



Article Original

Détermination d'une Valeur Seuil d'AMH Corrélée à une Réponse Acceptable à la Stimulation Ovarienne chez les Patientes de plus de 38 Ans au Centre Hospitalier de Recherche et d'Application en Chirurgie Endoscopique et Reproduction Humaine

Threshold value of AMH correlated with an acceptable response to ovarian stimulation in patients over 38 years old at the Hospital Center for Research and Application in Endoscopic Surgery and Human Reproduction

Kasia Jean Marie^{1,2}, Noa Ndoua Claude Cyrille^{1,2}, Ngonon Akam Vanina¹, Belinga Etienne^{1,2}

RÉSUMÉ

Introduction. Secréte par les follicules préantraux et antraux, et sans variation intra-cycle et même inter cycle, l'hormone anti-mullérienne (AMH) est un marqueur fiable de la réserve ovarienne. Son utilisation comme marqueur prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne en fait un paramètre important dans la prédictivité des résultats en fécondation in vitro. **Objectif.** Déterminer une valeur seuil d'AMH permettant d'obtenir une réponse acceptable à la stimulation ovarienne chez les patientes dont l'âge était compris entre 38 et 42 ans. **Méthodologie.** Il s'agit d'une étude transversale et analytique avec collecte historico-prospective réalisée de décembre 2016 à juillet 2019 au CHRACERH. Nous avons inclus les patientes avec un AMH détectable selon la technique d'électrochimiluminescence dont l'âge était compris entre 38 et 42 ans et ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne en vue d'une fécondation in vitro. Nous avons exclu toute patiente ayant un kyste ovarien en début de stimulation. Le protocole agoniste court était le plus utilisé. Le suivi échographique de la croissance folliculaire était débuté au 6^e jour jusqu'à l'atteinte d'un diamètre d'au moins 4 follicules de plus de 14 mm pour les 2 ovaires. Le seuil pertinent d'AMH a été déterminé par analyse ROC. **Résultats.** Nous avons retenu 70 cycles complets dont 67 sous protocole court agoniste et 3 sous protocole long agoniste. Le compte folliculaire moyen était de 6.8 ± 4.1 , le nombre moyen de follicules ponctionnés était de $4,13 \pm 6,8$ et le nombre moyen d'ovocytes matures $5 \pm 3,3$ et le nombre moyen d'ovocytes matures obtenus était de $5 \pm 3,3$. Le taux de mauvaises réponses était de 37,1%. Il y avait une corrélation entre le nombre d'ovocytes matures et l'AMH ($r : 0,444$ $p : 0,00$). À l'analyse de courbe ROC, le test AMH restait informatif par rapport à la réponse à la stimulation ovarienne avec une aire sous la courbe (ASC) à 0,745 ($p=0,00$, IC 95%). La valeur seuil donnée par le point le plus éloigné de la diagonale représentant le test d'apport nul était de 1.1 ng/L, laquelle permettait de prédire une réponse acceptable à la stimulation ovarienne avec une sensibilité de 74,3% et une spécificité de 65,6%. **Conclusion.** L'AMH est un marqueur prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne pour la tranche d'âge étudiée. Le seuil de 1.1ng/l pourrait être utilisée pour décider de l'indication d'une stimulation en vue d'une fécondation in vitro.

