

Intérêts du dosage de l'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) ?

Pr Pascal PIGNY

Laboratoire de Biochimie-Hormonologie
Institut de Biochimie & Biologie Moléculaire
Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU Lille



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Généralités

L'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) est une hormone protéique homodimérique d'origine gonadique apparentée à la superfamille du TGF β . Elle est produite par les cellules de Sertoli chez le mâle et par les cellules de la granulosa des follicules primaires aux follicules antraux débutants chez la femelle, selon un profil sexe dépendant. En effet, l'AMH intervenant précocément dans la différenciation du tractus masculin elle est produite de manière très importante par le testicule du fœtus et du Nouveau Né (NNé) mâle expliquant les concentrations sériques très élevées existant chez les NNés et les garçons (par exemple de 53-340 pmol/L (*) chez le NNé, 5^{ème}-95^{ème} percentiles (1)). Puis la production d'AMH décroît en péri-pubertaire, du fait du rétro-contrôle négatif de la testostérone, jusqu'à atteindre un plateau chez l'adulte (13-98 pmol/L (*), 5^{ème}-95^{ème} percentiles (1)).

A l'inverse, chez la femme la production d'AMH par l'ovaire fœtal ou du NNé est très modeste, expliquant les très faibles concentrations observées chez le NNé féminin (<15 pmol/L (*) (2)). Les concentrations sériques d'AMH s'élèvent ensuite de 4 à 8 ans puis se maintiennent autour d'une valeur médiane de 20 pmol/L (*) chez l'adulte jeune. En effet, nous avons montré que chez des femmes jeunes (23-36 ans, n=217) avec cycles réguliers et sans hyperandrogénie clinique ou biologique, l'AMH variait de 10 à 65.8 pmol/L (5^{ème}-95^{ème} percentiles (3)) avec une valeur médiane de 20.6 pmol/L (*). Enfin, l'AMH devient indétectable au niveau circulant environ 5 ans avant l'arrêt des menstruations.

(*) valeur obtenue avec trousse EIA AMH/MIS (voir infra)

Dosages disponibles

Pour le moment le dosage de l'AMH s'effectue manuellement par technique ELISA sur plaques 96 puits et requiert entre 5 à 6 heures. Trois trousse conventionnelles existent ayant des sensibilités fonctionnelles proches variant de 0.42 à 2.5 pmol/L (AL-105i d' Anshlabs, GenII et EIA AMH/MIS de Beckman Coulter). Une trousse hypersensible (picoAMH-Anshlabs) de sensibilité fonctionnelle très basse (0.034 pmol/L) est également disponible depuis peu. Un dosage automatisé devrait bientôt être disponible chez Roche (Cobas & Modular) et Beckman Coulter (Access & Dxi). Au laboratoire, nous utilisons depuis l'origine la trousse EIA AMH/MIS initialement développée par Immunotech à Marseille.

Difficultés particulières

En l'absence de standard international disponible et du fait de calibrations différentes, les résultats obtenus par les différentes techniques de dosage jusqu'au milieu de 2013 ne sont pas identiques. Les valeurs seuil publiées dans la littérature jusqu'à ce jour sont donc technique-spécifique. Ceci devrait s'améliorer dès 2014 notamment avec une meilleure concordance entre les résultats obtenus avec GenII vs EIA AMH/MIS.

Intérêts du dosage de l'AMH

Initialement un usage pédiatrique exclusif !

- Chez le NNé, l'AMH est un marqueur d'une gonade masculine active et son dosage est intéressant notamment en cas d'ambiguïté sexuelle du fait de l'absence de chevauchement des valeurs entre garçon et fille.
- Chez l'enfant et le pré-adolescent, son dosage est intéressant pour évaluer les stades pubertaires.

- L'AMH est un **marqueur biologique de la réserve ovarienne**. En effet, la concentration sérique d'AMH est corrélée au nombre de follicules en croissance (follicules pré-antraux et petits follicules antraux, de 2-9 mm de diamètre) dénombrables par échographie, et souvent désignée sous le terme CFA (compte folliculaire antral).
- Une concentration **excessive** d'AMH est en faveur d'un **excès folliculaire** qui le plus souvent s'intègre dans le cadre d'un Syndrome des ovaires polykystiques (PCOS en anglais). Le diagnostic de ce syndrome très fréquent chez la femme jeune est à évoquer devant l'association cycles irréguliers – hyperandrogénie - excès folliculaire. Ce dernier item est appréciable soit par le CFA soit par l'AMH sérique. Nos données récentes obtenues par comparaison d'une population contrôle strictement sélectionnée et d'une population PCOS montrent qu'une **valeur d'AMH >41 pmol/L (*)** permet le repérage des patientes PCOS avec une sensibilité et une spécificité de 98%.
- Une concentration **faible** d'AMH témoigne d'une **réserve folliculaire diminuée** mais aucun seuil consensuel n'existe dans la littérature. Dans notre centre, une étude a montré qu'une **AMH <12 pmol/L (*)** est associée à un taux de grossesse initiée par cycle de FIV réduit : 18.4% versus 32.9% lorsque l'AMH était >12 pmol/L. Par contre la concentration initiale d'AMH n'a aucune incidence sur le taux de grossesse initiée par insémination artificielle (4).
- Une **AMH indétectable (<3 pmol/L) (*)** est retrouvée en cas de réserve folliculaire effondrée par exemple en période pré- et post-ménopausique mais aussi chez des femmes jeunes ayant reçu une chimiothérapie pour cancer. La mesure d'AMH en post chimiothérapie permet de suivre la récupération ovarienne et la reconstitution d'un pool de follicules en croissance (5).

Aspects pratiques

- Des données très récentes montrent que même si l'AMH varie au cours du cycle menstruel (nadir observé en péri-ovulatoire) l'intensité de ces variations ne requiert pas de réaliser le prélèvement à un jour particulier du cycle.
- Toutefois si la demande d'AMH est associée à celle d'autres paramètres hormonaux tels que FSH et/ou estradiol, un prélèvement à J3-J5 d'un cycle spontané ou induit s'impose.
- Le dosage se réalise sur sérum (congelé en cas de demande extérieure), et n'est pas inscrit à la nomenclature des actes de biologie.
- Des interférences (composés C1q et C3 du complément, anticorps hétérophiles, macroprolactine) ont été décrites dans la littérature avec telle ou telle méthode de dosage.
- La prise de contraceptifs, d'analogues du GnRH ou d'autres médicaments influant le développement folliculaire peuvent conduire à une diminution de l'AMH.

Références

- (1) Aksglaede L., et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 :5357-64
- (2) Hagen CP. et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5003-10
- (3) Dewailly D., et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95;4399-4405
- (4) Dosso N., et al. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014, in press
- (5) Decanter C., et al. *Reprod Biomed on line* 2010; 20: 280-5; *Fertil Steril* 2014; 102:483-7