

# AMH basses et fertilité

Paul COHEN-BACRIE Andre HAZOUT  
Jacques de MOUZON Stéphanie BELLOC  
Alain DALLEAC Martine COHEN-BACRIE

Laboratoire d'Eylau Unilabs Paris Neuilly  
Unité Inserm reproduction Hôpital Cochin

13ème Journée sur l'Assistance Médicale à la procréation  
de l'Hôpital Américain de Paris



VENDREDI 23 NOVEMBRE 2012

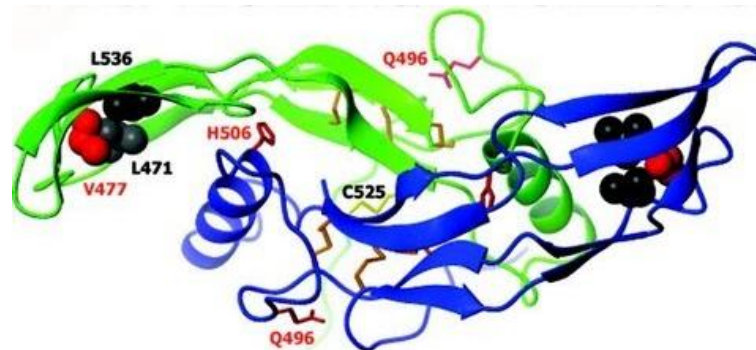


# AMH

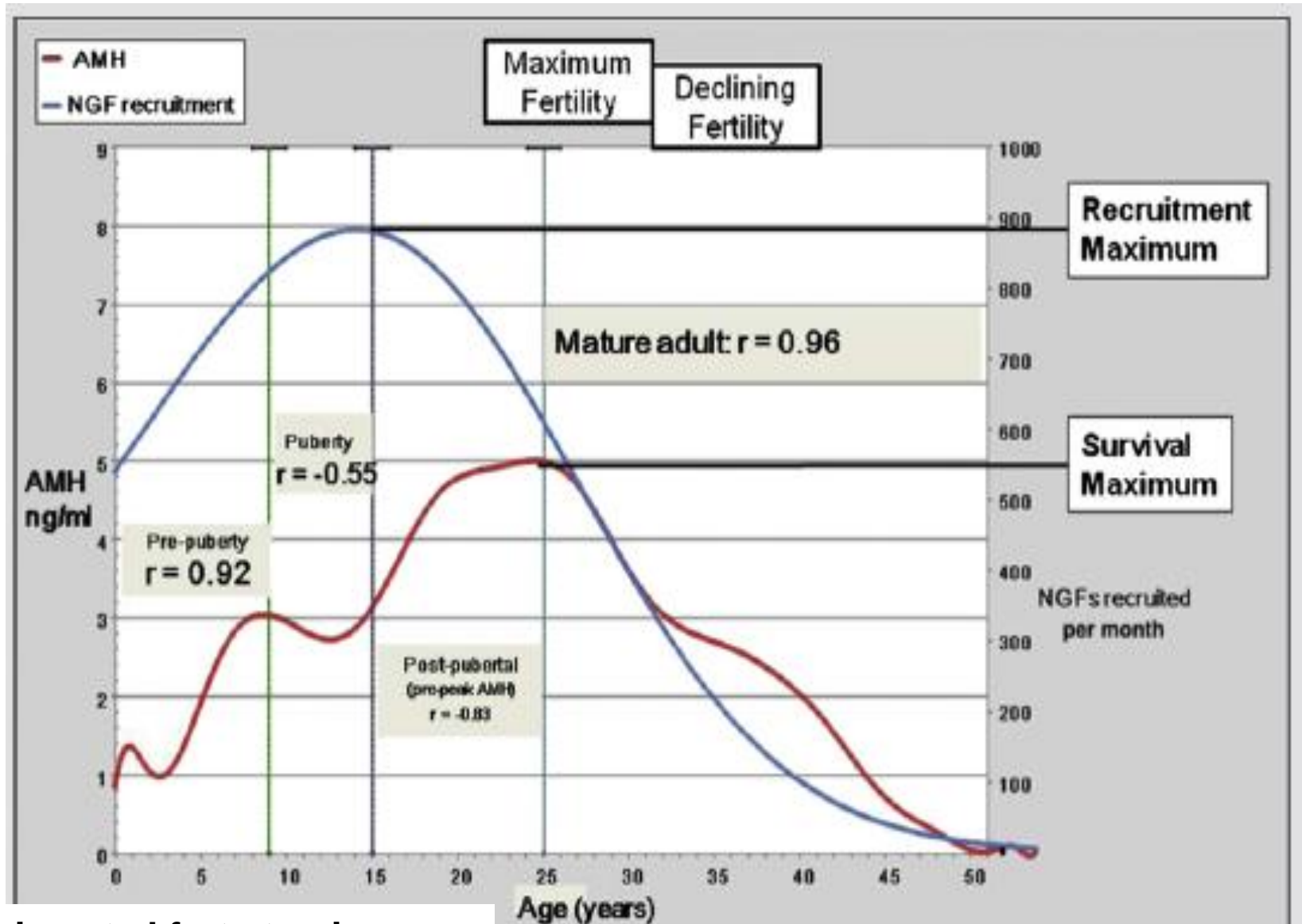
- Inhibe le recrutement folliculaire initial
- Secrétée durant la phase folliculaire précoce
- Décline avec l'âge *De Vet 2002 , Van Rooj 2002-2005*
- Varie peu au cours du cycle menstruel
- Corrélée avec Nb.de follicules Antraux *Fanchin 2003*
- Corrélée avec le Nb d'ovocytes et le taux d'implantation *Seifer 2002 Hazout 2004 Eldar Geva 2005 Muttukrisna 2005 Penarrubia 2005*
- Plus élevée dans les PCOS *Ligny 2003 Laven 2004 Piltonen 2005*
- Module la réponse folliculaire à la FSH lors du recrutement cyclique

# AMH Basses

- Essai de définition d'une valeur d'AMH basse
- Technique immunoenzymatique
- Beckman Coulter ®
- $< 1 \text{ ng/ml} \times 7.143$  en pmol/l
- $< 2 \text{ ng/ml} \times 7.143$  en pmol/l



# AMH et folliculogénèse



# Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study

Casper P. Hagen, M.D.,<sup>a</sup> Sonja Vestergaard, Ph.D.,<sup>b</sup> Anders Juul, Dm.S.C.,<sup>a</sup> Niels Erik Skakkebaek, Dm.S.C.,<sup>a</sup> Anna-Maria Andersson, Ph.D.,<sup>a</sup> Katharina M. Main, Ph.D.,<sup>a</sup> Niels Henrik Hjöllund, Ph.D.,<sup>c,d</sup> Erik Ernst, Ph.D.,<sup>d,e</sup> Jens Peter Bonde, Dm.S.C.,<sup>d,f,g</sup> Richard A. Anderson, Ph.D.,<sup>h</sup> and Tina Kold Jensen, Ph.D.<sup>a,b</sup>

# AMH Basses

- Dans le travail de Casper, chez les femmes jeunes <35 ans en bonne santé, une AMH basse
  - n'est pas prédictive d'une fécondité naturelle réduite.
  - ne semble pas refléter une baisse de qualité ovocytaire
  - pourrait annoncer une ménopause plus précoce.
- Une AMH élevée prédit une baisse de probabilité à concevoir. (effet OPK-like? Cycles anovulatoires?)

# AMH Basses

- une étude récente) montre que **le taux d'AMH est plus faible chez les patientes obèses comparé avec des patientes de même âge et de poids normal, malgré un CFA similaire (Su et al., 2008)**
- la diminution du taux d'AMH semble liée à des raisons physiologiques en relation avec l'obésité mais **pas à une diminution de la réserve ovarienne**

# AMH Basses

- Pronostic en fécondation in vitro des patientes ayant une AMH basse et une FSH normale
- **J Belaish-Allart P Cohen-Bacrie et al** *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Volume 40,, July–August 2012,
- Cette étude démontre **qu'avec une AMH basse la réponse ovarienne à la stimulation est similaire à celle des mauvaises répondeuses à FSH élevée et mauvaise réserve ovarienne.**
- **Cependant, même si le risque d'annulation est plus élevé les chances de grossesse demeurent raisonnable (18%).**



# AMH Basses

- facteurs liés à une diminution de l'AMH
  - **tabac** (Freour et al., 2008) ,
  - consommation d'**alcool** (Nardo et al., 2007)
  - **origine ethnique** (Seifer et al., 2008)