ABSTRACT

Introduction. The anti-Mullerian hormone (AMH) is secreted by the pre-antral and antral follicles and incurs little intra-cycle and inter-cycle variation. So, it is a reliable marker of the ovarian reserve. Its use as a predictive marker of the response to ovarian stimulation makes it an important parameter in the predictability of results in vitro fertilization (IVF). **Goal.** The objective of our work was to determine an AMH threshold value allowing an acceptable response to ovarian stimulation in women aged 38 to 42 years. **Methodology.** This was a cross-sectional and analytical study with historico prospective collect, carried out from December 2016 to May 2019 at CHRACERH. We included patients with a detectable AMH by electro chimiluminescence technique whose age was comprised between 38 and 42 years. We excluded any patient with an ovarian cyst at the start of stimulation. These patients were on their first attempt at ovarian stimulation for IVF / ICSI (Intra Cytoplasmic Injection of Spermatozoa). The short agonist protocol was most often used (95.7%). Ultrasound monitoring of follicular growth was started at day 6 until at least 4 follicles larger than 14 mm were reached in both ovaries. **Results.** We selected 70 IVF / ICSI complete cycles including 67 under short agonist protocol and 3 under long agonist protocol. The average follicle count was 6.8 ± 4.1 . The average number of retrieved oocytes was 4.13 ± 6.8 and the average number of mature oocytes 5 ± 3.3 . The rate of poor responders was 37.1%. There was a positive correlation between the number of mature oocytes and AMH ($r: 0.444$ $p: 0.00$). The ROC curve showed that the AMH test remained informative with respect to the response to ovarian stimulation (AUC= 0.745 ; $p = 0.00$, 95% CI). The threshold value given by the point furthest from the diagonal representing the zero intake test was 1.1 ng / L. This value predicted an acceptable response to ovarian stimulation with a sensitivity of 74.3% and a specificity 65.6%. **Conclusion.** AMH is a predictive marker of the response to ovarian stimulation for the age group studied. The threshold of 1.1 ng / l can be used to decide on the indication of stimulation in view of in vitro fertilization.

¹ Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I
² Centre Hospitalier de Recherche et d'Application en Chirurgie Endoscopique et Reproduction Humaine. Yaoundé.

Mots-clés : Hormone antimüllérienne, stimulation ovarienne, Fécondation in Vitro

Keywords: Antimullerian hormone, ovarian stimulation, In Vitro Fertilization

INTRODUCTION

L'infertilité est un problème de santé publique (1). Depuis quelques années l'introduction des méthodes d'AMP au CHRACERH a suscité un grand espoir au sein de la population, et les femmes de plus de 38 ans sont de plus en plus concernées. La personnalisation du traitement dans la Fécondation In Vitro (FIV) devrait être basée sur la prédiction de la réponse ovarienne pour chaque femme(2)(3). Le point de départ est donc d'identifier si une femme est susceptible d'avoir une mauvaise réponse, une réponse normale, ou une réponse exagérée et par la suite adapter un protocole qui lui soit approprié. Il existerait une accélération de la déplétion de la réserve ovarienne à partir de 37 ans (4), raison pour laquelle ces patientes sont souvent plus susceptibles de faire des mauvaises réponses. Néanmoins plusieurs marqueurs prédictifs de la réponse ovarienne ont été décrits dans la littérature, cependant l'Hormone Antimüllérienne (AMH) semble être le meilleur devant l'âge, le taux basal de FSH à j3, l'inhibine B ou le Compte des Follicules Antraux (CFA)(5). Il s'agit d'une glycoprotéine sécrétée par les follicules préantraux et antraux de moins de 10mm et n'ayant pas de variation intra-cycle et même inter cycle(6). A travers ce travail nous nous sommes proposés de déterminer une valeur seuil d'AMH permettant de prédire une réponse acceptable à la stimulation ovarienne chez les patientes âgées de 38 à 42 ans.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Lieu et type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale et analytique avec collecte historico-prospective réalisée de décembre 2016 à juillet 2019 au CHRACERH.

Critères de sélection

Nous avons inclus dans notre étude les patientes avec un taux d'AMH détectable selon la technique d'électrochimiluminescence, dont l'âge était compris entre 38 et 42 ans et ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne en vue d'une fécondation in vitro.

Nous avons exclu, toute patiente ayant un kyste ovarien en début de stimulation.

