006 Jan;131(1):1-9.
36. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):4057-63.
37. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2006 Oct;27. Article sous presse.
38. Mendez Lozano D.H, Taieb J, Feyereisen E, Alby C, Frydman R, Fanchin R. Detailed dynamics of serum anti-mullerian hormone (AMH) levels during the menstrual cycle and its antral follicle correlates. *Fertil steril.* 2006 Sept 86, suppl 2 : S2-S3.
39. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):923-7.

40. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Louafi N, Achour-Frydman N, Frydman R, Taieb J. Dynamics of serum anti-Mullerian hormone levels during the luteal phase of controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod*. 2005 Mar;20(3):747-51.
41. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):328-32.
42. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Feb;81(2):571-6.
43. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):357-62.
44. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005 Apr;83(4):979-87.
45. Deffieux X, Antoine JM. Inhibins, activins and anti-Mullerian hormone: structure, signalling pathways, roles and predictive value in reproductive medicine. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003 Nov;31(11):900-11.
46. Taieb J. Rapport d'évaluation du dosage de l'hormone anti-mullérienne (AMH/MIS) par la nouvelle trousse mise au point par la société Beckman-Coulter-Immunotech. Rapport d'évaluation interne. 2007:1-8.
47. Meduri G, Massin N, Guibourdenche J, Bachelot A, Fiori O, Kuttann F, Misrahi M, Touraine P. Serum anti-Mullerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):117-23.

48. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7.
49. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):941-5.
50. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5957-62.
51. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):1820-6.
52. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW, Te Velde ER. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Sep;20(3):270-5.
53. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):35-41.
54. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril.* 1999 Nov;72(5):845-51.

55. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Ramzy AM, Amin YM. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1997 Dec;68(6):1017-21.
56. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005 Feb;45(1):20-4.
57. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, Keefe DL, Blazar AS. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod*. 2006 Jan;21(1):159-63.
58. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod*. 2000 Sep;15(9):1937-42.
59. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2000 Sep;74(3):512-7.
60. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):468-71.
61. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimullerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):223-6. Article sous presse.

62. Fréour Thomas. L'hormone anti-mullérienne : comparaison de 2 trousse de dosage et intérêt de son évaluation chez la femme en médecine de la reproduction. Th. 3° c. Nantes : 2005.
63. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod*. 2005 Nov;20(11):3178-83.
64. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod*. 2006 Nov;17. Article sous presse.
65. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):291-301.
66. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):328-36.
67. Tomas C, Nuojuu-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1997 Feb;12(2):220-3.
68. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, Te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril*. 2007 Jan;17. Article sous presse.

69. Vladimirov IK, Tacheva DM, Kalinov KB, Ivanova AV, Blagoeva VD. Prognostic value of some ovarian reserve tests in poor responders. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jun;272(1):74-9.
70. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod*. 2006 Aug;21(8):2022-6.
71. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, Taieb J. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;27. Article sous presse.
72. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist gonadotropin treatment. *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):915-22.
73. Freour T, Mirallie S, Colombel A, Bach-Ngohou K, Masson D, Barriere P. Anti-mullerian hormone: clinical relevance in assisted reproductive therapy. *Ann Endocrinol*. 2006 Dec; 67(6):567-74.
74. Ebrard-Charra S, Reyftmann L, Hedon B, Dechaud H. Ultrasonographical predictive factors of ovarian response to stimulation prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Oct;33(10):762-7.
75. Fanchin R, Louafi N, Mendez Lozano DH, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Per-follicle measurements indicate that anti-mullerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may reflect qualitatively the ovarian follicular status. *Fertil Steril*. 2005 Jul;84(1):167-73.

NOM : LEMERLE

PRENOM : SOPHIE

Titre de Thèse : Prise en charge des patientes de pronostic défavorable en fécondation in vitro : Intérêt de l'hormone anti-mullérienne et du compte de follicules antraux.

RESUME

L'évaluation de la réserve ovarienne est primordiale avant toute prise en charge en procréation médicalement assistée. En plus du bilan hormonal classique, nous disposons récemment de l'hormone anti-mullérienne (AMH) et du compte de follicules antraux (CFA) pour estimer le pool de follicules ovariens. Notre étude rétrospective sur 144 patientes présentant au moins un facteur péjoratif pour le succès de la FIV a montré que l'AMH et le CFA étaient de bons marqueurs prédictifs de la réponse ovarienne, meilleurs que l'âge, la FSH ou l'oestradiol. Le CFA apparaît supérieur à l'AMH pour l'évaluation quantitative de la réserve ovarienne tandis que seule l'AMH semble être un marqueur de qualité ovocytaire. Aucun de ces deux marqueurs ne semble prédictif des chances de grossesse en fécondation in vitro. Néanmoins nous avons pu déterminer pour l'AMH un seuil prédictif négatif inférieur à 1,3 ng/ml pour l'initiation d'une grossesse.

MOTS CLES

Fécondation in vitro

Réserve ovarienne

Réponse ovarienne

Hormone anti-mullérienne

Compte de follicule antraux