




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

L'AMH sérique n'a pas de valeur prédictive en fécondation in vitro en cycle naturel modifié : analyse de 342 cycles

Serum AMH level is not a predictive value for IVF in modified natural cycle: Analysis of 342 cycles

F. Lamazou^{a,*,b,c}, V. Genro^d, F. Fuchs^e, M. Grynberg^{a,b,c}, V. Gallot^{a,b,c},
N. Achour-Frydman^{b,c,f}, R. Fanchin^{a,b,c}, R. Frydman^{a,b,c}

^a Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart, France

^b Université Paris Sud, 92140 Clamart, France

^c U782, Inserm, 92140 Clamart, France

^d Post graduation program, universidade Federal do Rio Grande do Sul, CNPQ, Brésil

^e Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Bicêtre, AP-HP, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^f Service d'histologie-embryologie cytogénétique, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, 92141 Clamart, France

Reçu le 20 octobre 2010 ; avis du comité de lecture le 29 janvier 2011 ; définitivement accepté le 4 février 2011

Disponible sur Internet le 12 mars 2011

MOTS CLÉS

FIV en cycle naturel modifié ;
AMH ;
Facteurs pronostiques ;
Réserve ovarienne ;
Qualité ovocytaire ;
Mauvaise répondeuse ;
Annulation

Résumé L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer les issues des cycles de fécondation in vitro au cours de cycles naturels modifiés en fonction des dosages de l'hormone anti-müllérienne (AMH) au troisième jour du cycle. Trois cent quarante-deux patientes faisant le premier cycle de FIV en cycle naturel modifié ont été incluses. Ces patientes ont été divisées en trois groupes en fonction de leur dosage d'AMH : groupe 1 avec des AMH inférieurs à 0,97 ng/mL (25^e percentile), groupe 2 avec des AMH entre 0,97 et 2,60 ng/mL et groupe 3 avec des AMH entre 2,61 et 6,99 ng/mL (75^e percentile). Les critères principaux étaient les taux d'annulations, de transferts embryonnaires, de grossesses cliniques, de grossesses évolutives et d'implantations. Aucune différence n'a été observée sur ces différents taux dans les trois groupes de notre étude, avec en particulier des taux de grossesses cliniques dans les trois groupes respectivement de 12,8 ± 3,6% versus 12,5 ± 2,5% versus 13,4 ± 4,2%. En conclusion, la fécondation en cycle naturel modifié peut être proposée aux patientes ayant une AMH inférieure à 1 ng/mL. L'AMH semble être un marqueur quantitatif mais non qualitatif de la réserve ovarienne. Aussi, l'AMH ne semble pas avoir de valeur pronostique en cycle naturel modifié.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.lamazou@abc.aphp.fr (F. Lamazou).

KEYWORDS

IVF in modified natural cycle;
Anti-Müllerian hormone;
Prognostic factor;
Ovarian reserve;
Oocyte quality;
Poor responder;
Cancellation

Summary The objective is to compare the IVF procedures in modified natural cycle outcomes according to serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels. We included in this retrospective study 342 patients undergoing their first IVF in modified natural cycle. Patients were regrouped in three groups according to their serum AMH level: group 1 was defined by patients with AMH level < 0.97 ng/mL (< 25 th percentile), group 2, patients with AMH level between 0.97 ng/mL and 2.60 ng/mL (25 – 75 th percentile), and group 3, patients with AMH level between 2.61 ng/mL and 6.99 ng/mL (> 75 th percentile). The main outcomes were cancellation rate, embryo transfer rate and clinical pregnancy rate, ongoing pregnancy rate and implantation rate. No difference has been observed on cancellation rate, embryo transfer rate, clinical pregnancy rate and implantation rate. The ongoing pregnancy rate per IVF cycle was respectively: $12.8 \pm 3.6\%$ for AMH inferior to 0.97 ng/mL versus $12.5 \pm 2.5\%$ for AMH between 0.97 to 2.60 ng/mL and $13.4 \pm 4.2\%$ for AMH between 2.61 ng/mL and 6.99 ng/mL. In conclusion, IVF in modified natural cycles procedures should be considered as an option for patients with an altered ovarian reserve defined by a serum AMH inferior to 1 ng/mL. Serum AMH level seems a quantitative marker of the ovary but not a quality factor. Serum AMH level does not seem to be a prognostic factor for ongoing pregnancy rated in IVF modified cycles.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La fécondation in vitro (FIV) en cycle naturel connaît actuellement un regain d'intérêt. Elle peut en effet être proposée pour la prise en charge des patientes dites normo-répondeuses et mauvaises répondeuses [1–8] et correspond actuellement à l'appellation «*friendly IVF*». Elle bénéficie également du coût économique faible par rapport à celui de la FIV traditionnelle [3,4], de l'absence de risque d'hyperstimulation ovarienne, d'un taux de grossesses gémellaires extrêmement bas [9], d'une très bonne tolérance et acceptabilité pour les patientes [10]. Tous ces avantages devraient permettre de faire de la FIV en cycle naturel un des outils principaux de la procréation médicalement assistée dans les pays en voie de développement [10].