Protocole de stimulation

Le protocole agoniste court était le plus utilisé, Il consistait à la mise sous pilule orale combinées minidosées pendant au moins 12 jours. La stimulation proprement dite débutait le lendemain du saignement. Le blocage hypophysaire se faisait à base de Triptoréline (Decapeptyl*0,1mg) à dose journalière et la stimulation folliculaire se faisait à base de Menotropine (Menopur*) ou de follitropine alpha (Gona-f*) dont les dosages étaient fonction des individus selon les critères du centre. Par ailleurs pour des patients avec réserve ovarienne effondrée, en cas d'endométriозe ou avec des critères de mauvaises réponses connus un protocole long retard initié en phase lutéale pouvait être entrepris.

Le monitoring de la stimulation ovarienne était hormonal (œstradiol, progestérone) et échographique dès le 6^e

jour jusqu'à l'atteinte d'un diamètre d'au moins 4 follicules de plus 14mm pour les 2 ovaires. Le déclenchement de l'ovulation se faisait à base de Human Chorionic Gonadotrophine (HuCog*5000UI) ou choriogonadotrophine alpha (Ovitrelle* 250microgrammes).

La ponction ovocytaire écho-guidée par voie endovaginale se faisait 36h après le déclenchement. Le liquide de ponction était directement traité, les follicules recueillis décoronés afin d'identifier les ovocytes matures.

Évaluation de la réponse ovarienne

Au terme de la stimulation ovarienne nous pouvions classer nos patientes en normo-répondeuses, mauvaises répondeuses et hyper-répondeuses

Mauvaises répondeuses : En cas d'annulation de cycle pour absence de réponse ou de follicules/ovocytes matures ponctionnés <4.

Normo-répondeuse : lorsque le nombre de follicules/ovocytes ponctionnés étaient compris entre 4 et 19 follicules la réponse était considérée comme normale. Elle était sub-optimale lorsque les follicules/ovocytes ponctionnés étaient compris entre 4 et 9, et optimale entre 10 et 19 follicules/ovocytes matures.

Hyper-pondeuses : patientes chez qui au moins 20 follicules/ovocytes matures ont été recueillis lors de la ponction ovocytaire, ou alors une annulation de cycle pour hyperstimulation ovarienne.

Analyse statistique

Les données recueillies à travers la fiche technique étaient traitées et analysées à partir des logiciels SPSS version 23.0 et Epi info version 3.5.4. Les tableaux étaient dressés grâce aux logiciels Microsoft Office Excel et Word 2013. Le seuil pertinent d'AMH a été déterminé par analyse ROC grâce au logiciel SPSS 20.

RÉSULTATS

Profil sociodémographique, clinique et thérapeutique

Nous avons retenu 70 patientes, majoritairement mariées (60% des cas) et dont 52,9% avaient un niveau d'étude universitaire. Ces patientes présentaient dans 62,9% des cas une infertilité secondaire, dont les étiologies féminines occupaient le premier rang (52,9%) suivi des mixtes (32,8%), masculines (11,4%) et enfin idiopathiques (2,9%).

Le taux moyen d'AMH de nos patientes étaient de $1,4 \pm 0,85$ ng/ml. Sur les 70 cycles retenus 67 étaient sous protocole court agoniste et 3 sous protocole long agoniste. La durée moyenne de la stimulation était de $10,8 \pm 2,1$ jours, avec des extrêmes allant jusqu'à 18 jours (Tableau 1).

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patientes

Variables	Moyenne ± DS	Min-Max
AMH (ng/ml)	1,4 ± 0,85	0,17-3,5
CFA	6,7 ± 4,3	1-18
Durée de la stimulation (en jours)	10,8 ± 2,1	7-17
Follicules ponctionnés	4,13 ± 6,8	00-18
Ovocytes matures	5 ± 3,3	00-16

Au terme de la stimulation le nombre moyen de follicules ponctionnés était de 4,13 ± 6,8 et le nombre moyen d'ovocytes matures 5 ± 3,3. Les mauvaises répondeuses représentaient 37,1% des patientes. Parmi les 44 normo-répondeuses, seulement 5 soit 7,1% d'entre elles avaient une réponse optimale (Tableau 2).

