

Le rôle de l'hormone anti-müllérienne dans la régulation du fonctionnement de l'ovaire. Revue de la littérature

Anti-mullerian hormone and its role in the regulation of ovarian function. Review of the literature

S. Tsepelidis^{1,2}, I. Demeestere^{1,2}, A. Delbaere¹, C. Gervy³ et Y. Englert^{1,2}

¹Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme, ²Laboratoire de Recherche en Reproduction Humaine, Faculté de Médecine, U.L.B., ³Laboratoire de Chimie Médicale, Hôpital Erasme

RESUME

L'hormone anti-müllérienne, aussi appelée AMH, fait partie de la grande famille des transforming growth factor β . Son rôle dans la différenciation sexuelle du fœtus mâle est connu de longue date. Récemment, il a été démontré que l'AMH pouvait jouer un rôle important dans le fonctionnement de l'ovaire. En effet, l'AMH semble réguler la cinétique du développement folliculaire en inhibant le recrutement des follicules ainsi que leur croissance. De cette façon, cette cybernine intra-gonadique pourrait être un déterminant décisif de la vitesse d'épuisement du stock folliculaire et conditionner dès lors l'âge de la ménopause. Aujourd'hui, certaines données expérimentales de la littérature suggèrent que l'AMH pourrait être un excellent marqueur de la réserve ovarienne. Cette revue résume les connaissances actuelles sur l'AMH et son rôle dans la physiologie mais aussi dans la pathologie ovarienne.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 165-71

ABSTRACT

Anti-mullerian hormone, also called AMH, belongs to the large family of transforming growth factor β . Its role in the sexual differentiation of male fetus is now well known. Recently, AMH has been demonstrated to play an important role in the ovarian function. In fact, AMH seems to regulate the kinetics of follicular development, inhibiting the follicular recruitment and the follicular growth. Thus, this intra-gonadic cybernin could be a decisive determinant of the rapidity of follicular pool exhaustion. Today, some experimental data from the literature suggest that AMH could be a reliable marker of ovarian reserve. This review summarizes the present knowledge about AMH and its role in physiology but also in ovarian pathology.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 165-71

Key words : anti-mullerian hormone, ovarian reserve, folliculogenesis

INTRODUCTION

L'hormone anti-müllérienne (AMH) est une glycoprotéine dimérique faisant partie de la grande famille des *transforming growth factors β* tout comme les activines et les inhibines¹. Les membres de cette famille sont célèbres car ils jouent des rôles importants dans les phénomènes de croissance cellulaire et de remodelage tissulaire.

L'AMH a été découverte dans les années 40 par

Alfred Jost qui suspectait l'existence d'une autre hormone, en plus de la testostérone, impliquée dans la différenciation sexuelle. On sait aujourd'hui que l'AMH, sécrétée par les cellules de Sertoli, permet la régression des canaux de Müller chez les fœtus mâles, étape initiale de l'organogenèse du tractus génital masculin².

Chez la femme, il a été démontré récemment que l'AMH est sécrétée exclusivement dans l'ovaire par les cellules de la granulosa. Son expression débute

après la 36^{ème} semaine de gestation donc bien après que les canaux de Müller ont perdu leur sensibilité à cette hormone. Au cours de la vie reproductive, ses taux sériques diminuent progressivement et ils deviennent indosables en période de ménopause^{3,4}. Vu ce profil sécrétoire précis, certains ont alors suggéré que l'AMH pourrait être un bon marqueur de la réserve ovarienne.

Durlinger *et al.* ont généré des souris femelles déficientes pour le gène codant pour l'AMH ; ce sont les souris AMH *-/-*. Ces souris sont fertiles et, à la naissance, leur stock de follicules est identique à celui des souris témoins, mais dès quelques semaines, les ovaires de ces souris contiennent moins de follicules primordiaux que les souris témoins. Il y a dès lors un recrutement plus important des follicules primordiaux en l'absence d'AMH avec pour conséquence l'arrêt plus précoce des cycles et de la folliculogénèse⁵. Ces découvertes ont alors suggéré que l'AMH pourrait jouer un rôle dans la régulation du développement folliculaire.