Toutefois, cette technique reste limitée par un important taux d'annulation secondaire à une ovulation prématurée [3], même si l'utilisation d'antagoniste de la GnRH permet de réduire ce risque à 9% par cycle [2,11,12].

L'hormone anti-mulérienne (AMH) est actuellement reconnue comme un des principaux marqueurs de la réserve ovarienne [13–20] en fécondation in vitro même si cet examen reste en France à ce jour hors nomenclature. L'objectif de cette étude est d'étudier l'influence de ce marqueur en FIV en cycle naturel modifié (FIVNAT).

Patientes et méthodes

Au cours de la période janvier 2004–janvier 2010, 633 cycles de FIV en cycle naturel modifié ont été réalisées au centre de médecine de la reproduction de l'hôpital Antoine-Béclère en France.

Avant cette procédure, tous les couples sont évalués afin de déterminer leur prise en charge. L'évaluation masculine comporte un bilan spermatique avec en particulier un test de migration survie. Le bilan féminin comporte un bilan hormonal au troisième jour du cycle (FSH, LH, AMH, estradiol et prolactine), une échographie avec compte des

follicules antraux et une hystérocopie. Un bilan sérologique (VIH, syphilis, hépatites B et C) est également réalisé chez le couple. Les différents examens additionnels seront alors prescrits en cas d'anomalies retrouvées au cours de ce bilan.

Les indications de la FIVNAT retenues dans notre centre sont majoritairement une réserve ovarienne altérée chez une patiente de moins de 39 ans ou une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne dans le cadre d'une FIV stimulée. Toutes les patientes doivent avoir des cycles spontanément.

Afin de réduire les biais et d'évaluer le plus précisément possible l'impact de l'AMH, nous n'avons inclus dans notre étude que les patientes ayant un âge au début de la stimulation strictement inférieur à 39 ans car Tomazevic et al. [21] rapportaient une chute significative des taux de grossesses liée à un âge maternel de 39 ans et plus. Par ailleurs, ces patientes devaient faire leur premier cycle de FIV en cycle naturel modifié. En ce qui concerne l'AMH, afin de réduire les biais liés à la technique de dosage, tous les dosages d'AMH devaient avoir été faits par la technique Elisa et dater de moins de trois mois. Enfin, nous avons exclu les patientes ayant un excès folliculaire défini par une AMH supérieure à 7 ng/mL [22] et les patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques.

La FIV en cycle naturel modifié consiste à monitorer la croissance folliculaire sans ajout de gonadotrophines exogènes avant la sélection et la croissance du follicule dominant. Au cinquième jour du cycle, le follicule dominant est identifié à l'échographie. Quand ce follicule dépasse les 13 mm avec un estradiol supérieur à 100 ng/mL, $0,5$ mg d'un antagoniste de la GnRH (cetrotexil acetate, Cetrotide® $0,25$ mg; Serono Pharmaceuticals, Boulogne, France) est débuté afin de bloquer les pics de LH. La chute des gonadotrophines endogènes est compensée par 150 UI de *human menopausal gonadotrophin* (HMG) (Menopur®, Ferring Pharmaceuticals, Saint-Denis, France). Quand le follicule dominant dépasse un diamètre moyen de 16 mm, les patientes reçoivent une injection de 5000 UI d'hCG en intramusculaire. La ponction d'ovocyte est réalisée 34 heures après l'injection d'hCG. En l'absence de

