



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation à cinq ans et plus de femmes ayant eu un dosage d'AMH bas**

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 2019 à 14h00  
au Pôle Formation  
**Par Sarah DESONGNIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

**Madame le Docteur Christine DECANter**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Liste des abréviations

AMH	Anti Müllerian Hormone
AMP	Aide Médicale à la Procréation
CFA	Comptage Folliculaire Antral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DRO	Diminution de Reserve Ovarienne
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FMR 1	Fragile X Mental Retardation
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
FCS	Fausse Couche Spontanée
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de Masse Corporelle
IOP	Insuffisance Ovarienne Prématurée
THS	Traitement Hormonal Substitutif

# Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>7</b>
POPULATION ET CRITERES D'INCLUSION .....	7
CRITERES DE NON-INCLUSION ET D'EXCLUSION .....	7
MESURES .....	8
TESTS BIOLOGIQUES .....	9
ANALYSES STATISTIQUES.....	9
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	10
<b>RESULTATS</b> .....	<b>11</b>
DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	11
FIGURE 1.....	11
TABLEAU 1.....	12
RESULTAT PRINCIPAL .....	13
RESULTATS SECONDAIRES .....	13
TABLEAU 2.....	15
TABLEAU 3.....	16
GRAPHIQUE 1 .....	17
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>19</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>25</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>26</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>29</b>

## RESUME

**CONTEXTE** – L'hormone anti-müllérienne (AMH) est un marqueur biologique reflétant la réserve ovarienne. Elle serait un marqueur prédictif de l'âge de la ménopause. L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans. Une AMH basse avant 39 ans serait associée à un risque de ménopause entre 40 et 50 ans. Le lien entre l'AMH et le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) n'a pas été étudié. L'IOP est une pathologie rare qui touche 1 femme sur 100 avant 40 ans. Elle s'accompagne d'une hypo-œstrogénie et d'une infertilité. Elle nécessite un suivi régulier ainsi qu'un traitement au long cours. L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence de l'IOP 5 à 10 ans après un dosage d'AMH inférieur à 8 pmol/L.

**METHODE** – Étude transversale, observationnelle, monocentrique, réalisée dans le service de gynécologie endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre au CHU de Lille. Toutes les patientes âgées de moins de 36 ans ayant bénéficié d'une hospitalisation de jour entre janvier 2008 et décembre 2013 et qui présentaient sur leur bilan une AMH inférieure à 8 pmol/L ont été incluses. Les données ont été recueillies à l'aide du dossier médical et lors d'un entretien téléphonique effectué 5 à 10 ans après ce dosage. Au total, 92 patientes ont été sélectionnées sur dossier. 59 patientes ont répondu à l'interrogatoire téléphonique, 47 patientes ont finalement été évaluées cliniquement dont 21 ont accepté un bilan biologique complémentaire.

**RESULTATS** – La prévalence de l'IOP à au moins 5 ans est de 8 femmes sur 47, soit 17,02 % [7,65 % - 30,81 %]. Le délai médian du diagnostic est de 5,13 années [2,92 - 7,33]. Il existe une différence significative sur la régularité des cycles entre les 2 groupes ( $p=0,024$ ) et sur le taux sérique d'AMH de base : 6,0 pmol/L dans le groupe non IOP vs 4,2 pmol/L dans le groupe IOP ( $p = 0,002$ ). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge, l'indice de masse corporelle, l'âge des premières règles, l'hormone folliculo-stimulante, le comptage folliculaire antral et le tabac. Le taux de grossesse tout confondu est de 57 %. On note 32 % de grossesses spontanées, 18 % de grossesses par aide médicale à la procréation et 10 % de grossesses par don. Le suivi gynécologique est respecté pour 62 % des femmes.

**CONCLUSION** – Il est fort probable qu'un dosage d'AMH < 8pmol/L avant 36 ans soit un facteur de risque d'IOP. Un seuil précis d'AMH à partir duquel il existe ce sur-risque n'a pas pu être calculé. Devant ce diagnostic, il faut informer les patientes quant à la prévalence, au délai de survenue de l'IOP et leur capacité à procréer. Un suivi régulier est nécessaire. Une éventuelle préservation de la fertilité peut être proposée en l'absence de désir de grossesse immédiat. Il est important de détecter l'apparition des premiers symptômes afin de débiter si besoin un traitement hormonal substitutif et éviter les effets secondaires de la carence œstrogénique sur le long terme.

## INTRODUCTION

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par : un âge inférieur à 40 ans, un trouble du cycle (une aménorrhée primaire dans 25 % des cas ou une aménorrhée secondaire ou oligospanioménorrhée d'au moins 4 mois dans 75 % des cas), une hormone folliculo-stimulante (FSH) supérieure à 25 UI/L et un œstradiol bas, sur 2 dosages à au moins 4 semaines d'intervalle selon l'european society human reproduction and embryology (ESHRE) (1).

La prévalence de l'IOP est de 1/10 000 avant 20 ans, 1/1 000 avant 30 ans et 1/100 avant 40 ans (2). Elle concerne 10 à 28 % des patientes présentant une aménorrhée primaire et 4 à 18 % de celles présentant une aménorrhée secondaire (3).

L'IOP est un épuisement précoce du pool folliculaire. Normalement, le développement folliculaire démarre et atteint son maximum pendant la vie fœtale. Vers 20 semaines d'aménorrhée, il existe environ 6 à 7 millions de follicules. A la naissance, on en compte environ 1 million. Puis, le pool folliculaire continue de décliner pour atteindre environ 300 000 follicules à la puberté. Chaque mois, des milliers de follicules continuent leur croissance et entrent en apoptose pour qu'il n'y ait qu'un seul follicule dominant en milieu de cycle. Le stock folliculaire diminue jusqu'à la ménopause (environ 1000 follicules) (4). Dans l'IOP, l'épuisement précoce de ce stock est lié soit à une anomalie de la formation du pool de follicules, soit à une atresie folliculaire accélérée par défaut de régularisation ou soit à un dysfonctionnement du follicule par défaut de maturation folliculaire (5).

Les causes de l'IOP peuvent être génétiques (le syndrome de Turner et la pré-mutation FMR1 sont les plus fréquentes), auto-immunes et iatrogènes (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) (6). Mais dans plus de 80 % des cas, l'IOP est idiopathique (3).

