

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2002
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

Désir de grossesse et déclin de la fertilité

J. BELAISCH-ALLART*
(Sèvres)

Le désir tardif d'enfant est devenu un phénomène de société pour de multiples raisons, au premier rang desquelles viennent la maîtrise de la contraception, les études féminines prolongées et les secondes unions. Cependant le déclin de la fertilité naturelle avec l'âge de la femme est bien connu en fertilité spontanée naturelle, comme après tous les traitements de l'infertilité, qu'il s'agisse d'insémination avec donneur (IAD), de fécondation in vitro (FIV) ou d'insémination intra-utérine (IIU). En FIV, où les données sont particulièrement précises, le taux d'accouchements passe de 16,4 % par ponction à 30 ans à 9,36 % à 40 ans et 6,3 % à 42 ans, d'après les données FIVNAT 97 (10) (cf. tableau I). Malgré ces résultats diminués, l'âge des femmes candidates à la FIV ne cesse d'augmenter (Tableau II, FIVNAT 2001) (11). De plus, les femmes âgées (pour la reproduction) ne sont pas adressées plus vite en FIV comme le démontre les résultats d'un travail de FIVNAT sur les durées d'infécondité avant l'arrivée en FIV, qui a révélé que 44,3 % des femmes de 40 ans ont plus de 6 ans d'infertilité avant d'arriver à la FIV (10).

* CHI Jean Rostand – 141 Grande Rue – 92318 SÈVRES CEDEX

Tableau I

Taux de grossesses et d'accouchements par ponction selon l'âge de la femme (1987-1996) (FIVNAT 1997)

Âge de la femme	Grossesses cliniques (%)	Accouchements (%)
25 ans	20,3	16,2
30 ans	20,8	16,4
35 ans	19,3	14,6
37 ans	18,4	13,9
38 ans	15,9	12,1
40 ans	14,0	9,3
42 ans	9,4	6,3 *
45 ans	5,2	2,8

* en 1992 : 3,2 %

Tableau II

Caractéristiques de la population FIV (FIVNAT 2001)

	1993	1995	1997	1998	1999	2000	
Âge de la femme (ans)	33,6	33,8	34,1	34,3	34,3	34,4	p < 0,001
Âge de l'homme (ans)	35,5	35,5	35,9	36,1	36,1	36,1	p < 0,001
Durée d'infécondité (ans)	5,5	5,4	4,9	4,9	5,0	4,9	NS

Lorsqu'une femme désire un enfant au moment où sa fertilité décline, soit dès 35 ans, la conduite à tenir doit être adaptée à son âge. Il faut faire vite le bilan et entreprendre non moins rapidement le traitement.

SPÉCIFICITÉ DU BILAN DÈS 35 ANS

Le bilan d'une infertilité dès 35 ans doit porter sur la réserve ovarienne avant tout, sans oublier pour autant l'utérus et les trompes.

La notion d'âge ovarien ou, plus scientifiquement, de réserve ovarienne est un concept récent qui a progressivement pris une place prépondérante dans le bilan d'une infertilité. La valeur

pronostique de l'âge de l'état civil a désormais reculé devant la valeur pronostique des tests de réserve ovarienne. Les résultats de la FIV démontrent que le taux de grossesses d'une femme jeune dont les ovaires répondent mal aux stimulations de l'ovulation (i.e. qui consomme plus de 70 ampoules d'hMG ou de FSH) n'est que de 12 %, c'est-à-dire inférieur au taux de grossesses d'une femme de 40 ans mais dont les ovaires répondent bien (c'est-à-dire qui consomment moins de 40 ampoules d'hMG ou de FSH) (10). Ces observations ont permis de définir le concept d'âge ovarien.

Comment explorer l'âge ovarien ?