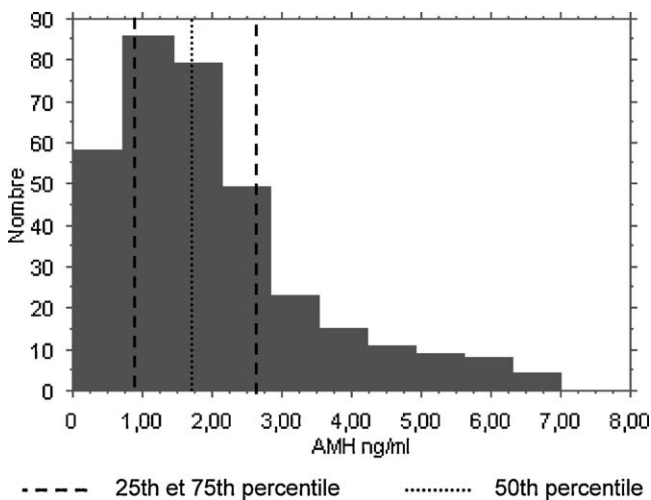


Figure 1 Répartition des valeurs d'AMH au sein de notre population avec les 25^e, 50^e et 75^e percentiles.

AMH distribution in our population with 25th, 50th and 75th percentiles.

l'ovocyte dans le liquide folliculaire, un rinçage folliculaire peut être réalisé jusqu'à cinq fois pour augmenter les chances d'obtenir l'ovocyte [23].

Les trois groupes ont été définis en fonction des 25^e et 75^e percentiles de la distribution de l'AMH sérique dans notre population. La grossesse clinique est définie comme la visualisation d'un embryon avec une activité cardiaque à six semaines d'aménorrhée. La grossesse biochimique est définie par la présence d'un dosage quantitatif d'hCG positif avant de se négativer.

Analyse statistique

L'analyse statistique était faite grâce au logiciel de statistique STATA v.10 (Stata Corporation, College Station, TX, États-Unis). Dans la description de la population, les variables continues sont présentées en moyenne \pm l'écart type (SD) (*range*), et les variables catégoriques sont présentées en pourcentage (%). Les analyses statistiques étaient réalisées grâce au test de Student pour les variables quantitative ou avec le test de χ^2 pour les valeurs qualitatives, les différences atteignant le seuil de significativité statistique quand $p < 0,05$. La recherche de la valeur la plus significative pour prédire l'obtention d'une grossesse a été faite en utilisant la courbe *receiver operating characteristic* (ROC).

Résultats

Trois cent quarante-deux patientes ont été incluses dans cette étude. L'âge maternel moyen était de $34,08 \pm 0,16$ ans avec des extrêmes de 21 et 38 ans. Une infertilité primaire était retrouvée dans 59,9% des cas. Une infertilité masculine y était associée dans 42,4% des cas. Les valeurs moyennes du bilan hormonal retrouvaient : FSH $7,51 \pm 0,20$ UI/L, LH $4,45 \pm 0,19$ UI/L, estradiol $39,15 \pm 3,29$ ng/mL et AMH $2,00 \pm 0,078$ ng/mL (extrêmes : 0,04–6,99 ng/mL). Le compte moyen des follicules antraux

était de $11,76 \pm 0,37$ follicules (extrêmes : 1–44). La patiente ayant un CFA à 44 n'avait ni l'inversion du rapport FSH/LH, ni hyperandrogénie clinicobiologique ni une hypertrophie stromale avec une disposition des follicules en couronnes.

Les issues de ce premier cycle de FIV en cycle spontané dans cette population ont été une annulation dans 11,9% des cas, une ponction blanche dans 14,6% des cas et un transfert d'embryon dans 48,2% des cas. Les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes étaient par cycles respectivement de 16,4% et 14,3%.