# AMH Basses

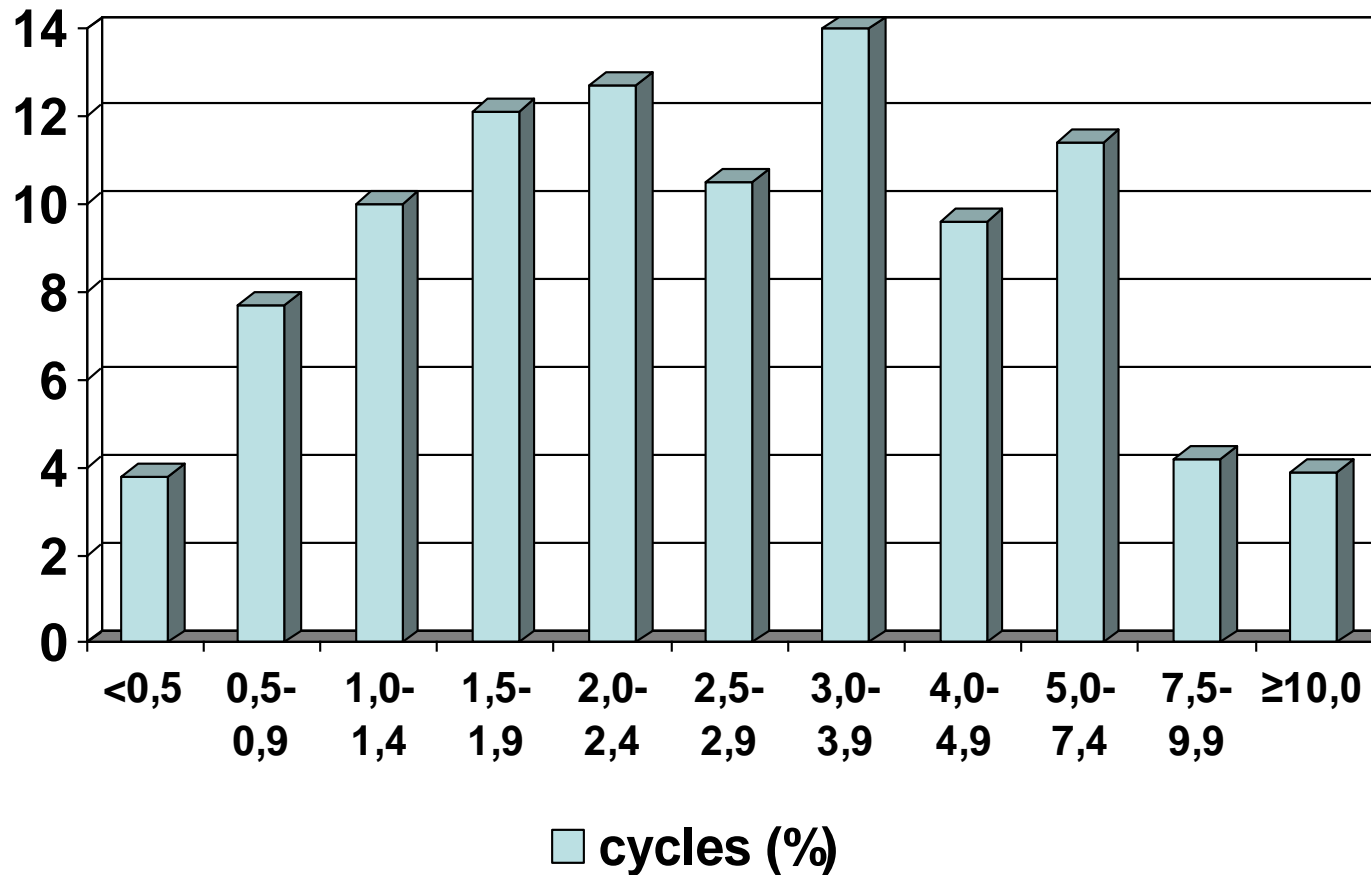
- Meilleur marqueur de réponse ovarienne que de probabilité de grossesse (10 à 20% de faux positifs)
- **AMH ne doit pas être utilisée pour exclure un couple de la FIV** (Broer et al., 2008)
- Valeur seuil de la mauvaise réponse: 0,7-0,75 ng/mL en corrélation avec l'âge ( La Marca et al., 2007; Nelson et al., 2007)
- Valeur seuil du risque d'annulation: 0,1-0,35ng/mL (Muttukrishna et al., 2004;Lekamge et al., 2007)

# AMH Basses

- **Etude Eylau Unilabs**
- analyser l'impact de l'AMH sur les résultats de l'AMP notamment des taux bas sur la réponse ovarienne à la stimulation
- **définir des seuils**, de manière globale ou en tenant compte d'autres facteurs (âge )
- AMP 2006 -2010 avec mesure du taux d'AMH à J 3 (n=10753)

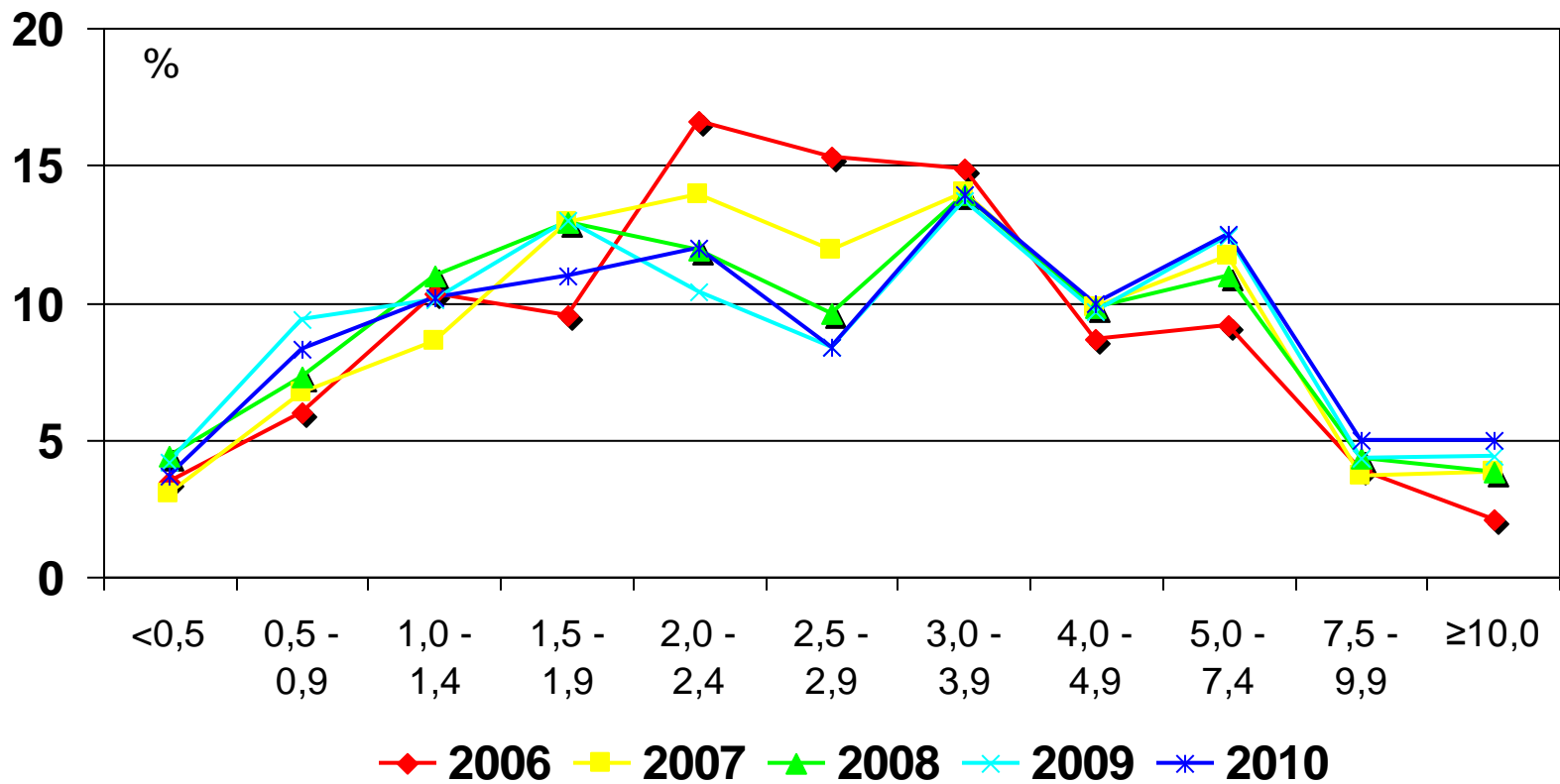
•Etude Eylau Unilabs non publiée

# AMH à J3 2006-2010



Etude Eylau Unilabs non publiée

# AMH à J3 par année



NS

Etude Eylau Unilabs non publiée

# AMH Basses

- **Résultats après analyse de l'ensemble des classes d'AMH, basses : <math><1,5\text{ ng/ml}</math> ou les très basses : <math><1,0\text{ ng/ml}</math>.**
- **Taux de ponctions blanches plus élevé si AMH est inférieure à 2,5 ng/ml, et notamment lorsqu'il est inférieur à 1,0 et à 0,5 ng/ml ( $p<0,05$ ).**
- **UI de gonadotrophines, nettement plus élevé si l'AMH est basse, avec E2 nettement plus bas**
- **Faible nb. d'ovocytes, ponctionnés, matures, inséminés/injectés (quelle que soit la technique d'AMP).**
- **Faible nb. d'embryons clivés, transférés, congelés**

AMH ng/ml	<0,5	0,5- 0,9	1,0- 1,4	1,5- 1,9	2,0- 2,4
Cycles	408	826	1080	1303	1363
ponctions	404	819	1076	1300	1361
Ponctions blanches	13,7	6,3	4,1	2,5	1,8
Gonado UI	3347 ± 1501	3408 ± 1261	3394 ± 1375	3110 ± 1271	2782 ± 1090
E2 JHCG	920 ± 797	1191 ± 1034	1395 ± 987	1603 ± 920	1786 ± 1341
P4 JHCG	0,60 ± 0,40	0,74 ± 0,71	0,87 ± 0,66	0,92 ± 1,11	0,86 ± 0,70
Ovo collectés	3,3 ± 3,5	4,3 ± 3,6	5,6 ± 3,8	6,9 ± 4,2	8,1 ± 4,5

AMH ng/ml	<0,5	0,5- 0,9	1,0- 1,4	1,5- 1,9	2,0- 2,4
Cycles	408	826	1080	1303	1363
ponctions	404	819	1076	1300	1361
Ponctions blanches	13,7	6,3	4,1	2,5	1,8
<u>Gonado UI</u>	3347 ± 1501	3408 ± 1261	3394 ± 1375	3110 ± 1271	2782 ± 1090
E2 JHCG	920 ± 797	1191 ± 1034	1395 ± 987	1603 ± 920	1786 ± 1341
P4 JHCG	0,60 ± 0,40	0,74 ± 0,71	0,87 ± 0,66	0,92 ± 1,11	0,86 ± 0,70
Ovo collectés	3,3 ± 3,5	4,3 ± 3,6	5,6 ± 3,8	6,9 ± 4,2	8,1 ± 4,5