1. Le dosage de la FSH de base

La technique la plus simple et la moins coûteuse repose sur le dosage de la FSH de base en début de phase folliculaire dans les 5 premiers jours du cycle (13, 14). La valeur prédictive du taux de FSH plasmatique sur les taux de grossesses en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est désormais bien démontrée. Dès 1989, Scott et al. étudiant 758 cycles de FIV avaient mis en évidence une chute du taux de grossesses lorsque le taux de FSH au 3^e jour du cycle était élevé. Le taux de grossesses était inférieur à 5 % lorsque le taux de FSH était supérieur à 25 UI/l, le taux normal étant dans cette étude inférieur à 15 UI/l (26). En 1991, ces données furent confirmées sur une série de 1478 cycles (30) dans laquelle le taux de FSH en début de cycle était corrélé avec tous les paramètres de la réponse ovarienne (taux d'annulation, pic d'œstradiol, nombre d'ovocytes recueillis, d'embryons obtenus et taux de grossesse). Dans cette étude, la valeur prédictive du taux de FSH est supérieure à celle de l'âge pour l'ensemble des paramètres testés. Le problème est dans le seuil limite qui est variable suivant la technique de dosage utilisée. En ce sens l'étude de Toner et al. est particulièrement intéressante (30). Dans leur population, le dosage de FSH moyen des femmes de moins de 36 ans avec deux ovaires est de $11,26 \pm 5,77$ UI/l. Lorsque le taux d'une patiente est inférieur à cette moyenne le taux de grossesses évolutives est le meilleur (18 %), lorsque le dosage de la femme est supérieur à la moyenne mais en dessous de deux fois la moyenne le taux de grossesses est encore de 15 %. Par contre lorsque le dosage dépasse deux fois la moyenne, le taux de grossesses devient nul.

Ce principe peut être appliqué par chaque équipe dès lors qu'elle connaît la moyenne du taux de FSH des femmes de moins de 36 ans du laboratoire avec lequel elle travaille.

La valeur prédictive du taux de FSH porte également sur la qualité ovocytaire, comme cela est démontré par la prédiction du taux de grossesses après décongélation d'embryon. Toner et al., dans une étude portant sur 284 transferts d'embryons congelés, ont démontré une liaison significative entre le taux de grossesses et la FSH basale (31).

Il existe cependant des variations intercycliques de la FSH et il n'est pas toujours aisé de savoir que penser des patientes dont la FSH est en dessous de 10 ou 12 mUI/ml un cycle et supérieur un autre cycle. La valeur péjorative d'un taux unique de FSH élevé a cependant été démontrée par Scott et al. (25) qui ont démontré, sur 88 patientes ayant eu trois FIV en deux ans, que la réponse ovarienne n'est pas meilleure dans les cycles où la FSH est basse que dans les cycles où la FSH est élevée. Cet état apparemment fluctuant traduit donc en fait une résistance ovarienne stable. De ces diverses constatations est née la notion d'insuffisance ovarienne occulte définie par Cameron et al. (4). Les patientes atteintes d'insuffisance ovarienne occulte sont des non répondeuses à FSH élevée, mais ce syndrome diffère de la ménopause précoce car il ne s'accompagne d'aucun signe clinique. Ebbiary et al. ont précisé la valeur de la FSH élevée chez des femmes avec des cycles apparemment normaux (9). Ils ont comparé 48 femmes à FSH élevée à 48 femmes à FSH normale, et ils ont démontré que dans les cas de FSH élevée, malgré des cycles apparemment normaux, ces patientes présentent une croissance folliculaire lente, un diamètre folliculaire plus petit, un taux de progestérone plus bas, ce qui leur a permis de conclure que, malgré des cycles apparemment normaux, ces femmes sont préménopausées.

La valeur prédictive de la FSH de base reste valable en cas d'ovariectomie unilatérale, comme l'ont démontré Khalifa et al. (20) dans une étude sur 1272 tentatives dont 162 chez des femmes n'ayant plus qu'un seul ovaire.

La valeur pronostique du taux de FSH a également été démontrée en induction de l'ovulation hors FIV par Pearlstone et al. (24), sur 402 cycles de femmes de 40 ans et plus.

2. Les autres tests dits de réserve ovarienne

Différents tests dits de réserve ovarienne ont été proposés pour tenter de cerner au mieux l'âge ovarien, c'est-à-dire la capacité de répondre aux stimulations de l'ovulation et d'obtenir une grossesse. Le plus ancien de tous est le test de Navot (23). Celui-ci consiste à administrer 100 mg de citrate de clomifène du 5^e au 9^e jour du cycle à une patiente : si sa réponse est excessive en FSH, elle est classée dans le groupe des DOR (ou *Diminished Ovarian Reserve*) et dans ce groupe la stimulation de l'ovulation par hMG a donné une grossesse sur 18 femmes contre 14 grossesses sur 33 dans le groupe des femmes de 36 ans à FSH de base normale, qui ont une réponse normale en FSH.

Depuis, d'autres tests de réserve ovarienne ont été proposés, tels le test à la FSH exogène, ou le test aux agonistes du GnRH. Le test à la FSH exogène consiste à doser la FSH avant et 24 heures après injection de FSH (12). Les tests de stimulation aux agonistes du GnRH consistent à suivre les taux hormonaux pendant le cycle de FIV (13, 14).