Le 25^e et le 75^e percentile des valeurs de l'AMH sérique étaient respectivement de 0,97 ng/mL et de 2,60 ng/mL. La répartition des AMH est rapportée sur la Fig. 1. Les trois groupes de cette étude ont donc été déterminés selon ces valeurs. Le Tableau 1 résume les caractéristiques de ces trois groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne l'âge maternel, le type d'infertilité ou l'indice de masse corporelle. La FSH était significativement plus élevée et le compte des follicules antraux plus bas dans le groupe 1. La durée d'infertilité est plus courte dans le groupe des AMH inférieure à 0,97 ng/mL, mais la différence observée ne devrait pas avoir un impact sur les issues des FIVNAT.

Le Tableau 2 résume les issues des différents cycles au sein de ces trois groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne les taux d'annulations, de ponctions blanches, de transferts embryonnaires, de grossesses cliniques, d'accouchements à terme et de taux d'implantations. Le taux d'annulations est plus élevé dans le groupe 1, mais n'a pas atteint le seuil de significativité statistique ($p = 0,057$). Nous avons fait sept transferts de deux embryons suite à l'obtention de deux ovocytes (4,7% des transferts) avec respectivement trois dans le groupe AMH < 25^e, et deux dans les deux autres groupes,

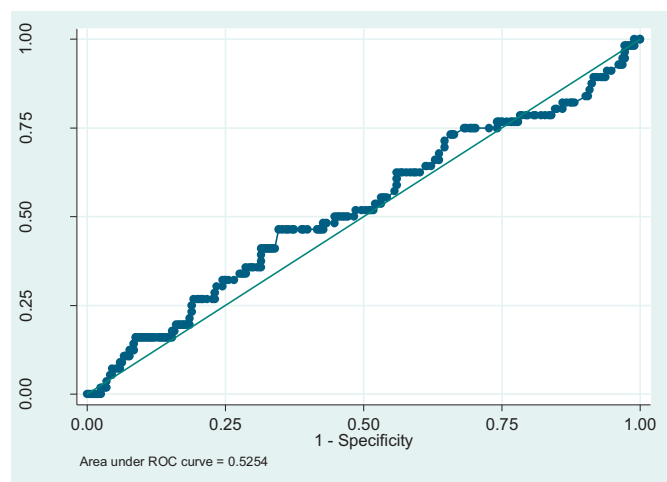


Figure 2 Courbe ROC de l'AMH sur la prédiction de l'obtention d'une grossesse en FIV en cycle naturel modifié. La courbe ROC de l'AMH ne peut pas prédire la survenue d'une grossesse (Aire sous la courbe = 0,52 [0,44–0,61]) car l'intervalle de confiance contient 0,5. Il n'existe pas de valeur seuil discriminante.

ROC curve for AMH sensibility to predict the pregnancy by IVF in modified natural cycles.

Tableau 1 Description de la population en fonction des niveaux d'AMH sérique.
Description of our population by serum AMH levels.

	AMH < 25th percentile < 0,97 ng/mL	AMH 25–75th percentile 0,97–2,60 ng/mL	AMH > 75th percentile 2,61–6,99 ng/mL	<i>p</i>
<i>n</i>	86	169	87	
Âge (années), médiane extrêmes	34,28 ± 0,28	34,00 ± 0,22	33,94 ± 0,35	NS
Durée d'infertilité (années)	4,71 ± 0,27	5,19 ± 0,21	5,77 ± 0,30	< 0,05 ^a
Infertilité primaire, <i>n</i> (%)	56 (65,1)	100 (59,2)	49 (56,3)	NS
Infertilité secondaire, <i>n</i> (%)	30 (34,8)	69 (40,8)	38 (43,7)	NS
Infertilité masculine associée, <i>n</i> (%)	27 (31,4)	70 (41,4)	48 (55,2)	< 0,05 ^a
BMI	20,71 ± 0,72	22,05 ± 0,42	21,18 ± 0,60	NS
FSH à j3 (UI/L), médiane extrêmes	8,96 ± 0,50	7,50 ± 0,27	6,19 ± 0,26	< 0,05
LH à J3 (UI/L), médiane extrêmes	4,65 ± 0,43	4,50 ± 0,32	4,18 ± 0,17	NS
Estradiol à j3 (ng/mL), médiane extrêmes	50,57 ± 9,96	34,75 ± 2,24	36,69 ± 7,13	< 0,05 ^c
AMH à j3 (ng/mL), médiane extrêmes	0,58 ± 0,02	1,70 ± 0,36	4,01 ± 0,13	< 0,001 ^b
Compte des follicules antraux à j3, médiane extrêmes	7,40 ± 0,34	10,8 ± 0,33	17,88 ± 0,96	< 0,0001 ^b

^a *p* = 0,01 entre les groupes AMH < 25^e et > 75^e.