Tableau 2 : réponse à la stimulation ovarienne

Variables	Effectifs	%
Ovocytes matures		
≤ 3 follicules	26	37,1
4-9	39	55,7
10-19	5	7,1
≥ 20	0	0

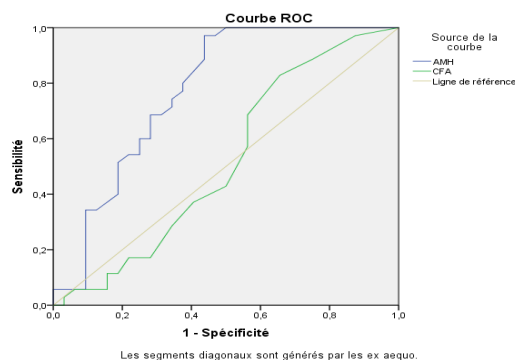
Nous avons par la suite trouvé une corrélation entre le nombre de follicules ponctionnés et l'AMH (r : 0,491 p : 0,00) d'une part, et entre le nombre d'ovocytes matures et l'AMH (r : 0,444 p : 0,00) d'autre part (Tableau 3).

Tableau 3 : corrélation AMH et réponse à la stimulation ovarienne

Variables	Nombre de follicules ponctionnés		Nombre de follicules matures	
	Coefficient de corrélation	P	Coefficient de corrélation	P
Taux d'AMH	0,491**	0,000	0,444**	0,000
CFA	0,073	0,550	0,040	0,746
Age	0,027	0,826	0,004	0,975

Seuil d'AMH pour réponse acceptable a la stimulation ovarienne

L'analyse de courbe ROC a révélé que le test AMH restait informatif pour la prédiction de la réponse à la stimulation ovarienne avec une aire sous la courbe (AUC) à 0,796 (p=0.00, IC 95%) (figure 1) et la valeur seuil donnée par le point le plus éloigné de la diagonale représentant le test d'apport nul était de 1.1 ng/L, laquelle permettait de prédire une réponse acceptable à la stimulation ovarienne avec une sensibilité de 74,3% et une spécificité de 65,6% (Tableau 3).



	AUC	Sens	spécificité	Seuil
AMH	0,745*	74,3	65,6	1,1

*p=0.00

Figure 1 : Courbe ROC pour la détermination d'un seuil d'AMH pour une bonne réponse à la stimulation ovarienne

Tableau 4 : coordonnées de la courbe ROC

AMH	Sensibilité	1 - Spécificité
1,0400	,800	,375
1,0900	,771	,375
1,1100	,743	,344
1,1600	,714	,344
1,2150	,686	,313
1,2600	,686	,281
1,2950	,657	,281
1,3300	,629	,281
1,3750	,600	,281
1,3950	,600	,250

DISCUSSION

Dans notre série, bien que 69,1% de nos patientes avaient une réponse acceptable, seulement 7,1% d'entre elles avaient eu une réponse optimale (entre 10 et 19 follicules). Les mauvaises répondeuses quant à elles représentaient 37,1%. Selon les données de la littérature, 2 à 30% des femmes qui subissent une stimulation ovarienne ont une mauvaise réponse (5). Ce taux élevé de mauvaises chez nos patientes, pourrait s'expliquer d'une part par le fait que nos patientes étaient âgées de plus de 38 ans, et qu'à partir de 37 ans il existerait une accélération de la déplétion de la réserve ovarienne (4) et d'autre part que le taux moyen d'AMH était en dessous de la valeur normale soit 1,4ng/ml.

