

# Paramètres biologiques d'évaluation de la réserve ovarienne et résultats en PMA

J. Arendt\*, C. Schilling\*, M. Peiffer\*

## Résumé

Alors qu'aucun paramètre biologique ne permet de prévoir le résultat d'une stimulation ovarienne en Procréation Médicalement Assistée, nous avons revu et comparé l'influence du dosage de l'AMH. Cette analyse nous a permis d'adapter les dosages de stimulation ovarienne au contexte des données cliniques et échographiques.

## Abstract

No biological parameter allows a predictive result in ART for ovary stimulation. We studied the interest of dosing AMH in ovary stimulation in balance with the the clinical context.

**Keywords:** ART, AMH, gonadotrophins, AFC, FSH, INH-B, ovary response, pregnancy-rate

## Introduction

Une revue récente des tests de la réserve ovarienne en rapport avec les résultats de la FIV a montré qu'aucun test, dosé seul, ne permet un usage en routine. (1)

Dans une étude de 2002 présentée au congrès de l'ASRM à Seattle, Fanchin et al. ont révélé qu'un taux d'AMH au troisième jour du cycle était mieux corrélé avec le nombre de follicules antraux que les taux d'inhibe B ou de la FSH. (2)

Les résultats analogues à notre étude retiennent que les concentrations sériques d'AMH semblent représenter un facteur de prédiction de l'issue d'une tentative de PMA associée à l'âge. (3)

---

\* Service de Médecine de Reproduction du Département de Gynécologie – Obstétrique du Centre Hospitalier de Luxembourg, route d'Arlon L-1150 Luxembourg. [www.chl.lu](http://www.chl.lu) ou [secgyneco@chl.lu](mailto:secgyneco@chl.lu)

## Définition de l'objectif- Rôle de l'AMH dans notre pratique quotidienne

Pour 154 patientes se soumettant à FIV/ICSI, nous avons revu les taux d'AMH en fonction de l'âge, des unités de gonadotrophines utilisées pour leur stimulation ovarienne, du nombre d'ovocytes recueillis, du nombre d'embryons frais obtenus et enfin du nombre de grossesses.

**Tableau 1**

AMH	Moy FSHr UI	Tot G
<0,1- <0,5	3615	0
0,5	3619	3
<1ng	2945	7
>1 - <1,5	2957	3
>1,5 -<2	2414	8
>2 -<3	2228	6
>3	1839	14
		41

**Tableau 2**

AMH	# ovo/M	#E	TE	M/Âge	P blanche /AMH
<0,1- <0,5	2,6	1,3	1,0	35,6	3
0,5	3,7	1,7	1,2	33,2	1
<1ng	4,0	1,7	1,3	34,6	1
>1 - <1,5	7,2	3,0	1,9	35,2	1
>1,5 -<2	10,6	4,0	1,9	33,6	0
>2 -<3	11,0	5,6	1,9	32,1	0
>3	12,6	5,0	1,8	31,8	1

**Tableau 1 et 2 :**

La moyenne des gonadotrophines utilisées (FSHr UI) est d'autant plus importante que la valeur de l'AMH est basse. Bien que de fortes variations de la valeur d'AMH se retrouvent à tous les âges de la patiente, il se dessine une nette tendance à la diminution avec la progression de l'âge. Cela vaut autant pour le nombre moyen d'ovocytes récoltés (#ovo /M) que pour le nombre de zygotes obtenus (#E), à transférer (TE), pour les grossesses cliniques (tot G). Par rapport au comptage échographique des follicules antraux (AFC) en début de cycle, le dosage de l'AMH est tout à fait valable. Il nous reste à évaluer si l'AFC suffirait à l'évaluation de la réserve ovarienne, à la détermination du protocole thérapeutique et du dosage des gonadotrophines autant

à stimuler suffisamment des ovaires peu réactifs qu'à éviter une stimulation excessive en cas de PCO ou d'ovaires multifolliculaires. Il serait intéressant d'analyser les valeurs d'AMH pour les ponctions blanches. Leur nombre étant petit, le résultat n'est pas significatif, bien que 6/7 ponctions blanches présentent une valeur inférieure à 1,5ng/ml.