^b Différence statistiquement significative entre les trois groupes.

^c *p* = 0,01 entre les groupes AMH < 25^e et AMH 25–75^e.

mais nous n'avons eu qu'une seule grossesse gémellaire dans le groupe AMH > 75th percentile. La courbe ROC (Fig. 2) montre que le niveau d'AMH a une faible valeur prédictive sur la prédiction de la grossesse et ne retrouve aucun seuil statistiquement discriminant.

Discussion

L'AMH dans le cadre de la FIV stimulée est reconnue comme un marqueur prédictif fiable de la réserve ovarienne et de la mauvaise réponse à la stimulation ovarienne [13–20]. Avec un seuil de 0,99 ng/mL, Jayaprakasan et al. [18] retrouvent une sensibilité de 100% et une spécificité de 73% dans la prédiction de mauvaise réponse à la stimulation ovarienne. Aussi les patientes ayant un taux très abaissé d'AMH sérique peuvent se voir exclues des procédures de FIV en raison de

leurs coûts élevés, du risque élevé d'annulation, du faible nombre d'ovocytes recueillis et donc du faible taux de grossesses par cycle [24]. Mais comme l'ont souligné Broekmans et al. [25] et la Fig. 1, il n'existe pas pour l'AMH sérique de seuil fiable pouvant prédire la survenue d'une grossesse.

En comparant nos trois groupes, nous avons observé que la FSH était significativement plus élevée et le compte des follicules antraux significativement plus bas dans le groupe 1. Ce résultat était attendu, l'AMH sérique étant corrélée à la réserve ovarienne [18,26]. Aucune différence n'a été observée concernant les issues des cycles de FIV avec des taux de grossesses cliniques, de naissances vivantes et d'implantations. Ce résultat n'est pas une surprise mais une confirmation que l'AMH sérique est bien un marqueur quantitatif de la réserve ovarienne [15,19]. Il n'est donc pas un marqueur qualitatif de l'ovocyte puisqu'il ne semble donc pas prédictif de la survenue de la grossesse [25,27]. Afin de

Tableau 2 Issues des cycles de FIV en cycle naturel modifié par niveau d'AMH sérique.
IVF in modified natural cycles outcomes by serum AMH levels.

	AMH < 25th < 0,97 ng/mL <i>n</i> (%)	AMH 25–75th 0,97–2,60 ng/mL <i>n</i> (%)	AMH > 75th 2,61–6,99 ng/mL <i>n</i> (%)	<i>p</i>
<i>n</i>	86	169	87	
Annulation par cycle débuté	15 (17,4)	19 (11,2)	7 (8,1)	NS ^a
Ponction blanche par cycle débuté	14 (16,2)	25 (14,8)	11 (12,6)	NS
Transfert d'embryon par cycle débuté	38 (44,2)	81 (47,9)	46 (52,9)	NS
Grossesse clinique par cycle débuté	13 (15,1)	26 (15,4)	17 (19,5) ^b	NS
Fausse couche spontanée par cycle débuté	2 (2,3)	4 (2,4)	(1,1)	NS
Grossesse évolutive par cycle débuté	11 (12,8)	22 (12,5)	16 (18,4) ^b	NS
Taux d'implantation	31,7	31,3	35,4	NS

^a *p* = 0,0577 entre < 20^e et > 75^e percentile.

^b Dont une grossesse gémellaire.

tenter de prédire la qualité ovocytaire, différentes équipes ont analysé la corrélation entre les taux de fécondations et d'implantations en fonction du dosage de l'AMH intra-folliculaire [15,28]. Toutefois cette analyse, même si elle semble fiable, ne peut être réalisée préalablement à la prise en charge des patientes.