Enfin plus récemment, le dosage combiné E₂/FSH en début de cycle a été proposé pour évaluer la réserve ovarienne. Smotrich et al. (29) ont annoncé une diminution du taux de grossesses si l'estradiol dépasse 80 pg/ml au 3^e jour du cycle (14 vs 37 % de grossesses) et une augmentation du taux d'annulation (18,5 vs 0,4 %). Si le taux d'estradiol atteint ou dépasse 100 pg/ml, il y aurait 33 % d'annulation et aucune grossesse.

Dans le même ordre d'idées, Licciardi et al. (22) sur 592 cycles de FIV affirment n'observer aucune grossesse si le taux d'estradiol à J3 est supérieur à 75 pg/ml ou si le taux d'estradiol est supérieur à 45 avec une FSH supérieure à 17 mUI/ml. Le problème est que le dosage d'estradiol est difficile à standardiser et l'intérêt du dosage d'estradiol au 3^e jour du cycle est contesté par Hansen et al. (17), qui objectent que si le taux de FSH est stable entre J2 et 5, il existe de grosses variations entre le taux d'estradiol à J2 et J5.

D'autres tests ont également été proposés tels la mesure échographique du volume ovarien ou du nombre de petits follicules présents en tout début de phase folliculaire. Certains ont même été jusqu'à proposer la biopsie ovarienne comme technique d'appréciation de la réserve ovarienne (21) !

Le dernier test proposé est le dosage de l'inhibine B. L'inhibine B est une glycoprotéine avec 2 sous unités α et β produite par la granulosa. Il existe deux formes moléculaires β : A et B. L'inhibine A est basse en début de cycle, s'élève à l'ovulation et est

maximale au milieu de la phase lutéale. L'inhibine B s'élève en début de phase folliculaire et diminue jusqu'au pic de LH, puis connaît un 2^e pic et chute en fin de phase lutéale (15). L'inhibine B s'élève chez les femmes de plus de 35 ans et est le reflet de la réserve ovarienne (19). Dès 1990, Hughes et al. avaient étudié la réponse en inhibine aux stimulations de l'ovulation pour FIV et observé une réponse en inhibine plus basse chez les femmes de 35 ans et plus ; ils en avaient déduit que la réponse en inhibine était un indice précoce du dysfonctionnement ovarien lié à l'âge (19). Balash et al. (1) en 1996 ont comparé un groupe de 120 patientes réalisant leur 1^{re} tentative de FIV et 40 patientes annulées pour réponse ovarienne suffisante. Ils ont constaté que les taux de FSH et d'inhibine mesurés au 2^e ou au 3^e jour d'un cycle antérieur permettent mieux que l'âge de prévoir la qualité de la réponse ovarienne. Ils en ont conclu que le taux de FSH de base et celui d'inhibine ont une valeur prédictive identique et peuvent donc être utilisés indifféremment ; par contre l'addition des deux marqueurs n'est pas dans leur étude plus prédictive qu'un seul. Seifer et al. (27) en 1996, étudiant 156 cycles FIV en protocole long, ont établi un seuil de 45 pg/ml pour l'inhibine B en dessous duquel le taux de succès est significativement diminué. Contrairement à Balash et al. (1), Hazout a rapporté une valeur prédictive supérieure en tenant compte de la FSH et de l'inhibine plutôt que d'un seul des 2 marqueurs, leurs taux de grossesses étant de 30 % lorsque le taux de FSH est inférieur à 10 mUI/ml ou le taux d'inhibine supérieur à 45 pg/ml mais devenant de l'ordre de 40 % lorsque ces deux critères sont réunis (18).

La valeur de l'inhibine B est cependant contestée. Pour Corson et al. (6), il n'y a pas de corrélation entre l'inhibine B et le taux de grossesses et seul compte le taux de FSH (si l'inhibine B est supérieure à 45 pg/ml leur taux de grossesses est de 34,5 % contre 31,8 % si l'inhibine est inférieur à 45 (NS)).

Un travail récent de Hall et al. (16) a étudié les dosages hormonaux de 68 patientes enceintes après FIV. Sur ces 68 patientes, seules 21 (31,3 %) appartenaient au groupe favorable avec FSH basse et inhibine élevée, 13 grossesses (soit 19,4 %) proviennent du groupe défavorable à FSH élevée et inhibine basse et 33 grossesses (49,3 %) proviennent d'un groupe où un des deux facteurs était défavorable !