# AMH Basses

- **Nb. d'ovocytes diminué quel que soit l'âge de la patiente et quel que soit le protocole de stimulation**
- **Les % de transferts, d'implantation, de grossesses et d'accouchements, par ponction et par transfert, très diminués. Un effet seuil apparaît à 1,5 ng/ml**
- **Cependant, dans les AMH basses, ces taux restent relativement satisfaisants pour les femmes de moins de 30 ans.**
- **Enfin, le taux de FCS n'est pas lié au niveau d'AMH**

AMH ng/ml	<0,5	0,5- 0,9	1,0- 1,4	1,5- 1,9	2,0- 2,4
Cycles	408	826	1080	1303	1363
Ovo collectés	3,3 ± 3,5	4,3 ± 3,6	5,6 ± 3,8	6,9 ± 4,2	8,1 ± 4,5
Réponse >5 ovo	17,6	28,7	44,6	59,3	68,2
≤ 5 ovo	82,4	71,3	55,4	40,7	31,8
Ovo meta2	2,7 ± 3,1	3,4 ± 2,9	4,5 ± 3,1	5,4 ± 3,5	6,4 ± 3,8
Ovo <u>ins/inj</u>	2,9 ±	3,7 ±	4,8 ±	5,9 ±	6,8 ±
Total	3,3	3,2	3,4	3,9	4,1
FIV	4,2 ± 4,4	4,3 ± 3,6	5,6 ± 3,4	7,4 ± 4,3	8,0 ± 4,3
ICSI	2,9 ± 2,3	3,5 ± 2,5	4,7 ± 3,2	5,2 ± 3,3	6,1 ± 3,7
IMSI	3,4 ± 1,8	4,9 ± 3,0	4,6 ± 2,6	5,6 ± 2,9	6,7 ± 3,6
Embryons J2	1,7 ± 2,2	2,2 ± 2,3	3,0 ± 2,5	3,6 ± 3,0	4,3 ± 3,1

AMH ng/ml	<0,5	0,5- 0,9	1,0- 1,4	1,5- 1,9	2,0- 2,4
Cycles	408	826	1080	1303	1363
Ovo collectes	3,3 ± 3,5	4,3 ± 3,6	5,6 ± 3,8	6,9 ± 4,2	8,1 ± 4,5
Réponse >5 ovo	17,6	28,7	44,6	59,3	68,2
≤ 5 ovo	82,4	71,3	55,4	40,7	31,8
Ovo meta2	2,7 ± 3,1	3,4 ± 2,9	4,5 ± 3,1	5,4 ± 3,5	6,4 ± 3,8
Ovo <u>ins/inj</u>	2,9 ±	3,7 ±	4,8 ±	5,9 ±	6,8 ±
Total	3,3	3,2	3,4	3,9	4,1
FIV	4,2 ± 4,4	4,3 ± 3,6	5,6 ± 3,4	7,4 ± 4,3	8,0 ± 4,3
ICSI	2,9 ± 2,3	3,5 ± 2,5	4,7 ± 3,2	5,2 ± 3,3	6,1 ± 3,7
IMSI	3,4 ± 1,8	4,9 ± 3,0	4,6 ± 2,6	5,6 ± 2,9	6,7 ± 3,6
Embryons J2	1,7 ± 2,2	2,2 ± 2,3	3,0 ± 2,5	3,6 ± 3,0	4,3 ± 3,1

Protocole	<0,5	0,5-0,9	1,0-1,4	1,5-1,9	2,0-2,4
n	351	738	954	1100	1133
Spontané (%)	16,0	9,1	4,3	3,9	3,2
Ago court (%)	18,5	13,8	15,0	11,7	8,9
Ago long (%)	28,2	39,3	42,4	48,5	55,3
Antag (%)	37,3	37,8	38,3	35,9	32,6
Technique					
n	336	751	1017	1248	1328
FIV (%)	41,7	45,4	42,3	38,2	39,4
ICSI (%)	50,3	44,3	42,2	46,2	38,9
IMSI (%)	8,0	10,3	15,5	15,6	21,8
Culture longue					
n	408	826	1080	1303	1363
Non (%)	93,1	88,7	79,2	74,9	68,5
Oui (%)	9,9	11,3	20,8	25,1	31,5

Protocole	<0,5	0,5-0,9	1,0-1,4	1,5-1,9	2,0-2,4
n	351	738	954	1100	1133
Spontané (%)	16,0	9,1	4,3	3,9	3,2
Ago court (%)	18,5	13,8	15,0	11,7	8,9
Ago long (%)	28,2	39,3	42,4	48,5	55,3
Antag (%)	37,3	37,8	38,3	35,9	32,6
Technique					
n	336	751	1017	1248	1328
FIV (%)	41,7	45,4	42,3	38,2	39,4
ICSI (%)	50,3	44,3	42,2	46,2	38,9
IMSI (%)	8,0	10,3	15,5	15,6	21,8
Culture longue					
n	408	826	1080	1303	1363
Non (%)	93,1	88,7	79,2	74,9	68,5
Oui (%)	9,9	11,3	20,8	25,1	31,5

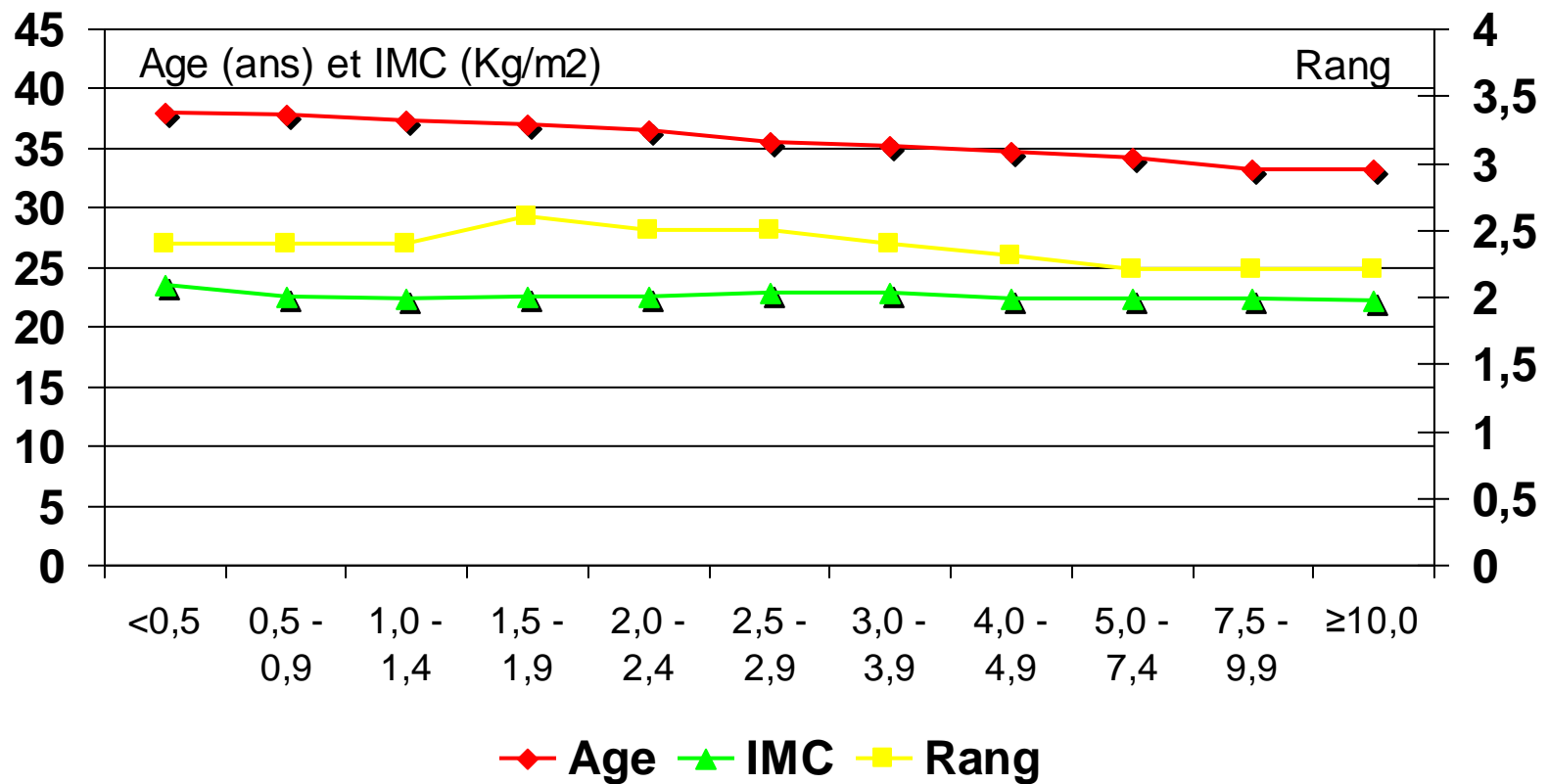
# AMH Basses

- Dans les modèles multivariés qui prennent en compte l'âge le protocole et la réponse ovarienne, **l'AMH basse, inférieure à 1,5 ng/ml, reste liée à un mauvais pronostic de grossesse et d'accouchement**

Etude Eylau Unilabs non publiée

AMH ng/ml	<0,5	0,5-0,9	1-1,4	1,8-1,9
ponctions	404	819	1076	1300
Gros/pon	9,9	15,3	15,5	22,2
Acct/pon	8,4	10,9	10,8	10,6
Gros/tran	16,0	21,2	19,2	27,0
Acct/tran	13,6	15,1	13,4	20,3
Implant %	9,4	11,9	9,1	13,3
FCS/gros	<b>12,5</b>	<b>23,6</b>	<b>25,9</b>	<b>19,7</b>