Une patiente avec une réserve ovarienne altérée aura probablement un compte des follicules antraux abaissé [18,25,29]. L'AMH est une glycoprotéine appartenant à la super-famille des facteurs de croissance β . Elle a un double rôle inhibiteur au niveau du recrutement initial des follicules et de la réponse à la FSH en début de phase folliculaire [30,31]. Cette double fonction exprimée à l'excès dans le cadre des syndromes des ovaires polykystiques expliquerait les anovulations observées. Mais, dans le cadre des insuffisances ovariennes, l'AMH étant produite par peu de follicules, il y a donc une levée de cette double inhibition permettant à la patiente de maintenir des cycles ovulatoires et donc une fertilité. Plusieurs grossesses spontanées ont déjà été rapportées chez des patientes avec des AMH indosables [32]. L'ensemble de ces données confirme donc que l'AMH est un marqueur prédictif quantitatif de la réserve ovarienne mais non un marqueur qualitatif [13,15,17,25,33].

Conclusion

En conclusion, la FIV en cycle naturel modifié doit être considérée comme une prise en charge efficace chez les patientes de mauvais pronostic définies comme ayant une AMH inférieure à 0,97 ng/mL. Les taux d'annulations, de grossesses cliniques et de naissances vivantes étant équivalents à ceux des patientes de bon pronostic (AMH entre 0,97 et 7 ng/mL). L'AMH sérique est un marqueur quantitatif de la réserve ovarienne et non un marqueur qualitatif. Il ne semble donc pas prédictif de la survenue d'une grossesse en FIV en cycle naturel modifié.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of in-vitro fertilization through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod* 1999;14:1262–5.
- [2] Rongières-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taïeb J, Hamamah S, et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 1999;14:683–8.
- [3] Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Schoemaker J. In-vitro fertilization in a spontaneous cycle: easy, cheap and realistic. *Hum Reprod* 2000;15:314–8.
- [4] Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod* 2001;16:259–62.
- [5] Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* 2001;46:95–9.
- [6] Omland AK, Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Abyholm T, Tanbo T. Natural cycle IVF in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2001;16:2587–92.
- [7] Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2002;8:129–39 [Review].
- [8] Basille C, Fay S, Hesters L, Frydman N, Frydman R. [In vitro fertilization (IVF): why doing it in unstimulated cycles?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:877–80.
- [9] Nygren KG. Single embryo transfer: the role of natural cycle/minimal stimulation IVF in the future. *Reprod Biomed Online* 2007;14:626–7.
- [10] Shahin AY. The problem of IVF cost in developing countries: has natural cycle IVF a place? *Reprod Biomed Online* 2007;15:51–6.
- [11] Pelinck MJ, Vogel NE, Arts EG, Simons AH, Heineman MJ, Hoek A. Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: a cohort study. *Hum Reprod* 2007;22:2463–70.
- [12] Olivenne F, Ayoubi JM, Fanchin R, Rongières-Bertrand C, Hamamah S, Bouchard P, et al. GnRH antagonist in single-dose applications. *Hum Reprod Update* 2000;6:313–7.
- [13] Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-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;82:1323–9.
- [14] Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehart E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008;23:1359–65.
- [15] Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, et al. Anti-Müllerian 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;92:1796–802.
- [16] de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BJ. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357–62.
- [17] Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006;21:2022–6.
- [18] Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010;93:855–64.
- [19] Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, et al. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online* 2008;16:664–70.
- [20] Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian 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;20:915–22.
- [21] Tomazevic T, Korosec S, Virant Klun I, Drobnic S, Verdenik I. Age, oestradiol and blastocysts can predict success in natural cycle IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2007;15:220–6.
- [22] Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957–62.

- [23] Méndez Lozano DH, Fanchin R, Chevalier N, Feyereisen E, Hesters L, Frydman N, et al. The follicular flushing duplicate the pregnancy rate on semi natural cycle IVF. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:36–41.
- [24] 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* 2007;22:778–85.
- [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;12:685–718.
- [26] Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2011;17:46–54.
- [27] Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007;87:223–6.
- [28] Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Anti-Müllerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;89:586–91.
- [29] Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005;20:3178–83.
- [30] Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891–9.
- [31] Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 2002;124:601–9.
- [32] Fraisse T, Ibecheole V, Streuli I, Bischof P, de Ziegler D. Undetectable serum anti-Müllerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy. *Fertil Steril* 2008; 89:723.
- [33] La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113–30.