

HORMONE ANTI-MÜLLERIENNE

DEFINITION

L'hormone anti-Müllérienne (AMH) ou *Mullerian Inhibiting Substance* (MIS) est un facteur testiculaire protéique responsable de la régression des canaux de Müller chez le fœtus mâle. Rappelons que les canaux de Müller sont l'ébauche embryonnaire de l'utérus, des trompes et de la partie supérieure du vagin.

C'est une glycoprotéine dimérique de 140 kDa qui fait partie de la superfamille du TGF β (*Transforming Growth Factor* β).

PHYSIOPATHOLOGIE

L'AMH est sécrétée dès la huitième semaine de la grossesse par les cellules de Sertoli du testicule fœtal. Elle concourt avec la testostérone à viriliser le fœtus mâle, la testostérone étant responsable du développement des canaux de Wolff qui deviendront déférents et vésicules séminales, l'AMH empêchant la différenciation du tractus génital interne dans le sens féminin. L'AMH exerce son action par l'intermédiaire d'un récepteur qui a été cloné. La convergence des deux sécrétions testiculaires (AMH, testostérone) est nécessaire pour obtenir une virilisation harmonieuse.

Après la naissance, l'AMH est sécrétée en grande quantité par les testicules. Le rôle de cette sécrétion postnatale est inconnu.

Chez la fille, l'AMH est sécrétée en petite quantité par les cellules de la granulosa.

INDICATIONS DU DOSAGE

Les indications du dosage découlent de ce qui précède.

1) L'AMH est un excellent index de la présence de cellules de Sertoli, d'où l'indication du dosage dans :

- les ambiguïtés sexuelles de toutes natures,
- les pseudohermaphrodismes,
- l'hermaphrodisme vrai,
- les cryptorchidies,
- les testicules féminisants (ou insensibilités aux androgènes).

2) Chez la femme, la concentration sérique en AMH est corrélée au nombre de follicules primordiaux ; elle est un marqueur de la réserve folliculaire utile dans les programmes d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

3) Devant une tumeur de l'ovaire, une concentration sérique élevée en AMH, associée ou non à une concentration élevée d'inhibine A ou B, est indicateur de l'existence d'une tumeur de la granulosa. Les

mesures répétées de l'AMH après exérèse permettent une surveillance adéquate de l'évolution. En cas de récurrence, la remontée de l'AMH est plus précoce que celle de l'estradiol, ce qui permet de prendre en temps utile, les mesures appropriées.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Y-a-t-il un traitement en cours, et notamment chez l'homme, un traitement par testostérone ?

Date des dernières règles ?

S'agit-il d'un suivi après une intervention chirurgicale ?

METHODES DE DOSAGE

Il s'agit d'un dosage immunométrique (sandwich) avec marqueur enzymatique.

Les résultats sont exprimés en ng/ml ou en pmol/l. Le facteur de conversion est de 7,13, d'où : 1 ng/ml \leftrightarrow 7,13 pmol/l.

VALEURS DE REFERENCE

Elles dépendent de la technique utilisée.

Chez l'enfant, les valeurs de référence en fonction de l'âge ont été publiées par Lahlou *et al*; *J Clin Endocrinol Metab* 2004 et figurent dans les tableaux ci-dessous (méthode DSL France).

Garçons

Age	pmol/l	ng/ml
1 - 30 jours	120 - 986	16,8 - 138
1 - 2 mois	178 - 1 250	25 - 175
3 - 6 mois	300 - 1 450	42 - 203
7 mois - 2 ans	150 - 1 500	21 - 210
3 - 4 ans	120 - 1 380	16,8 - 193
5 - 7 ans	90 - 1 190	12,6 - 167
8 - 9 ans	80 - 1 010	11,2 - 141
10 - 11 ans	50 - 890	7 - 125
12 - 13 ans	30 - 750	4,2 - 105
14 - 15 ans	20 - 586	2,8 - 82
16 - 18 ans	11 - 365	1,5 - 51
19 - 30 ans	11 - 84	1,5 - 11,8

Valeurs de référence établies par Najiba LAHLOU, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris

Filles

Age	pmol/l	ng/ml
1 jour - 2 ans	1,2 - 52	0,2 - 7,3
3 - 9 ans	1 - 23	0,1 - 3,2
10 - 13 ans	0,4 - 20	< 0,1 - 2,8
14 - 30 ans réglées	3 - 45	0,4 - 6,3

Chez la femme réglée, les concentrations en AMH sériques au 3^e jour du cycle, mesurées par la technique Immunotech, varient de 2,0 à 6,8 ng/ml (14,28 à 48,55 pmol/l). Elles varient peu au cours du cycle.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES
■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Chez le garçon, les concentrations sont élevées à la naissance, s'élèvent encore pendant la première année, et diminuent ensuite très peu, jusqu'au déclenchement de la sécrétion pubertaire de testostérone qui supprime presque complètement la sécrétion d'AMH.

Chez la femme, l'AMH est la plupart du temps détectable. Au cours du cycle, sa concentration dans le sang varie peu entre la phase folliculaire et la phase lutéale. Elle s'effondre après la ménopause.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Chez le garçon, avant la puberté, la concentration sérique en AMH est un marqueur de la présence du tissu testiculaire, de sa quantité et de sa fonction.