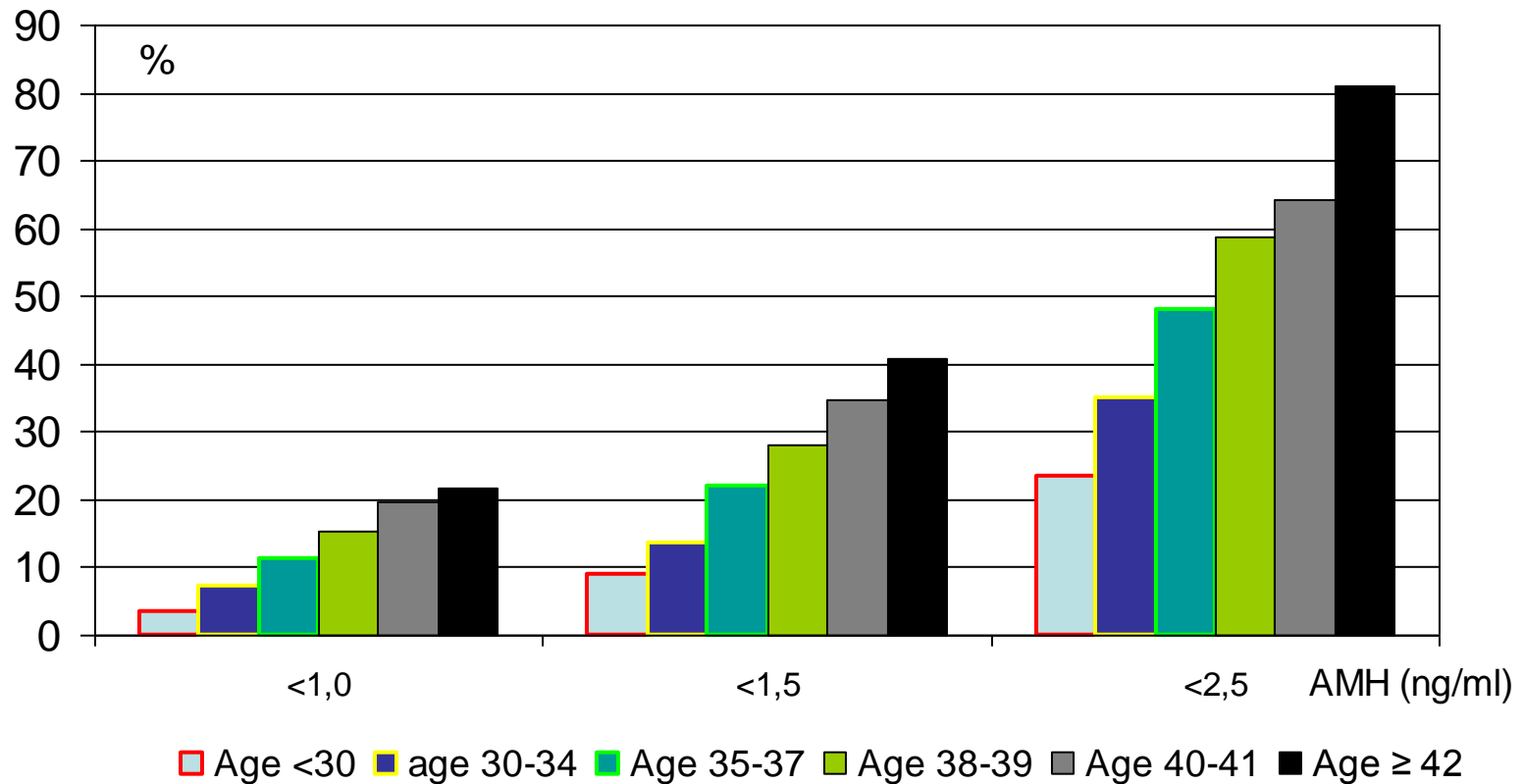
# Caractéristiques des patientes AMH à J3



P<0,001 pour l'âge et le rang, NS pour l'IMC

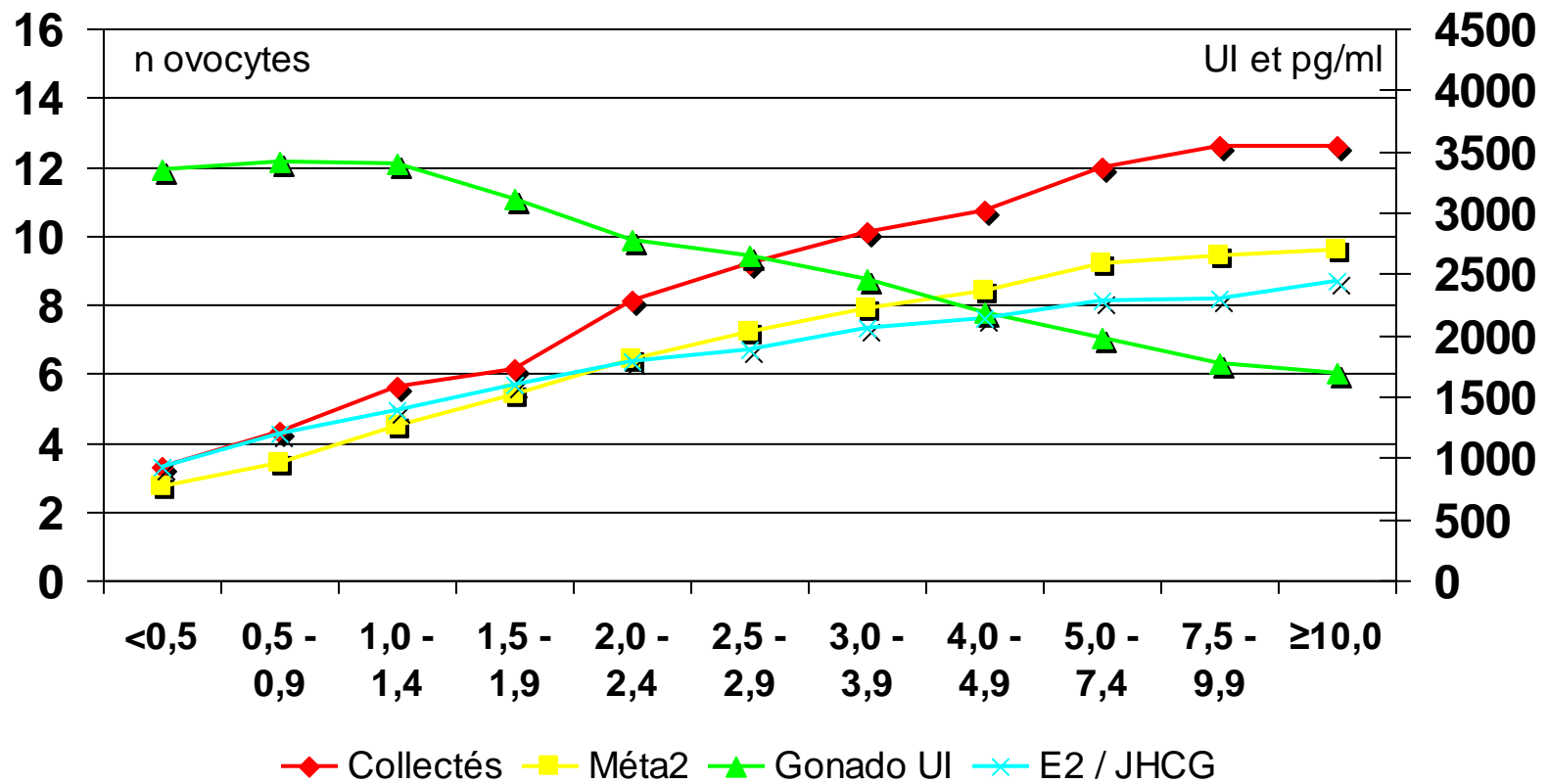


# Fréquence des AMH basses et âge



$P < 0,001$  pour toutes les classes d'AMH basse

# Résultats de la stimulation AMH à J3

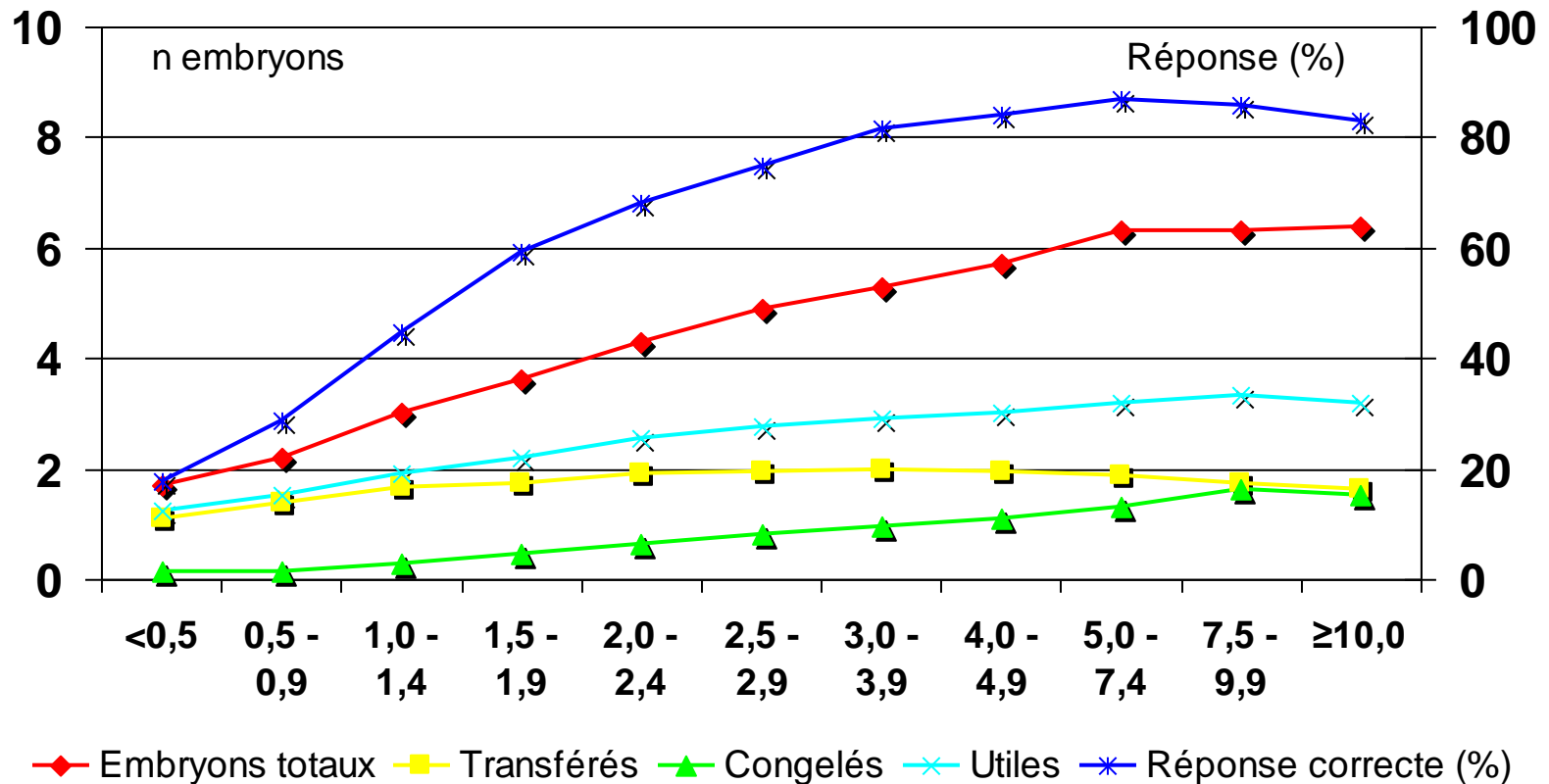


Etude Eylau Unilabs non publiée

P<0,001 pour tous



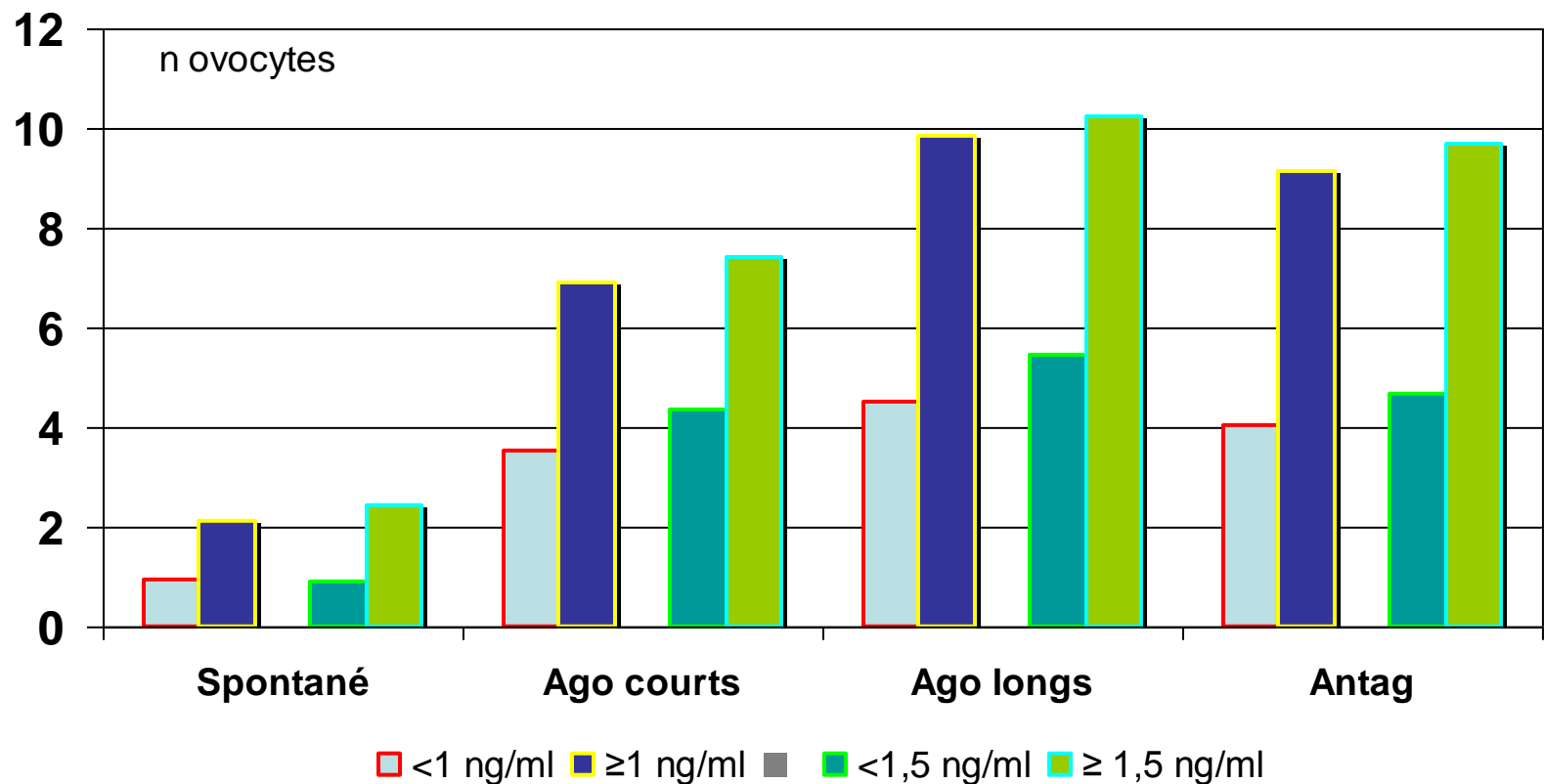
# Réponse correcte\* et embryons AMH à J3