Sans traitement, l'IOP s'accompagne de nombreuses complications. La plus fréquente est le syndrome climatérique, défini par des bouffées vasomotrices, des sueurs nocturnes, des arthralgies, des troubles du sommeil et une sècheresse cutanée et vaginale. Il existe également une augmentation du risque cardiovasculaire, du risque d'ostéoporose, du risque de maladies neurodégénératives et du risque de mortalité (7). Un traitement hormonal substitutif (THS) est donc recommandé. Par ailleurs, l'IOP entraîne une infertilité précoce obligeant certains couples à s'orienter vers un don d'ovocytes ou l'adoption.

L'IOP est souvent confondue avec la diminution de réserve ovarienne (DRO). Actuellement, il n'y a pas de définition uniformément acceptée de la DRO. Le National Assisted Reproductive Technology Surveillance System Guidelines la définit par une réduction de la fertilité liée à une diminution de la fonction ovarienne, incluant une FSH augmentée ou un œstradiol haut en début de phase folliculaire ou liée à une réduction du volume ovarien d'origine congénitale, médicale ou chirurgicale (8). Dans le Federal Register Notice, elle est définie comme une réduction de la fertilité relative à une diminution de la fonction ovarienne caractérisée par une FSH > 10 mUI/mL ou une hormone Anti-Müllérienne (AMH) < 1 ng/mL (9).

La DRO affecte environ 10 % des patientes en parcours d'aide médicale à la procréation (AMP). Bien qu'elle soit plus répandue que l'IOP, l'étiologie en est moins bien connue. Elle serait probablement multifactorielle, avec participation d'une

composante génétique (10). Le THS n'est pas nécessaire dans la DRO et le taux de grossesses spontanées est d'environ 30 % à 5 ans (11).

La réserve ovarienne ne peut pas être mesurée directement, mais elle peut être estimée par une échographie endovaginale en évaluant le comptage folliculaire antral (CFA) en début de cycle. Le taux plasmatique d'AMH est également un bon reflet de la réserve ovarienne (12).

L'AMH est une glycoprotéine homodimérique de la famille du Transforming Growth Factor B (TGF  $\beta$ ). Elle est présente dès 36 SA dans l'ovaire fœtal humain. Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et des petits follicules antraux (13). Il existe un pic de concentration vers 24,5 ans, puis les taux déclinent avec l'âge, jusqu'à devenir indétectables à la ménopause (14). Cette décroissance est corrélée à la diminution en taille du stock folliculaire ovarien. Le taux plasmatique d'AMH est le premier marqueur à décroître lorsque la réserve ovarienne diminue (15).

Dans la littérature, des études se sont intéressées à l'AMH et à la prédiction de l'âge de la ménopause.

La méta-analyse de Depmann et al. montre que l'AMH est un marqueur prédictif de l'âge de la ménopause. Cependant, les intervalles de prédiction restent larges avec une précision limitée lorsqu'il s'agit des âges extrêmes de la ménopause. Dans cette méta-analyse, il a été montré une tendance à un risque plus élevé de ménopause entre 40 et 50 ans chez les patientes avec les plus faibles percentiles de valeur de l'AMH avant l'âge de 39 ans (16).

Une étude cas-témoin parue en 2018 et incluant des patientes âgées de 32 à 44 ans a montré que pour des taux d'AMH de 1,5 ng/mL, 1 ng/mL et 0,5 ng/mL, il y avait respectivement 2,6, 7,5 et 23 fois plus de risque de ménopause entre 40 et 50 ans par rapport à un taux d'AMH de 2 ng/mL (17).

Le risque d'IOP pour des taux d'AMH bas a été très peu exploré puisque nous n'avons pas retrouvé d'étude. L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence de l'IOP 5 à 10 ans après le diagnostic d'une AMH < 8 pmol/L.

Ce seuil de 8 pmol/L a été choisi sur la base d'études antérieures. Il est habituellement retrouvé des taux sériques d'AMH bas décrits comme inférieurs à 1 ng/mL, soit 7,14 pmol/L(9). De plus, dans l'étude de Catteau-Jonard et al. (18), les concentrations d'AMH ont été considérées comme basses si < 10 pmol/L avec les méthodes de dosage manuel, correspondant au 5<sup>e</sup> percentile des valeurs de 66 patientes. Après conversion pour comparer aux dosages automatisés, cette valeur est égale à 8,1 pmol/L, nous avons donc retenu le seuil de 8 pmol/L.

Dans les objectifs secondaires, nous avons étudié les facteurs liés à l'IOP. Les facteurs testés ont été l'âge, l'âge des premières règles, la régularité des cycles, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabac, la FSH, le CFA, et l'AMH. Un pourcentage de décroissance annuelle de l'AMH a été calculé.

Enfin, nous avons évalué la proportion de grossesses 5 à 10 ans après le diagnostic d'une AMH < 8 pmol/L.

## **MATERIELS ET METHODES**

### ***Population et critères d'inclusion***

Il s'agit d'une étude transversale, observationnelle, monocentrique, réalisée dans le service de gynécologie endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandre au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

Toutes les patientes âgées de moins de 36 ans ayant bénéficié d'une hospitalisation de jour entre janvier 2008 et décembre 2013 et qui présentaient, sur leur bilan, un dosage d'AMH inférieur à 8 pmol/L ont été incluses.

### ***Critères de non-inclusion et d'exclusion***

Les critères de non-inclusion étaient : un âge supérieur à 40 ans en 2018 (car nous ne parlons plus d'IOP après 40 ans), un antécédent d'endométriose, un antécédent de chirurgie ovarienne ou d'endométriose, un antécédent oncologique (de chimiothérapie ou de radiothérapie), une maladie génétique de type syndrome de Turner, pré-mutation FMR1 ou une autre mutation connue pouvant être responsable de la baisse de réserve ovarienne.

Les critères d'exclusion étaient : l'absence de numéro de téléphone retrouvé ou attribué, l'absence de réponse après 3 appels espacés de 2 à 3 jours, l'expression d'une opposition à la participation à l'étude par la patiente jointe par téléphone, la découverte d'un cancer traité par chimiothérapie ou radiothérapie, la découverte d'endométriome, la réalisation d'une chirurgie ovarienne ou d'endométriose et l'utilisation d'une contraception qui rendait impossible la détermination de l'IOP.

## **Mesures**

Dans un premier temps, le recueil des informations s'est fait via leur dossier médical, papier et informatique.