LA FOLLICULOGENESE

Les unités fonctionnelles des ovaires chez les mammifères sont les follicules qui commencent à se former dès le 4^{ème} mois de gestation⁶. Ceux-ci sont constitués de l'ovocyte, le plus interne, entouré par les cellules de la granulosa et les cellules des thèques, plus périphériques. Pour obtenir des ovocytes matures, prêts à être fécondés, plusieurs étapes sont nécessaires, allant du follicule primordial jusqu'au stade du follicule mûr de de Graaf⁶. A la naissance, les ovaires contiennent en moyenne 400.000 follicules primordiaux, dont la plupart sont maintenus en état de repos. La croissance de certains de ces follicules " dormants " est déjà initiée avant le début de la vie reproductive ; c'est le recrutement initial. Les follicules se développent à partir de follicules primordiaux (avec une seule assise de cellules de la granulosa), passent par les stades de follicules primaires et secondaires avant d'acquies une cavité, l'antra. Au stade antral, la plupart des follicules sont condamnés à entrer en atresie, sauf quelques-uns qui sont sauvés et atteignent le stade préovulatoire ; c'est le recrutement cyclique. Cette seconde sélection est le résultat de l'augmentation de FSH observée lors de la phase folliculaire de chaque cycle ; elle débute donc après la puberté. Seuls les follicules suffisamment sensibles à la FSH sont recrutés, la plupart des autres entrent en atresie et en principe, un seul atteint le stade de l'ovulation. C'est le follicule dominant de de Graaf qui libère l'ovocyte mature, alors que les cellules restantes de la granulosa et des thèques se transforment pour créer le corps jaune⁷. Le nombre d'ovocytes est fixé tôt dans la vie, celui-ci diminue progressivement avec le temps correspondant au vieillissement ovarien⁷.

MODELES ANIMAUX

Des études sur les rongeurs ont montré que l'expression d'AMH varie en fonction du stade de développement folliculaire : elle débute dans les cellules

de la granulosa des follicules primaires directement après leur différenciation, est maximale dans les follicules préantraux et les petits follicules antraux, puis diminue progressivement pour disparaître au stade de grand follicule antral ou lorsque le follicule devient atretique⁸. Cette expression est dès lors présente lors des deux étapes régulatrices majeures de la folliculogénèse : le recrutement initial et la sélection du follicule dominant aussi appelée le recrutement cyclique⁷. L'analyse de souris AMH *-/-* a montré que cette hormone contrôle spécifiquement ces deux étapes (Figure)⁸.

En effet, les ovaires de ces souris AMH *-/-* contiennent jusque trois fois plus de petits follicules en phase de croissance que les souris témoins⁵. En l'absence d'AMH, les follicules primordiaux sont plus rapidement recrutés avec comme conséquence un stock de follicules prématurément épuisé et des cycles plus précocement arrêtés⁵.

D'autre part, des études *in vitro* sur des ovaires murins mis en culture en présence d'AMH ont confirmé l'effet inhibiteur de l'AMH sur le recrutement cyclique⁹. En effet, quand on ajoute de l'AMH au milieu de culture, les follicules ont un plus petit diamètre et il y a moins de follicules en phase de croissance que dans les cultures contrôles sans AMH. On a alors émis l'hypothèse que l'AMH pourrait avoir un effet inhibiteur sur la croissance folliculaire induite par la FSH, et donc qu'en l'absence d'AMH, les follicules pourraient être plus sensibles à la FSH. Ceci a été confirmé grâce à des modèles *in vivo* : même à des concentrations sériques de FSH très basses, on trouvait plus de follicules en phase de croissance chez les souris AMH *-/-* par rapport aux souris témoins⁹. De même, dans des cultures de cellules de la granulosa d'ovaires immatures de rates et de truies, l'AMH atténue l'expression du récepteur à la LH, et induit une diminution de l'activité de l'aromatase¹⁰. L'aromatase, aussi appelée 19-hydroxylase, est une enzyme des ovaires et du placenta qui oxyde les androgènes synthétisés par ces glandes en œstrogènes. On pense