Dans ce collectif, nous avons dosé systématiquement entre J2 et J4 du cycle avant toute stimulation ovarienne FSH, E2, LH, AMH et P. Pour toutes les stimulations du collectif, FSH, E2, LH et P avaient une valeur normale. Ainsi, nous trouvons une corrélation entre le nombre de follicules comptés sur les ovaires à l'échographie et le taux d'AMH. Le taux d'AMH fut significativement plus élevé dans les cas de OMPK (Ovaires micro- poly-kystiques). Cette corrélation était plus fiable que les dosages de FSH et d' E2. (4,5)

L'âge reste un bon facteur prédictif de la réaction ovarienne possible et les chances de survenue d'une grossesse (tableau 1). Néanmoins, la FSH et la AMH restent les meilleurs marqueurs de succès d'une stimulation (nombre de follicules sélectionnés, nombre d'ovocytes recueillis) ; par contre, elles ne renseignent pas sur la qualité embryonnaire (tableau 2).

On distingue ainsi les cas favorables, les cas préoccupants conduisant à adapter la posologie en cas de stimulation et à ne pas trop attendre avant d'envisager la FIV diagnostique, les cas défavorables conduisant à proposer d'emblée une FIV diagnostique et à adapter les propositions thérapeutiques en cas d'échec (renouvellement de la FIV, don d'ovocytes, adoption).

## **Prévision de la réponse ovarienne en stimulation folliculaire**

### **\* AMH en PMA**

Plusieurs études ont démontré que l'AMH ne fluctue pas durant le cycle mensuel (6, 7,8) Les concentrations d'AMH sont corrélées avec le nombre de follicules antraux détectés à l'échographie et l'âge de la patiente, mais non avec les taux de FSH ou d'inhibine B. (INH-B) Pour ces auteurs le dosage d'AMH représenterait un marqueur prédictif de l'âge ovarien.

Chez la femme, Themmen et al (2002) (17) ont montré que les taux d'AMH étaient corrélés avec la réserve folliculaire qui détermine le taux de succès lors des tentatives de PMA. Ces auteurs ont montré que les taux sériques d'AMH diminuaient dans le temps, et qu'il existait une étroite corrélation entre ce taux et le nombre de follicules déterminés lors d'échographie transvaginale. Dans une seconde étude chez des patientes en protocole de stimulation ovarienne pour PMA, ils ont observé une bonne corrélation entre les taux sériques d'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés et le succès de la tentative de PMA.

Dans une étude rétrospective sur des sérums congelés provenant de femmes ayant eu une tentative de PMA, Seifer et al. (2002) (18) ont montré l'intérêt des dosages de l'AMH au troisième jour du cycle. Les 28 femmes ayant moins de 6 ovocytes ponctionnés présentaient des concentrations sériques d'AMH de 1.0+/- 0.4 ng/mL. En comparaison les taux d'AMH chez les 79 patientes ayant plus de 11 ovocytes ponctionnés étaient 2 à 2.5 fois plus élevés (2.5 +/- 0.3 ng/mL). Ces données préliminaires montrent la relation possible entre le taux d'AMH et le nombre d'ovocytes ponctionnés.

### **\*\* AMH vs Comptage des follicules à l'échographie**

Il est difficile de définir une valeur seuil de l'AMH en dessous de laquelle la grossesse serait impossible, puis que nous retrouvons des grossesses à toutes les valeurs même si elles sont plus fréquentes à des valeurs d'AMH >2 ng/ml (voir tableau 1). La moyenne des doses de gonadotrophines et l'âge moyen de la patiente est inversement proportionnel à la valeur de l'AMH, les valeurs les plus basses sont logiquement trouvées chez les patientes moins jeunes, il en est de même du taux de grossesse.

Le compte des follicules antraux à l'échographie entre J2 et J4 est fortement corrélé à la valeur de l'AMH (9). Plusieurs études attribuent la même importance à l'AMH qu'au comptage folliculaire à l'échographie transvaginale (AFC Antral follicle count), dans la prédiction de la réponse ovarienne (10,11,12)

### **\*\*\* AMH vs FSH vs E2**

En fait, compte tenu des limites techniques des dosages (coefficient de variation +/- 15%) pour l'oestradiol et INH-B, compte tenu des résultats contradictoires publiés par différents auteurs concernant la valeur prédictive des différents marqueurs, on peut considérer que

l'élévation de la FSH est le facteur le plus péjoratif. 14 UI /L serait le seuil au delà duquel la survenue d'une grossesse devient difficile. Sur plusieurs cycles, une seule valeur de FSH élevée serait de mauvais pronostic.(13) Le taux d'AMH diminuerait bien avant que la FSH n'augmente et que l'inhibine B ne baisse, ce qui pour certains auteurs en ferait un marqueur précoce de l'épuisement ovarien. L'analyse de l'âge, de la FSH, de l'oestradiol et de l'AMH permet de se faire une idée claire de la qualité de la réponse ovarienne à laquelle on peut s'attendre. Les valeurs peuvent être le signe d'une probabilité de vieillissement ovarien, justifiant une prise en charge rapide de la patiente.