\* >5 ovocytes

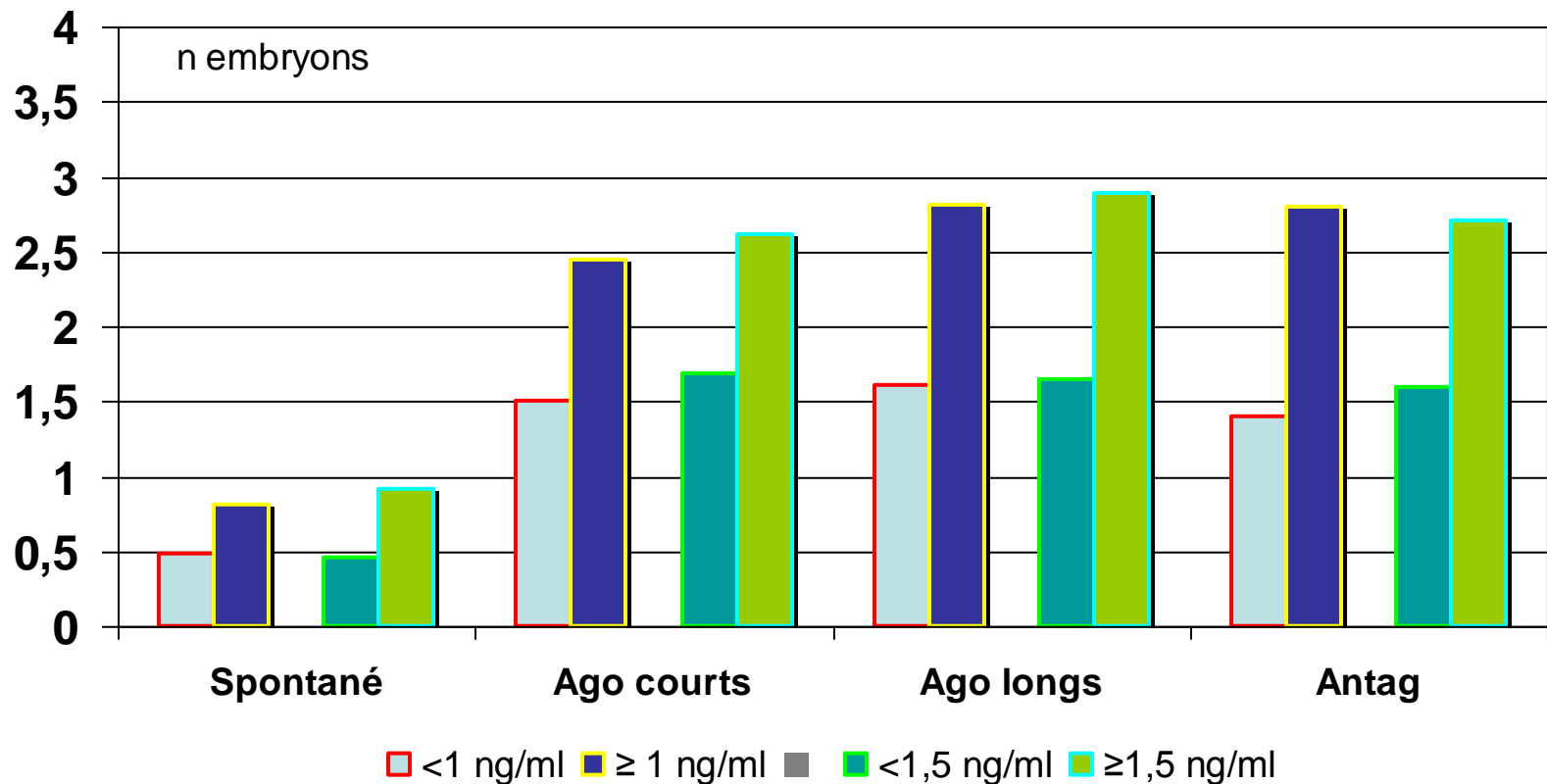
P<0,001 pour tous

# Ovocytes recueillis AMH à J3 et protocole



P<0,001 pour tous

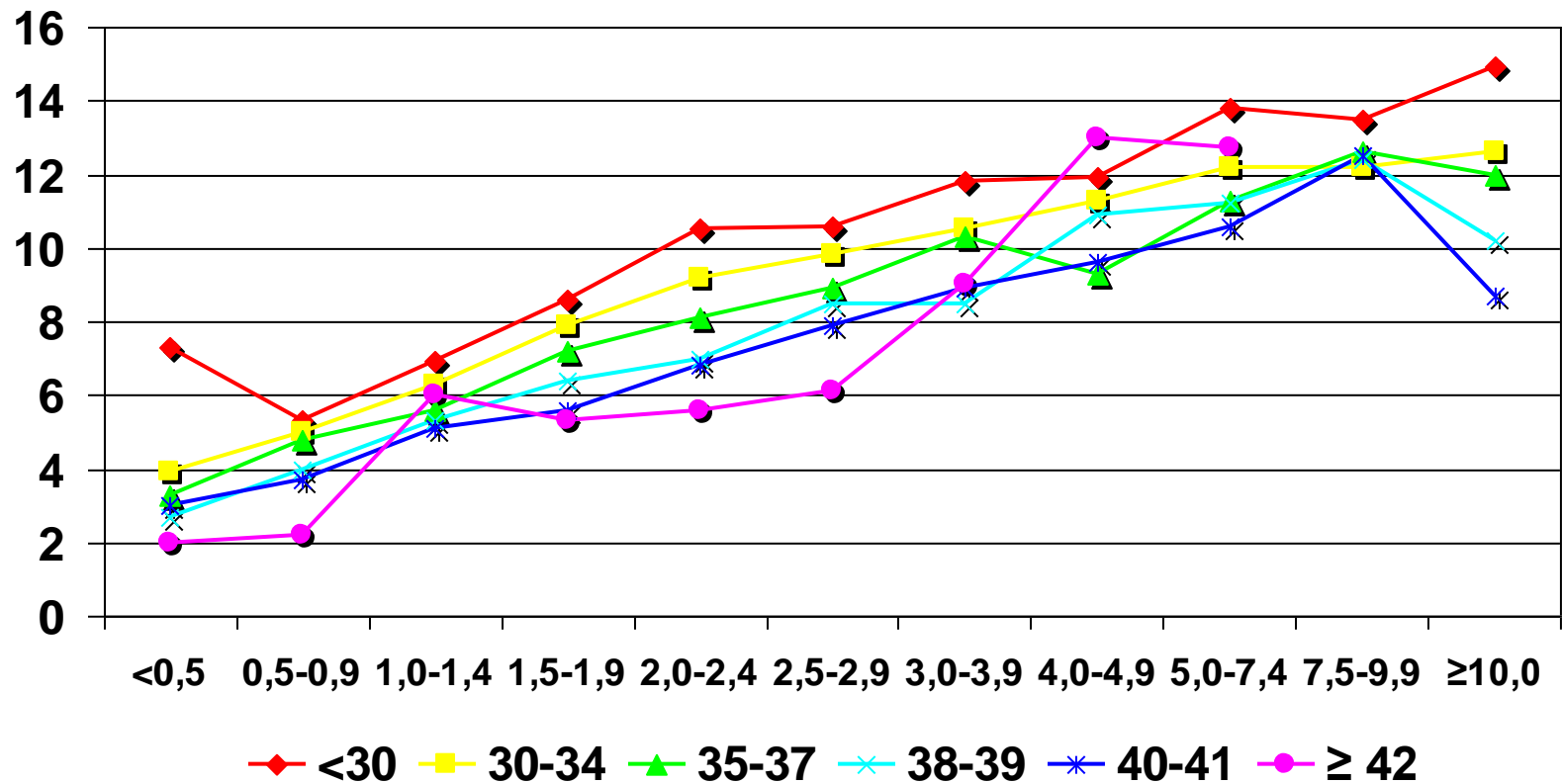
# Embryons utiles\* AMH à J3 et protocole