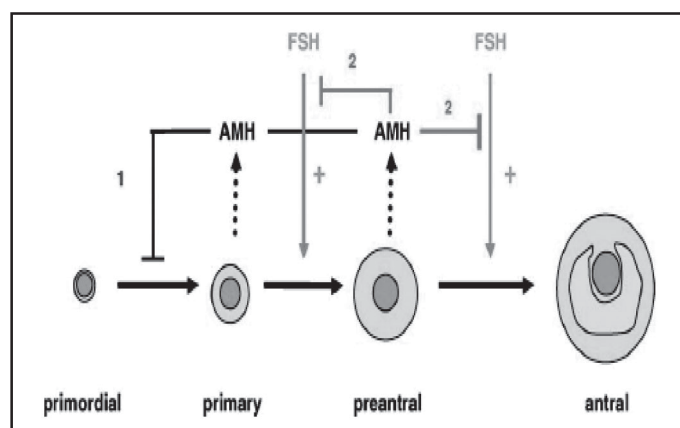


Figure : Les deux sites d'action de l'AMH, produite par les follicules préantraux et les petits follicules antraux, dans l'ovaire. Premièrement (1), elle inhibe le recrutement initial. Deuxièmement (2), elle freine l'action stimulante de la FSH sur la croissance de ces follicules intermédiaires (d'après Durlinger *et al.*⁸).

aujourd'hui que cet effet inhibiteur de l'AMH sur la sensibilité des follicules à la FSH joue un rôle dans le processus de sélection.

DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LA FEMME

Les résultats trouvés chez les rongeurs semblent pouvoir s'appliquer aux ovaires humains. Chez les femmes, l'expression d'AMH est observée principalement dans les follicules secondaires, préantraux et les petits follicules antraux dont le diamètre est inférieur ou égal à 4 mm. Au-dessus de ce seuil de 4 mm, cette expression diminue progressivement pour disparaître complètement quand la taille du follicule devient supérieure à 8 mm¹¹. Ceci suggère que l'AMH pourrait également jouer un rôle dans le recrutement initial et la sélection du follicule dominant chez les humains.

Dosage de l'AMH au cours du cycle menstruel normal

Une première étude, sur vingt volontaires saines ayant des cycles réguliers et dans laquelle trois dosages ont été effectués, le premier en période folliculaire, le second au moment de l'ovulation et le dernier environ 8 jours après l'ovulation, a montré que les fluctuations d'AMH au cours du cycle menstruel étaient faibles mais statistiquement significatives¹².

Dosage de l'AMH au cours de la grossesse

Une seule équipe a, jusqu'à ce jour, étudié les modifications des taux d'AMH au cours de la grossesse et du *post-partum* précoce. Il s'agit d'une étude transversale comparant un groupe contrôle de femmes non enceintes, un groupe de femmes enceintes de 9 à 11 semaines, de 21 à 23 semaines et en fin de grossesse (36 à 38 semaines). Les auteurs n'ont pas observé de modifications significatives dans les taux d'AMH au cours de la grossesse chez les contrôles et dans le *post-partum* immédiat¹³.

Ces résultats pourraient indiquer que le placenta ne sécrète pas d'AMH dans la circulation maternelle. En étudiant la relation avec la FSH, il a été observé que la suppression de sécrétion de FSH hypophysaire au cours de la grossesse ne modifiait pas l'expression d'AMH. Ceci suggère d'exclure le rôle direct de la FSH sur la production d'AMH. Par contre, d'autres études sur des femmes non enceintes suggèrent une relation entre la FSH et l'AMH¹⁴⁻¹⁶. D'autres facteurs pourraient donc expliquer cette corrélation, comme par exemple le nombre de follicules.

