

I Fertilité

L'AMH est-elle le marqueur de la fertilité pour toutes les femmes ?

RÉSUMÉ : Le dosage sérique de l'hormone antimüllérienne (AMH) est devenu incontournable dans la prise en charge de la fertilité féminine et certains auteurs ont voulu en faire LE marqueur unique de cette fertilité, y compris dans la population générale.

En FIV, le dosage de l'AMH est communément reconnu comme étant utile à la prise en charge des patientes lors de la stimulation ovarienne, notamment dans les cas extrêmes de baisse de la réserve ovarienne ou de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Il s'agit d'un marqueur indirect de la réserve ovarienne en assistance médicale à la procréation (AMP) qui permet de prédire la réponse ovarienne et d'adapter la dose de gonadotrophines, mais son implication dans la prédiction des chances d'une grossesse reste débattue, surtout chez la femme jeune.

Il n'existe aucune corrélation entre le taux d'AMH de départ et le délai nécessaire pour concevoir naturellement. À ce jour, l'AMH n'est pas un marqueur de fertilité dans la population générale.

En conclusion, il n'existe pas de marqueur fiable de fertilité, sauf l'âge de la femme. Cependant, dans le cas d'une femme infertile, le dosage d'AMH est un outil précieux pour sa prise en charge même si sa valeur pronostique sur le taux de naissance vivante est moindre chez les femmes jeunes comparée à celle des femmes de plus de 35 ans.



**N. KALHORPOUR, J.-M. MAYENGA,
I. GREFENSTETTE, Y. BELAID,
O. KULSKI, J. BELAISCH-ALLART**
Service de Gynécologie-obstétrique
et Médecine de la reproduction,
Centre hospitalier des Quatre-Villes,
SAINT-CLOUD.

■ Hormone antimüllérienne

L'AMH ou hormone antimüllérienne est une hormone de la famille des facteurs de croissance de transformation *bêta* (TGF- β) produite par les cellules de la granulosa des follicules en croissance [1]. La sécrétion d'AMH se fait dans les follicules primaires, secondaires, pré-antraux et antraux précoces. Il s'agit donc d'un marqueur indirect de la croissance folliculaire, produite par les cellules de la granulosa de la fin de la vie fœtale (36^e semaine d'aménorrhée [SA]) à la ménopause.

Il s'agit d'un marqueur quantitatif, et non qualitatif, de la réserve ovarienne. La concentration sérique d'AMH a l'avantage, contrairement aux autres marqueurs indirects de la réserve ovarienne, de ne pas être opérateur-dépendante. Elle présente en outre une stabilité de son taux sérique au cours du cycle menstruel,

une reproductibilité d'un cycle à l'autre et une relative indépendance par rapport à l'axe hypothalamo-hypophysaire.

■ Le concept de réserve ovarienne

La réserve ovarienne n'est pas un concept abstrait, mais une réalité physiologique qui n'est pas directement accessible par les moyens d'investigation biologique et clinique actuels. La réserve ovarienne peut être définie comme le nombre et, dans une moindre mesure, la qualité des ovocytes présents au sein de follicules primordiaux dans le cortex ovarien à un moment donné. Elle n'est pas mesurable directement (sauf à l'histologie en cas d'ovariectomie). Les follicules primordiaux et primaires ne sont pas observables en échographie. Seuls sont mesurables des indicateurs indirects de la taille et/ou de la qualité du stock de follicules primordiaux [2].

De nombreux prédicteurs de la réponse ovarienne ont été identifiés, dont l'âge, le taux de FSH (couplé à celui d'œstrogène et d'inhibine B), le compte des follicules antraux (CFA) et, plus récemment, l'AMH [2]. Ces dernières années, l'AMH a pris de plus en plus de place dans la prise en charge de la fertilité féminine. Contrairement aux autres outils, l'AMH a l'avantage d'avoir une variation intracycle et intercycle très faible et serait le meilleur marqueur de la réserve ovarienne [2-4]. De nombreuses études montrent une très bonne corrélation de l'AMH et du nombre d'ovocytes recueillis [1-3, 5]. Différentes méta-analyses ont confirmé la valeur prédictive de l'AMH en fécondation *in vitro* (FIV) sur la réponse ovarienne, mais les études sur la prédiction de grossesse en FIV sont plus contradictoires [3, 6-8].