Toutes les patientes avaient réalisé entre 2008 et 2013 un bilan complet lors d'une courte hospitalisation dans le cadre d'un bilan d'infertilité. Chaque patiente a bénéficié d'un examen clinique, d'un bilan biologique et d'une échographie pelvienne endovaginale entre le deuxième et le cinquième jour d'un cycle menstruel.

L'échographie pelvienne permettait une étude de l'utérus et des ovaires, avec évaluation du CFA. L'appareil utilisé était un General Electric Voluson E8, muni d'une sonde de 5 à 9 MHz.

Les données collectées pour l'étude ont été : l'âge au moment du bilan, l'âge des premières règles, l'IMC, le tabagisme, la régularité des cycles, le dosage de FSH, le CFA et le taux sérique d'AMH.

Puis, dans un second temps, le recueil s'est fait lors d'un entretien téléphonique effectué 5 à 10 ans après ce dosage d'AMH < 8 pmol/L, sur une période de 2 mois, à l'aide d'un questionnaire préétabli. Le temps d'appel était d'environ 10 minutes. Les

informations recueillies étaient : l'âge, l'IMC, le tabagisme, l'utilisation d'une contraception, la régularité des cycles, les signes d'hypo-œstrogénie, la découverte d'endométriome, la réalisation d'une chirurgie ovarienne ou d'endométriose, la découverte d'un cancer avec traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, l'obtention d'une grossesse spontanée, par AMP ou par don et le suivi gynécologique.

A la fin de l'entretien téléphonique, une consultation a été proposée aux patientes afin de réaliser un bilan biologique de réserve ovarienne.

### ***Tests biologiques***

La méthode de dosage des taux plasmatiques d'AMH a été modifiée à partir de janvier 2016. Avant 2016, un dosage manuel par technique Elisa avec un kit de deuxième génération Immunotech de Beckman-Coulter était utilisé. A partir de 2016, il a été remplacé par un dosage automatisé Access Dxi de Beckman-Coulter.

Les dosages d'AMH antérieurs à janvier 2016 ont donc été recalculés pour les comparer à ceux de 2018. La formule de conversion utilisée était : «  $AMH (dxi) = 0,775 \times AMH (ELISA) + 0,44$  », en pmol/L. L'unité est exprimée en pmol/L. A noter :  $1 \text{ ng/mL} = 7,14 \text{ pmol/L}$  (19).

### ***Analyses statistiques***

Les données ont été collectées dans un fichier informatisé de type tableur Excel, sur un emplacement réseau X, réseau privé, visible sur un seul ordinateur du service de gynécologie endocrinienne et ont été protégées par un mot de passe.

Les résultats sont exprimés par la médiane, le 1<sup>er</sup> (25 %) et le 3<sup>e</sup> quartile (75 %) pour les variables numériques, et par les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

La comparaison des 2 groupes IOP / non IOP selon les paramètres numériques a été réalisée par le test U de Mann Whitney. Pour les paramètres qualitatifs, le test exact de Fisher a été effectué. Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute Inc Cary, NC 25513, version 9.4).

Un accord de la CNIL a été obtenu pour réaliser cette étude.

### ***Critère de jugement principal***

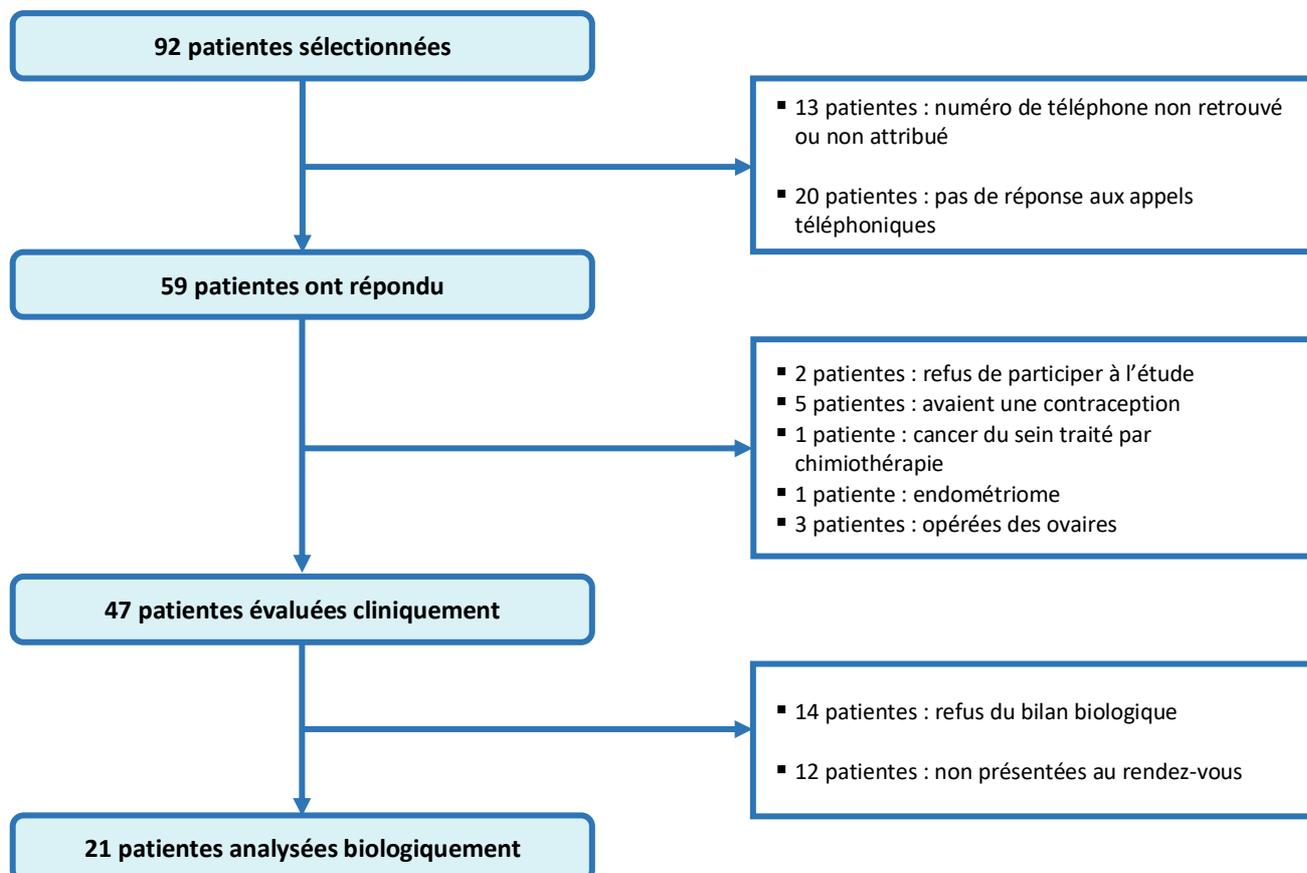
Le critère de jugement principal était le diagnostic d'IOP 5 à 10 ans après le dosage d'une AMH < 8 pmol/L. Celui-ci était défini par une aménorrhée secondaire ou un trouble du cycle sévère, des signes d'hypo-œstrogénie, une FSH supérieure à 25 UI/L et un œstradiol indosable.