Ces résultats suggèrent également que le recrutement initial des follicules ovariens n'est pas aboli durant la grossesse, alors qu'on pensait que l'élévation prolongée des taux de progestérone circulante pouvait diminuer le recrutement folliculaire. En effet, des études sur des souris gestantes montraient que moins de follicules entraient en phase de croissance par unité de temps, avec comme conséquence une conservation du

pool de follicules¹⁷. Des études épidémiologiques indiquent également que les femmes ayant eu plusieurs enfants présentent une ménopause plus tardive^{18,19}.

L'AMH comme marqueur du vieillissement ovarien

Le vieillissement ovarien correspond à la diminution du stock de follicules primordiaux. Actuellement, pour évaluer la réserve ovarienne propre à chaque femme, on peut mesurer les taux de FSH en début de phase folliculaire, d'inhibine B et d'oestradiol (E2). L'inhibine B et l'E2 sont produits par les follicules antraux précoces en réponse à la FSH et participent à la boucle de rétrocontrôle classique de l'axe gonadotrophysaire pour inhiber la sécrétion de FSH. Avec le déclin du stock de follicules, les taux sériques d'inhibine B et d'E2 diminuent et en conséquence ceux de FSH augmentent. Ces différents marqueurs sont donc intimement liés les uns aux autres. De plus, leurs modifications apparaissent relativement tard dans le processus de vieillissement ovarien²⁰.

Chez des femmes jeunes ovulant normalement, les dosages hormonaux effectués en début de phase folliculaire et, en moyenne, à trois ans d'intervalle montrent que les taux sériques d'AMH diminuent déjà de façon significative alors que les taux de FSH, d'inhibine B et le nombre de follicules antraux restent inchangés durant cet intervalle de temps²⁰. Une stratification pour l'âge a montré que les taux d'AMH et le nombre de follicules antraux diminuent avec l'âge. Ces résultats suggèrent que les modifications d'AMH sériques apparaissent relativement précocement dans la séquence d'événements associés au vieillissement ovarien.

D'autres ont montré que l'AMH était le marqueur le plus précis pour prédire la ménopause endéans les quatre ans²¹. On a également démontré que l'AMH était indosable chez les femmes ménopausées²⁰.

L'AMH comme marqueur de la réponse ovarienne à des traitements de stimulation

La réduction de la réserve folliculaire se traduit, lors de stimulation ovarienne, par une diminution de la réponse ovarienne à l'administration de gonadotrophines exogènes. L'identification de ces " mauvaises répondeuses " avant de débiter un traitement de fertilité peut s'avérer importante. De même, l'évaluation de la réserve ovarienne peut bénéficier à des patientes généralement exclues de programmes de fécondation *in vitro* (FIV), vu leur âge²².

La prédiction d'une bonne ou mauvaise réponse ovarienne a été étudiée en 2002 sur une cohorte de 119 femmes consultant pour une FIV¹⁵. Des dosages hormonaux ainsi qu'une échographie pour dénombrer les follicules ovariens ont été réalisés au 3^{ème} jour d'un cycle, un à trois mois avant le début de la stimulation ovarienne. Les patientes ont été *a posteriori* divisées en deux groupes en fonction du nombre d'ovocytes récoltés. Les " mauvaises répondeuses " ont été

définies comme celles chez lesquelles il y avait moins de 4 ovocytes récoltés ou un abandon du cycle. Les taux médians d'AMH étaient de 1,4 µg/l (0-6,2) dans le groupe des " bonnes répondeuses " et de 0,2 µg/l (0-1,7) chez les " mauvaises répondeuses " ($p < 0.001$). Les taux d'AMH sont donc statistiquement plus bas chez les moins bonnes répondeuses^{14,15}.