\*: somme transférés+congelés

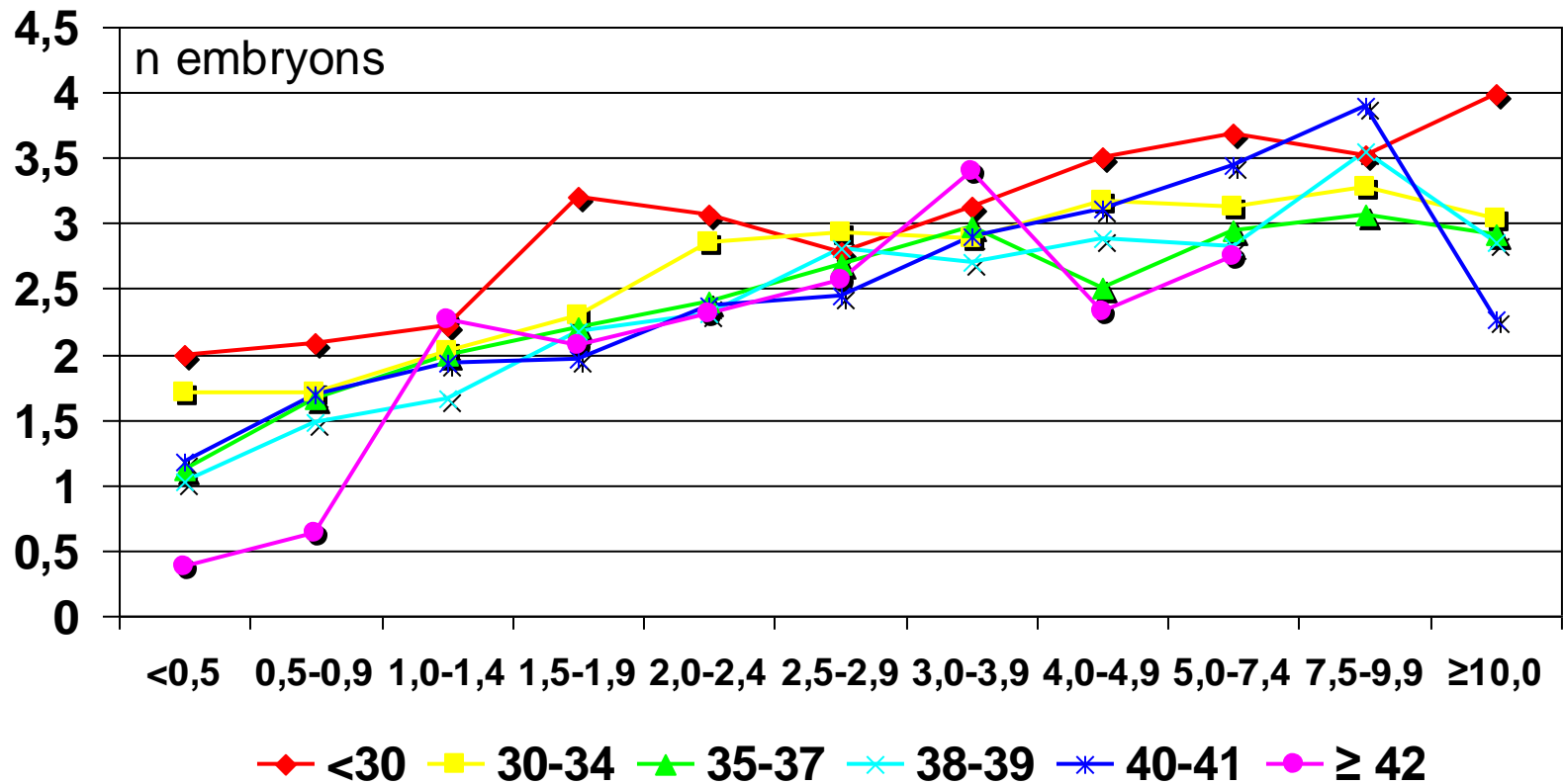
P<0,001 pour tous

# Ovocytes collectés AMH à J3 et âge



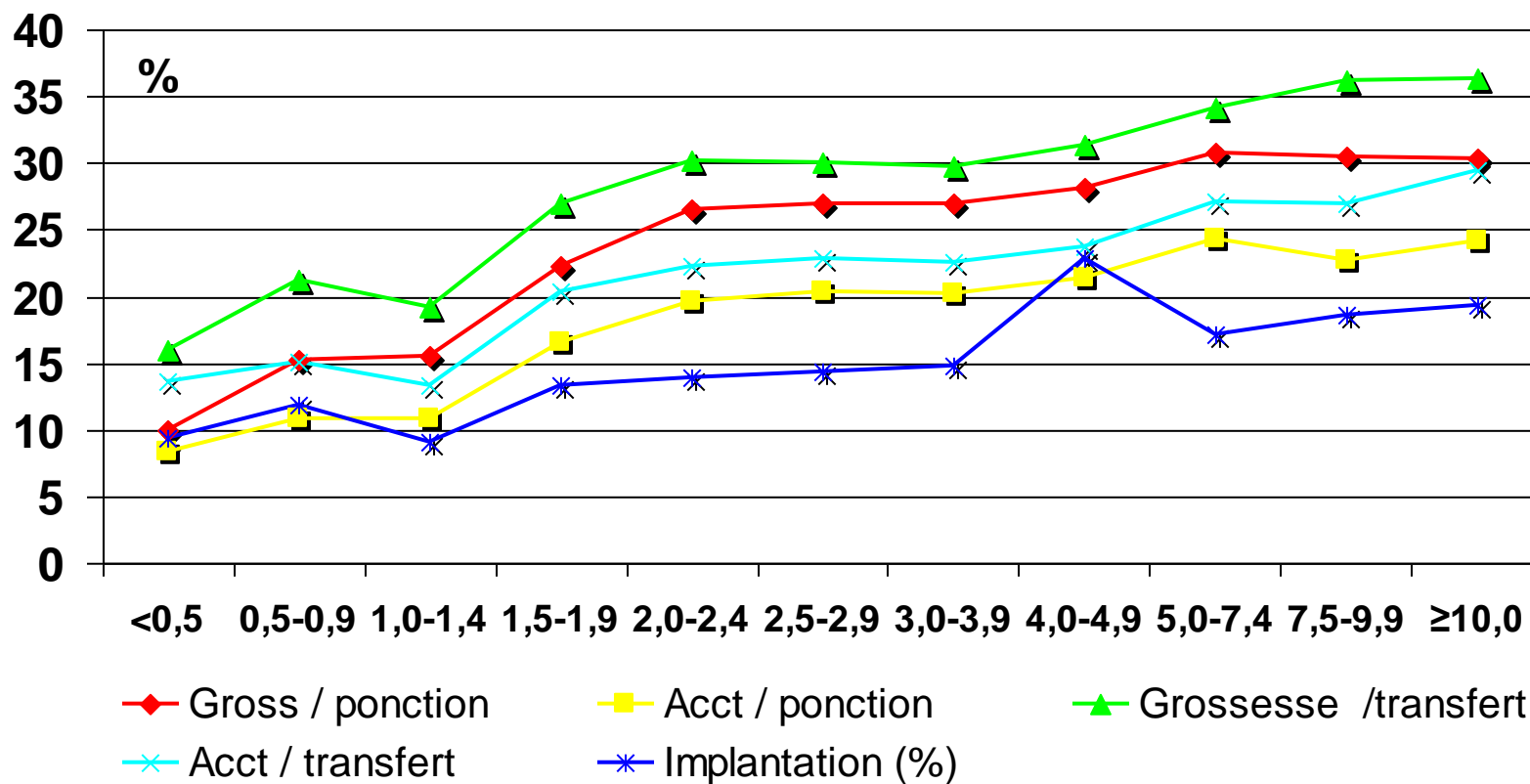
Etude Eylau Unilabs non publiée

# Embryons utiles\* AMH à J3 et âge



\* Somme embryons transférés et congelés

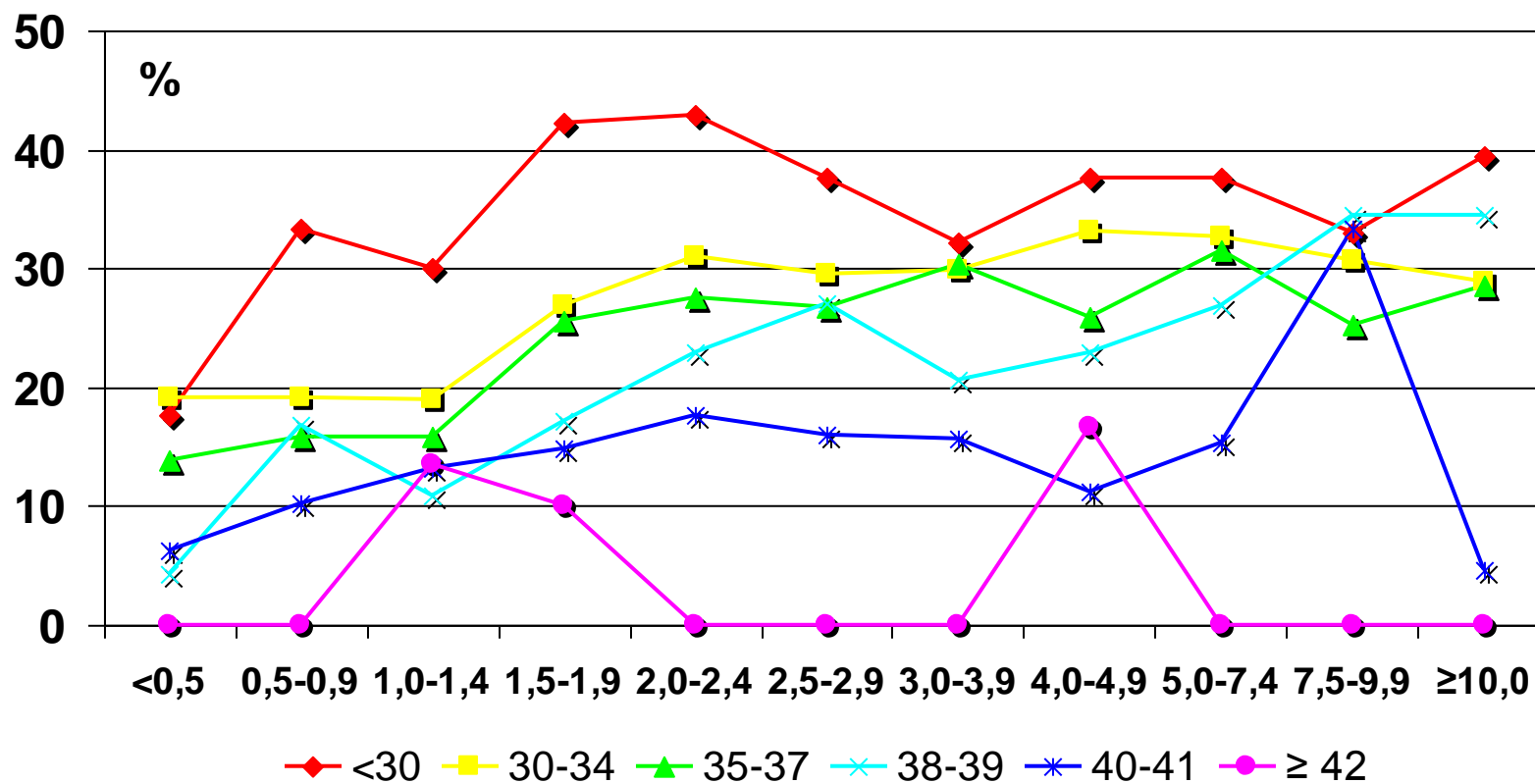
# grossesses , implantation AMH à J3



Etude Eylau Unilabs non publiée

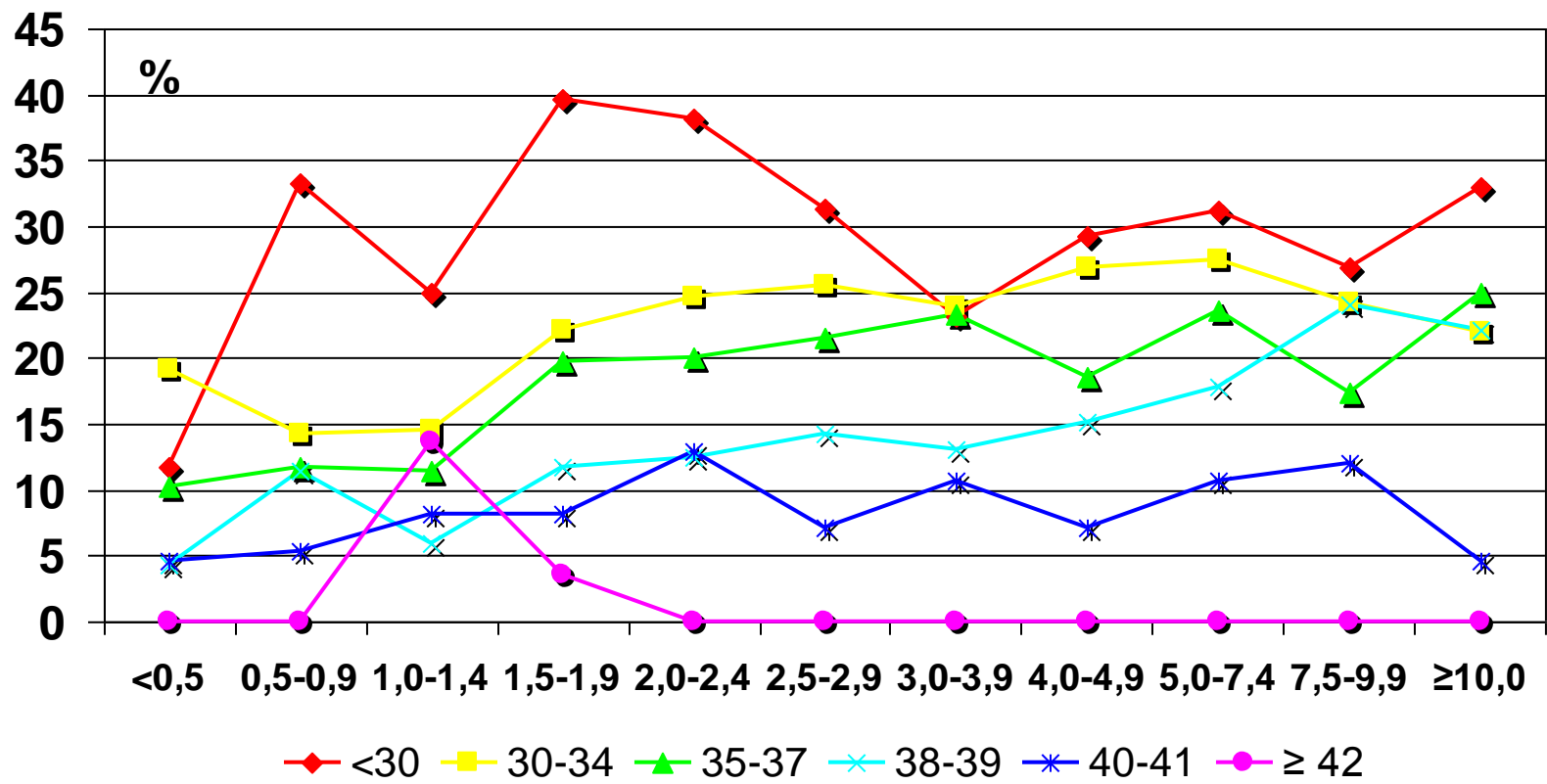


# grossesses AMH à J3 et âge



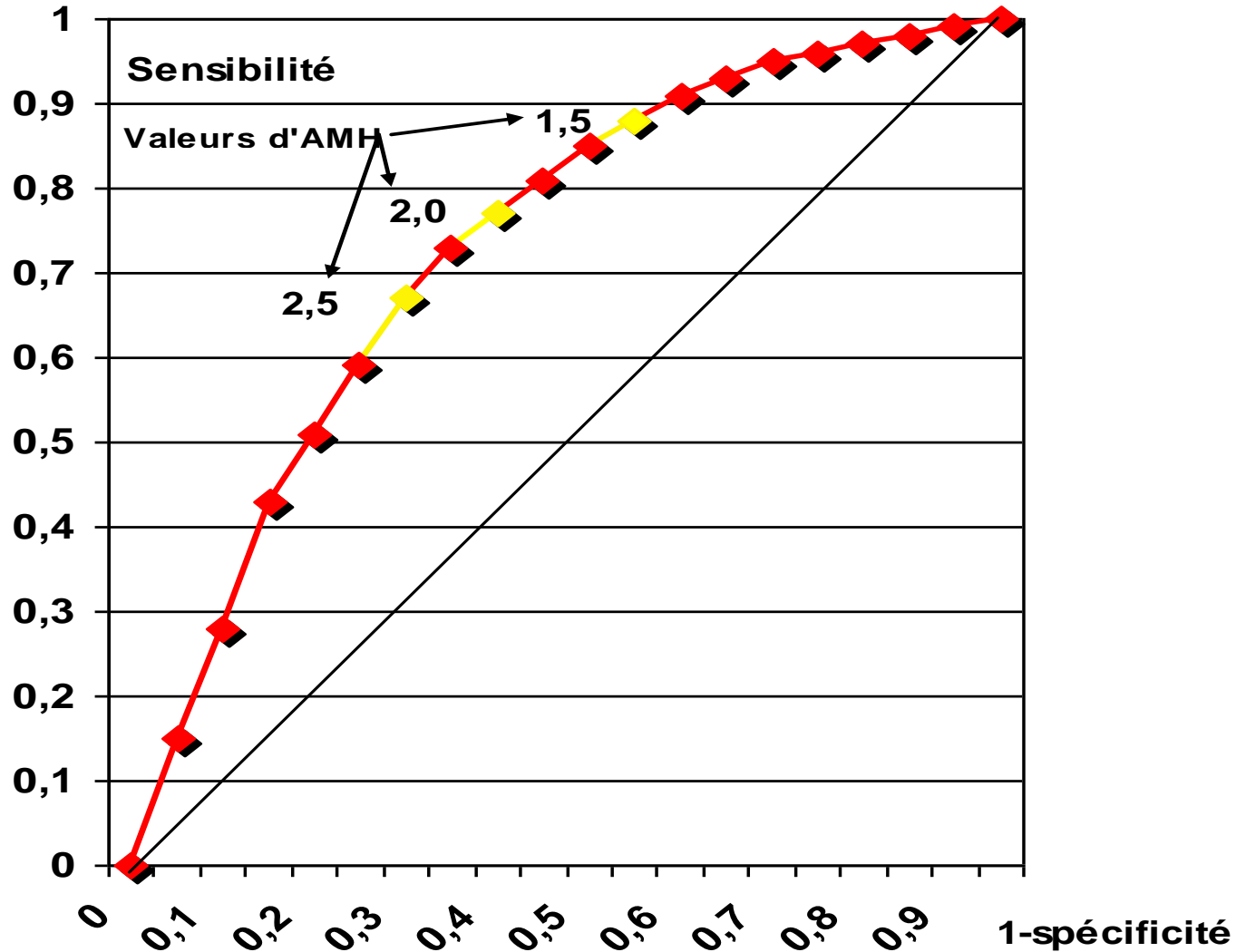
Etude Eylau Unilabs non publiée

# Acct AMH à J3 et âge

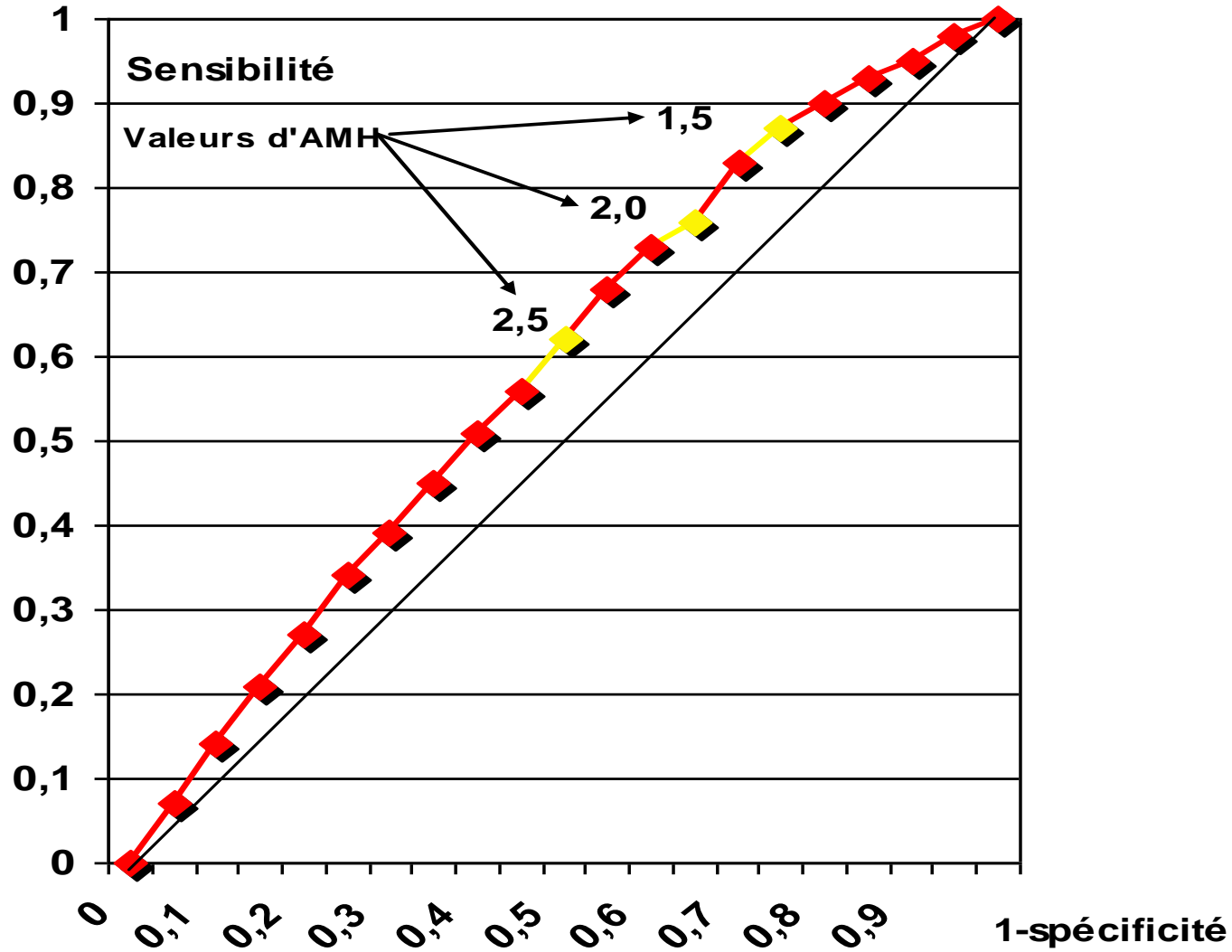


Etude Eylau Unilabs non publiée

# AMH et réponse ovocytaire correcte (> 5 ovocytes)



# AMH et accouchement



# AMH Bases

ORIGINAL ARTICLE: REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

**High frequency of discordance between antimüllerian hormone and follicle-stimulating hormone levels in serum from estradiol-confirmed days 2 to 4 of the menstrual cycle from 5,354 women in U.S. fertility centers**

Benjamin Leader, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Aparna