## RESULTATS

### *Description de la population*

92 patientes ont été sélectionnées sur dossier entre novembre 2018 et janvier 2019. 59 patientes ont répondu à l'interrogatoire téléphonique. 47 patientes ont finalement été évaluées cliniquement, dont 21 ont réalisé un bilan complémentaire.

**FIGURE 1 : Diagramme de Flux**



Les caractéristiques de la population initiale puis de la population 5 à 10 ans après le diagnostic d'une AMH < 8 pmol/L sont détaillées dans le **TABLEAU 1**.

**TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population initiale et de la population 5 à 10 ans après le diagnostic d'une AMH < 8 pmol/L**

Les résultats présentés sont les médianes avec les 1<sup>ers</sup> et 3<sup>èmes</sup> quartiles et les effectifs avec les pourcentages.

		Initiale (T0)	5 à 10 ans après (T1)	
n = 47	Age (années)	29,0 [27,0 ; 31,0]	36,0 [34,0 ; 38,0]	
	Cycles	Courts	12 (25,5 %)	12 (25,5 %)
		Réguliers	25 (53,2 %)	20 (41,2 %)
		Longs	10 (21,3 %)	7 (14,9 %)
	FSH (UI/L)	6,8 [5,1 ; 10,5]		
	CFA	10 [7 ; 13]		
	Age des premières règles (années)	12,0 [11,0 ; 13,0]		
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,2 [20,6 ; 30,0]	25,0 [21,0 ; 31,0]	
	AMH (pmol/L)	5,6 [4,5 ; 6,7]	1,1 [0,5 ; 2,7]	
	Tabac	21 (44,7 %)	22 (46,8 %)	
	IOP	0 (0 %)	8 (17,02 %)	
	Délai du diagnostic d'IOP (années)		5,13 [2,92 ; 7,33]	
n = 21	Délai de suivi d'AMH (années)		5,0 [5,0 ; 6,0]	
	Baisse du taux d'AMH par an (pmol/L)		0,6 [0,5 ; 0,8]	
	Pourcentage de baisse du taux d'AMH par an		11,8 [9,4 ; 15,0]	

## **Résultat principal**

Dans notre population, la prévalence de l'IOP à au moins 5 ans est de 8 femmes sur 47, soit 17,02 % [7,65 % ; 30,81 %].

Le délai médian d'apparition de l'IOP après dosage d'une AMH < 8 pmol/L est de 5,13 années [2,92 ; 7,33] (**TABLEAU 1**).

## **Résultats secondaires**

Lorsque nous comparons la population IOP (n = 8 patientes) à la population non IOP (n = 39 patientes), il n'est pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes pour l'âge au moment du diagnostic d'une AMH < 8 pmol/L (T0), l'âge des premières règles, l'IMC, l'âge au moment du contrôle ou du diagnostic (T1) et le tabac. Par contre, il existe une différence significative entre les 2 groupes sur la régularité des cycles à T0. (**TABLEAU 2**).

D'un point de vue biologique, il n'y a pas de différence significative pour la FSH et le CFA à T0 entre les 2 groupes.

En revanche, il existe une différence significative sur le taux sérique d'AMH dosé lors du premier bilan. Nous retrouvons une médiane à 6,0 pmol/L [5,2 ; 6,7] dans le groupe non IOP versus 4,2 pmol/L [2,7 ; 4,9] dans le groupe IOP avec p = 0,002.

Un bilan biologique avec un nouveau dosage de l'AMH a pu être réalisé chez 21 patientes. 13 de ces patientes faisaient partie du groupe « non IOP » et 8 patientes étaient issues du groupe « IOP ». La différence est significative pour le pourcentage de baisse par an entre le groupe non IOP : 10,2 % [7,3 ; 11,8] et le groupe IOP : 20,8 % [13,8 ; 33,3] avec  $p = 0,003$  (**TABLEAU 2**).

**TABLEAU 2 : Facteurs prédictifs cliniques et biologiques**

Les résultats des données quantitatives sont exprimés en médianes [Q1 ; Q3] et les données qualitatives en effectifs et pourcentages.

Les tests statistiques utilisés ont été le test de Wilcoxon pour les valeurs qualitatives et le test de Fisher exact pour les valeurs quantitatives.

		Non IOP n = 39	IOP n = 8	p
Age à T0 (années)		29,0 [27,0 ; 31,0]	29,5 [28,0 ; 32,0]	0,69
Cycles à T0	Courts	8 (20,5 %)	4 (50,0 %)	<b>0,024</b>
	Réguliers	24 (61,5 %)	1 (12,5 %)	
	Longs	7 (17,9 %)	3 (37,5 %)	
Age des premières règles (années)		12,0 [11,0 ; 13,0]	12,5 [10,5 ; 14,5]	0,80
Age à T1 (années)		36,0 [34,0 ; 38,0]	35,5 [31,0 ; 38,0]	0,42
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		24,0 [21,0 ; 32,0]	26,5 [24,0 ; 28,5]	0,67
Tabac		18 (46,2 %)	3 (37,5 %)	0,72
FSH à T0 (UI/L)		6,4 [5,1 ; 10,0]	8 [5,3 ; 12,2]	0,52
CFA à T0		10,0 [8,0 ; 13,0]	8,0 [6,0 ; 12,5]	0,32
AMH à T0 (pmol/L)		6,0 [5,2 ; 6,7]	4,2 [2,7 ; 4,9]	<b>0,002</b>
Grossesse		24 (61,5 %)	3 (37,5 %)	0,26
		Non IOP n = 13	IOP n = 8	p
AMH à T1 (pmol/L)		2,3 [1,9 ; 3,7]	< 0,5	<b>&lt; 0,001</b>
Baisse du taux d'AMH par an (pmol/L)		0,6 [0,3 ; 0,8]	0,7 [0,5 ; 1,2]	0,25
Pourcentage de baisse du taux d'AMH par an		10,2 [7,3 ; 11,8]	20,8 [13,8 ; 33,3]	<b>0,003</b>

Nous détaillons dans le **TABLEAU 3**, les principales caractéristiques de la population définie comme IOP 5 à 10 ans après dosage d'une AMH < 8 pmol/L.