Des analyses par régression logistique ont révélé que l'AMH était un meilleur marqueur de prédiction d'une bonne ou mauvaise réponse ovarienne par rapport à la FSH, l'inhibine B et l'E2 (ROC AUC 0,85 pour l'AMH *versus* 0,83 pour la FSH, 0,76 pour l'inhibine B et 0,52 pour l'E2). Par contre, le dénombrement des follicules ovariens par échographie avait une valeur prédictive semblable (ROC AUC 0,86 *versus* 0,85)¹⁵. ROC en anglais signifie " Receiver Operating Characteristics " et AUC, " Area Under the Curve ". Il s'agit d'une méthode graphique utilisée pour représenter les vrais positifs (sensibilité) et les faux négatifs (1-spécificité). La valeur de l'aire sous la courbe est toujours comprise entre 0 et 1 ; plus elle se rapproche de 1, meilleur sera l'outil diagnostique (sensibilité et spécificité élevées).

Muttukrishna *et al.* ont également montré que le taux sérique d'AMH était un meilleur marqueur de réponse ovarienne que l'inhibine B (ROCAUC 0,798 pour l'AMH *versus* 0,628 pour l'inhibine B)²³. De plus, un seul dosage d'AMH sérique semble suffisant pour prédire de façon sûre la réponse ovarienne vu sa haute reproductibilité (coefficient de corrélation intra-expérimental : 0,89 ; IC 95 % 0,83-0,94)²⁴.

L'absence d'influence des gonadotrophines exogènes sur les dosages sériques d'AMH a été démontrée.

Chez les patientes traitées avec une seule dose d'un agoniste du GnRh (*gonadotropin-releasing hormone*), on observe une augmentation des taux de FSH et LH mais pas des taux d'AMH¹⁵. Dans une autre étude pilote chez des volontaires saines recevant une dose unique de FSH recombinante, on a pu observer que les taux d'AMH avant injection et 24 heures plus tard ne différaient pas de manière significative²⁵.

De même, lorsqu'il n'y a plus de sécrétion de FSH, par exemple au cours de la grossesse, les taux d'AMH restent constants¹³. L'AMH n'est donc pas influencée par les gonadotrophines.

Fanchin *et al.*¹⁶ ont également étudié l'évolution de l'AMH lors de protocoles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en FIV en mesurant l'AMH chez des femmes en cours de stimulation ovarienne par FSH recombinante, après désensibilisation hypophysaire avec un agoniste GnRh. Lors de tels protocoles, tous les petits follicules antraux sont stimulés jusqu'au stade préovulatoire. Ils ont montré que les taux d'AMH diminuaient de façon significative durant le traitement à la FSH jusqu'à l'administration d'hCG, reflétant la diminution du nombre de petits follicules antraux.

Cependant, d'un point de vue clinique, il vaut mieux avoir identifié les " mauvaises répondeuses " avant le traitement et donc doser l'AMH au cours d'un cycle spontané.

La Marca *et al.*²⁶ arrivent aux mêmes conclusions : ils ont suivi des femmes consultant une clinique de fertilité pour des pathologies masculines uniquement pendant deux cycles. Le premier cycle était spontané et les taux d'AMH n'ont pas varié de façon significative durant la phase folliculaire. Par contre, durant le second cycle les volontaires ont été traitées par FSH et ils ont observé une chute progressive des taux d'AMH entre le deuxième et le sixième jour de stimulation. Donc, l'administration de FSH exogène est suivie par une réduction significative des taux d'AMH sériques, probablement secondaire à l'effet des gonadotrophines sur le développement folliculaire.

L'AMH comme marqueur de la physiopathologie ovarienne

Comme décrit plus haut, les taux d'AMH peuvent refléter le nombre de follicules en phase de croissance. Mais ils peuvent également servir de marqueur de certaines pathologies ovariennes, comme par exemple les ovaires micropolykystiques (OMPK) où la réserve de follicules antraux est augmentée. Ce désordre endocrinien fréquent chez les femmes jeunes se caractérise par des anovulations, responsables d'oligo- ou d'aménorrhée, des taux élevés d'androgènes circulants et des images échographiques de kystes multiples sur les ovaires. On pose le diagnostic lorsqu'on est confronté à au moins deux de ces trois critères (*Rotterdam Consensus*)²⁷.