De même à Sèvres, nous avons démontré qu'une inhibine élevée est surtout un marqueur d'annulation pour réponse insuffisante (tableau III) (2).

DÉSIR DE GROSSESSE ET DÉCLIN DE LA FERTILITÉ

Tableau III

Résultats de la FIV selon la FSH et l'inhibine B – Centre d'AMP de Sèvres, 1999

	FSH \leq 10* Inhibine**		FSH > 10* Inhibine**	
	> 45	< 45	> 45	< 45
Cycles	215	36	31	11
Annulations (%)	8,4	27,8	19,4	54,6
Ponctions	197	26	25	5
Grossesses cliniques				
N	45	7	4	1
%	22,8	26,9	16	20

* FSH mUI/ml ** inhibine B pg/ml

Au total, aucun des autres tests n'a fait la preuve de sa supériorité sur le simple dosage de FSH plasmatique entre le 1^{er} et le 3^e jour du cycle pour certain auteurs, entre le 3^e et le 5^e jour du cycle pour d'autres auteurs. Seul le dosage de l'inhibine B, qui reste en cours d'évaluation, semble prometteur.

Il est clair que pour être réellement utiles les tests de réserve ovarienne devraient être proposés à toutes les patientes quel que soit leur âge. Ils s'imposent dès 35 ans.

Il est souhaitable de dépister les patientes dont la réponse ovarienne est diminuée, afin de les avertir de leurs chances limitées de grossesse et de savoir les orienter rapidement vers le don d'ovocyte d'emblée ou après quelques essais de stimulation de l'ovulation selon leur taux de FSH. Il faut cependant rappeler avec Sharara et al. (28) que ces tests n'ont pas une sensibilité et une spécificité absolues. Les patientes à FSH élevée doivent être averties de leurs chances réduites de grossesse et il faut leur proposer adoption et/ou don d'ovocytes. Faut-il cependant les exclure d'emblée de nos traitements ? Si leurs dosages sont très anormaux, la question ne se pose pas (d'ailleurs la Référence Médicale Opposable consacrée à l'infertilité dit bien qu'il ne faut pas stimuler l'ovulation des femmes dont la FSH est franchement et constamment élevée). Tout le problème est celui des dosages limites à 12-13 mUI/ml de FSH par exemple, nous avons tous une ou deux grossesses chez de telles patientes. Dans ces cas limites, sur des patientes averties des risques élevés d'annulation, il nous semble légitime de tenter une ou deux stimulations qui, au pire, permettront à la patiente de faire plus doucement le deuil d'une grossesse avec leurs propres

ovocytes. Une telle politique nous a permis, en outre, d'obtenir 12 % de grossesses cliniques sur 42 cycles malgré 29 % d'annulations pour réponse ovarienne insuffisante (2).

Le reste du bilan

L'hystérogaphie garde sa place pour apprécier l'utérus et les trompes. Les indications de la coéloscopie doivent rester classiques et ne sont pas fonction de l'âge de la patiente.

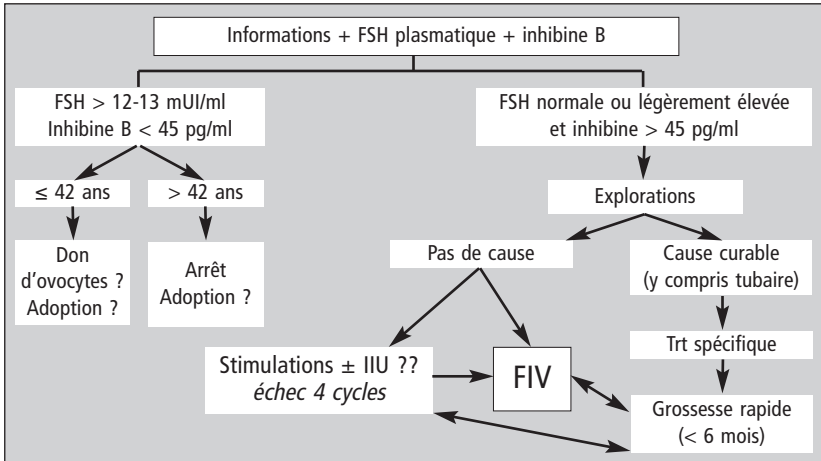
Par contre, le bilan utérin impose l'hystérocopie, comme le démontre le travail de Dicker et al. (7) qui découvrent 54 % d'anomalies utérines à l'hystérocopie à 40 ans contre 36,1 % chez les patientes plus jeunes.