Nous avons trouvé une corrélation significative entre le nombre de follicules ponctionnés et l'AMH (r : 0,491 p : 0,00) d'une part, et entre le nombre d'ovocytes matures et l'AMH (r : 0,444 p : 0,00) d'autre part. L'existence d'une corrélation entre ces variables a été retrouvée dans la plupart des études allant de 0,26 à 0,89 (7)(5). Himanbindu et al en Inde (8), s'étaient spécifiquement intéressés à ces corrélations avant 35 ans et après 35 ans. Ils avaient retrouvé une corrélation significative entre le taux sérique d'AMH et le nombre de follicules ponctionnés nettement plus élevé que la nôtre soit r=0,784 ; par contre la corrélation entre le nombre d'ovocytes matures et l'AMH était moins forte soit r=0,407 que celle retrouvée dans notre série. Ces variations

pourraient s'expliquer par la diversité des techniques de dosage de l'AMH en fonction des études.

L'analyse de la courbe ROC a révélé que le test AMH restait informatif par rapport à la réponse à la stimulation ovarienne avec une aire sous la courbe (AUC) à 0,796 ($p=0,00$, IC 95%). Dans notre série la sensibilité de ce test (74,3%) se rapprochait de la sensibilité optimale soit 75%, par contre sa spécificité (65,6%) était nettement inférieure à la valeur optimale pour un test qui est de 85%. Plusieurs auteurs ont également étudié l'utilité de l'AMH dans la prédiction de la mauvaise réponse ovarienne. La sensibilité et la spécificité rapportées allaient de 44 à 97% et 41 à 100% (5), dans la revue de La Marca. La spécificité était plus importante dans la revue de Broer et al allant de 64% à 100% (7).

La valeur seuil du taux d'AMH pour la prédiction d'une réponse acceptable à la stimulation ovarienne dans notre série était de 1,1 ng/ml. Notre résultat se trouvait dans la fourchette décrite par les groupes indépendants de La Marca (5) et Broer (7) qui retrouvaient des seuils allant de 0,1 à 1,6ng. Il se situe également dans la fourchette proposée par le groupe ESGRE (*European Society of human Reproduction and Embryology*) en 2011 à Bologne défini entre 0,5 et 1,1ng/ml (9). Par ailleurs, ce seuil est inférieur à celui proposé par le groupe POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*) en 2016 qui était de 1,2 ng/ml(10). Ces différences pouvaient s'expliquer d'une part par les facteurs environnementaux et génétiques(11), et d'autres part par les variations de dosage de l'AMH en fonction des techniques utilisées.

CONCLUSION

Il existe une corrélation significative entre le taux d'AMH et la réponse à la stimulation ovarienne. L'AMH est un marqueur prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne pour les patientes de 38 ans à 42 ans admise en stimulation ovarienne. Le seuil de 1.1ng/l pourrait être utilisé pour prédire la réponse à la stimulation ovarienne en Fécondation In Vitro.

RÉFÉRENCES

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406.
- La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. févr 2014;20(1):124-40.
- Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol RBE* [Internet]. 9 mars 2018 [cité 30 août 2019];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845159/>
- Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE, Schuh-Huerta SM, Sternfeld B, Reijo-Pera RA, et al. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. *Fertil Steril*. janv 2012;97(1):238-43.
- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. avr 2010;16(2):113-30.
- Clemente N di, Seroka A, Sonigo C, Pierre A, Taieb J, Grynberg M. L'hormone anti-müllérienne : nouveautés physiologiques et expérimentales chez la femme. *Médecine Reprod*. 1 janv 2014;16(1):3-15.
- Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. mars 2009;91(3):705-14.
- Himabindu Y, Gopinathan KK, Pandey AK, Sriharibabu M. Correlation of age and antimullerian hormone in assisted reproductive technology program outcome. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2013;57(1):9-15.
- Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2014;29(9):1842-5.
- Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Research* [Internet]. 23 déc 2016 [cité 14 déc 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5302217/>
- Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Ghaffari F. Anti-Müllerian Hormone: genetic and environmental effects. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. janv 2018;476:123-9.