Les mécanismes physiopathologiques menant aux OMPK sont mal connus. Nous savons qu'il existe une anomalie au niveau de la sélection du follicule dominant, menant à l'anovulation, et donc il y a une accumulation de petits follicules antraux contribuant à la production d'AMH. Or, l'AMH inhibe l'aromatase. L'activité de l'aromatase chez ces patientes pourrait dès lors être diminuée et les follicules ne seraient alors plus capables de produire des quantités suffisantes d'œstrogènes²⁸.

Les premières études réalisées chez les patientes présentant des OMPK ont montré des taux augmentés d'AMH dans le sang, mais aussi dans le liquide folliculaire^{29,30}. Les taux d'AMH chez les patientes présentant des OMPK sont également en relation avec le nombre de follicules antraux^{31,32}. Ces taux élevés d'AMH sont retrouvés dès l'adolescence en cas d'OMPK³³.

Chez les femmes avec des OMPK, on sait que l'excès de follicules est dû à une augmentation des follicules dont la taille oscille entre 2 et 5 mm³⁴. Dans les follicules dont la taille est supérieure à 4 mm, on sait que la production d'AMH diminue¹¹. Il n'est donc pas surprenant que les taux d'AMH soient corrélés avec le nombre de

follicules de 2 à 5 mm et pas ceux de 6 à 9 mm³¹.

Le fait que les taux d'AMH soient également élevés dans le liquide folliculaire²⁹ suggère que l'augmentation des taux sériques d'AMH n'est pas seulement due à l'augmentation des follicules en phase de croissance, mais résulte également d'une augmentation de la production par follicule.

Dans une étude récente réalisée chez des patientes présentant des OMPK, il a été observé que les taux d'AMH étaient significativement différents selon la présence ou non d'hyperandrogénie³⁵. Ces deux groupes présentaient des taux d'AMH élevés par rapport aux contrôles ; cependant le groupe présentant une hyperandrogénie était affecté de taux significativement plus élevés, alors que le nombre de follicules ne différait pas chez les deux groupes. Ces résultats suggèrent que le stock de follicules non visibles à l'échographie pourrait être augmenté en présence de taux élevés d'androgènes circulants.

On a d'ailleurs montré chez des singes que les androgènes stimulent l'initiation de la croissance des follicules primordiaux et la prolifération des cellules de la granulosa et des cellules thécales³⁶. Il est donc possible, dans ces conditions, que les follicules produisent plus d'AMH. Si l'AMH inhibe l'activité de l'aromatase, les taux d'androgènes augmentent, résultant peut-être d'un rétrocontrôle positif entre l'AMH et les androgènes.

Chez les femmes présentant des OMPK, les taux d'AMH sont également associés à d'autres caractéristiques cliniques comme la durée du cycle, le volume ovarien, les taux de testostérone et d'androstènedione. Par contre, aucune corrélation n'a été trouvée avec l'inhibine B et l'E2^{31,32}.

Un pourcentage important de femmes affectées d'OMPK présente une résistance à l'insuline avec une hyperinsulinémie compensatoire. Ces taux élevés d'insuline peuvent, du moins chez certaines patientes, favoriser l'hyperandrogénie car l'insuline agit, entre autres, en synergie avec la LH pour accroître la production d'androgènes par les cellules de la thèque³⁷. Cependant les taux sériques d'AMH ne semblent pas être corrélés avec l'indice de masse corporelle et les taux d'insuline^{31,32,38}. Ces données restent toutefois controversées puisque, dans une autre étude, une corrélation a été décrite entre les taux sériques d'AMH et l'indice de HOMA qui correspond à un indice d'insulinorésistance, calculé à partir des taux d'insuline et de glucose à jeun³⁹.