**TABLEAU 3 : Caractéristiques de la population IOP  
(n = 8 patientes)**

	Age à T0 (Années)	AMH à T0 (pmol/L)	Cycles à T0	FSH (UI/L)	Age de l'IOP (Années)	Cycles à T1	Grossesse	Accouchement
1	30	3,3	Longs	8,4	32	Aménorrhée II	Non : échec AMP	
2	29	3,8	Courts	11,6	39	Aménorrhée II	Non : échec AMP	
3	29	4,5	Courts	7,5	36	OSM>4mois	Oui : échec AMP par Don	Oui
4	27	2,1	Longs	32,3	30	Aménorrhée II	Non : pas d'AMP tentée	
5	22	5,4	Courts	4,8	28	Aménorrhée II	Oui par FIV	Oui
6	32	5	Courts	5,8	38	Alternance épisodes aménorrhée II et cycles courts	Oui : spontanée	Oui
7	32	4,7	Réguliers	12,7	35	Aménorrhée II	Non : échec AMP	
8	34	1,9	Longs	4,8	38	Aménorrhée II	Non : pas d'AMP tentée	

On décrit un taux de grossesse tout confondu à 57 %, à au moins 5 ans après la découverte d'une AMH < 8 pmol/L ; soit 27 patientes sur 47.

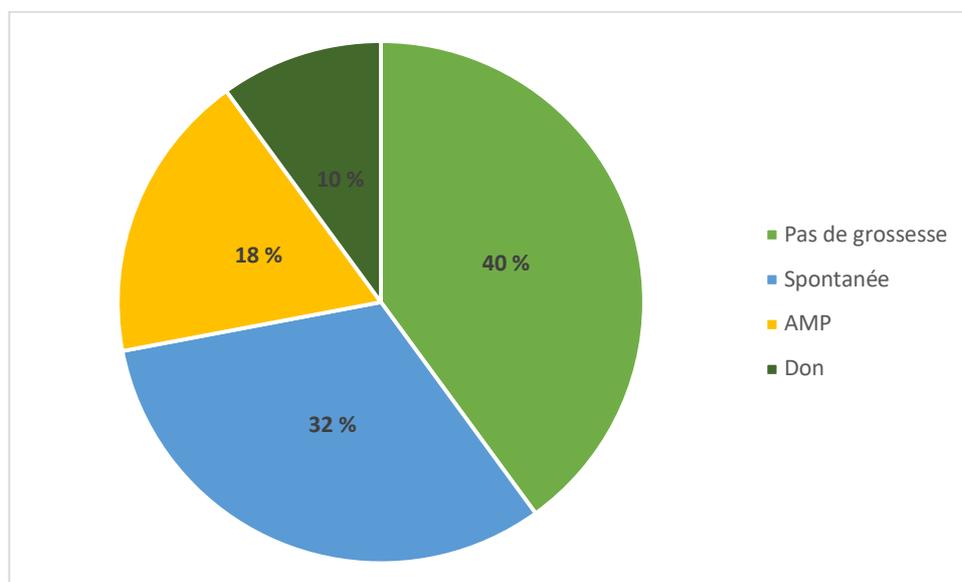
Concernant les 20 patientes qui n'ont pas obtenu de grossesse, 11 patientes ont été confrontées à un échec d'AMP. Pour les 9 autres, elles ne sont pas allées jusqu'au bout de la démarche.

Pour ce qui est de la méthode d'obtention de la grossesse, sur les 27 patientes qui ont présenté un test de grossesse positif :

- 53 % des patientes ont eu une grossesse spontanément,
- 30 % grâce à l'AMP
- 17 % ont eu recours au don d'ovocytes ou d'embryons

Au total, à au moins 5 ans, le devenir des patientes est représenté sur le **GRAPHIQUE 1**.

**GRAPHIQUE 1 : Devenir des patientes**



22 patientes sont allées au terme de leur grossesse et ont accouché. Au total, 10 patientes ont vécu au moins une fausse couche spontanée précoce (FCS), soit 37 %.

Le suivi gynécologique régulier, comme recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS), a été respecté par 29 patientes sur 47.

## DISCUSSION

La ménopause marque un tournant dans la vie d'une femme. Son diagnostic est clinique, il se fait rétrospectivement après un an d'aménorrhée. L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans (20). Elle sonne la fin de la reproduction et des changements hormonaux, psychologiques et physiologiques.

Certaines femmes présentent une IOP (« ménopause avant 40 ans », terme qui n'est plus utilisé). L'identification des marqueurs capables de prédire l'apparition d'une IOP serait d'une aide précieuse pour la prévention des risques à long terme d'un déficit précoce en œstrogènes et surtout pour la fertilité et la préservation de fertilité (21).

Dans notre étude, la prévalence de l'IOP est de 17,02 % [7,65 % ; 30,81 %] contre 1 % dans la population générale. Une AMH basse < 8 pmol/L avant 36 ans serait ainsi un premier facteur de risque d'IOP.

Pour la pratique clinique, il est intéressant de savoir qu'il y a probablement un sur-risque d'IOP lors de la découverte d'une AMH < 8 pmol/L avant 36 ans. Une différence significative sur les taux d'AMH de base entre les groupes non IOP et IOP a été retrouvée. Il serait intéressant de définir un seuil à partir duquel il existe ce sur-risque d'IOP à 5 ans. Dans notre étude, la courbe ROC n'a pas pu être réalisée en raison de l'effectif trop faible. Il y a donc un intérêt à poursuivre l'étude.

Concernant la cinétique de baisse de l'AMH, la baisse par an n'est pas significativement différente entre les 2 groupes, mais le pourcentage de baisse par an l'est. Cette différence s'explique dans le calcul du pourcentage de baisse qui inclut la valeur de l'AMH rapportée à la base line : cela gomme le fait qu'au départ, les patientes démarrent avec des valeurs d'AMH différentes.