QUELS TRAITEMENTS DE L'INFERTILITÉ PROPOSER ?

À l'issue de l'exploration, on peut distinguer globalement deux cas selon que la FSH est normale ou franchement anormale (cf. tableau IV).

Tableau IV

Infertilité à 35 ans : propositions thérapeutiques



DÉSIR DE GROSSESSE ET DÉCLIN DE LA FERTILITÉ

Si la FSH est franchement anormale, on peut proposer l'adoption ou le don d'ovocyte jusqu'à 42-43 ans. Si la FSH est à peu près normale, le reste de l'exploration est à pratiquer. Si une anomalie tubaire ou utérine est découverte, le traitement spécifique s'impose. Dans la majorité des cas, on se trouve devant une infertilité quasi inexpliquée ou plutôt sans autre cause que l'âge.

Les conclusions actuelles de l'*Evidence Based Medicine* face à l'infertilité inexpliquée doivent donc s'appliquer. L'association stimulation de l'ovulation-insémination intra-utérine (IIU) est plus rentable en termes de grossesses que la stimulation de l'ovulation seule (5, 8), association qui doit être suivie, en cas d'échec, de recours à la FIV. Tout le problème est de savoir jusqu'à quel âge les IIU sont rentables et à partir de quel âge il faut mieux entreprendre une FIV d'emblée. À Sèvres, le taux de grossesses évolutives en IIU passe de 15,9 % avant 35 ans à 4,8 % à 40 ans (3) contre 9,3 % en FIV (10), ce qui nous a conduit à ne plus pratiquer d'IIU à 40 ans et à passer directement les patientes en FIV. Entre 38 et 40 ans, le choix de la thérapeutique se fera selon le contexte et la durée d'infertilité.

Le déclin de la fertilité s'accompagne de plus d'une baisse de la qualité des grossesses obtenues (augmentation du taux de fausses couches spontanées, du taux de trisomies 21, etc.) et tous les arguments plaident pour que les patientes conçoivent plus vite.

Le message semble clair mais il ne passe ni auprès des patientes, ni auprès des médecins. Beaucoup d'entre nous ont été élevés dans le dogme de « laissez faire le temps », ce dogme n'est plus valable à l'heure où des femmes planifient de plus en plus tard leur grossesse. La Référence Médicale Opposable sur la stérilité du couple précise bien « qu'il n'y a pas lieu de prescrire ou de pratiquer des explorations pour un bilan de stérilité pour un couple ayant des rapports sexuels réguliers sans méthode contraceptive depuis moins d'un an SAUF SI LA FEMME A PLUS DE 35 ANS... » (Journal Officiel du 12-07-1998).

En fait, si le message passe auprès des médecins (crainte d'être rétrograde ?), c'est surtout auprès des femmes qu'il ne passe pas. Les médias sont contre nous, glorifiant sans cesse les exploits (volontiers italiens...) des femmes de plus de 50 ans qui obtiennent une grossesse, en oubliant toujours de signaler qu'il s'agit de dons d'ovocytes !

Ce sont nos patientes qu'il faudrait convaincre. Le slogan du planning familial « un enfant quand je veux » a été mal compris. Les femmes l'ont pris au pied de la lettre. Il faudrait lui substituer

« un enfant tant que je peux ». Et dans le même ordre d'idées, on peut rêver d'un jour où il serait écrit sur les contraceptifs « Attention, l'abus de contraception est dangereux pour la reproduction. Mesdames, pendant que vous prenez la pilule, vos ovaires vieillissent et vos chances de procréer diminuent. Le taux de conceptions par cycle n'est de 24 % qu'à 25 ans, à 35 ans, il n'est plus que de 12 % et à 40 ans de 6 % ».

Il est évident que nous abordons là un problème de société ; si l'on veut inverser la tendance des femmes à vouloir des enfants de plus en plus tard, il faut favoriser les systèmes de garde d'enfant et augmenter la tolérance aux mères de famille dans le travail, dans tous les milieux, y compris médical !