Chez ces patientes, la tendance actuelle est de donner de plus en plus rapidement de la metformine ou des thiazolidinediones qui améliorent l'insulinorésistance mais qui ont également un effet indirect sur la production d'androgènes. Dans une étude portant sur des femmes obèses présentant des OMPK, il a été montré que le traitement par la metformine avait pour effet de diminuer les taux d'androstènedione et

d'augmenter la fréquence des ovulations³⁸. Cette étude a également démontré une légère diminution, toutefois significative, des taux sériques d'AMH après huit mois de traitement, bien que le nombre de follicules n'eût pas changé de façon significative. Dans une étude plus restreinte, on observa, qu'après six mois de traitement par metformine, les taux d'AMH diminuaient seulement de façon minimale et qu'ils restaient encore fort élevés par rapport aux contrôles⁴⁰. Etant donné la corrélation entre les taux d'AMH et d'androgènes, on suppose que la réduction d'AMH lors du traitement par metformine pourrait être secondaire à la chute des androgènes. Des études comportant un suivi plus durable s'avèrent cependant nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

Comme chez les femmes présentant des cycles réguliers, les taux d'AMH diminuent avec l'âge chez les patientes affectées d'OMPK³². Cependant, cette chute est quantitativement plus prononcée dans le groupe des OMPK vu que les patientes présentant cette anomalie ont à la base des taux plus élevés^{40,41}. Ceci suggère que le processus de vieillissement ovarien pourrait être ralenti chez les femmes présentant des OMPK, ce qui s'explique par la suppression de la croissance folliculaire due aux taux élevés d'AMH que l'on observe chez ces patientes.

Il a aussi été suggéré que l'épuisement des follicules primordiaux survient plus tard car leur réserve intrinsèque est plus grande⁴². En effet, il semble que les femmes présentant des OMPK soient ménopausées plus tardivement⁴³.

INTERET CLINIQUE POTENTIEL

La réserve ovarienne est définie par la taille du stock de follicules ovariens. Celle-ci diminue avec l'âge, témoignant d'une réduction des fonctions reproductives. Les années précédant la ménopause, la fertilité diminue déjà et les cycles deviennent irréguliers⁴⁴. Cependant, l'âge " chronologique " est un mauvais indicateur de l'âge " reproductif ", et donc de la réserve ovarienne.

Pour évaluer la réserve ovarienne, on dispose aujourd'hui des dosages de FSH en début de phase folliculaire, d'inhibine B et d'E2, mais ces marqueurs sont loin d'être idéaux vu qu'ils sont intimement liés les uns aux autres et que leurs modifications apparaissent relativement tard dans le processus de vieillissement ovarien²⁰.

Le dénombrement des follicules antraux par échographie s'est avéré être, jusqu'à présent, le meilleur indicateur de l'aspect quantitatif de la réserve ovarienne⁴⁵. Cependant, cette mesure demande un examen échographique par voie endovaginale lors de la phase folliculaire précoce. De surcroît, l'ultra-sonographie est un examen opérateur-dépendant.

C'est pour toutes ces raisons que la nécessité d'un marqueur sérique reflétant le nombre de follicules intermédiaires et indépendant des gonadotrophines s'est imposée. A la lumière des

différents travaux qui ont déjà été publiés, l'AMH semble être le candidat idéal pour remplir ce rôle.

CONCLUSIONS

L'AMH est donc une hormone sécrétée par les follicules intermédiaires. Cette sécrétion serait proportionnelle à la taille de leur stock.

Des études récentes ont aujourd'hui montré que l'AMH diminue avec l'âge chez les femmes préménopausées. Il y a aujourd'hui des arguments pour dire que l'AMH est un bon marqueur quantitatif de la réserve ovarienne, sans doute meilleur que la FSH au troisième jour de cycle, l'inhibine B et même l'échographie. Son dosage pourrait s'avérer utile dans les cliniques de fertilité pour identifier de moins bonnes répondeuses aux traitements de stimulation, et donc avoir une valeur pronostique.