L'élément intéressant est donc le pourcentage de baisse par an de l'AMH. Ici, la médiane est à 10,2 % pour le groupe non IOP et 20,8 % pour le groupe IOP,  $p = 0,003$ . Chez les femmes âgées de 21 à 41 ans, l'étude de Victoria et al. (22) a calculé que la concentration sérique d'AMH diminuait de 5,6 % par an. Chez des femmes présentant une AMH < 8 pmol/L, il semblerait qu'elle décroisse plus rapidement que dans la population générale.

Une des explications possibles à ce phénomène serait le taux bas d'AMH lui-même. En effet, l'AMH a pour rôle de protéger les follicules en croissance d'une maturation prématurée en s'opposant aux effets de la FSH. Elle est également impliquée dans l'inhibition du recrutement folliculaire permettant le passage du stade follicule primordial à celui de follicule primaire (23)(24), elle permet ainsi de préserver le stock folliculaire. L'AMH étant gardien des follicules primordiaux, nous pouvons donc penser qu'à partir d'un certain seuil bas d'AMH, ce rôle de freination et de préservation du pool folliculaire ne se fait plus correctement et qu'il existe une décroissance plus rapide de ce stock.

Depuis les années 1980, l'évolution sociétale a permis aux femmes d'accéder aux études secondaires et aux postes à responsabilité. Ceci entraîne un retard de l'âge de la première maternité et contribue à une incidence croissante de la sous-fertilité. L'âge moyen de la première grossesse chez les femmes françaises en 2017 est

environ de 30,6 ans selon l'INSEE (25) et celui-ci continue de se décaler progressivement. De plus en plus fréquemment, lors de nos consultations, les femmes s'intéressent à l'estimation de leur réserve ovarienne. Elles se questionnent sur leur fertilité et leur capacité à obtenir une grossesse. La planification d'évènements majeurs tels que la grossesse devient essentiel pour certaines femmes (26).

Il serait donc tentant d'utiliser le dosage d'AMH pour évaluer la réserve ovarienne des patientes. Cela pourrait modifier leur plan de maternité et les inciter à envisager une grossesse plus tôt en cas de découverte d'une AMH < 8 pmol/L avant 36 ans et donc potentiellement d'un sur-risque d'IOP à venir.

Cependant, l'AMH sérique est un bon marqueur prédictif de la réponse ovarienne lors d'une stimulation ovarienne, mais n'est pas un bon marqueur pour la fertilité spontanée (15). Plusieurs études ont montré une trop grande variabilité de ce dosage pour constituer un bon indice de fertilité (18).

Dans notre étude, chez une population de patientes infertiles et présentant une AMH < 8 pmol/L, on retrouve 16 patientes (soit 32 %) ayant eu une grossesse spontanée. Une remarque est que les patientes avaient toutes un désir de grossesse au moment du bilan. Il est donc difficile d'extrapoler ces résultats à la population générale. Se pose alors la question de la préservation de la fertilité lors de la découverte d'une AMH < 8 pmol/L chez des patientes jeunes n'ayant jamais testé leur fertilité et n'ayant pas de désir de grossesse dans l'immédiat.

Dans la population générale, chez des femmes en âge de procréer sans problème de fertilité, aucune étude n'a démontré de corrélation entre les taux sériques d'AMH et la probabilité de grossesse spontanée. Ainsi, il n'est pas recommandé de l'utiliser dans la population générale pour évaluer la fécondité spontanée (27). Streuli et al. ont démontré qu'il n'y avait pas de relation entre la concentration d'AMH et le

délai d'obtention de la grossesse. Cependant, dans leur étude, l'AMH était comprise entre 1,0 ng/mL et 2,0 ng/mL (28).

Ce test n'étant pas un bon indicateur de fertilité spontanée, il faut donc être précautionneux dans sa prescription et son interprétation. En France, elle se limite de nos jours au bilan d'infertilité pour évaluer la réponse à la stimulation ovarienne. Il n'y a pas de généralisation prévue de ce test car son résultat pourrait être anxiogène en cas d'altération de la réserve ovarienne.

Pourtant, ce dosage est défendu par certains pays. Certains auteurs ont même proposé d'évaluer la réserve ovarienne avant de commencer la contraception hormonale afin de dépister les patientes à risque d'IOP(29).

Dans le cas où une jeune patiente sans désir de grossesse immédiat aurait bénéficié d'un dosage d'AMH pour une autre raison et dont le résultat serait bas, un protocole de surveillance pourrait être instauré avec des dosages de contrôle à intervalles réguliers afin d'évaluer la vitesse de décroissance. Une préservation de la fertilité pourrait s'envisager devant une perte folliculaire accélérée. En effet, il est important de surveiller et de prendre en charge les patientes avec une altération de la réserve ovarienne ayant encore le potentiel de concevoir avec leurs propres gamètes ou aidées par l'AMP contrairement aux patientes en IOP.

Dans notre étude, le taux d'échec d'AMP chez ces patientes ayant présenté un dosage d'AMH < 8 pmol/L est de 68 % (19 patientes sur 28). Il est lié à une hypo-réponse ovarienne lors de la stimulation et/ou à une mauvaise qualité ovocytaire (30).

Il est noté un taux de FCS précoce augmenté à 37 %, versus 25 % dans la population générale. La baisse de réserve ovarienne fait partie des étiologies à rechercher dans le bilan de FCS précoces à répétitions (31).

Le suivi gynécologique régulier est insuffisant. Lors de l'annonce du diagnostic d'une AMH < 8 pmol/L, une information sur le probable sur-risque d'IOP et les conséquences qui en découlent doivent être transmises afin de sensibiliser les femmes sur l'intérêt d'un suivi régulier.

Pour ce qui est des autres facteurs de risque, nous n'avons pas trouvé d'influence de l'âge, de l'âge des premières règles, de l'IMC, et du tabac sur le risque d'IOP.

Les données de la littérature montraient que l'âge, le tabac et l'obésité pouvaient être responsables d'une altération précoce de la réserve ovarienne mais pas d'IOP (32) (33). Nos résultats concordent mais sont à pondérer, car dans notre étude, seulement 8 patientes présentent une IOP.

Par contre, nous avons remarqué que les patientes ayant une AMH < 8 pmol/L associée à des cycles irréguliers (courts ou longs) sont plus à risque de développer une IOP. Pour la pratique clinique, une surveillance est donc d'autant plus justifiée chez ces patientes ayant un trouble du cycle.

Concernant les limites de l'étude, notre critère de jugement principal est le diagnostic d'IOP. Cependant, notre définition ne correspond pas tout à fait à celle de l'ESHRE, car un contrôle biologique à 4 semaines n'a pas été réalisé dans la plupart des cas.