Prédiction de la réponse ovarienne et adaptation thérapeutique

En FIV, la détermination de la réserve ovarienne et la prédiction de la réponse ovarienne sont primordiales pour la prise en charge optimale des patientes. Il existe une large variation de la réserve ovarienne en fonction de l'âge et même une variabilité chez les patientes de même âge. Les femmes qui ont une réserve ovarienne basse vont avoir une faible réponse ovarienne à la stimulation avec un faible recrutement folliculaire. En revanche, les femmes "bonnes répondeuses" sont à risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) [1]. Pour adapter au mieux le protocole de stimulation ainsi que la dose de gonadotrophines exogènes et permettre une stimulation suboptimale aux patientes, il est nécessaire d'avoir des outils de mesure de la réserve ovarienne fiables.

Le dosage de l'AMH est utile à la prise en charge des patientes lors de la stimulation ovarienne, notamment dans les cas extrêmes de baisse de la réserve ovarienne ou de syndrome des ovaires

polykystiques (SOPK) [1]. L'AMH permet d'adapter au mieux le traitement et de cibler au plus près les patientes qui sont à risque d'hyperstimulation ovarienne ou celles qui risquent de ne pas répondre à la stimulation, entraînant alors une annulation du cycle.

Valeur pronostique de l'AMH en FIV

Différentes méta-analyses se sont penchées sur la valeur prédictive de l'AMH en FIV, aussi bien sur la réponse ovarienne que sur les chances de grossesse.

La méta-analyse de Broer *et al.* de 2013, regroupant 55 études et 5 705 patientes, confirme l'importance de l'âge comme facteur prédictif d'hyporéponse et de grossesse [8]. Dans cette étude, l'AMH ne semble pas avoir de valeur prédictive de grossesse, mais c'est le marqueur le plus précis pour prédire une hyporéponse à la stimulation ovarienne.

La méta-analyse d'Iliodromiti *et al.*, menée sur un effectif de 6 306 femmes, montre une faible valeur prédictive de l'AMH sur le taux de naissance vivante après FIV, mais surtout une corrélation négative chez les femmes présentant une faible réserve ovarienne [6].

D'autres études se sont intéressées à la valeur pronostique de l'AMH sur les chances de grossesse en fonction de l'âge des femmes. L'étude rétrospective de Goswami *et al.* [9] montre que l'AMH est prédictive du taux de nais-

sance en FIV/ICSI chez les femmes les plus âgées et n'a pas de valeur prédictive chez les femmes de moins de 35 ans. Cette étude retrouve un seuil d'AMH de 2,8 ng/mL au-dessus duquel il existe une corrélation significative avec le taux de naissance vivante chez les patientes de plus de 35 ans, et aucune corrélation chez les patientes jeunes. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 200 cycles de FIV. Il n'y avait aucune différence significative retrouvée entre les divers groupes d'âge de l'étude après appariement des potentiels facteurs confondants, comme le protocole utilisé, la technique de FIV ou ICSI et le type d'infertilité.

À Saint-Cloud, nous avons mené une étude rétrospective de 2012 à 2016 sur 1 836 femmes incluses dans un protocole de FIV/ICSI, soit 3 215 tentatives. Le taux de naissance vivante était de 21,5 % chez les femmes de moins de 35 ans, avec un taux d'AMH < 1 ng/mL, contre 25,8 % si l'AMH est ≥ 1 ng/mL (différence non significative).

Finalement, on trouve une différence significative du taux de naissance vivante chez les femmes de 38 ans ou plus, entre celles dont l'AMH est < 1 ng/mL (3,7 %) et celles dont l'AMH est ≥ 1 ng/mL (13,5 %).

Ces données démontrent le peu de valeur péjorative d'un taux abaissé d'AMH chez les femmes de moins de 38 ans. À contrario, à partir de 38 ans, il n'y a pas de bénéfice à la FIV/ICSI chez les patientes avec une AMH < 1 ng/mL [10] (**tableau I**).

≤ 35 ans (N = 1 560)		36-37 ans (N = 532)		≥ 38 ans (N = 1 123)	
AMH < 1 ng/mL	AMH ≥ 1 ng/mL	AMH < 1 ng/mL	AMH ≥ 1 ng/mL	AMH < 1 ng/mL	AMH ≥ 1 ng/mL
21,5 %	25,8 %	16,7 %	19,7 %	3,7 %	13,5 %
P = 0,39		P = 0,65		P = 0,002	

Tableau I : Taux de naissance vivante par ponction en fonction de l'âge et de l'AMH.

Fertilité

AMH et grossesse spontanée

Le dosage sérique de l'AMH étant devenu incontournable dans la prise en charge de la fertilité féminine, certains auteurs ont voulu en faire le marqueur unique de cette fertilité, y compris dans la population générale qui ne souhaite pas (encore) d'enfant.

Les études à ce sujet sont plutôt unanimes, à quelques exceptions près. L'étude prospective de Steiner *et al.* de 2011, chez des patientes de 30 à 42 ans, avait conclu à une fécondabilité moindre chez les patientes ayant une AMH basse, après ajustement sur l'âge [11]. Cette étude a été contredite par de nombreuses autres études qui ne concluent à aucune corrélation entre le taux d'AMH de départ et le délai nécessaire pour concevoir naturellement [12-16].