Ainsi l'AMH est probablement impliquée dans la régulation de la stéroïdogénèse des follicules. (14, 15,16)

### **\*\*\*\* Détermination biologique de l'AMH**

L'hormone anti-müllérienne (AMH), les inhibines et les activines sont des glycoprotéines faisant partie de la famille du TGF (Transforming growth factor). Les inhibines (A et B) et les activines sont des peptides dimériques et sont définies par leur action sur les cellules gonadotropes hypophysaires. L'inhibine et l'AMH sont des marqueurs spécifiques de différenciation de la granulosa (20). Les concentrations sériques d'AMH ont été déterminées au CHL par une technique immunoenzymatique ELISA utilisant un immunosorbant spécifique, fabriqué par DSL (Diagnostic Systems Laboratories) (19) nommé Immunotech (Beckman, France) avec un seuil de sensibilité à <0.1 ng/ml.

### **Conclusion**

Les dosages des facteurs prédictifs de réponse ovarienne ne valent guère mieux que le AFC (Antral follicle count). Seule l'AMH nous permet tout de même de préciser le dosage des gonadotrophines nécessaires à administrer pour obtenir une réponse ovarienne appropriée.

### **Références**

- 1) R. Fanchin, J Taieb, L M Schonauer, G Hosny, C. Torrisi, R Frydman : Serum müllerian-inhibiting substance is a reliable predictor of the ovarian follicular status Fertility and Sterility, 2002, 78:1001 : S33-S34
- 2) 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.
- 3) Cohen-Bacrie, Ternaux F, Junca AM, Hazouta. Anti-Müllerian hormone as a novel predictive factor of IVF outcome in women undergoing an ovarian stimulation? ESHRE Madrid 2003
- 4) Seifer DB., Mac Laughlin DT.; Christian BP. et al. 2002; Early follicular serum müllerian inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. Fert. Ster. 77, 468-477.
- 5) Broekmans FJ, Kneep J., Hendriks DJ, Mol BW. and Lambalk CB. 2006, Hum. Reprod. Update, vol.12, n°6 : 685-718.
- 6) Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. AMH in spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation J Clin Endocr Metab, 2006; 91:4057-63
- 7) La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum AMH throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod 2006, 21:3103-17

- 8) Tsepilidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y, Stable serum levels of AMH during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007, 22; 1857-40
- 9) 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.
- 10) Erdhem M, Erdhem E, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomifene citrate induced FSH and Inhibine B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2004,21; 37- 45
- 11) Durmusoglu F, Elter K, Yoruk P, Erenus M. Combining day 7 follicle count with the basal antral follicle count improves the prediction of ovarian response. *Fert Ster* 2004, 81;1073-78
- 12) Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. AMH: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in ICSI. *Fert Ster* 2007
- 13) Nisker et al, *ASRM*,10.1995
- 14) Joss N., Racine C., di Clemente N., Rey R. and Xavier F. 1998, The role of antimullarian hormone in gonadal development. *Mol. Cell. Endocr.* 145, 3-7 ;
- 15) Joss N. , di Clemente N., Gouededad, 2001, Antimullarian Hormone and it's receptors, *Mol. Cell. Endocr.* 1979, 25-32
- 16) Baarends W.M., Uilenboek JT, Kraemer P., Hoogerbrugge JW et al. 1995 : Anti-antimullarian hormone and antimullarian hormone type 2 receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrons cycle and gonadotropin-induced follicule growth. *Endocrin* 136, 4951-4962
- 17) A Themmen, M Gruijters, A L Durlinger, JA Visser. Anti-mullerian hormon and ovarian developmenrt. First International Workshop on anti mullarian hormone, Aix en Provence, October 2002
- 18) Seifer DB., Mac Laughlin DT. ; Christian BP. et al. 2002 ; Early follicular serum mullarian inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fert. Ster.* 77, 468-477.
- 19) Diagnostic systems Laboratories, 445, Medical Center Blvd, Webster, Texas 77598 USA
- 20) DEFFIEUX X. ANTOINE J.-M. Inhibines, activines et hormone anti-mülle-rienne : structure, signalisation, rôles et valeur prédictive en médecine de la reproduction *Gynécol. obstét. fertil.* 2003, vol. 31, no11, pp. 900-911