Nous observons une prévalence de l'IOP 17 fois plus importante dans notre population comparativement à la population générale. Afin de savoir si cette différence est significative, le suivi d'un groupe témoin de patientes de caractéristiques initiales identiques avec un dosage d'AMH normal (compris entre 8 et 35 pmol/L (34)) serait nécessaire.

Notre étude sous-estime probablement la prévalence de l'IOP. En effet, après 5 à 10 ans de suivi, toutes les patientes n'ont pas encore atteint l'âge de 40 ans. Or, plusieurs patientes présentent des cycles irréguliers, une FSH augmentée et un œstradiol augmenté en début de cycle. Nous pouvons donc penser qu'elles seront probablement en IOP dans quelques mois. De plus, les patientes ayant plus de 40 ans en 2018 n'ont pas été incluses pour limiter le biais de mémorisation, mais nous pouvons supposer que parmi ces femmes, certaines ont présenté une IOP. La réalisation d'une étude prospective serait intéressante afin d'affiner ces premiers résultats.

L'IOP est une pathologie rare. Ceci pose problème dans l'interprétation de la significativité des facteurs de risque. Dans notre étude, nous avons posé 8 fois le diagnostic. Malgré cette augmentation de prévalence, un plus grand effectif de population serait nécessaire pour augmenter le nombre d'événements.

Il aurait été intéressant de rechercher comme facteur de risque d'IOP l'âge de la ménopause des mères des patientes afin de réfléchir sur une détermination génétique.

Pour ce qui est des biais, il existe un biais de mémorisation notamment sur l'âge des premières règles.

Nous notons également un important nombre de perdues de vue avec seulement 47 données cliniques de patientes analysables sur 92 incluses au départ, et seulement 21 données biologiques interprétables.

## CONCLUSION

Une AMH < 8 pmol/L avant l'âge de 36 ans serait un facteur de risque d'insuffisance ovarienne prématurée dans notre population de 47 patientes. Cependant, la faible puissance de notre étude nécessite une confirmation des résultats par des études de cohortes prospectives plus longues. Il est important que ces patientes aient un suivi gynécologique régulier annuel pour pouvoir leur proposer une préservation de la fertilité si nécessaire et prévenir et limiter les complications à long terme d'une possible carence en œstrogènes.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 1 mai 2016;31(5):926-37.
2. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J - Life Health.* 2015;6(4):147-53.
3. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* août 2005;11(4):391-410.
4. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet Lond Engl.* 11 sept 2010;376(9744):911-21.
5. Visser JA, Schipper I, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol.* juin 2012;8(6):331-41.
6. Hernández-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: A hazard to a woman's health. *Indian J Med Res.* avr 2016;143(4):420-7.
7. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:983-90.
8. Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet.* janv 2018;35(1):17-23.
9. Reporting of Pregnancy Success Rates From Assisted Reproductive Technology (ART) Programs. *Federal Register.* 2015.
10. Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* août 2014;31(8):935-46.
11. Sophie Christin-Maitre, L'insuffisance ovarienne prématurée et la diminution de la réserve ovarienne : quelles sont les différences ? *John Libbey Eurotext - Médecine de la Reproduction - Volume 19 Numéro 1 - 2017*

12. Van Rooij I a. J, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LFJMM, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2002;17(12):3065-71.
13. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* févr 2004;10(2):77-83.
14. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2010;95(11):5003-10.
15. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* 1 sept 2014;20(5):688-701.
16. Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Azizi F, et al. Does AMH relate to timing of menopause? Results of an Individual Patient Data meta- analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 juill 2018;
17. Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, Steiner AZ, Eliassen AH, Hankinson SE, et al. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 juin 2018;33(6):1175-82.
18. Catteau-Jonard S, Roux M, Dumont A, Delesalle A-S, Robin G, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone concentrations and parity in fertile women: the model of oocyte donors. *Reprod Biomed Online.* mai 2017;34(5):541-5.
19. Peigné M, Robin G, Catteau-Jonard S, Giacobini P, Dewailly D, Pigny P. Les différentes trousse de dosage d'AMH en France en 2017 : comment s'y retrouver en pratique clinique quotidienne ? *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 oct 2017;45(10):558-65.
20. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 1 mai 2015;99(3):521-34.
21. Cedars MI. Biomarkers of ovarian reserve--do they predict somatic aging? *Semin Reprod Med.* nov 2013;31(6):443-51.
22. Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédric-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* janv 2019;48(1):19-24.
23. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* juin 2014;20(3):370-85.

24. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. déc 1999;140(12):5789-96.
25. Âge moyen de la mère à l'accouchement en 2017 | Insee
26. Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, Pinborg A, Larsen EC, Macklon KT, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod*. 1 oct 2015;30(10):2364-75.
27. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, et al. Is Anti-Müllerian Hormone Associated With Fecundability? Findings From the EAGeR Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2015;100(11):4215-21.
28. Streuli I, de Mouzon J, Paccolat C, Chapron C, Petignat P, Irion OP, et al. AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reprod Biomed Online*. 1 févr 2014;28(2):216-24.
29. Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Ovarian reserve screening before contraception? *Reprod Biomed Online*. 1 nov 2014;29(5):527-9.
30. Kawwass JF, Hipp HS, Session DR, Kissin DM, Jamieson DJ, National ART Surveillance System Group. Severity of Diminished Ovarian Reserve and Chance of Success with Assisted Reproductive Technology. *J Reprod Med*. avr 2017;62(3-4):153-60.
31. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, et al. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 déc 2014;43(10):812-41.
32. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*. sept 1985;103(3):350-6.
33. Sowers MR, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Harlow SD, Randolph JF. Relating smoking, obesity, insulin resistance and ovarian biomarker changes to the final menstrual period (FMP). *Ann N Y Acad Sci*. août 2010;1204:95-103.
34. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod Oxf Engl*. nov 2011;26(11):3123-9.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Questionnaire téléphonique