En 2015, Dewailly affirmait : "Éliminons d'emblée une idée reçue qui repose sur un fantasme et une méconnaissance physiologique : dans la population générale, l'AMH n'est pas un marqueur prédictif des chances de grossesse. Celles-ci dépendent d'innombrables facteurs autres qu'ovariens. Restons-en donc à ce que l'AMH sérique peut prédire : l'état de la réserve ovarienne et de la croissance folliculaire avec pour principales utilisations, d'une part, le dépistage des anomalies et, d'autre part, leur estimation quantitative afin de guider leur manipulation thérapeutique dans le contexte d'une AMP toutes indications confondues" [17]. Aucune donnée récente ne permet d'infirmes ces sages paroles.

En pratique, chez une femme en âge de procréer qui ne souhaite pas d'enfant mais veut savoir où en est sa fertilité, le dosage de l'AMH n'est pas à prescrire. Car cette hormone ne prédit pas à elle seule et de façon fiable la fécondabilité d'une femme. Cela risque d'inquiéter ou de rassurer à tort, l'âge restant le meilleur facteur prédictif de fertilité à ce jour.

POINTS FORTS

- **L'AMH en AMP** : elle est utile pour choisir le protocole, adapter les doses de gonadotrophines et éviter les HSO. La valeur pronostique du taux de naissance est moindre chez les femmes jeunes que chez les femmes de plus de 35-38 ans.
- **L'AMH hors AMP** : le marqueur idéal de la fertilité n'existe pas (le moins mauvais reste l'âge de la femme). Le dosage de l'AMH ne doit pas être utilisé pour réaliser un pseudo-bilan de fertilité chez une femme qui ne désire pas encore d'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. LA MARCA A, SIGHINOLFI G, RADI D *et al.* Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*, 2010;16:113-130.
2. FERTÉ-DELBENDE C, CATTEAU-JONARD S, BARRIÈRE P *et al.* L'évaluation de la réserve ovarienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010;39:S27-33.
3. BROEKMAN FJ, KWEE J, HENDRIKS DJ *et al.* A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*, 2006;12:685-718.
4. NELSON SM, ANDERSON RA, BROEKMAN FJ *et al.* Anti-Mullerian hormone: clairvoyance or crystal clear? *Hum Reprod*, 2012;27:631-636.
5. SEIFER DB, MACLAUGHLIN DT. Mullerian inhibiting substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril*, 2007;88:539-546.
6. ILIODROMITI S, KELSEY TW, WU O *et al.* The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*, 2014;20:560-570.
7. TAL R, SEIFER D *et al.* Anti-Müllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology (ARP) Clinic Outcome Reporting System (CORS) database for 2012-2013. *Fertil Steril*, 2018;109:258-265.
8. BROER SL, VAN DISSELDORP J, BROEZE KA *et al.* Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*, 2013;19:26-36.
9. GOSWAMI M, NIKOLAOU D. Is AMH level, independent of age, a predictor of live birth in IVF? *J Hum Reprod Sci*, 2017;10:24-30.
10. KALHORPOUR N, MAYENGA JM, GREFFENSTETTE I *et al.* Valeur pronostique de la réserve ovarienne selon l'âge de la femme. Poster FFER Lyon, 2018.
11. STEINER AZ, HERRING AH, KESNER JS *et al.* Antimullerian hormone as a predictor of natural fecundity in women aged 30-42 years. *Obstet. Gynecol*, 2011;117:798-804.
12. HAGEN CP, VESTERGAARD S, JUUL A, SKAKKEBÆK NE *et al.* Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril*, 2012;98:1602-1608.
13. STREULI I, DE MOUZON J, PACCOLAT C *et al.* AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reprod Biomed Online*, 2014;28:216-224.
14. CORNELIS B. Lambalk. Anti-mullerian hormone, the holy grail for fertility counselling in the general population? *Hum Reprod*, 2015;30:2257-2258.
15. KORSHOLM AS, PETERSEN KB, BENTZEN JG *et al.* Investigation of anti-müllerian hormone concentrations in relation to natural conception rate and time to pregnancy. *Reprod Biomed Online*, 2018;36:568-575.
16. HVIDMAN HW, BANG AK, PRISKORN L *et al.* Anti-müllerian hormone levels and fecundability in women with a natural conception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;217:44-52.
17. ROLLAND AL, DEWAILLY D. Le dosage de l'AMH permet-il de prédire de façon fiable la fertilité féminine ? *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:670-675.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.