Hegde, M.D.,<sup>c,d</sup> Quentin Baca, Ph.D.,<sup>e</sup> Kimberly Stone, B.A.,<sup>a</sup> Benjamin Lannon, M.D., M.S.,<sup>f</sup> David B. Seifer, M.D.,<sup>g</sup> Frank Broekmans, M.D., Ph.D.,<sup>d</sup> and Valerie L. Baker, M.D.<sup>b,h</sup>

# CONCLUSION

- Une AMH  $< 0,9$  ng/ml n'est pas prédictive de grossesse chez la femme jeune malgré un plus faible taux d'ovocytes et d'embryons:
- 5 à 20% de naissances de 30 à 41ans et 32% chez les  $< 30$ ans.
- Chez les femmes  $> 42$  ans une AMH  $< 0,9$  ng/ml est particulièrement péjorative:
  - 0% de naissance.
- Notre étude suggère que l'AMH est un bon marqueur de la réserve ovarienne et a un effet prédictif majeur chez les femmes âgées mais relatif chez les femmes jeunes
- Une étude ultérieure sera de voir si dans cette population quel protocole est le plus efficace

# Remerciements

- **Equipes cliniques des unités AMP Muette et Cherest**
- **Equipes biologiques des unités AMP Muette et Cherest et du plateau technique Eylau Unilabs**
- **Remerciements particuliers à Flavien Ternaux responsable des dosages d'AMH**