Bibliographie

1. Balasch-J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, Ascaso C, Vanrell JA. Inhibin, follicle-stimulating hormone, and age as predictors of ovarian response in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175, 1226-1230.
2. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Nukari Y, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine A, Plachot M. Analyse rétrospective : taux de grossesse selon le taux de FSH de base en FIV et en ICSI. *Contracept Fert Sex*, 1998, 26, 624.
3. Belaisch-Allart J. Débat : insémination intra-utérine (IIU) ou fécondation in vitro (FIV) ? –Gynécologie, Obstétrique, Fertilité.
4. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, Hugues EG, De Kretser DM, Healy DL. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility with regular menses and elevated follicle stimulating hormone concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67, 1190-1194.
5. Cohen B. Intra uterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation. In *Evidence based fertility*. Templeton A, Cooke I, O'Brien PM, Shaugh N, Edts. RCOG Press, London, pp 205-216.
6. Corson S, Gutmann F, Batzer E, Wallace H, Klein N, Soules M. Inhibine B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod*, 1999, 14, 2818-2821.
7. Dicker D, Goldman J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dekel A. The value of hysteroscopy in elderly women prior to in vitro fertilization – embryo transfer (IVF-ET) : a comparative study. *I Vitro Fert Embryo Transfer*, 1990, 7, 267-270.
8. Duckitt C Infertility and Subfertility – Unexplained infertility. In *Clinical Evidence*, 1999, pp 718-719.
9. Ebbiary A, Lenton E, Salt C, Ward A, Cooke I. The significance of elevated basal follicle stimulating hormone in regularly menstruating infertile women. *Hum Reprod*. 1994, 9, 245-252.
10. FIVNAT : âge et FIV. *Contracept Fert Sex*, 1997, 25, 503-506.
11. FIVNAT : Bilan général 1996-2000 – brochure Organon 2001, page 7-36.
12. Franchin R, De Ziegler D, Olivennes F, Taieb J Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulation hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting " poor responders " in

DÉSIR DE GROSSESSE ET DÉCLIN DE LA FERTILITÉ

- in vitro fertilization. *Hum Reprod*, 1994, 9, 1607-1611.
13. Galtier-Dereure F, Bringer J. Le dosage de la FSH en procréation médicalement assistée. *Contracept Feril Sex*, 1995, 23, 215-218.
14. Galtier-Dereure F, Bringer J, Hedon B. Valeur pronostique de FSH élevées. *Contracept Feril Sex*, 1996, 24, 635-638.
15. Groome N, Illingworth P, O'Brien M, Pai R, Rodger @F., Mather JP, Mc Neilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81, 1401-1405.
16. Hall J, Welt C and Cramer D. Inhibine A and inhibine B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod*, 1999, 14, 409-415.
17. Hansen L, Batzer F, Gutmann @J., Corson S, Kelly M, Gocial B. Evaluating ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestradiol variability during cycle day 2-5. *Hum Reprod*, 1996, 11, 486-489.
18. Hazout A. Prendre en charge toutes les patientes ou ne sélectionner que les meilleurs cas. XIVèmes Journées de Techniques Avancées en Gynécologie Obstétrique PMA et Pédiatrie. Fort de France, 9-13 Janvier 1999.
19. Hugues E, Robertson D, Handlesman D, Haynard S, Healy D, De Kretser D. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70, 358-364.
20. Khalifa E, Toner J, Muasher S, Acosta A. Significance of basal follicle stimulating hormone levels in women with one ovary in a program of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1991, 56, 711-717.
21. Lass A, Silye R, Abrams DC, Krauz T, Howatta O, Margara R, Winston R. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod*, 1997, 12, 1028-1031.
22. Licciardi F, Liu H, Rozenwaks Z. Day 3 oestradiol serum concentration as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1995, 64, 991-994.
23. Navot D, Drewx MR, Bergh P, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT et al. Age related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril*, 1994, 61, 97-101.
24. Pearlstone A, Fournet N, Gambone J, Pang S, Buyalors R. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril*, 1992, 58, 674-679.
25. Scott RT, Hofman GE, Oehninger S, Muasher SS. Intercycle variability of day 3 follicle stimulating hormone levels and its effects on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990, 54, 297-302.
26. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rozenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1989, 51, 651-654.
27. Seifer D, Lambert-Messerlian G, Hogan J, Gardiner A, Blazar S, Berk C. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*, 1997, 67, 110-114.
28. Sharara F, Scott T, Seifer D. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179, 804-812.
29. Smotrich D, Widra E, Gindoff P, Levy M, Hall J, Stilman R. Prognostic value of day 3 oestradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1995, 64, 1136-1140.
30. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle stimulating hormone level is a better prediction of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*, 1991, 55, 784-791.
31. Toner J, Veeck L, Muasher S. Basal follicle stimulating hormone level and age affect the chance for and outcome of pre embryo-cryo preservation. *Fertil Steril*, 1992, 835-839.