#### EVALUATION A 5 ANS ET PLUS DE PATIENTES AYANT EU UN DOSAGE D'AMH BAS

- |   |                |
|---|----------------|
| 1) Pour quelle raison aviez-vous consulté et avons-nous réalisé un bilan de réserve ovarienne à Jeanne de Flandre ? |                |
| 2) Quelle est votre taille ?  | en mètres      |
| 3) Quel est votre poids ?   | en kilogrammes |
| 4) Depuis que vous avez consulté à Jeanne de Flandres, avez-vous présenté :   |                |
| – une découverte d'endométriome ?   | oui / non      |
| – un cancer ?   | oui / non      |
| – une chimiothérapie ou radiothérapie ?   | oui / non      |
| 5) D'un point de vue chirurgical, avez-vous subi :  |                |
| – une chirurgie concernant vos ovaires ?  | oui / non      |
| – une chirurgie de l'endométriiose ?  | oui / non      |
| 6) Fumez-vous ?   | oui / non      |
| – Si non : avez-vous déjà fumé ?  | oui / non      |
| ○ Si oui : quand avez-vous arrêté ?   | « Date »       |
| 7) A quel âge avez-vous eu vos premières règles ?   | « Âge »        |
| 8) Êtes-vous sous contraception ?   | oui / non      |
| 9) Prenez-vous un traitement hormonal substitutif (type Climaston) ?  | oui / non      |
| 10) Êtes-vous toujours réglée ?   | oui / non      |
| – Si oui : vos cycles sont-ils : courts (< 26 jours) ou « normaux » (entre 27 et 34 jours) ou longs (> 34 jours) ?  |                |
| – Si non, quelle est la date de vos dernières règles ?  | « Date »       |

- 11) Si la patiente est en aménorrhée (absence de règles) :
- A-t-on déjà essayé de déclencher vos règles au Duphaston ?                    oui / non
  - Si oui : avez-vous eu vos règles après la prise de Duphaston ?                    oui / non
- 12) Présentez-vous des signes cliniques d’hypo-œstrogénie de type bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sècheresse vaginale ou cutanée, trouble du sommeil ou arthralgies ?                    oui/non
- Si oui, depuis quand ?                    « Date »
- 13) Êtes-vous tombée enceinte après le bilan ?                    oui / non
- 14) Si oui :
- Combien avez-vous eu de grossesses ?                    « Nombre »
  - En quelle(s) année(s) ?                    « Date grossesse 1 » ; « Date grossesse 2 » ...
  - Combien de façon spontanée ?                    « Nombre »
  - Combien par AMP ?                    « Nombre »
  - Êtes-vous allée au terme de votre / vos grossesses ?
    - Grossesse 1 :                    oui / non
    - Grossesse 2 :                    oui / non
    - ...
- 15) Si la patiente a eu recours à l’AMP :
- Avez-vous réalisé une Insémination intra conjugale ? :                    oui / non
  - Avez-vous réalisé une Fécondation in vitro ? :                    oui / non
  - Avez-vous eu recours au don d’ovocytes ? :                    oui / non
- 16) Avez- vous un suivi gynécologique ?                    oui / non
- 17) Un diagnostic d’IOP ou de ménopause précoce a-t-il été posé ?                    oui / non
- 18) Si oui :
- En quelle année ?                    « Date »

**AUTEUR : Nom : DESONGNIS**

**Prénom : Sarah**

**Date de Soutenance : Mardi 14 mai 2019**

**Titre de la Thèse : Évaluation à cinq ans et plus de femmes ayant eu un dosage d'AMH bas**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Gynécologie médicale**

**Mots-clés : AMH, IOP, Baisse de réserve ovarienne**

**CONTEXTE** – L'hormone anti-müllérienne (AMH) est un marqueur biologique reflétant la réserve ovarienne. Elle serait un marqueur prédictif de l'âge de la ménopause. L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans. Une AMH basse avant 39 ans serait associée à un risque de ménopause entre 40 et 50 ans. Le lien entre l'AMH et le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) n'a pas été étudié. L'IOP est une pathologie rare qui touche 1 femme sur 100 avant 40 ans. Elle s'accompagne d'une hypo-œstrogénie et d'une infertilité. Elle nécessite un suivi régulier ainsi qu'un traitement au long cours. L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence de l'IOP 5 à 10 ans après un dosage d'AMH inférieur à 8 pmol/L.

**METHODE** – Étude transversale, observationnelle, monocentrique, réalisée dans le service de gynécologie endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre au CHU de Lille. Toutes les patientes âgées de moins de 36 ans ayant bénéficié d'une hospitalisation de jour entre janvier 2008 et décembre 2013 et qui présentaient sur leur bilan une AMH inférieure à 8 pmol/L ont été incluses. Les données ont été recueillies à l'aide du dossier médical et lors d'un entretien téléphonique effectué 5 à 10 ans après ce dosage. Au total, 92 patientes ont été sélectionnées sur dossier. 59 patientes ont répondu à l'interrogatoire téléphonique, 47 patientes ont finalement été évaluées cliniquement dont 21 ont accepté un bilan biologique complémentaire.

**RESULTATS** – La prévalence de l'IOP à au moins 5 ans est de 8 femmes sur 47, soit 17,02 % [7,65 % - 30,81 %]. Le délai médian du diagnostic est de 5,13 années [2,92 - 7,33]. Il existe une différence significative sur la régularité des cycles entre les 2 groupes ( $p=0,024$ ) et sur le taux sérique d'AMH de base : 6,0 pmol/L dans le groupe non IOP vs 4,2 pmol/L dans le groupe IOP ( $p = 0,002$ ). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge, l'indice de masse corporelle, l'âge des premières règles, l'hormone folliculo-stimulante, le comptage folliculaire antral et le tabac. Le taux de grossesse tout confondu est de 57 %. On note 32 % de grossesses spontanées, 18 % de grossesses par aide médicale à la procréation et 10 % de grossesses par don. Le suivi gynécologique est respecté pour 62 % des femmes.

**CONCLUSION** – Il est fort probable qu'un dosage d'AMH < 8pmol/L avant 36 ans soit un facteur de risque d'IOP. Un seuil précis d'AMH à partir duquel il existe ce sur-risque n'a pas pu être calculé. Devant ce diagnostic, il faut informer les patientes quant à la prévalence, au délai de survenue de l'IOP et leur capacité à procréer. Un suivi régulier est nécessaire. Une éventuelle préservation de la fertilité peut être proposée en l'absence de désir de grossesse immédiat. Il est important de détecter l'apparition des premiers symptômes afin de débiter si besoin un traitement hormonal substitutif et éviter les effets secondaires de la carence œstrogénique sur le long terme.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Didier DEWAILLY**

**Assesseurs : Docteur Geoffroy ROBIN, Docteur Christine DECANter, Professeur Sophie CATTEAU-JONARD (directeur de thèse)**