On pourrait peut-être l'utiliser également pour diagnostiquer des ovaires micropolykystiques et donc l'employer afin d'établir une sous-classification de ce syndrome hétérogène et complexe.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C *et al.* : Isolation of the bovine and human genes for anti-Mullerian hormone and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986 ; 45 : 685-98
2. Josso N, Cate RL, Picard JY *et al.* : Anti-Mullerian hormone : the Jost factor. *Recent Prog Horm Res* 1993 ; 48 : 1-59
3. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T *et al.* : Mullerian inhibiting substance in humans : normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 571-6
4. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE : Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development : association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 3836-44
5. Durlinger AL, Kramer P, Karels B *et al.* : Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 5789-96
6. Gougeon A : Regulation of ovarian follicular development in primates : facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996 ; 17 : 121-55
7. Mc Gee EA, Hsueh AJ : Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000 ; 21 : 200-14
8. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P *et al.* : Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002 ; 143 : 1076-84
9. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P *et al.* : Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001 ; 142 : 4891-9
10. di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ *et al.* : Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994 ; 2 : 553-8
11. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR *et al.* : Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary : potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004 ; 10 : 77-83
12. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME : Serum Mullerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 859-61
13. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo, Volpe A : Anti-Mullerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reproduction* 2005 ; 20 : 1569-72
14. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM : Early follicular serum Mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002 ; 77 : 468-71
15. van Rooij IAJ, Broeckmans FJM, te Velde ER *et al.* : Serum anti-Mullerian hormone levels : a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 3065-71
16. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J : Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 328-32
17. LaPolt PS, Matt DW, Lu JK : Progesterone implants delay age-related declines in regular estrous cyclicity and the ovarian follicular reserve in Long-Evans rats. *Biol Reprod* 1998 ; 59 : 197-201
18. Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR : Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1990 ; 131 : 625-32
19. Cramer DW, Xu H, Harlow BL : Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril* 1995 ; 64 : 740-5
20. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BC : Anti-Mullerian hormone serum levels : a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002 ; 77 : 357-62
21. van Rooij IAJ, Tonkelaar I, Broeckmans FJ *et al.* : Anti-Mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004 ; 11 : 601-6
22. Visser J, de Jong F, Laven J, Themmen A : Anti-Mullerian hormone : a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006 ; 131 : 1-9
23. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M : Inhibin B and anti-Mullerian hormone : markers of ovarian response in IVF/ICSI patients ? *BJOG* 2004 ; 111 : 1248-53
24. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J : High reproductibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 923-7
25. Pastor CL, Vanderhoof VH, Lim CLC *et al.* : Pilot study investigating the age-related decline in ovarian function of regularly menstruating normal women. *Fertil Steril* 2005 ; 84 : 1462-9
26. La Marca A, Malmusi S, Giulini S *et al.* : Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycles and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 2738-41
27. Rotterdam Consensus : Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 41-7
28. Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA : A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3686-91

29. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A : Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum : a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome and endometriosis. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 962-5
30. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME : Relationship between serum Mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002 ; 77 : 141-6
31. Pigny P, Merlen E, Robert Y *et al.* : Elevated serum levels of anti-Mullerian 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
32. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC : Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 318-23
33. Siow Y, Kives S, Hertweck P, Perlman S, Fallat M : Serum mullerian inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005 ; 84 : 938-44
34. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D : Ultrasound examination of polycystic ovary : is it worth counting the follicles ? *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 598-603
35. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M *et al.* : Serum anti-mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 1814-9
36. Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA : Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod* 1999 ; 61 : 353-7
37. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D : Insulin action in the normal and polycystic ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 28 : 361-78
38. Fleming R, Harborne L, MacLaughlin DT *et al.* : Metformin reduces serum mullerian-inhibiting substance levels in women with polycystic ovary syndrome after protracted treatment. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 130-6
39. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V : Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome : relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril* 2004 ; 82 : 970-2
40. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS : Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 1820-6
41. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BC : Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 2036-42
42. Webber LJ, Stubbs S, Stark J *et al.* : Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003 ; 362 : 1017-21
43. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G *et al.* : Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 : a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992 ; 57 : 505-13
44. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broeckmans FJ, Fauser BC : Developmental and endocrine aspects of normal ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 1998 ; 145 : 67-73
45. Scheffer GJ, Broeckmans FJ, Looman CW *et al.* : The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 700-6

Correspondance et tirés à part :

S. TSEPELIDIS
Hôpital Erasme
Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 26 juin 2006 ; accepté dans sa version définitive le 27 mars 2007.