Devant un garçon sans testicules palpables :

- Si l'AMH est normale : les testicules sont présents. Certaines équipes attendent un an pour voir si la descente testiculaire se produit ; d'autres interviennent chirurgicalement d'emblée.
- Si l'AMH est indétectable : il n'y a pas de tissu testiculaire fonctionnel. Après stimulation par de l'hCG recombinante : soit la testostérone augmente et il faut rechercher des testicules par chirurgie, ou bien il peut s'agir d'un syndrome de persistance des canaux de Müller ou « homme à utérus » ; soit la testostérone reste basse, il s'agit d'une anorchidie (la chirurgie est inutile).

L'homme à utérus

Appelé aussi « Syndrome de persistance des canaux de Müller » ou PMDS, il s'agit de la présence d'un utérus chez un individu normalement virilisé, dû à un défaut de signal AMH. A la naissance, l'enfant est 46,X,Y, sans ambiguïté sexuelle. Ce syndrome peut être évoqué devant une cryptorchidie, ou une suspicion de hernie inguinale. Dans 50 % des cas, l'AMH est normale ou supérieure aux valeurs normales pour l'âge (sujets dits AMH+) et il s'agit d'une mutation sur le gène codant le récepteur de type II, et, dans 50 % des cas, l'AMH est faible ou indétectable (sujets AMH - : mutation sur le gène codant l'AMH ; environ 150 sujets décrits).

En cas d'ambiguïté sexuelle à la naissance

- Si l'AMH est normale, les testicules sont présents. Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome de résistance aux androgènes, d'un défaut dans la synthèse de testostérone ou d'un hypogonadisme secondaire.
- Si l'AMH est basse, cela oriente vers une dégénérescence du tissu testiculaire (rechercher une anomalie dans les enzymes ou gènes intervenant dans la différenciation sexuelle).
- Si l'AMH est indétectable, le tissu testiculaire est absent. Le plus souvent, il s'agit d'un pseudohermaphrodisme féminin ou d'une hyperplasie congénitale des surrénales (petite fille virilisée).

Chez l'homme adulte, l'AMH est normalement très basse. Elle sera très augmentée en cas de résistance aux androgènes. La testostérone, bien que sécrétée, ne peut freiner l'AMH.

Dans les stérilités masculines, une concentration en AMH indétectable dans le liquide séminal oriente vers une azoospermie obstructive et une valeur très diminuée, vers une azoospermie non obstructive sans spermatogénèse.

L'AMH dans le liquide séminal est un marqueur potentiel de la spermatogénèse qui peut être utile en cas d'azoospermie non obstructive, mais ce dosage reste difficile.

Chez la femme, une concentration sérique élevée peut témoigner de l'existence d'une insensibilité aux androgènes (testicule féminisant) ou d'une sécrétion tumorale (tumeur de la granulosa). Les concentrations sont également élevées dans le syndrome des ovaires polykystiques.

Dans le cadre d'une Aide Médicale à la Procréation (AMP) :

- La concentration sérique en AMH est corrélée avec la réserve folliculaire, qui détermine le taux de succès lors des tentatives d'AMP. Chez des patientes en protocole de stimulation ovarienne pour AMP, il a été observé une bonne corrélation entre les concentrations sériques en AMH, le nombre d'ovocytes ponctionnés et le succès de la tentative d'AMP. De nombreuses autres études ont montré que, si l'AMH est diminuée, la réponse ovarienne est insuffisante. L'AMH est un meilleur marqueur que la FSH, l'estradiol et l'inhibine B car c'est un facteur indépendant et elle ne connaît pas de variations intercycles.

- L'AMH serait le meilleur examen prédictif de la réponse ovarienne. Si elle est diminuée, la réponse ovarienne sera insuffisante. A l'inverse, plus elle est élevée, plus le nombre d'ovocytes recueillis en FIV sera important. Pour certains auteurs, elle ne serait pas corrélée avec la qualité ovocytaire, ni avec le taux de fécondation (à nombre d'ovocytes matures égal). Pour d'autres, l'AMH est corrélée avec les taux de naissances vivantes, mais n'est pas un facteur indépendant (elle est

associée à l'âge et au nombre d'ovocytes recueillis).

- Elle est également prédictive du risque d'hyperstimulation ovarienne. Selon Nakhuda *et al.* (*Fertil Steril* 2006), la concentration sérique en AMH est multipliée par 6 chez les patientes à risque d'hyperstimulation par rapport aux normo répondeuses (3,6 vs 0,6 ng/ml en moyenne).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Josso N., Di Clemente N., Gouédard L., *Anti-Mullerian hormone and its receptors*, Mol Cell Endocrinol 2001, 179: 25-32.
- Lahlou N., Roger M., *Peptides gonadiques: physiologie et sémiologie*. In : Chanson P. et Young J., eds, *Traité d'Endocrinologie*, Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2007, pp 609-621.
- Kwee J., Schats R., McDonnell J., Themmen A., de Jong F., Lambalk C., *Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve*. Fertil Steril 2008, 90(3):737-743.
- Nelson S.M., Yates R.W., Fleming R., *Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy*, Hum Reprod 2007, 22(9):2414-2421.
- Hazout A. *Oocyte quality and ovarian reserve*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006 ;35(5 Pt 2):2S35-2S36.
- Nakhuda G.S., Chu M.C., Wang J.G., Sauer M.V., Lobo R.A. *Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization*, Fertil Steril 2006;85(5) :1541-1543.

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis