



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

# Évaluation du dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne

Juillet 2017

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Résumé

## Objectif(s)

L'objectif principal de cet argumentaire est d'évaluer la pertinence de l'acte de dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH, code I003 de la LC) en vue de son inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

## Méthode

La méthode pour traiter cette évaluation consiste à :

- évaluer les techniques de dosage de première et deuxième génération de l'AMH avec l'analyse critique des données de la littérature synthétique et pour les techniques de troisième génération, des études identifiées par une recherche exhaustive ;
- évaluer pour chaque indication la validité clinique, les performances diagnostiques et l'utilité clinique avec l'analyse critique des données de la littérature synthétique, à défaut, des études identifiées par une recherche exhaustive ;
- consulter les organismes professionnels concernés interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 au moyen d'un questionnaire spécifique.

## Conclusion

L'analyse des données disponibles a permis de conclure que :

- les performances pré-analytiques et analytiques des tests automatisés (kits de dosage de troisième génération) sont supérieures à celles de tests manuels (première et deuxième génération). Une substitution des tests manuels par les tests automatisés est recommandée ;
- en absence de standard international, pour toutes les indications listées ci-dessous, la valeur seuil est dépendante de la technique de dosage utilisée ;
- situations cliniques pour lesquelles le dosage de l'AMH est pertinent :
  - la prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive dans le cadre d'une stimulation ovarienne en complément du CFA et en remplacement de l'inhibine B,
  - la prise en charge de la fertilité féminine des femmes ayant subi ou allant suivre un traitement anticancéreux en complément du CFA quand ce dernier peut être réalisé,
  - la prise en charge des femmes atteintes de pathologies gynécologiques pelviennes (endométriозe et kystes ovariens) en substitution du CFA et de l'inhibine B,
  - le diagnostic et le suivi de la tumeur de la granulosa en complément de l'inhibine B,
  - le diagnostic différentiel des désordres du développement sexuel ;
- aucune valeur seuil d'AMH n'a été validée pour la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques dans le cadre du diagnostic du syndrome d'ovaires polykystiques chez les patientes ne pouvant pas bénéficier d'un CFA par échographie endovaginale (patientes vierges) ou quand les performances du CFA sont diminuées (à savoir chez les patientes obèses), quand l'un des deux autres critères de Rotterdam (oligo-anovulation et hyperandrogénie);
- situations cliniques pour lesquelles le dosage de l'AMH n'est pas indiqué :
  - prédiction des implantations, grossesses ou naissances dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation,
  - prédiction de l'âge de la ménopause ou d'insuffisance ovarienne prématurée,
  - pronostic de la fertilité spontanée chez les femmes en bonne santé ;

- situations cliniques pour lesquelles les données ne permettent pas de conclure sur la pertinence du dosage :
  - le diagnostic et le suivi de la puberté précoce ;
- en raison des faibles performances pronostiques de l'inhibine B dans les différentes indications retenues, il serait pertinent d'envisager sa substitution par le dosage de l'AMH, à l'exception de son utilisation comme marqueur de la tumeur de la granulosa.

Les principales perspectives qui apparaissent à l'issue de cette évaluation concernent l'amélioration des designs des études incluant l'AMH pour mieux adapter les stratégies de stimulation ovarienne et le développement des recherches sur l'utilité clinique du dosage de l'AMH dans l'hypofertilité masculine.

# Sommaire

Résumé .....	3
Abréviations et acronymes .....	6
Introduction .....	8
<b>1. Contexte .....</b>	<b>9</b>
1.1 Source d'information.....	9
1.2 Dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH).....	9
1.3 Indications potentielles .....	13
<b>2. Méthodes d'évaluation .....</b>	<b>25</b>
2.1 Champ de l'évaluation .....	25
2.2 Méthodologie de l'évaluation.....	25
2.3 Stratégie de recherche bibliographique .....	25
2.4 Critères de sélection de la littérature.....	26
2.5 Sélection des documents identifiés.....	28
2.6 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée.....	30
2.7 Parties prenantes .....	30
2.8 Agence de la biomédecine (ABM).....	30
<b>3. Résultats de l'évaluation .....</b>	<b>31</b>
3.1 Performances analytiques et pré-analytiques.....	31
3.2 Indications retenues .....	38
3.3 Indication non retenue avec réserve .....	54
3.4 Indications non validées .....	57
3.5 Autres indications .....	60
3.6 Synthèse d'avis des parties prenantes .....	60
3.7 Avis de l'Agence de la biomédecine (ABM) .....	61
Conclusion et perspectives .....	63
Annexe 1. Recherche documentaire.....	64
Annexe 2. Liste des tableaux et figures .....	69
Annexe 3. Résultats des études de comparaison entre la deuxième et la troisième génération.....	70
Annexe 4. Données des revues systématiques (avec ou sans méta-analyse) identifiées en fonction des situations cliniques.....	80
Annexe 5. Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR des sept méta-analyses et sept revues systématiques retenues.....	94
Annexe 6. Tableau d'analyse critique avec la grille AGREE II des recommandations identifiées .....	97
Annexe 7. Grille AGREE II.....	98
Annexe 8. Grille AMSTAR .....	99
Annexe 9. Documents fournis par les organismes consultés .....	101
Annexe 10. Réponses <i>in extenso</i> des parties prenantes .....	103
Annexe 11. Avis de l'Agence de la biomédecine.....	139
Références .....	142
Fiche descriptive .....	146

## Abréviations et acronymes

ABM .....	Agence de la biomédecine
AE-PCOS.....	<i>Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome</i>
AES.....	<i>Androgen Excess Society</i>
AMH.....	Hormone anti-müllérienne
AMP .....	Assistance médicale à la procréation
ANSM.....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASA.....	Amélioration du service attendu
ASRM.....	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
AUC .....	Aire sous la courbe ROC
CCAM .....	Classification commune des actes médicaux
CE.....	Conformité européenne (marquage CE)
cf. ....	Confer
CFA.....	Compte de follicules antraux
CNAMTS.....	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNGOF .....	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNP .....	Conseil national professionnel
CSP.....	Code de la santé publique
DGOS .....	Direction générale de l'offre de soins
DSD .....	Désordres du développement sexuel
DSL.....	<i>Diagnostic System Lab</i>
E2.....	Œstradiol
ECLIA.....	Électrochimiluminescence
EI.....	Effet indésirable
EIG.....	Effet indésirable grave
ELISA.....	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ERC .....	Études randomisées contrôlées
ESHRE.....	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FIV .....	Fécondation <i>in vitro</i>
FSH.....	Hormone folliculostimulante
GnRH.....	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> ou gonadolibérine
HAS.....	Haute Autorité de santé
HN.....	Hors nomenclature
HTA.....	Hypertension artérielle
IC .....	Intervalle de confiance
ICSI.....	<i>IntraCytoplasmic Sperm Injection</i>
IMC .....	Indice de masse corporelle
IOP.....	Insuffisance ovarienne prématurée

IOT	<i>Immunotech</i>
INCa	Institut national du cancer
JO	Journal officiel de la république française
kDa	Kilodalton
LC	Liste complémentaire
LH	Hormone lutéinisante
MERRI	Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
ng	Nanogramme
Obseff	Observatoire épidémiologique de la fertilité en France
OR	<i>Odds ratio</i>
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	Risque relatif
SA	Service attendu
SHSO	Syndrome de hyperstimulation ovarienne
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SRY	<i>Sex-determining region of Y chromosome</i>
TGA	Tumeur de la granulosa
(TGF)- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor</i>
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

## Introduction

Depuis 2015, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a mis en place une prise en charge dérogatoire et transitoire des actes hors nomenclature (HN) de biologie médicale et d'anatomocytopathologie, *via* la MERRI G03 « Actes HN ». Cette prise en charge, fixée par l'instruction n°DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015, repose sur deux listes :

- le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) ;
- la Liste complémentaire (LC) composée d'actes HN initialement innovants, mais désormais utilisés en soins courants et susceptibles de faire l'objet d'une évaluation par la HAS, compte tenu de leur niveau suffisant de validation clinique estimé par les sociétés savantes<sup>1</sup>.

Ces deux modalités sont indépendantes. D'un côté, le RIHN est un dispositif pérenne de soutien à la biologie médicale et à l'anatomocytopathologie innovantes, et de l'autre, la LC est une modalité non pérenne de prise en charge. À terme, une seule modalité de prise en charge des actes HN restera en place : le RIHN. Les actes inscrits sur la LC seront progressivement :

- pris en charge de droit commun par la collectivité (ville ou hôpital) suite à une évaluation favorable de la HAS ;
- radiés suite à une évaluation défavorable de la HAS ou à un refus de prise en charge par la collectivité ;
- mis en évidence comme des actes non pertinents pour leur inscription au sein de la Liste complémentaire, après analyse de la HAS, de la DGOS ou de la CNAMTS.

Dans ce cadre, la HAS a décidé de s'autosaisir pour évaluer la pertinence de l'acte de dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH, code I003 de la LC) en vue de son inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

---

<sup>1</sup> La LC est disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn> (consulté le 02/02/2017).

# 1. Contexte

## 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus :

- des publications de l'INCa, de la HAS et de l'ABM ;
- des revues de synthèse ;
- des articles d'épidémiologie ;
- des articles spécialisés ;
- des données de l'Assurance maladie (dont CCAM et NABM).

## 1.2 Dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH)

### 1.2.1 L'hormone anti-müllérienne (AMH)

#### ► Généralités

L'hormone anti-müllérienne est une glycoprotéine d'origine gonadique de la famille du *Transforming Growth Factor* (TGF)- $\beta$ . Il s'agit d'une glycoprotéine de 140kDa dont les deux sous-unités sont reliées par deux ponts disulfures. Elle est responsable, chez le fœtus male, de la régression des canaux de Müller qui constituent l'ébauche de l'utérus, des trompes et de la partie supérieure du vagin, d'où l'origine de son nom.

L'AMH est synthétisée par les cellules somatiques des gonades dans les deux sexes. Chez l'homme, l'AMH est produite dans les testicules par les cellules de Sertoli à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine et jusqu'à la puberté. À cette période, l'AMH est inhibée par la production de testostérone par les cellules de Leydig et dans une moindre mesure, par l'entrée en méiose des spermatozoïdes. Après la puberté, l'AMH continue à être exprimée dans les tubes séminifères par les cellules de Sertoli, en quantité beaucoup plus faible. Chez la femme, l'AMH est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens primaires, secondaires, pré-antraux et antraux précoces à partir de la 36<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine jusqu'à la ménopause. Approximativement 60 % de l'AMH circulante proviendrait des follicules entre 5,1 et 8 mm, les follicules inférieurs ou égaux à 5 mm contribueraient pas plus que 25 % et ceux supérieurs à 8 mm entre 15 et 20 % (1).

L'AMH serait donc potentiellement un indicateur de la présence testiculaire chez le garçon et de la fonction ovarienne chez la femme.

#### ► Variabilité et évolution physiologique de l'AMH

Deux types de variabilité peuvent être considérés : la variabilité intra-individuelle et la variabilité interindividuelle. Ces variabilités sont très différentes entre les deux sexes, à savoir :

#### Chez le sujet masculin

La variabilité intra-individuelle est indicative des variations des niveaux de l'AMH chez un seul sujet (2). Elle a été longuement étudiée chez le sujet masculin. Chez le fœtus male, l'AMH est sécrétée à des concentrations élevées (supérieures à 20 ng/ml). À la naissance, les concentrations restent élevées dans le sang du cordon. Elle augmente progressivement jusqu'à atteindre un pic vers un an de vie (aux alentours de 100 ng/ml) avec une baisse dès l'âge de trois ans. Dès le début de la puberté, l'AMH commence à s'effondrer. La chute de la concentration sérique d'AMH à la puberté est inversement corrélée à l'augmentation de la concentration de testostérone. Ces concentrations restent résiduelles chez l'adulte (inférieures à 5 ng/ml) et diminuent chez le sujet âgé dû au vieillissement testiculaire (3).

## Chez le sujet féminin

La Marca *et al.* proposent de distinguer trois types de variabilité intra-individuelle chez la femme : à long terme, à court terme et à très court terme (2).

La variabilité intra-individuelle à long terme se réfère aux variations des niveaux d'AMH qui se produisent, année après année, chez une femme. Cette variabilité a été étudiée principalement dans des études transversales dont certaines incluant jusqu'à 15 000 patientes (2). Les conclusions de ces études semblent convergentes au fait que l'AMH augmente initialement au cours de la période néonatale (concentrations légèrement supérieures à 1 ng/ml) puis diminue avant de remonter à nouveau au cours du développement pré-pubertaire (aux alentours de 3 ng/ml). Cette augmentation est progressive et atteint un pic à environ 25 ans chez la femme (aux alentours de 5 ng/ml), suivi d'une diminution presque linéaire jusqu'à la ménopause (concentrations inférieures à 0,5 ng/ml) (4).

La variabilité intra-individuelle à court terme dépend de la variabilité physiologique mensuelle de la fonction ovarienne, donc se réfère à la variabilité du cycle inter-menstruel. Cette variabilité a été reportée dans deux études prospectives, qui ont conclu que l'AMH varie peu d'un cycle à l'autre. De plus, les valeurs de l'AMH ont montré une corrélation plus élevée entre les cycles parmi un ensemble d'hormones évaluées, dont la testostérone, l'hormone folliculostimulante (FSH), l'œstradiol (E2), l'inhibine B et l'hormone lutéinisante (LH) (2).

La variabilité intra-individuelle à très court terme se réfère aux variations quotidiennes, c'est-à-dire, dépend de la variabilité du cycle menstruel. Les études qui analysent cette variabilité de l'AMH sont contradictoires. Plusieurs études ont suggéré que le taux sérique de l'AMH reste relativement stable au cours du cycle menstruel. En revanche, certains auteurs ont noté des fluctuations significatives au cours d'un même cycle (2).

La variabilité interindividuelle de l'AMH est élevée, principalement en raison de la très grande variabilité du nombre de follicules ovariens antraux chez les femmes du même âge (5). L'origine ethnique semblerait être un facteur lié à la variation de l'AMH, les femmes d'origine hispanique ou afro-américaine auraient des concentrations 25 % plus basses que les femmes d'origine caucasienne (2). Certains facteurs (l'indice de masse corporelle ou la consommation de tabac chez des femmes en bonne santé) ont été identifiés comme pouvant faire varier le taux d'AMH, mais les conclusions des études sont contradictoires (2). Le taux d'AMH peut aussi être modifié soit par la contraception estroprogestative, soit dans les cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique où les concentrations seraient environ 20 % plus basses.

### 1.2.2 Techniques de dosage de l'AMH

Le dosage de l'AMH peut être réalisé en trois milieux biologiques : le liquide folliculaire ovarien, le liquide séminal et le sérum sanguin, qui constitue le milieu de dosage de référence. Le présent rapport ne développera que le dosage sérique de l'AMH.

Initialement étudiée pour son rôle dans la différenciation testiculaire, l'AMH fut mesurée pour la première fois en 1990. De ce fait, les trois premiers tests développés, par Baker *et al.*, Hudson *et al.* et Josso *et al.*, avaient pour but de mesurer l'AMH sérique en tant que marqueur de la fonction testiculaire pendant l'enfance (5).

Depuis, les techniques ont beaucoup évolué et trois générations de dosages se sont suivies. La première et deuxième génération sont des dosages manuels. L'automatisation est apparue lors de la troisième génération.

#### ► Première génération

Parmi les trois techniques initiatrices, la première et seule à être commercialisée fut celle développée par Josso *et al.*. Cette technique de dosage ultrasensible type ELISA, connue internationalement sous le nom de kit IOT AMH, et sous le nom de kit EIA AMH/MIS en France, est disponible dans le commerce auprès d'Immunotech-Coulter (Marseille, France) (5), devenu en 1997 Beckman Coulter.

L'utilisation plus fréquente du dosage de l'AMH chez les femmes en âge de procréer dans les années 2000 impulsa le développement d'une technique de dosage type ELISA supplémentaire commercialisée depuis 2004 par Diagnostic System Lab (Webster, Texas, USA), le kit DSL (5).

Ces deux dosages ont été conçus avec deux anticorps différents et avec différents standards (6). Par conséquent, les valeurs obtenues différaient sensiblement, le kit IOT donnant des concentrations d'AMH 30 % plus élevées dans la plupart des cas (7).

### ► Deuxième génération

Après avoir acquis Diagnostic Systems Lab en 2005, Beckman Coulter a développé la première technique de dosage de deuxième génération, l'AMH Gen II ELISA, commercialisée à partir de 2009. Le kit AMH Gen II (aussi appelé kit AMH Gen II original) utilisait l'anticorps du kit DSL et les standards du kit IOT. Cette trousse était commercialisée en Europe et aux États-Unis d'Amérique. Les divergences observées entre les kits de première génération et le kit AMH Gen II ont entraîné le retrait de ce dernier du marché en juillet 2013 suivi par l'introduction du kit AMH Gen II modifié en août 2013 (8). La nouveauté de ce kit modifié était basée sur le mélange préliminaire du calibrateur, du contrôle ou du sérum et du tampon échantillon sur la plaque ELISA au lieu d'une étape séquentielle comme dans le kit original.

Deux nouveaux kits de deuxième génération ont été mis en vente par AnshLabs (Webster, Texas, USA) : le kit AnshLabs Ultrasensible AMH/MIS ELISA mis en vente en 2012 et le kit AnshLabs picoAMH ELISA en 2013 (9).

### ► Troisième génération

Les tests automatisés ont commencé à être commercialisés dès 2014 (par Beckman Coulter avec le kit ACCESS AMH et par Roche avec le kit ELECSYS AMH). Ces deux kits utilisent l'anticorps du kit AMH Gen II. Le kit ACCESS est un dosage en sandwich avec chimiluminescence. Le kit ELECSYS utilise une technique par électrochimiluminescence (ECLIA).

Selon certains auteurs, l'automatisation pourrait apporter une amélioration de la reproductibilité inter-laboratoires par rapport aux techniques manuelles (10).

D'après l'analyse de la littérature, actuellement, ces trois générations sont présentes sur le marché (Tableau 1). Les kits EIA AMH/MIS<sup>2</sup>, AMH Gen II, AnshLabs AMH/MIS, AnshLabs picoAMH, ACCESS AMH et ELECSYS AMH sont commercialisés et bénéficient du marquage CE.

**Tableau 1. Caractéristiques des tests du dosage sérique de l'AMH présents sur le marché.**

Tests	EIA AMH/MIS	AMH Gen II	AnshLabs AMH/MIS	PicoAMH	ACCESS AMH	ELECSYS AMH
Génération	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	2 <sup>ème</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>
Type de test	Manuel	Manuel	Manuel	Manuel	Automatisé	Automatisé
Fabricant	Beckman Coulter	Beckman Coulter	AnshLabs	AnshLabs	Beckman Coulter	Roche
Utilisation	Diagnostic <i>in vitro</i>	Diagnostic <i>in vitro</i>	RUO	RUO	Diagnostic <i>in vitro</i>	Diagnostic <i>in vitro</i>
Volume d'échantillon	25 µl	60 µl	25 µl	5 µl à 50 µl	20 µl	50 µl

<sup>2</sup> Selon Beckman Coulter, les kits EIA AMH/MIS et AMH Gen II continueront à être commercialisés. [https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/wsrportal.portal?nfpb=true&windowLabel=UCM\\_RENDERER&urlType=render&wlpUCM\\_RENDERER\\_path=%252Fwsr%252Fcompany%252Fnewsletters%252Fdiagnostics-today-online%252Foctober-2014%252Fautomated-anti-Mullerian-hormone-test%252Findex.htm](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/wsrportal.portal?nfpb=true&windowLabel=UCM_RENDERER&urlType=render&wlpUCM_RENDERER_path=%252Fwsr%252Fcompany%252Fnewsletters%252Fdiagnostics-today-online%252Foctober-2014%252Fautomated-anti-Mullerian-hormone-test%252Findex.htm)

Tests	EIA AMH/MIS	AMH Gen II	AnshLabs AMH/MIS	PicoAMH	ACCESS AMH	ELECSYS AMH
Type d'échantillon	Sérum ou plasma	Sérum ou plasma	Sérum ou plasma	Sérum ou plasma	Sérum ou plasma	Sérum ou plasma
Plage de mesure	0,14 - 21,0 ng/ml	0,16 - 22,5 ng/ml	0,08 - 14,2 ng/ml	0,0038 - 1,09 ng/ml	0,02 - 24,0 ng/ml	0,01 - 23,0 ng/ml
LoD ( <i>Limit of Detection</i> ) Limite de détection	0,14 ng/ml	0,08 ng/ml	0,023 ng/ml	0,0012 ng/ml	≤0,02 ng/ml	0,01 ng/ml
LoQ ( <i>Limit of Quantification</i> ) Limite de Détermination	0,35 ng/ml*	0,17 ng/ml	0,06 ng/ml	0,0039 ng/ml	≤0,08 ng/ml	0,03 ng/ml
Fidélité intermédiaire	< 14,2 %	< 6 %	< 5 %	< 5 %	< 4,2 %**	Dans l'analyseur cobas e 411 : 2,9 - 4,4 % Dans l'analyseur cobas e 601/e 602 modules : 2,7 - 3,5 %
Durée du test	3 h	<4 h	2,5 h	4,5 h	40 min (approximativement)	18 min

RUO, Utilisation réservée à la recherche (Research use only).

Sources :

Notices d'utilisation du kit EIA AMH/MIS REF A11893 (2012) et du kit AMH Gen II ELISA REF A79765 (2015) consultées le 28/06/2017 sur <http://www.immunotech.cz/amh>

Notice d'utilisation du kit AMH/MIS ELISA (2016) et document IFU-AL-105 (2014) consultés le 28/06/2017 sur <http://www.anshlabs.com/product/amh-elisa/>

Notice d'utilisation du kit picoAMH ELISA (2016) et document IFU-AL-124 (2015) consultés le 28/06/2017 sur <http://www.anshlabs.com/product/picoamh-elisa/>

"Diagnostic confidence with automated ACCESS AMH testing" (2014) consulté le 28/06/2017 sur <http://www.beckmancoulter-amh.com/fr/download-section/>

"AMH Fact Sheet" (2014) consulté le 28/06/2017 sur <http://www.cobas.com/home/product/clinical-and-immunochemistry-testing/ELECSYS-amh.html>

\* Decanter et al. (2014) (11)

\*\* Demirdjian et al. (2016) (12)

### 1.2.3 Diffusion actuelle

Le dosage de l'AMH est un acte d'hormonologie très prescrit, avec 110 424, 120 231 et 115 775 actes réalisés en 2014, 2015 et 2016 (Tableau 2).

**Tableau 2. Volumétrie du dosage sérique de l'AMH en France.**

	2014	2015	2016
Établissement hospitaliers*	24 819	30 238	33 032
Laboratoire Biomnis <sup>‡</sup>	46 633	55 025	46 312
Laboratoire Cerba <sup>‡</sup>	38 972	34 968	36 431
<b>Total</b>	<b>110 424</b>	<b>120 231</b>	<b>115 775</b>

\* Déclaration annuelle d'activité par les établissements de santé dans le système PMSI FICHSUP (Source : DGOS).

<sup>‡</sup> Volumétrie communiquée par les laboratoires Biomnis et Cerba.

## 1.3 Indications potentielles

Dans le présent chapitre seront présentées les différentes situations cliniques pour lesquelles il est évoqué une utilité clinique potentielle du dosage sérique de l'AMH.

### 1.3.1 Stimulation ovarienne

L'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff) 2007-2008 a estimé que 12 mois après le début d'une période sans contraception, 24 % (IC95 % : 19-30 %) des couples n'avaient pas obtenu de grossesse ni repris de contraception (13). Cette proportion était de 11 % (IC95 % : 8-14 %) 24 mois après l'arrêt de la contraception (13). En outre, selon l'Obseff, 9,0 % (IC95 % : 6,5-11,9 %) des femmes ayant eu des rapports sexuels sans contraception, avaient consulté pour infertilité après 12 mois de recherche infructueuse et 12,2 % (IC95 % : 9,6-15,3 %) après 24 mois (14). Ainsi, il est estimé qu'environ un couple sur cinq en âge de procréer consulte un professionnel de la fertilité (15).

L'infertilité peut être d'origine féminine dans 30 % des cas, masculine dans 20 % et mixte dans 40 % des cas, tandis qu'elle reste inexpliquée dans environ 10 % des cas.

#### ► Induction de l'ovulation

L'induction de l'ovulation et les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont destinées avant tout à remédier à ces problèmes d'infertilité dans un couple. Selon l'article L. 2141-2 du code de la santé publique, en France, l'AMP a aussi pour objet « d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité ».

L'induction de l'ovulation *stricto sensu* (induction mono- ou pauci-folliculaire) désigne la pratique médicale qui consiste à stimuler la croissance et la maturation folliculaire pour permettre l'ovulation d'un ou quelques follicules chez une femme qui n'ovule pas normalement (ovulation mono- ou pauci-folliculaire). Ce traitement est indiqué dans le cas d'infertilité par anomalie de l'ovulation chez la femme afin d'obtenir une grossesse mono-fœtale évolutive. L'induction mono- ou pauci-folliculaire est également utilisée pour l'insémination intra-utérine.

L'induction pluri-folliculaire, quant à elle, maintient la croissance de la cohorte folliculaire (naturellement) recrutée pour obtenir un maximum de follicules pré-ovulatoires et par conséquent d'ovocytes fécondables. L'induction pluri-folliculaire est réservée à la fécondation *in vitro* (FIV) car c'est la seule technique d'AMP qui permet de maîtriser le risque de grossesse multiple en limitant le nombre d'embryons transférés.

En France, « les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'assistance médicale à la procréation (AMP), sont fixées par arrêté du Ministre chargé de la santé, pris après avis de l'Agence de la biomédecine et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » selon l'article 5 du décret n°2012-597 du 27 avril 2012 modifiant l'article R. 2141-35 du code de la santé publique.

L'annexe de l'arrêté du 22 juin 2015 où figurent ces règles de bonnes pratiques recommande entre autres que : « Avant toute procédure de stimulation ovarienne et/ou d'AMP, les bilans féminin et masculin sont réalisés. Aucun traitement de ce type ne peut être décidé sans la réalisation initiale d'un bilan étiologique de l'infertilité supposée du couple ».

#### ► Marqueurs de la réserve ovarienne

L'évaluation de la réserve ovarienne est considérée comme un paramètre important dans le bilan de fertilité des femmes. Elle est représentée par le stock de follicules primordiaux. De plus, elle est corrélée au nombre d'ovocytes qui pourront être recueillis. L'âge est un marqueur incontournable dans l'évaluation de la réserve ovarienne en raison du vieillissement physiologique.

Un certain nombre de marqueurs hormonaux tels que l'hormone folliculostimulante (FSH), l'œstradiol (E2) et l'inhibine B ont aussi été identifiés comme marqueurs de la réserve ovarienne (16) avec les seuils suivants (dosés au 3<sup>ème</sup> jour du cycle) pour la prédiction d'une réponse faible à la stimulation :

- FSH  $\geq$  10 UI/ml ;
- E2 > 50 pg/ml ;
- inhibine B < 45 pg/ml.

Cependant, ces mesures présentent une valeur prédictive limitée souvent parce qu'elles sont des mesures indirectes de la réserve ovarienne (FSH et E2), ou ont une variabilité inter-cycles substantielle (FSH) ou encore présentent une grande variabilité intra-cycle (FSH, E2, inhibine B) (16).

Le compte de follicules antraux (CFA) entre 2 et 10 mm visibles en échographie est également largement utilisé comme marqueur de la réserve ovarienne. Le nombre de follicules antraux au 3<sup>ème</sup> jour possède une valeur prédictive des réponses ovariennes faible et excessive. Il s'agit d'une procédure non invasive, simple et avec des résultats immédiats. Ainsi, le CFA est devenu le marqueur le plus utilisé pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation (17).

Toutefois, la valeur prédictive de la réponse ovarienne du CFA peut être diminuée compte tenu du caractère opérateur-dépendant (détermination subjective, différences de formation, de méthodologie utilisée...). À cela s'ajoute les différences de technologie en termes de résolution des ultrasons. De plus, le CFA aurait tendance à surestimer le nombre de follicules antraux car il prendrait en compte aussi les follicules atrétiqes visibles. Enfin, la valeur prédictive serait diminuée chez les femmes obèses et en surpoids chez lesquelles les performances de l'échographie sont diminuées (17).

Tous les marqueurs quantitatifs de la réserve ovarienne cités sont actuellement pris en charge par l'Assurance maladie. Le Tableau 3 présente la volumétrie actuelle de ces marqueurs, dont le CFA qui fait partie de l'échographie vaginale au troisième jour du cycle menstruel. Les actes NABM 0473 (dosage FSH), NABM 0330 (dosage œstradiol) et CCAM ZCQJ006 (échographie par voie rectale ou vaginale) ont été réalisés chez la même patiente et demandés par le même prescripteur chez 59 221 femmes en 2016 (source SNIIRAM/SNDS concernant les actes de cabinets libéraux et cliniques privées).

**Tableau 3. Volumétrie des marqueurs quantitatifs de la réserve ovarienne en 2016.**

Nomenclature	Code	Libellé	Nombre d'actes réalisés en 2016*
NABM	0473	Dosage sérique de l'hormone folliculostimulante (FSH)	957 944
NABM	0330	Dosage sérique de l'œstradiol chez la femme (E2)	1 229 999
NABM	0777	Dosage sérique des inhibines	29 104
CCAM	ZCQJ006	Échographie transcutanée avec échographie par voie rectale et/ou vaginale [par voie cavitaire] du petit bassin [pelvis] féminin	1 027 659

\* Source : base de données SNIIRAM/SNDS

La signification de la réserve ovarienne est importante surtout parce qu'elle permet de prédire les cas extrêmes de réponse à la stimulation ovarienne :

- une réponse ovarienne faible correspond à la non-obtention du nombre d'ovocytes appropriés pour un pronostic favorable (e.g.  $\leq$  3 ovocytes dans le cas d'une patiente soumise à une stimulation hormonale conventionnelle avant FIV) (18). Les patientes risquant ne pas répondre suffisamment à la stimulation ont des chances de grossesse plus faibles. La prédiction d'une ré-

ponse ovarienne faible est vitale pour pouvoir conseiller les couples. De plus, les protocoles de stimulation ovarienne individualisés sont privilégiés ;

- une réponse ovarienne excessive exposant les patientes au syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO). Le SHSO est une complication potentiellement grave de la stimulation ovarienne. Le SHSO est cliniquement caractérisé par une distension abdominale en raison de l'augmentation du volume ovarien avec une augmentation soudaine de la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne une extravasation des liquides vers le secteur extravasculaire. Ceci peut provoquer la formation d'un troisième secteur du péritoine, de la plèvre ou du péricarde pouvant donner comme manifestations cliniques : l'épanchement abdominal (augmentation rapide du poids, du périmètre ombilical, sub-occlusion), pleural (difficultés respiratoires, tachypnée) ou péricardique (tachycardie).

La physiopathologie du SHSO est encore mal connue et la classification reste non consensuelle. Traditionnellement, le SHSO est classé en trois stades : léger, modéré et sévère (19).

La forme légère du SHSO est caractérisée par une sensation de pesanteur ou douleur abdominale avec nausées, vomissements et diarrhées. La forme modérée présente des signes plus francs d'épanchement décrits ci-dessus. Dans sa forme sévère, le SHSO peut engager le pronostic vital par insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire aigu ou hémorragie secondaire à une rupture ovarienne ou à un accident thromboembolique.

Pour l'année 2015, parmi les 366 effets indésirables déclarés à AMP Vigilance<sup>3</sup>, 65 % concernaient des événements relatifs aux SHSO (n=238). Il s'agissait le plus souvent de SHSO sévères avec hospitalisation d'au moins 24 heures (213/238 soit 89,5 %), suivi par les cas de SHSO sans hospitalisation (22/238 soit 9,2 %) et des accidents thromboemboliques associés à un SHSO sévère (3/238 soit 1,3 %).

La stratégie actuelle de prise en charge médicale du SHSO dépend de l'intensité des signes cliniques. Le traitement des formes légères commence par la mise au repos et d'une hydratation orale ainsi que de la prescription des médicaments antiémétiques et antalgiques. Une anticoagulation prophylactique est également recommandée. Lorsque les signes cliniques sont intenses et mal tolérés ou des perturbations biologiques importantes apparaissent, l'hospitalisation est indispensable et une surveillance clinique, écho-radiologique et biologique étroite est mise en place. Le traitement peut faire appel à une réhydratation par voie veineuse, des perfusions d'albumine, de mannitol ou de plasma frais congelé ainsi qu'à des ponctions des épanchements pleuraux et/ou péritonéaux (20). Les patientes dont le SHSO n'est pas contrôlé malgré le recours à ces différents traitements sont prises en charge dans un service de réanimation afin de prévenir le risque léthal.

Le meilleur traitement du SHSO passe par sa prévention. Elle implique le dépistage des terrains favorisant une réponse ovarienne excessive et la maîtrise des techniques de stimulation ovarienne.

Dans ce contexte, le dosage de l'AMH sérique viendrait concurrencer le CFA puisque son taux est fortement corrélé à ce paramètre et d'un point de vue théorique, refléterait la croissance folliculaire sur une plus large plage (21).

Les avantages théoriques de l'utilisation de l'AMH comme marqueur prédictif de la réponse ovarienne à la stimulation incluent la stabilité de son taux sérique au cours du cycle mensuel, sa reproductibilité d'un cycle à l'autre et sa relative indépendance par rapport à l'axe hypothalamo-hypophysaire (16, 17, 21).

---

<sup>3</sup> En France, le dispositif de vigilance relatif à l'AMP est appelé AMP Vigilance. Conformément aux directives européennes du 31 mars 2004 et du 24 octobre 2006, le décret n°2008-588 du 19 juin 2008 détermine ses modalités.

### ► Autres utilisations cliniques identifiées

Le dosage de l'AMH pourrait être utilisé en tant que marqueur prédictif des chances de grossesse. De même, le dosage de l'AMH pourrait être utilisé pour récuser une indication de FIV, ou toute autre technique d'AMP. L'AMH serait également un marqueur précoce d'une insuffisance ovarienne prématurée, ceci permettrait de prédire l'âge de la ménopause, et de ce fait prédire de combien de temps les femmes peuvent retarder la grossesse.

Dans ce contexte, il y a des interrogations sur l'utilité du dosage systématique de l'AMH chez les femmes en âge de procréation, sur sa valeur prédictive des résultats des techniques d'AMP en termes de grossesse et de survenue de l'âge de la ménopause.

### 1.3.2 Préservation de la fertilité féminine

En France, l'article L. 2141-11 du code de la santé publique, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011, prévoit que : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. [...] ». ».

Le champ de la préservation de la fertilité féminine comprend ainsi les pathologies susceptibles de faire indiquer un traitement potentiellement gonadotoxique dont le cancer, les pathologies génétiques et les pathologies dysimmunitaires et, où une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) peut avoir lieu (22).

L'IOP est une déplétion prématurée des follicules ovariens. Elle est définie comme étant une défaillance ovarienne périphérique caractérisée par une aménorrhée primaire ou secondaire, survenant avant l'âge de 40 ans.

#### ► Cancer

En 2015, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer en France métropolitaine est estimé à 385 000 pour l'ensemble de la population, respectivement 211 000 hommes et 174 000 femmes. Pour la même année, le nombre de décès par cancer est estimé à 149 500 dont 84 000 chez les hommes et 65 500 chez les femmes (23).

Avec 2 344 nouveaux cas estimés grâce à la projection d'incidence par localisation cancéreuse en 2015, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme âgée de moins de 40 ans devant celui de la thyroïde (1 253 cas) et le cancer du col de l'utérus (534 cas)<sup>4</sup>.

Au total, 5 553 cas de cancer (tumeurs solides) chez les femmes âgées de moins de 40 ans sont estimés en 2012. Le cancer chez l'enfant représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers. Le Tableau 4 présente la répartition de ces cas estimés selon la localisation et la classe d'âge.

<sup>4</sup> Source : Projection d'incidence et de mortalité en 2015 - HCL/Francim/Invs/INCa.

**Tableau 4. Incidence estimée en 2012 des cancers (tumeurs solides) selon la localisation et la classe d'âge des femmes âgées de moins de 40 ans.**

Localisation	Âge	Incidence estimée
Sein	< 15 ans	0
	15 - 39 ans	2 344
Thyroïde	< 15 ans	27
	15 - 39 ans	1 226
Col de l'utérus	< 15 ans	0
	15 - 39 ans	534
Système nerveux central	< 15 ans	82
	15 - 39 ans	222
Colon-rectum	< 15 ans	7
	15 - 39 ans	270
Ovaire	< 15 ans	14
	15 - 39 ans	206
Rein	< 15 ans	47
	15 - 39 ans	100
Poumon	< 15 ans	4
	15 - 39 ans	142
Lèvre-bouche-pharynx	< 15 ans	3
	15 - 39 ans	112
Pancréas	< 15 ans	2
	15 - 39 ans	61
Estomac	< 15 ans	0
	15 - 39 ans	45
Foie	< 15 ans	11
	15 - 39 ans	30
Corps de l'utérus	< 15 ans	0
	15 - 39 ans	39
Vessie	< 15 ans	0
	15 - 39 ans	12
Œsophage	< 15 ans	0
	15 - 39 ans	7
Larynx	< 15 ans	0
	15 - 39 ans	6

Le traitement du cancer s'est considérablement amélioré durant les dernières décennies. La survie observée des enfants de moins de 15 ans atteints de cancer sur la période 2000-2011 est estimée à 82 % à cinq ans, tous types de cancers et tous âges confondus. La survie étudiée sur des cas diagnostiqués de 2000 à 2004 est estimée à 81,8 % à cinq ans chez les adolescents de 15 à 19 ans (24). Tandis qu'elle est estimée à 70 % à cinq ans, tous cancers confondus, chez les patients de 15 à 44 ans diagnostiqués entre 1989 et 1997 (25).

Mais en parallèle de ces résultats liés aux progrès thérapeutiques, les différents traitements des cancers (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) altèrent la qualité de vie des patients et peuvent être potentiellement toxiques sur la fonction de reproduction de la femme. La sévérité des lésions dépend des associations des différents traitements entre eux (22). Les traitements des cancers peuvent, entre autres, détruire la réserve folliculaire et les conséquences peuvent se manifester à distance avec l'apparition d'une insuffisance ovarienne prématurée (15).

Les mécanismes de toxicité ovarienne de la chimiothérapie ne sont pas encore parfaitement connus. Plusieurs hypothèses ont été émises, la principale étant celle de l'atteinte directe des cellules de la granulosa des follicules et des cellules germinales qui conduirait à une apoptose. Des mécanismes vasculaires et une fibrose du tissu ovarien sont probablement également impliqués (26). Enfin, la disparition des follicules primordiaux pourrait être due à une augmentation du taux des follicules en croissance, suite à la baisse de production des substances inhibitoires, pour remplacer les follicules endommagés. Ces nombreux follicules en croissance seraient ensuite endommagés par les cycles répétés de chimiothérapie provoquant ainsi une perte folliculaire massive (27).

La radiothérapie abdominopelvienne et l'irradiation corporelle totale (e.g. dans le traitement des cancers hématologiques) exposent les ovaires à une insuffisance ovarienne prématurée due à une déplétion du stock de follicules primordiaux. La gravité de la déplétion ovocytaire est proportionnelle à la réserve ovarienne pré-existante au traitement.

La chirurgie peut compromettre la fertilité lorsqu'elle touche les organes génitaux (e.g. une hystérectomie totale associée à une annexectomie réalisée dans le traitement du cancer de l'endomètre ou une ovariectomie, dans le cas d'un cancer ovarien).

Les stratégies actuelles de préservation de la fertilité féminine en France incluent à la fois des méthodes validées et expérimentales, dont (26) :

- la conservation d'ovocytes matures pour laquelle une stimulation ovarienne préalable est nécessaire ; elle peut constituer une option pour les femmes jeunes pour lesquelles il n'y a pas d'urgence à démarrer un traitement (deux à six semaines sont souvent nécessaires pour la stimulation ovarienne) ;
- la conservation d'ovocytes prélevés à l'état immature constitue une option dans les cas où il existe une urgence à démarrer le traitement ou, dans certains cas de cancer hormonodépendant, cette méthode implique une étape de maturation *in vitro* des follicules antraux. Il faut souligner que la maturation *in vitro* des ovocytes issus de follicules primordiaux et primaires n'a pas encore été obtenue dans l'espèce humaine (22) ;
- la conservation de tissu ovarien constitue la seule technique disponible avant la puberté ; elle convient aussi aux patientes pubères et ne nécessite aucun traitement préalable ;
- la conservation d'embryons est une option pour les femmes en couple ; il est possible de réaliser une FIV en vue de concevoir et de congeler les embryons obtenus ;
- la transposition des ovaires hors du champ d'irradiation peut être proposée avant radiothérapie pelvienne externe ou curiethérapie.

L'Institut national du cancer et l'Agence de la biomédecine constatent dans leur rapport Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité que « considérer que les traitements du cancer sont potentiellement toxiques mais à des degrés divers, imparfaitement connus, permet d'engager les personnes vers des démarches de préservation de la fertilité, dans la mesure où un rapport bénéfice/risque positif est établi et après information honnête sur les inconnues persistantes ». En plus, ils estiment que l'organisation du suivi des patients à long terme en in-

cluant le recueil de données sur des paramètres objectifs de la fonction de reproduction et sur la fertilité est essentielle (26). Dans ce sens, le Plan Cancer 2014-2019 préconise dans son action 8.1 d'assurer l'accès à la préservation de la fertilité.

Actuellement, la patiente est reçue en consultation, idéalement avant tout traitement anticancéreux, par le praticien dans le centre de médecine et de biologie de la reproduction. Cette consultation a pour but de compléter l'information sur les conséquences connues des traitements du cancer sur la fonction de reproduction et d'envisager les finalités et les modalités de la préservation de la fertilité (26). Le bilan réalisé lors de cette consultation prend en compte l'âge et la réserve ovarienne de la patiente. Le dosage de l'AMH sérique et le CFA seraient désormais systématiquement évalués lors de cette consultation, puis dans le cadre du suivi de la fonction ovarienne (22).

Le dosage de l'AMH pourrait potentiellement être recueilli en tant que paramètre objectif de la fonction ovarienne lors des suivis des patientes à long terme. Il permettrait ainsi d'apprécier la gonado-toxicité des traitements utilisés et de repérer les traitements les plus gonadotoxiques (21). De plus, le dosage de l'AMH en pré- et post-traitement serait un élément de décision pour la mise en place d'une stratégie de préservation de la fertilité (28) en complément du CFA ou en remplacement de celui-ci.

### ► Pathologies gynécologiques pelviennes

Différentes pathologies gynécologiques bénignes peuvent avoir un impact sur le fonctionnement ovarien et être impliquées dans les problèmes de fertilité. Les principales pathologies pour lesquelles un traitement chirurgical à proximité des ovaires peut être proposé sont décrites ci-dessous. Les tumeurs d'emblée identifiées comme borderline ont été exclues car les stratégies thérapeutiques sont plus proches de celles de la prise en charge d'un cancer de l'ovaire.

#### Endométriose

L'endométriose est une maladie chronique bénigne définie par la présence ectopique de tissu endométrial. Les lésions d'endométriose sont retrouvées plus fréquemment au niveau des ovaires, du cul-de-sac vésico-utérin, du cul-de-sac de Douglas, du ligament large et des ligaments utérosacrés (29). Toutefois, la plupart des organes ou tissus du corps féminin peuvent être touchés. L'endométriose ou kyste endométriosique lié à l'invagination d'implants endométriosiques greffés sur la zone corticale ovarienne est souvent asymptomatique et rarement isolé (30).

La symptomatologie de l'endométriose est variable, parfois asymptomatique ; elle peut aussi être responsable des symptômes incluant une dysménorrhée, une dyspareunie, des douleurs pelviennes chroniques et/ou une infertilité chez la majorité des patientes (30).

Les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose ne sont pas tous élucidés, et plusieurs théories sont discutées dont celle de la transplantation par migration du tissu endométrial à travers les trompes (30).

La prévalence de l'endométriose est approximativement de 10 % dans la population féminine en âge de procréer. Cette prévalence atteint de 35 à 50 % dans la population des femmes présentant des douleurs pelviennes et/ou une infertilité (30).

#### Tumeurs ovariennes présumées bénignes

Les tumeurs ovariennes présumées bénignes (le terme kystes ovariens est aussi fréquemment utilisé) peuvent être de nature fonctionnelle ou organique (31).

Le kyste ovarien fonctionnel est un corps jaune qui a atteint des tailles inhabituelles, à savoir plus de 30 mm ; généralement, il atteint 30 à 50 mm au lieu de 20 à 25 mm. Le corps jaune peut être

volumineux, hémorragique et douloureux. Les kystes fonctionnels disparaissent spontanément en deux ou trois mois ; ils ne seront en général pas opérés sauf complications.

Les kystes organiques ne disparaissent pas mais au contraire peuvent grossir, se tordre ou se rompre. Leurs caractéristiques échographiques peuvent faire porter le diagnostic de :

- kyste endométriosique décrit ci-dessus ;
- kyste dermoïde quand il contient des poils, dents, tissu graisseux ;
- kyste mucineux quand il contient du mucus ;
- kyste séreux quand il contient du liquide.

La prévalence de ces kystes est de 7 % chez les femmes asymptomatiques en âge de procréer (31). Les kystes endométriosiques représentent 20 % des kystes de l'ovaire opérés, les dermoïdes 10 à 25 %, les kystes séreux et mucineux 20 à 30 % et les kystes fonctionnels 20 à 25 % (32).

La prise en charge des pathologies gynécologiques bénignes (à l'exception du kyste fonctionnel) implique très souvent un traitement chirurgical. Cependant, de par leur localisation au niveau des ovaires ou bien de l'utérus, ou à proximité immédiate de l'appareil reproducteur, les chirurgies prescrites peuvent affecter éventuellement la fonction ovarienne, car ces interventions pourraient diminuer les niveaux de tissus ovariens et l'apport sanguin aux ovaires (33).

En conséquence, chez la jeune femme, le clinicien doit évaluer le risque de l'intervention chirurgicale sur la fertilité de la patiente. Les situations à risque comme la présence de lésions bilatérales au niveau des ovaires, une lésion à fort potentiel récidivant (*i.e.* endométriome), la récurrence d'une lésion déjà opérée ou une réserve ovarienne déjà basse sont prises en considération (34).

Dans ces situations particulières, la patiente doit être clairement informée des risques de compromettre sa fertilité et le cas échéant, les stratégies de préservation de la fertilité décrites dans le chapitre concernant le cancer sont aussi essentielles à mener (26). En conséquence, une prise en charge multidisciplinaire en étroite collaboration entre l'équipe chirurgicale et les professionnels de la préservation de la fertilité féminine est nécessaire (22).

Dans ce contexte, le taux préopératoire d'AMH pourrait s'avérer utile dans la décision d'opérer ou non les patientes en âge de procréer avant la mise en place d'une procédure d'AMP (34). Enfin, le taux postopératoire d'AMH permettrait d'évaluer les dommages causés par les interventions chirurgicales. Ceci permettrait d'envisager la mise en place des procédures d'AMP dans les situations où une perte importante de la réserve ovarienne, qui n'avait pas forcément été envisagée avant la chirurgie, a eu lieu.

### ► Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est la plus fréquente des anomalies chromosomiques responsables d'insuffisance ovarienne prématurée et d'infertilité (22). Ce syndrome est lié à une anomalie de nombre ou de structure du chromosome X. Le caryotype (45,X) représente 50 % des cas. Ces anomalies de nombre ou de structure peuvent être retrouvées de façon homogène dans toutes les cellules de l'organisme ou en mosaïque. Les deux caractéristiques phénotypiques les plus constantes restent le retard statural et l'insuffisance ovarienne (35). Le syndrome de Turner affecte une fille sur 2 500, ce qui représente environ 150 naissances par an en France (36).

L'insuffisance ovarienne touche plus de 95 % des patientes (35). Le nombre d'ovocytes est normal jusqu'à 20-24 semaines de vie fœtale puis survient une atrophie très rapide des cellules germinales (36). Environ 30 % des patientes présentent une puberté spontanée, mais seulement 10 % ont des cycles spontanés (36). Les grossesses spontanées sont exceptionnelles, mais le pronostic reste très réservé (37). Pour les autres, le don d'ovocytes reste la seule possibilité d'obtenir une grossesse. Le taux de réussite des grossesses après dons d'ovocytes est élevé, mais ces grossesses sont à haut

risque. Le risque est essentiellement cardiovasculaire, avec notamment un risque de dissection aortique, d'HTA gravidique, de pré-éclampsie, d'éclampsie mais aussi de prématurité.

Deux des techniques d'AMP récemment mises au point, à savoir la cryoconservation ovocytaire et la cryoconservation de cortex ovarien, pourraient avoir du succès chez les femmes atteintes du syndrome de Turner. Le meilleur moment pour réaliser ce geste serait entre 12 et 16 ans. Les éléments pronostiques de la présence de follicules sur les biopsies ovariennes afin de sélectionner les patientes pouvant bénéficier de ces procédures identifiés à ce jour sont la présence d'une anomalie mosaïque, l'apparition de signes de puberté spontanés et a fortiori celle de cycles spontanés et des concentrations normales de FSH et AMH (37). À ce jour, aucune de ces nouvelles approches n'a abouti à une grossesse chez une patiente Turner. Un seul cas de naissance après allogreffe de cortex ovarien entre deux sœurs jumelles a toutefois été rapporté ; les deux patientes présentaient le même caryotype en mosaïque mais un phénotype ovarien très différent puisque la première avait deux enfants issus de grossesses spontanées alors que la seconde était en aménorrhée primaire (35).

Dans ce contexte, le dosage de l'AMH apporterait de l'aide dans l'évaluation de la présence d'activité ovarienne pour décider de la mise en place des techniques de préservation de la fertilité citées ci-dessus. Cependant, le syndrome de Turner étant une maladie rare, le dosage de l'AMH dans cette indication ne sera pas évalué dans le présent rapport.

#### ► Maladies auto-immunes

Certaines maladies auto-immunes sont associées à des altérations de la réserve ovarienne ; c'est le cas du lupus, de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite. D'ailleurs, une stratégie de préservation féminine s'impose en cas d'indication à un traitement alkylant type cyclophosphamide (22). Les maladies auto-immunes sont dans l'ensemble rares, à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde avec une prévalence de 1 000 à 4 000 cas pour 100 000 habitants. Leur prévalence est en augmentation constante et touchent préférentiellement les femmes.

Les maladies auto-immunes restant rares et variées, le dosage de l'AMH dans ces indications ne sera pas évalué dans le présent rapport.

### 1.3.3 Diagnostic des pathologies gynécologiques

Étant donné que l'AMH est produite par les cellules de la granulosa des follicules dès leur entrée en croissance, son dosage serait utile dans le diagnostic des pathologies dans lesquelles il existerait une augmentation de follicules antraux dont le syndrome d'ovaires polykystiques et la tumeur de la granulosa. À la différence du chapitre précédent, l'utilisation du dosage sérique serait uniquement à visée diagnostique et non dans le cadre de la préservation de la fertilité féminine.

#### ► Syndrome d'ovaires polykystiques (SOPK)

Le SOPK est caractérisé par un hyperandrogénisme, une dysfonction ovulatoire et/ou des ovaires polykystiques. La présence d'insulino-résistance et d'hyper-insulinémie est fréquente et place les personnes atteintes à un risque accru de diabète et de maladies cardiovasculaires. Ainsi, le SOPK peut affecter négativement la santé endocrinienne, métabolique et cardiovasculaire.

Le SOPK est une pathologie endocrinienne fréquente chez la femme. Cependant, des variabilités cliniques interindividuelles considérables existent chez les patientes atteintes du SPOK.

Le diagnostic du SOPK n'est pas basé sur un seul critère, mais sur une combinaison des données cliniques, biologiques et la présence des ovaires polykystiques morphologiques (*Polycystic Ovarian Morphology*) lors de l'échographie pelvienne.

Les deux définitions les plus récentes proposées pour le diagnostic du SOPK sont (38) :

- la définition proposée lors de la conférence de l'*European Society for Human Reproduction and Embryology* et l'*American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) à Rotterdam en 2003. Elle définit le SOPK sur l'association d'au moins deux critères parmi (39) :
  - une hyperandrogénie clinique et/ou biologique,
  - une oligovulation (période menstruelle de plus de 40 jours) et/ou anovulation (moins de neuf cycles par an),
  - la présence d'une morphologie d'ovaires polykystiques lors de l'échographie pelvienne (compte de follicules antraux (CFA) de 2 à 9 mm supérieur à 12 par ovaire et/ou volume ovarien supérieur à 10 ml) ;Certains auteurs ont réajusté ce dernier critère devant l'amélioration des performances techniques des sondes d'échographie. Ils proposent de fixer ce seuil à 19 follicules antraux par ovaire (40), voire 25 (41).
- la définition proposée par l'*Androgen Excess Society* (AES) en 2006. Les critères de l'AES sont (42) :
  - une hyperandrogénie clinique et/ou biologique, et,
  - des symptômes cliniques d'un trouble de l'ovulation et/ou la présence des ovaires polykystiques morphologiques lors de l'échographie pelvienne.

En conséquence, la prévalence du SOPK varie selon la classification diagnostique utilisée. Le SOPK touche 15 à 20 % des femmes en âge de procréer selon les critères de Rotterdam et 8 à 15 % selon ceux de l'AES (38).

Ces deux définitions dépendent de l'utilisation d'une méthode fiable pour la caractérisation préalable des ovaires polykystiques morphologiques. Actuellement, le CFA est largement utilisé dans cette indication. Or, le CFA doit être effectué au début du cycle menstruel en raison de la variation intra-cycle ; il n'est pas réalisable chez les patientes adolescentes ou très jeunes et, comme expliqué précédemment, les performances de cet examen seraient diminuées chez les femmes obèses et en surpoids (17).

Dans ce contexte, le dosage de l'AMH pourrait être utilisé pour évaluer le critère concernant la présence d'une morphologie d'ovaires polykystiques pour le diagnostic du SOPK notamment lorsque le CFA n'est pas réalisable.

### ► Tumeur de la granulosa

Les tumeurs à cellules de la granulosa de l'ovaire sont des tumeurs malignes rares ; elles représentent 3-5 % des tumeurs malignes de l'ovaire et sont les plus fréquentes des tumeurs des cordons sexuels et du stroma. On distingue deux types : le type adulte, représentant 95 % des cas, et le type juvénile. Le diagnostic est histologique (43). Les dosages sériques spécifiques pouvant être réalisés sont l'inhibine B, l'AMH et l'estradiolémie. Le traitement de première intention est chirurgical, radical ou conservateur en fonction de l'âge et du stade. Ces tumeurs nécessitent un suivi à long terme, des récurrences pouvant apparaître au-delà de dix ans. Le suivi des patientes traitées repose sur l'examen clinique et le dosage des marqueurs si initialement élevés, tous les quatre mois pendant deux ans, puis tous les six mois pendant trois ans puis annuel (44).

Dans ce contexte, le dosage de l'AMH en préopératoire ferait partie des dosages sériques spécifiques de la prise en charge des tumeurs de la granulosa. Tandis que le dosage de l'AMH en postopératoire chez les femmes traitées d'une tumeur de la granulosa pourrait être utilisé comme marqueur de l'efficacité de la chirurgie et de récurrence de la maladie.

### 1.3.4 Diagnostique des pathologies pédiatriques

Étant donné que l'AMH est exclusivement sécrétée par les cellules de Sertoli chez les garçons, son dosage sérique serait utile pour évaluer la présence du tissu testiculaire pendant la période néonatale et infantile, et pour étudier la fonction testiculaire pendant la période pré-pubertaire chez le sujet masculin.

#### ► Désordres du développement sexuel (DSD)

Aussi appelés développements sexuels différents, les désordres du développement sexuel (de l'anglais *Disorders of Sex Development*) sont le résultat de dysfonctionnements de l'organogenèse dans les premières semaines de vie embryonnaire. Le terme DSD regroupe toutes les situations dans lesquelles le développement du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique est non concordant (45). Les termes ambiguïté sexuelle, réversion sexuelle, pseudohermaphrodisme et hermaphrodisme ne sont plus utilisés.

Les DSD sont divisés en trois catégories (46) :

- les DSD liés aux chromosomes sexuels correspondent à des anomalies de nombre ou de structure des chromosomes X et Y telles que le syndrome de Turner (45,X), le syndrome de Klinefelter (47,XXY) ou le mosaïsme cellulaire 45,X/46,XY ;
- les DSD liés à des patients 46,XY classés en trois groupes étiologiques : les anomalies du développement testiculaire, les anomalies de la synthèse de la testostérone et les anomalies de l'action des androgènes ;
- les DSD liés à des patients 46,XX classés également en trois groupes étiologiques : les anomalies du développement ovarien, les hyperandrogénies et les anomalies du développement müllérien.

La fréquence des DSD est estimée à 1 sur 300 naissances. Les DSD sévères sont plus rares, avec une fréquence de 1 sur 4 500 naissances (46). La question du choix du sexe ne se pose que pour environ 1 sur 5 000 nouveau-nés (45).

Le diagnostic de DSD est évoqué dans les présentations cliniques suivantes (45) :

- hypertrophie clitoridienne et/ou fusion postérieure des grandes lèvres chez un nourrisson au phénotype plutôt féminin, avec ou sans gonade palpée ;
- bourgeon génital inférieur à 20 mm avec un hypospadias, surtout s'il est postérieur ou périnéal, chez un nourrisson au phénotype plutôt masculin, avec ou sans gonade palpée ;
- aspect complètement indifférencié des organes génitaux.

La stratégie actuelle de prise en charge des DSD réside sur l'obtention du diagnostic étiologique (45). L'interrogatoire détaillé des parents est réalisé et comporte la recherche des anomalies des organes génitaux externes chez les collatéraux, des décès en période néonatale, des cas familiaux d'infertilité ou de gynécomastie, de consanguinité et de la prise des médicaments durant la grossesse. L'examen clinique est primordial, notamment des organes génitaux externes (forme, taille, implantation, symétrie), et doit rechercher aussi des signes associés comme une hypertension artérielle, une dysmorphie faciale, des anomalies squelettiques, rénales, anales ou cutanées. Outre le caryotype et l'analyse du gène SRY, un bilan biologique comprenant le dosage de la FSH, de la LH, de la testostérone est réalisé. Ce bilan peut être complété éventuellement par l'AMH, car elle reflète la fonction sertolienne du testicule (46). L'échographie pelvienne recherche des dérivés müllériens et les gonades ; elle peut être complétée par d'autres examens d'imagerie et/ou une laparoscopie (47).

Le choix du sexe du nourrisson dépendra de l'anatomie des organes génitaux externes et internes, des possibilités de réparation chirurgicale, du diagnostic étiologique et de ce qui est connu de l'évolution pubertaire de ces anomalies. Il est à souligner l'importance du diagnostic étiologique car plusieurs DSD sont associés à des risques importants d'insuffisance rénale, de tumeurs et d'insuffisance surrénalienne. Cependant, même si les techniques moléculaires ont progressé, aucun diagnostic étiologique n'a été trouvé chez la moitié des garçons nés avec un défaut de virilisation en 2016 (45).

Dans ce contexte, le dosage de l'AMH ferait partie du bilan biologique avec pour but d'évaluer la présence et la fonctionnalité du tissu testiculaire sertolien en remplacement du dosage de l'inhibine B (48).

### ► Puberté précoce

La puberté précoce est définie par un développement prématuré des caractères sexuels secondaires, survenant à un âge inférieur à deux écart-types par rapport à l'âge moyen de début de la puberté d'un échantillon représentatif. En France, l'apparition des signes pubertaires avant huit ans chez la fille et neuf ans chez le garçon est habituellement considéré comme précoce. La fréquence de la puberté précoce est estimée entre 1/5 000 et 1/10 000 (49).

Les signes cliniques de la puberté précoce sont les mêmes que pour une puberté physiologique ; elle se manifeste par l'augmentation de la taille des testicules puis de la verge et l'apparition de la pilosité pubienne, axillaire et du visage chez le garçon et le développement des seins chez la fille accompagné peu après d'une pilosité pubienne et plus tard d'une pilosité axillaire ainsi que l'apparition des règles.

En plus de l'exploration clinique, le diagnostic biologique repose sur la démonstration de sécrétions gonadiques de type pubertaire, la mise en évidence de l'activation des sécrétions gonadotropes (FSH, LH, GnRH) et sur l'absence des marqueurs caractéristiques des précocités sexuelles non centrales (tumeur surrénale, tumeur des cellules de Leydig, neurofibromatose, hamartome, syndrome de McCune-Albright, tumeur ovarienne) (49).

Les concentrations sériques de testostérone et d'AMH sont ainsi dosées. La testostérone est un marqueur fidèle de la maturation testiculaire. Les taux sériques de testostérone dépassent dès le début d'une puberté ceux des garçons impubères. La concentration sérique d'AMH est inversement corrélée à celle de la testostérone durant la puberté et cette corrélation existe également en cas de puberté précoce. De ce fait, une diminution précoce de l'AMH associée à une augmentation de la testostérone donnerait un bon indice en faveur d'une puberté précoce centrale (48).

Chez les filles, le dosage des stéroïdes sexuels (œstradiol dans ce cas) n'est pas informatif. Les filles possèdent plutôt une sécrétion ovarienne intermittente significative responsable des signes cliniques. L'inhibine B est considéré comme un bon marqueur de l'activation ovarienne induite par FSH, car son taux est presque toujours indétectable ou à la limite de détection avant la puberté. Dès le premier bilan, le dosage de l'AMH, de l'inhibine B et de l'œstradiol sont indiqués chez la fille lorsqu'une tumeur ovarienne est suspectée.

Le traitement des pubertés précoces centrales repose essentiellement sur l'utilisation des agonistes de la GnRH.

Chez le garçon, les dosages de testostérone et d'AMH seraient également utiles dans le suivi des patients. Effectivement, la diminution de la production ou de l'action de la testostérone chez les garçons se reflète dans la récupération des niveaux pré-pubertaires d'AMH (48).

Dans ce contexte, le dosage de l'AMH pourrait être utile dans le diagnostic et le suivi de pubertés précoces chez le garçon.

## 2. Méthodes d'évaluation

### 2.1 Champ de l'évaluation

La question principale de l'évaluation est de déterminer si le test de dosage sérique de l'AMH apporte une valeur ajoutée dans chacune des situations cliniques identifiées, en remplacement ou en complément des autres tests validés dans ces indications.

Les tests évalués par rapport à leurs performances pré-analytiques et analytiques sont ceux actuellement commercialisés : EIA AMH/MIS (IOT), AMH Gen II, AnshLabs AMH/MIS, AnshLabs picoAMH, ACCESS AMH et ELECSYS AMH.

Les indications à évaluer correspondent à celles identifiées dans la feuille de route :

- la prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive ;
- la prédiction des résultats d'une procédure d'AMP ;
- la prédiction de l'âge de la survenue de la ménopause ;
- la préservation de la fertilité féminine chez les patientes atteintes d'un cancer ;
- la préservation de la fertilité féminine chez les patientes avec des kystes ovariens ;
- le diagnostic du SOPK *via* la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques ;
- le diagnostic et le suivi de la tumeur de la granulosa ;
- le diagnostic différentiel des DSD ;
- le diagnostic et suivi de la puberté précoce.

Sont exclues du champ de l'évaluation les indications en lien avec le diagnostic, le traitement ou le suivi des maladies rares, à l'exception de la tumeur de la granulosa.

### 2.2 Méthodologie de l'évaluation

Conformément à la feuille de route, la méthode pour traiter cette autosaisine consiste à :

- évaluer les techniques de dosage de première et deuxième génération avec l'analyse critique des données de la littérature synthétique et pour les techniques de troisième génération, des études identifiées par une recherche exhaustive ;
- évaluer pour chaque indication la validité clinique, les performances diagnostiques et l'utilité clinique avec l'analyse critique des données de la littérature synthétique, à défaut, des études identifiées par une recherche exhaustive ;
- consulter les organismes professionnels concernés interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 au moyen d'un questionnaire spécifique.

### 2.3 Stratégie de recherche bibliographique

Une recherche bibliographique synthétique a été réalisée sur la période de janvier à avril 2017, puis une veille bibliographique jusqu'en juillet 2017. Cette recherche a consisté en une consultation de bases de données et sites spécialisés afin d'identifier les recommandations de bonne pratique internationales, les revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse, à défaut des études cliniques.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- la base de données bibliographique Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'Annexe 1.

## 2.4 Critères de sélection de la littérature

### 2.4.1 Performances pré-analytiques et analytiques

Les critères de sélection de la littérature pour évaluer les performances pré-analytiques et analytiques des tests de dosage sont :

- études de confirmation dans lesquelles la stabilité des échantillons est évaluée et des comparaisons sont faites entre différents tests ;
- revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse, à défaut des études cliniques de confirmation mesurant les mêmes performances (avec des échantillons supérieurs à 30 patients).

Les critères d'exclusion sont :

- études princeps de validation des tests ;
- études avec des échantillons inférieurs à 30.

### 2.4.2 Situations cliniques

La littérature identifiée par la recherche documentaire a ensuite été sélectionnée, selon chaque situation clinique, sur les critères suivants présentés sous forme de PICO (Patients, Intervention, Comparateur, *Outcomes* ou critères de jugement) :

#### ► Prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive

<b>Patients</b>	Patientes sous stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP
<b>Intervention</b>	Dosage sérique de l'AMH au 3 <sup>ème</sup> jour du cycle
<b>Comparateurs</b>	Dosage sérique d'Inhibine B, FSH au 3 <sup>ème</sup> jour du cycle, CFA
<b>Critères de jugement</b>	Réponse ovarienne faible $\leq 3$ oocytes prélevés Réponse ovarienne excessive $\geq 15$ oocytes prélevés
<b>Délai de suivi</b>	Pas de limitation des délais de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études mesurant la sensibilité, la spécificité et l'OR prédictif

#### ► Prédiction de grossesses (dans le cadre d'une FIV)

<b>Patients</b>	Patientes en âge de procréer
<b>Intervention</b>	Dosage sérique de l'AMH
<b>Comparateurs</b>	CFA
<b>Critères de jugement</b>	Grossesses cliniques, grossesses évolutives, naissances vivantes
<b>Délai de suivi</b>	Pas de limitation des délais de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études mesurant la sensibilité, la spécificité et l'OR prédictif

► **Prédiction de l'âge de la ménopause ou d'insuffisance ovarienne prématurée**

<b>Patients</b>	Patientes en âge de procréer
<b>Intervention</b>	Dosage sérique de l'AMH
<b>Comparateurs</b>	CFA, âge de la mère
<b>Critères de jugement</b>	Survenue de la ménopause
<b>Délai de suivi</b>	Pas de limitation des délais de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études évaluant la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction de l'âge de la ménopause

► **Préservation de la fertilité féminine chez les patientes atteintes d'un cancer**

<b>Patients</b>	Patientes sous traitement anticancéreux par chimiothérapie
<b>Intervention</b>	Dosage sérique de l'AMH pré et post-traitement
<b>Comparateurs</b>	Âge et reprise de cycles menstruels
<b>Critères de jugement</b>	Détection de la diminution de la réserve ovarienne suite à la chimiothérapie et récupération postérieure
<b>Délai de suivi</b>	Pas de limitation des délais de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse

► **Préservation de la fertilité féminine chez les patientes avec des kystes ovariens**

<b>Patients</b>	Patientes présentant un kyste ovarien
<b>Intervention</b>	Dosage sérique de l'AMH pré et post-traitement
<b>Comparateurs</b>	CFA
<b>Critères de jugement</b>	Détection de la diminution de la réserve ovarienne suite à l'intervention chirurgicale
<b>Délai de suivi</b>	Pas de limitation des délais de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse

► **Diagnostic du SOPK (caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques)**

<b>Patients</b>	Patientes avec une symptomatologie clinique évoquant un SOPK
<b>Test index</b>	Dosage sérique de l'AMH
<b>Comparateur</b>	CFA
<b>Critères de jugement</b>	Sensibilité, spécificité
<b>Délai de suivi</b>	Non applicable
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études mesurant la sensibilité, la spécificité et l'OR diagnostique

► **Diagnostic et suivi de la tumeur de la granulosa**

<b>Patients</b>	Patientes avec une symptomatologie clinique évoquant une tumeur de la granulosa
<b>Test index</b>	Dosage sérique de l'AMH
<b>Examen de référence</b>	Diagnostic histo-pathologique de tumeur de la granulosa
<b>Comparateurs</b>	Inhibine B, CA 125
<b>Critères de jugement</b>	Sensibilité, spécificité
<b>Délai de suivi</b>	Non applicable
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études mesurant la sensibilité, la spécificité et l'OR diagnostic, à défaut études cliniques mesurant les mêmes performances cliniques avec des échantillons supérieurs à 30 patients par groupe

► **Diagnostic différentiel des DSD**

<b>Patients</b>	Nouveau-nés présentant une cryptorchidie associée à des testicules non descendus non palpables bilatéraux
<b>Test index</b>	Dosage sérique de l'AMH
<b>Examen de référence</b>	Présence de tissu sertolien lors de l'exploration chirurgicale
<b>Critères de jugement</b>	Sensibilité, spécificité
<b>Délai de suivi</b>	Non applicable
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études mesurant la sensibilité, la spécificité et l'OR diagnostique

► **Diagnostic et suivi de la puberté précoce**

<b>Patients</b>	Patients enfants (âge < 10 ans) avec une symptomatologie clinique évoquant une puberté précoce
<b>Test index</b>	Dosage sérique de l'AMH
<b>Examen de référence</b>	Évolution du stade de développement pubertaire de Tanner et Marshall
<b>Critères de jugement</b>	Sensibilité, spécificité
<b>Délai de suivi</b>	Non applicable
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études mesurant la sensibilité, la spécificité et l'OR diagnostique, à défaut études cliniques mesurant les mêmes performances cliniques avec des échantillons supérieurs à 30 patients par groupe

## 2.5 Sélection des documents identifiés

Cette sélection a d'abord été réalisée sur titre et résumé, puis sur la publication *in extenso* (voir Figure 1).

Les organismes sollicités ont transmis 19 publications lors de la relecture de l'argumentaire parmi lesquelles trois ont été retenues par la HAS.

Au total, 27 références ont été retenues : huit méta-analyses et six revues systématiques non quantitatives, neuf études originales et quatre recommandations de bonne pratique (voir Figure 1).

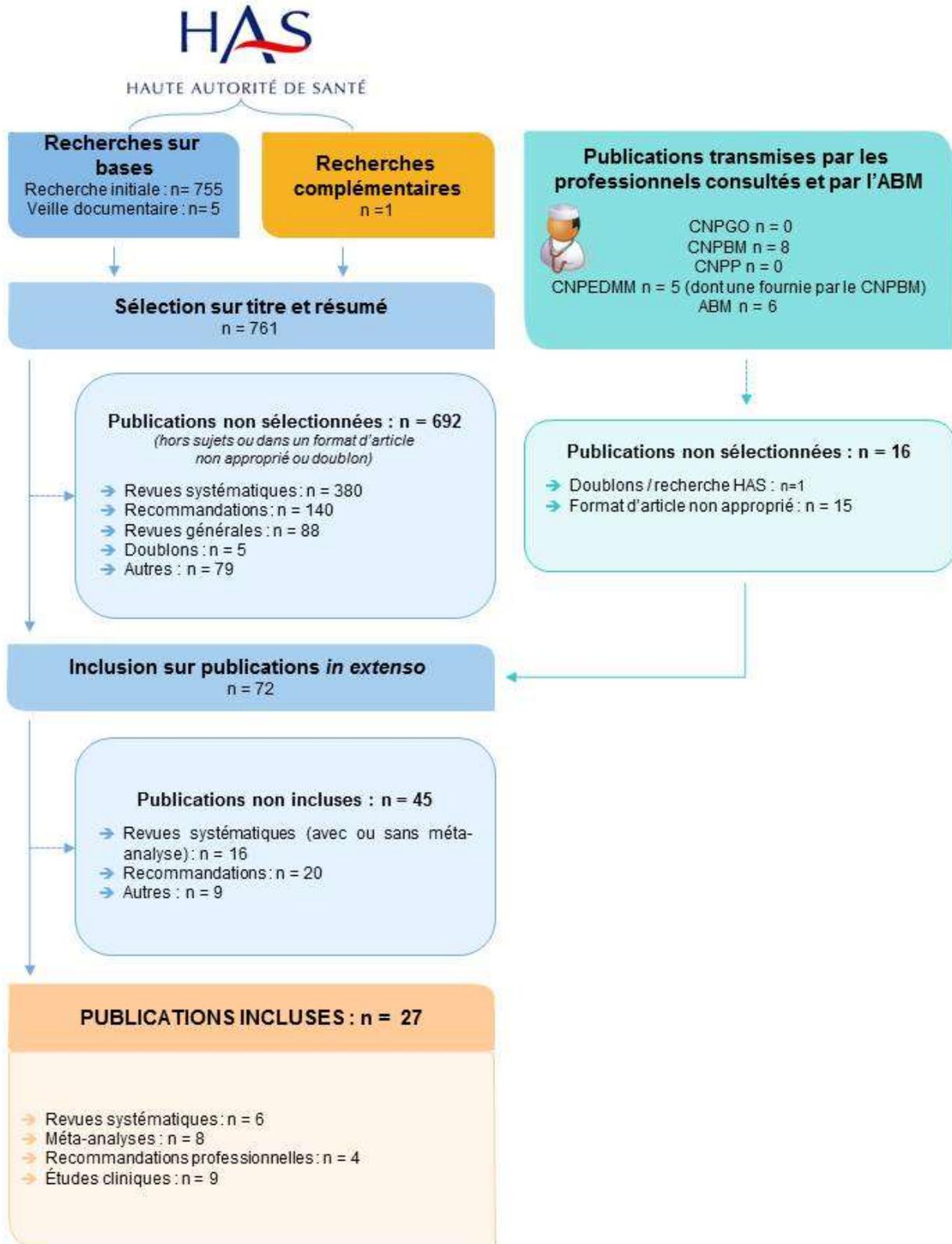


Figure 1. Résultats de la recherche bibliographique

## 2.6 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée

La littérature ainsi sélectionnée a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales habituellement utilisées : la grille AGREE II (*cf.* Annexe 7) pour les recommandations de bonne pratique, et la grille AMSTAR (*cf.* Annexe 8) pour les revues systématiques et les méta-analyses.

## 2.7 Parties prenantes

### 2.7.1 Consultation

Les conseils nationaux suivants ont été sollicités pour participer à cette évaluation :

- Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale ;
- Conseil national professionnel de pédiatrie ;
- Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ;
- Conseil national professionnel d'oncologie médicale.

### 2.7.2 Recueil de la position des parties prenantes

Un courrier a été adressé à chaque président des conseils nationaux listés ci-dessus accompagné de la version provisoire de l'argumentaire et d'un questionnaire ouvert permettant de recueillir la position argumentée de leur organisme professionnel quant à la place du dosage de l'AMH dans la prise en charge des indications retenues pour évaluation.

La consultation a été conduite du 14 juin au 5 juillet 2017. Les points de vue émis par les conseils nationaux ayant répondu sont présentés en Annexe 10 et ont été synthétisés dans cet argumentaire (*cf.* 3.6).

## 2.8 Agence de la biomédecine (ABM)

L'ABM a été sollicitée pour relecture de la version provisoire de l'argumentaire le 14 juin 2017. L'avis de l'ABM est reproduit *in extenso* en Annexe 11 et a été synthétisé dans cet argumentaire (*cf.* 3.7).

### 3. Résultats de l'évaluation

La première partie présente les résultats concernant les performances analytiques et pré-analytiques des différents tests de dosage de l'AMH. Ensuite, dans la deuxième partie, sont présentés les résultats de l'analyse critique de la littérature et la position des parties prenantes pour chacune des situations cliniques examinées.

#### 3.1 Performances analytiques et pré-analytiques

##### 3.1.1 Comparaison entre les tests de première et de deuxième génération

La recherche documentaire a identifié une revue systématique évaluant la stabilité des échantillons et comparant les différents tests.

###### ► Revue systématique retenue

###### Revue systématique de Rustamov *et al.*, 2014 (50)

###### *Présentation de la revue systématique*

L'objectif de cette revue systématique était premièrement d'évaluer les performances des différents tests de dosage d'AMH en termes de stabilité des échantillons et de variabilité intra-individuelle, et dans un deuxième temps de comparer les valeurs de ces tests.

Leur recherche documentaire a eu lieu entre janvier 1990 et août 2013 ; ainsi, les tests commercialisés inclus sont les kits de première génération IOT et DSL et un kit de deuxième génération, le kit AMH Gen II.

###### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette revue systématique est de faible qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5).

###### *Résultats*

Concernant la stabilité des échantillons, les auteurs indiquent que la température de stockage plus stable pour l'AMH serait à -80°C. Les résultats concernant la linéarité de dilution sont contradictoires, car les études avec une bonne linéarité avaient utilisé des échantillons stockés ou transportés alors que les dilutions des échantillons frais ont montré une mauvaise linéarité. Selon les auteurs, la dilution des échantillons et/ou leur stockage ou leur transport en conditions non optimales peuvent conduire à une augmentation des concentrations d'AMH observée.

Concernant la variabilité intra-individuelle, les auteurs concluent que les mesures répétées d'AMH peuvent montrer une variabilité d'importance clinique (allant de 28 % à 80 % des variations), particulièrement avec le kit Gen II.

Les comparaisons des résultats entre les kits montrent une grande diversité des formules de conversion entre les kits de première génération (IOT vs DSL) et entre les kits de première et deuxième génération (DSL/IOT vs Gen II).

Les auteurs de cette revue systématique ont conclu que des variations importantes de concentrations observées avec les différents kits de première et deuxième génération peuvent exister. Ces variations peuvent être dues à des conditions non optimales de stockage, transport ou dilution des échantillons, à la variabilité intra-individuelle ou à des interférences analytiques.

Les auteurs soulignent le besoin d'un standard international pour l'AMH. Enfin, ils recommandent de prendre en compte cette instabilité d'échantillons et d'interpréter les valeurs de l'AMH en fonction du test utilisé dans la pratique clinique.

### 3.1.2 Comparaison entre les tests de deuxième et troisième génération

La recherche documentaire a identifié quatre études comparant les performances analytiques entre les kits de deuxième et troisième génération. Parmi les documents fournis par les parties prenantes, trois ont été sélectionnés et concernent des études comparant les tests de deuxième et troisième génération (17, 51, 52). Les caractéristiques et les résultats de chaque étude sont détaillés en Annexe 3.

#### ► Études retenues

##### Étude de Nelson *et al.*, 2015 (53)

###### *Présentation de l'étude*

Les auteurs ont comparé deux kits de deuxième génération, AMH Gen II modifié de Beckman Coulter et AnshLabs AMH/MIS d'AnshLabs, avec deux kits de troisième génération, le kit ELECSYS de Roche et le kit ACCESS de Beckman Coulter.

Les échantillons étaient issus de femmes en procédure de FIV entre septembre 2014 et octobre 2014, recrutées de manière randomisée pour l'étude.

###### *Limites méthodologiques*

Les limites méthodologiques concernent le choix de la population. Les auteurs n'ont pas décrit de critères d'exclusion pour la population. En effet, ont été incluses des femmes en procédure de FIV, mais certaines pathologies ou traitements peuvent influencer les concentrations d'AMH notamment le SOPK et les chirurgies ovariennes.

###### *Résultats*

Au total, les auteurs ont dosé simultanément l'AMH chez 83 femmes en procédure de FIV. Les auteurs concluent que les quatre tests évalués peuvent être utilisés, avec de meilleures performances en termes de corrélation avec le CFA pour le test ELECSYS ( $r=0,636$  pour ELECSYS *versus*  $r=0,620$  pour AnshLabs ;  $r=0,619$  pour AMH Gen II et  $r=0,628$  pour ACCESS). Contrairement à l'annonce du fabricant, les valeurs obtenues avec le kit ACCESS étaient statistiquement inférieures de 22 % à celles du kit Gen II (Passing Bablok,  $p<0,0001$ ). Les résultats doivent être interprétés en fonction du kit utilisé. Les auteurs soulignent l'absence de standard international.

##### Étude de Van Helden et Weiskirchen, 2015 (54)

###### *Présentation de l'étude*

Van Helden et Weiskirchen ont comparé les deux tests automatisés de troisième génération, le kit ELECSYS de Roche et le kit ACCESS de Beckman Coulter, au kit de deuxième génération AMH Gen II modifié de Beckman Coulter.

Les échantillons étaient issus de :

- femmes infertiles issues de trois centres de reproduction de l'état allemand Rhénanie-du-Nord-Westphalie ;
- femmes présentant un SOPK selon les critères de Rotterdam ;
- femmes approchant la ménopause selon des informations cliniques.

### *Limites méthodologiques*

Les limites méthodologiques concernent le choix de la population. Les auteurs n'ont pas décrit la durée de l'infertilité des femmes incluses. Les auteurs n'ont également pas décrit sous quels critères de Rotterdam les femmes incluses dans l'étude ont reçu le diagnostic de SOPK, notamment si elles remplissaient le critère concernant les ovaires polykystiques morphologiques. De même, les auteurs n'ont pas décrit quelle information clinique a permis de repérer les femmes approchant la ménopause. Enfin, il n'est pas indiqué si les femmes ont été incluses de manière continue ou s'il s'agissait des patientes recrutées de manière randomisée dans les centres de reproduction.

### *Résultats*

Au total, les auteurs ont dosé simultanément l'AMH chez 94 femmes infertiles, 29 femmes diagnostiquées du SOPK et 32 femmes approchant la ménopause. Les deux kits de troisième génération évalués présentaient d'excellentes performances analytiques (pour la reproductibilité intra-série, la variation analytique rapportée allait de 0,9 % à 1,9 % pour ELECSYS et de 0,9 % à 3,6 % pour ACCESS ; pour la fidélité intermédiaire, la variation analytique rapportée allait de 2,2 % à 6,5 % pour ELECSYS et de 2,9 % à 10,7 % pour ACCESS). Les auteurs indiquent que ces performances analytiques étaient supérieures à celles du kit AMH Gen II de deuxième génération (résultats non présentés). Les valeurs obtenues avec le kit ACCESS étaient inférieures de 9 % à celles du kit Gen II (Passing Bablok ACCESS AMH=0,91 (AMH Gen II) - 0,033,  $r=0,033$ ). Les auteurs soulignent l'absence de standard international.

### **Étude de Pearson *et al.*, 2016 (55)**

#### *Présentation de l'étude*

Les auteurs ont comparé un kit de deuxième génération, AMH Gen II modifié, avec un kit de troisième génération, le kit ACCESS, tous les deux fabriqués par Beckman Coulter.

Les échantillons étaient issus de femmes enceintes de moins de trois mois ayant conçu naturellement (sans stimulation ovarienne) après deux à trois mois d'essais entre septembre 2014 et octobre 2014, recrutées de manière prospective pour l'étude.

#### *Limites méthodologiques*

Les limites méthodologiques concernent le choix de la population. Les auteurs n'ont pas décrit de critères d'exclusion pour la population ; il s'agit de femmes enceintes mais certains antécédents gynécologiques peuvent influencer les concentrations d'AMH, notamment un diagnostic de SOPK ou une chirurgie ovarienne.

#### *Résultats*

Au total, les auteurs ont dosé simultanément, avec les deux kits évalués, l'AMH chez 489 femmes enceintes. Les auteurs concluent que le test ACCESS a une excellente linéarité (analyses de régression linéaire avec R<sup>2</sup> rapportés entre 0,09947 et 0,9996 et les valeurs de pentes entre 0,9881 et 1,0528) et de bonnes performances pour la précision intra-test et inter-test (variation analytique de 1,41 % à 3,30 % et de 3,04 % à 5,76 % respectivement), ainsi qu'une bonne stabilité à 4°C (déviations du premier jour allant de 1,41 % à 3,30 %) et à -20°C (déviations allant de -0,11 % à -3,80 %). Le test ACCESS présente une sensibilité supérieure aux tests manuels. Comme annoncé par le fabricant, les valeurs obtenues avec le kit ACCESS étaient fortement corrélées à celles obtenues avec le kit Gen II (selon les analyses de Passing Bablok). Les auteurs soulignent le besoin d'un standard international.

## Étude de Anckaert *et al.*, 2016 (56)

### Présentation de l'étude

Les auteurs ont réalisé une évaluation multicentrique (un laboratoire en France, Belgique, Turquie, et deux laboratoires en Allemagne) du kit ELECSYS de Roche (troisième génération) comparé au kit de deuxième génération, AMH Gen II modifié de Beckman Coulter.

Les échantillons étaient issus de :

- femmes apparemment saines s'étant autoévaluées comme étant en bon état de santé, avec des cycles menstruels réguliers. Les critères d'exclusion étaient un IMC > 30, recevoir une thérapie hormonale ou être sous contraception hormonale combinée, être infertile, présenter des troubles des gonades, avoir reçu un diagnostic d'endométriose ou des troubles métaboliques ou endocrines ;
- femmes diagnostiquées de SOPK selon les critères de Rotterdam. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une hyperprolactinémie (prolactine > 1,23 IU/L), d'un dysfonctionnement de la thyroïde, d'un antécédent de chirurgie gynécologique ou de FSH > 12 IU/l.

### Limites méthodologiques

Les limites méthodologiques concernent le choix de la population. Les auteurs n'ont pas décrit sous quels critères de Rotterdam les femmes incluses dans l'étude ont reçu le diagnostic de SOPK, notamment si elles remplissaient le critère concernant les ovaires polykystiques morphologiques.

### Résultats

Au total, les auteurs ont dosé simultanément l'AMH chez 887 femmes en bonne santé et 149 femmes présentant un SOPK. Les auteurs concluent que le kit ELECSYS (troisième génération) présentait d'excellentes performances analytiques (reproductibilité intra-série, variation analytique allant de 0,8 % à 2,9 % pour ELECSYS dans l'analyseur Cobas e411 et de 0,7 % à 3,4 % dans l'analyseur Cobas e601/Modular Analytics E170). Le kit ELECSYS montrait une performance inter-laboratoire et technique supérieure au kit AMH Gen II. La sensibilité analytique du kit ELECSYS était supérieure à celle du kit AMH Gen II, à savoir, le kit ELECSYS pouvait mesurer la concentration d'AMH dans 86 échantillons (5 % des échantillons) pour lesquels elle était indétectable avec le kit AMH Gen II. Les valeurs obtenues avec le kit ELECSYS étaient statistiquement inférieures de 28 % à celles du kit Gen II (selon les analyses de Passing-Bablok). Les auteurs soulignent l'absence de standard international et recommandent d'interpréter les résultats en fonction du kit utilisé.

## Étude de Tadros *et al.*, 2016 (51)

### Présentation de l'étude

Tadros *et al.* ont comparé les deux tests automatisés de troisième génération, le kit ELECSYS de Roche et le kit ACCESS de Beckman Coulter, au kit de deuxième génération AMH Gen II modifié de Beckman Coulter.

Les échantillons étaient issus de femmes souhaitant bénéficier d'une procédure d'AMP entre avril et juillet 2015. Les critères d'inclusion étaient : la présence de deux ovaires, l'absence d'anormalités morphologiques (à l'exception du SOPK ou des ovaires polykystiques morphologiques), une bonne visualisation des ovaires lors de la réalisation des échographies par voie vaginale, un IMC entre 18 et 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Limites méthodologiques*

Les limites méthodologiques concernent le choix de la population. Les auteurs n'ont pas décrit la durée de l'infertilité des femmes incluses. Enfin, il n'est pas indiqué si les femmes ont été incluses de manière continue ou s'il s'agissait de patientes recrutées de manière randomisée dans les centres d'AMP.

### *Résultats*

Au total, les auteurs ont dosé l'AMH chez 211 femmes âgées de 24 à 43 ans. Les auteurs concluent que les concentrations d'AMH étaient respectivement inférieures de 16 % et 20 % avec les tests ACCESS AMH et ELECSYS AMH, comparés au kit AMH Gen II. Les valeurs obtenues avec les deux tests automatisés (ACCESS AMH et ELECSYS AMH) sont plus corrélées au CFA chez les patientes avec un CFA bas (3 à 12 follicules). Les trois tests étaient corrélés au CFA dans la population globale.

### **Étude de Li *et al.*, 2016 (52)**

#### *Présentation de l'étude*

Li *et al.* ont comparé deux kits de deuxième génération, AMH Gen II modifié de Beckman Coulter et AnshLabs AMH/MIS d'AnshLabs, avec deux kits de troisième génération, le kit ELECSYS de Roche et le kit ACCESS de Beckman Coulter.

Les échantillons étaient issus de femmes suivant une procédure d'AMP ou participant à des recherches d'un centre d'AMP.

#### *Limites méthodologiques*

Les auteurs listent des limites méthodologiques pour leur étude : les expériences de linéarité de précision et de dilution impliquaient une petite taille d'échantillon, le design de l'étude n'a pas été conçu pour déterminer les valeurs limites de diagnostic.

D'autres limites à signaler concernent le choix de la population. Les auteurs n'ont pas décrit sous quels critères de Rotterdam les femmes incluses dans l'étude ont reçu le diagnostic de SOPK, notamment si elles remplissaient le critère concernant les ovaires polykystiques morphologiques. Les auteurs n'ont pas spécifié si les femmes ont été incluses de manière continue ou s'il s'agissait de patientes recrutées de manière randomisée dans les centres d'AMP.

#### *Résultats*

Les auteurs ont dosé simultanément l'AMH chez 94 femmes avec des concentrations allant de 0 à 8,57 ng/ml basées sur les résultats du test AMH Gen II modifié. Tous les échantillons pour lesquels l'AMH était indétectable (0 ng/ml) avec le kit AMH Gen II présentaient des valeurs détectables avec les kits ELECSYS, ACCESS et AnshLabs.

Les valeurs obtenues par le test AnshLabs étaient significativement plus élevées, alors que celles du test ELECSYS étaient significativement inférieures à celles des Gen II et ACCESS ( $p < 0,05$ ). Ces résultats ont été confirmés par les analyses de Bland-Altman. Avec les régressions de Passing Bablok, aucune déviation de la linéarité n'a été retrouvée entre les tests ( $p > 0,05$ ).

Les auteurs concluent que les tests ELECSYS AMH, ACCESS AMH et AnshLabs AMH peuvent être utilisés en pratique clinique dans le cadre de l'AMP, bien que des différences d'étalonnage existent. Enfin, les auteurs soulignent l'absence de standard international.

## Étude de Fleming *et al.*, 2017 (57)

### Présentation de l'étude

Fleming *et al.* ont comparé les deux kits de troisième génération, le kit ELECSYS de Roche et le kit ACCESS de Beckman Coulter entre eux et au kit AMH Gen II modifié de Beckman Coulter de deuxième génération utilisant la méthode UK NEQAS qui consistait à doser dans différents laboratoires l'AMH des 40 échantillons (obtenus par huit dilutions des échantillons prélevés chez cinq patients). Les auteurs présentaient les résultats des dosages en pmol/L, dans un souci d'homogénéisation avec les résultats des autres études, ses valeurs ont été converties de pmol/L en ng/ml en multipliant par 0,140.

### Limites méthodologiques

Les concentrations d'AMH des échantillons testés restent inférieures à 7 ng/ml ; de ce fait, la variation analytique inter-laboratoire pour des échantillons avec des concentrations très élevées comme dans le cas des patientes présentant des ovaires polykystiques morphologiques n'a pas été testée.

### Résultats

Au total, les auteurs ont procédé à 1 279 analyses. Les médianes de valeurs retrouvées par test étaient de 3 ng/ml pour AMH Gen II, 2,8 ng/ml pour ACCESS AMH et 2,9 ng/ml pour ELECSYS. La corrélation entre les valeurs obtenues avec les kits ACCESS et ELECSYS était forte ( $r=0,971$ ). Les variances analytiques inter-laboratoire étaient de 5,2 % pour ELECSYS, 5,3 % pour ACCESS et de 15,1 % pour AMH Gen II. Les variances analytiques inter-laboratoire des échantillons avec concentrations basses restaient faibles pour ELECSYS (5,3 %) et pour ACCESS (5,6 %), tandis qu'elles étaient plus importantes pour AMH Gen II (19,9 %).

Les auteurs concluent que les résultats des tests ELECSYS AMH et ACCESS AMH sont reproductibles, avec une variance inter-laboratoire faible. De plus, les différences entre ces deux tests sont négligeables.

Au total, les conclusions de ces sept études comparatives des performances de tests d'AMH de troisième génération *versus* deuxième génération sont convergentes.

Les tests automatisés (troisième génération) ont de meilleures performances pré-analytiques et analytiques que les tests manuels de deuxième génération.

En l'absence de standard international, la comparaison des résultats de différents kits est difficile.

Les valeurs de l'AMH doivent être interprétées selon la technique de dosage utilisée.

### 3.1.3 Avis des parties prenantes

Le Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique n'a pas donné de position explicite par rapport à la substitution des tests manuels par les tests automatisés, mais il affirme que ces derniers sont plus performants et plus reproductibles que les tests manuels.

Les conseils nationaux professionnels de biologie médicale, de pédiatrie et d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques sont favorables à la substitution des tests manuels par des tests automatisés car ces derniers offrent une meilleure reproductibilité intra- et inter-laboratoires, non opérateur dépendant. Cependant, ils insistent fermement sur l'absence de standard international et sur la nécessité de valider des valeurs de référence par âge et par technique.

Le Conseil national professionnel de biologie médicale précise les arguments pour le développement du standard international :

- faciliter le développement de valeurs de référence ;
- diminuer la variabilité inter-laboratoire ;
- diminuer le coût dû aux dosages répétés ;
- améliorer la sécurité des patients en évitant la mauvaise estimation des valeurs.

Enfin, le Conseil national professionnel de biologie médicale recommande d'exprimer les résultats du dosage de l'AMH dans les deux unités (ng/ml et pmol/L) qui peuvent être utilisées et conseille de se reporter aux préconisations du fournisseur de la trousse de dosage pour les conditions pré-analytiques et analytiques à respecter, ainsi que d'interpréter les valeurs selon la technique de dosage utilisée.

Au total, les avis des parties prenantes sont convergents sur :

- la substitution des tests manuels (première et deuxième génération) par les tests automatisés (troisième génération) ;
- en l'absence de standard international, l'interprétation des valeurs de l'AMH doit être réalisée en fonction de la technique utilisée.

### **Synthèse des données pour les performances pré-analytiques et analytiques**

Les tests de dosage d'AMH automatisés ont de meilleures performances pré-analytiques et analytiques que les tests manuels.

Les tests de dosage d'AMH automatisés peuvent substituer les tests manuels.

En absence de standard international, l'interprétation des valeurs d'AMH doit être réalisée en fonction de la technique utilisée.

## 3.2 Indications retenues

### 3.2.1 Prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive

La recherche documentaire a identifié deux méta-analyses, la première évaluant la valeur prédictive des marqueurs de la réserve ovarienne pour la prédiction d'une réponse ovarienne faible (58) et la deuxième d'une réponse ovarienne excessive (59). La première méta-analyse n'inclut des études que jusqu'à décembre 2009 ; pour cela, il a été décidé de consulter aussi une revue systématique sans méta-analyse incluant des études jusqu'à mai 2014 (60). Les caractéristiques et les résultats de chaque revue systématique sont détaillés en Annexe 4. Leur qualité méthodologique a été appréciée selon les principes de lecture critique de la littérature réalisée avec la grille d'analyse AMSTAR en évaluant 11 critères (*cf.* Annexe 5).

#### ► Revues systématiques retenues

##### Méta-analyse de Broer *et al.*, 2013 (58)

###### *Présentation de la méta-analyse*

Broer *et al.* ont réalisé une méta-analyse sur des données originales de patientes. L'objectif de cette méta-analyse était de savoir si les différents marqueurs de la réserve ovarienne utilisés en pratique courante (FSH, CFA et AMH) ont une valeur prédictive significative et substantielle en complément des caractéristiques féminines de référence, telles que l'âge, l'IMC ou la durée d'infertilité, pour prédire une réponse ovarienne faible à la stimulation et la survenue d'une grossesse dans le cadre d'une FIV.

Les patientes incluses dans les études originales étaient donc des femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une FIV.

Les critères d'éligibilité pour l'inclusion des études étaient de présenter les données d'au moins un marqueur de la réserve ovarienne (FSH, CFA ou AMH), d'au moins une caractéristique des patientes et d'au moins un résultat de la FIV en termes de réponse ovarienne ou de grossesse clinique ou évolutive.

Une réponse ovarienne faible était définie comme l'obtention d'au moins quatre oocytes par ponction ovocytaire ou l'annulation de la ponction pour réponse insuffisante (moins de trois follicules pré-ovulatoires de plus de 12 mm de diamètre lors du contrôle échographique).

###### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette méta-analyse est d'assez bonne qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5). Cette méta-analyse a inclus au total les patientes de 55 des 115 études éligibles. À noter qu'une seule base de données bibliographique a été utilisée. Les données non disponibles dans la méta-analyse sont dues aux investigateurs qui ne pouvaient pas être contactés (22), aux investigateurs qui n'ont pas répondu aux mails ni au téléphone (26) et aux données impossibles à extraire car perdues, détruites ou disponibles dans un format obsolète (12).

###### *Résultats*

Cette méta-analyse a montré grâce aux modèles de régression logistique que, parmi les caractéristiques de référence des patientes (âge, IMC, durée de l'infertilité), l'âge est le seul prédicteur de la réponse ovarienne faible ; l'*odds ratio* (OR) était égal à 1,12 (IC95 % [1,08-1,17],  $p < 0,001$ ). L'OR de l'AMH était égal à 0,50 [0,41-0,60] et celui du CFA était de 0,77 [0,73-0,82] dans les modèles de prédiction univariés (voir Tableau 5).

**Tableau 5. Modèles prédictifs d'une réponse ovarienne faible issus de la méta-analyse de Broer *et al.*, 2013.**

Modèles de prédiction	OR [IC95 %]	p
Âge (par année)	1,12 [1,08-1,17]	<0,001
FSH (par IU/l)	1,27 [1,19-1,35]	<0,001
CFA (par N)	0,77 [0,73-0,82]	<0,001
AMH (par ng/ml)	0,50 [0,41-0,60]	<0,001
Âge + CFA		
Âge (par année)	1,07 [1,02-1,11]	0,007
CFA (par N)	0,78 [0,74-0,83]	<0,001
Âge + AMH		
Âge (par année)	1,08 [1,03-1,13]	0,001
AMH (par ng/ml)	0,54 [0,41-0,60]	<0,001

\*Groupe de trois études présentant les résultats pour les trois marqueurs de la réserve ovarienne.

Par ailleurs, les analyses multifactorielles dans le groupe de trois études qui présentaient les résultats pour les trois marqueurs ont montré que le modèle avec l'âge, l'AMH et le CFA avait une valeur prédictive significativement plus élevée que le modèle basé seulement sur l'âge (AUC 0,80 contre 0,61 ;  $P \leq 0,001$ ). L'ajout de la FSH n'apportait pas d'amélioration significative à ce modèle ( $p=0,45$ ). De même, ce modèle n'était statistiquement pas plus prédictif que les modèles incluant l'âge avec l'AMH (0,77 IC95 % [0,70-0,83]) ou le CFA (0,79 IC95 % [0,73-0,85]).

Les auteurs affirment que l'AMH, en tant que prédicteur unique de la réponse ovarienne faible, a une précision comparable à tous les modèles multifactoriels. Les niveaux de performance de l'AMH et du CFA sont acceptables, tandis que celui de la FSH est moyen.

En outre, dû aux variabilités des tests utilisés dans cette méta-analyse, aucun seuil précis n'a pas pu être fixé.

## Revue systématique de La Marca *et al.*, 2014 (60)

### Présentation de la revue-systématique

Dans le cadre de cette revue systématique, les auteurs ont évalué la capacité prédictive de deux marqueurs de la réserve ovarienne, à savoir l'AMH et le CFA, pour prédire une réponse ovarienne faible et excessive à la stimulation ovarienne.

Les études incluses devaient présenter les seuils de prédiction d'une réponse ovarienne faible et excessive pour au moins un des deux marqueurs évalués.

Les patientes incluses dans les études originales étaient des femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une FIV.

### Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette revue systématique est de faible qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5).

Plusieurs limites liées notamment au type et à la qualité des études incluses sont à souligner. Les auteurs ont inclus des études rétrospectives et prospectives ; il existe un possible biais de publication et la liste des études exclues n'est pas fournie.

### *Résultats*

Concernant la prédiction d'une réponse ovarienne faible, les auteurs indiquent que la valeur seuil de l'AMH comprise entre 0,7-1,3 ng/ml peut être considérée comme acceptable. Les valeurs de seuils les plus fréquemment signalées du CFA pour la prédiction d'une réponse ovarienne faible variaient entre <5 et <7.

Selon les données issues des études incluses, le CFA et l'AMH permettent de prédire une réponse faible, ce qui est utile pour prévenir les couples sur les résultats négatifs possibles de la FIV tels que l'annulation du cycle ou un traitement prolongé. Cela pourrait préparer le couple à s'engager dans un cycle de traitement psychologiquement exigeant et peut-être réduire le nombre de décrocheurs.

Concernant le seuil pour la prédiction d'une réponse ovarienne excessive, les valeurs diffèrent selon les kits utilisés. Les études basées sur le dosage de l'AMH avec le kit IOT ont signalé des valeurs de seuils entre 2,6 et 4,83 ng/ml, tandis que pour les études utilisant le kit DSL des valeurs de 1,59 à 5 ng/ml ont été rapportées. Les deux études incluses basées sur le kit AMH Gen II ont trouvé un seuil de 3,9 et 3,52 ng/ml respectivement, comme valeurs de seuils acceptables pour la prédiction d'une réponse ovarienne excessive.

Selon les auteurs, les cliniciens utilisent généralement la mesure d'un marqueur de la réserve ovarienne, soit le CFA, soit l'AMH. Ils considèrent ces deux marqueurs comme interchangeables. Enfin, ils conseillent aux cliniciens dans le cas où ils adopteraient une valeur seuil publiée d'examiner attentivement et de manière critique la littérature afin d'identifier l'étude qui, d'une certaine manière, reflèterait mieux leur contexte clinique.

### **Méta-analyse de Nastri *et al.*, 2015 (59)**

#### *Présentation de la méta-analyse*

Les objectifs de cette méta-analyse étaient d'identifier et d'évaluer la valeur prédictive des marqueurs de la réponse ovarienne excessive (l'âge de la femme, l'inhibine, la FSH, le CFA et l'AMH), et d'identifier et d'estimer l'effet des interventions destinées à réduire le risque de survenue d'un SHSO. Dans le cadre de la présente évaluation, l'analyse critique portera sur les résultats du premier objectif.

Les patientes incluses dans les études originales étaient des femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP. Seules des études de cohorte ont été incluses. Ces études évaluaient la performance des marqueurs de la réserve ovarienne avant la stimulation ovarienne contrôlée dans le but d'identifier une réponse ovarienne excessive. Les études de cas-témoins, celles qui ne permettaient ni l'obtention de la zone sous la courbe ROC ni l'identification du nombre de faux positifs ou négatifs, n'ont pas été incluses. Les critères d'évaluation utilisés étaient la sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe ROC, avec des IC95 %.

Une réponse ovarienne excessive était définie comme l'obtention de plus de 15 à 20 oocytes par ponction ovocytaire.

#### *Qualité méthodologique*

L'analyse de cette méta-analyse avec la grille AMSTAR a montré une qualité méthodologique d'élaboration bonne (*cf.* Annexe 5).

Il est à noter que toutes les études incluses ont été considérées comme ayant un risque de biais faible, à l'exception d'une étude qui était considérée comme à haut risque de biais dû à l'hyper-sélection réalisée, à savoir que les critères d'inclusion et d'exclusion adoptés étaient très stricts.

## Résultats

Cette méta-analyse a montré que l'AMH a une sensibilité combinée de 78,4 % IC95 % [61,0-91,8] et une spécificité combinée de 81,5 % IC95 % [73,0-88,7]. Le CFA présente quant à lui une sensibilité combinée de 83,9 % IC95 % [75,2-91,0] et une spécificité combinée de 87,9 % IC95 % [83,0-92,0]. Enfin, la FSH présente une sensibilité combinée de 63,6 % IC95 % [32,3-89,6] et une spécificité combinée de 62,4 % IC95 % [55,4-69,0]. La sensibilité et la spécificité combinées de l'inhibine B n'ont pas pu être calculées. Les analyses des aires sous la courbe ROC montrent que la FSH (AUC=0,81 IC95 % [0,69-0,93]  $I^2=93$  %), l'inhibine B (AUC=0,64 IC95 % [0,61-0,67]) et l'âge de la femme (AUC=0,67 IC95 % [0,60-0,75]  $I^2=65$  %) ont une faible valeur prédictive de la réponse ovarienne excessive.

Au total, les conclusions de ces trois revues systématiques sur les performances de l'AMH et d'autres marqueurs de la réserve ovarienne pour la prédiction d'une réponse ovarienne faible et excessive à la stimulation ovarienne sont convergentes :

- l'AMH et le CFA sont des tests utiles pour prédire une réponse ovarienne faible et excessive ;
- l'AMH et le CFA semblent être des tests interchangeables ;
- le seuil d'AMH pour la prédiction d'une réponse ovarienne faible ou excessive est dépendant de la technique de dosage utilisée ;
- la FSH, l'inhibine B et l'âge de la femme ont des valeurs prédictives faibles.

### ► Avis des parties prenantes

Selon les conseils nationaux professionnels de gynécologie et obstétrique, de biologie médicale et d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, le dosage de l'AMH et le CFA sont utiles dans la prédiction d'une réponse ovarienne faible ou excessive et doivent être utilisés en association. Ces deux tests sont complémentaires dans l'évaluation de la réserve ovarienne.

Selon le Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique, le CFA est moins fiable que l'AMH chez les patientes présentant un IMC élevé, des ovaires peu accessibles à l'échographie, une endométriose ou des kystes ovariens.

Selon les conseils nationaux professionnels de gynécologie et obstétrique, de biologie médicale et d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, l'inhibine B ne doit plus être dosée dans cette indication, car étant hormono-dépendante, elle n'est pas un marqueur pertinent pour mesurer la réserve ovarienne. Le Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques indique que l'intérêt résiduel du dosage de l'inhibine B réside dans la prise en charge des tumeurs des cellules de la granulosa.

Les avis des parties prenantes sont convergents sur :

- le dosage systématique de l'AMH en complément du CFA pour la prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive ;
- la faible valeur prédictive de l'inhibine B pour la prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive.

### Synthèse des données pour l'indication : prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive

L'AMH et le CFA sont des tests utiles et complémentaires pour prédire une réponse ovarienne faible et excessive.

Le seuil d'AMH pour la prédiction d'une réponse ovarienne faible ou excessive est dépendant de la technique de dosage utilisée.

L'inhibine B a une valeur prédictive faible et ne doit plus être dosée dans cette indication.

## 3.2.2 Préservation de la fertilité féminine dans le cancer

### ► Revue systématique retenue

#### Revue systématique de Peigné *et al.*, 2014 (61)

##### *Présentation de la revue systématique*

L'objectif de cette revue systématique était d'étudier l'intérêt du dosage de l'AMH pour l'évaluation des effets adverses à court et long termes de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne. Quinze études prospectives observationnelles ont été incluses. Toutes les études incluaient les valeurs du dosage de l'AMH pré- et post-traitement par chimiothérapie.

Les patientes incluses dans les études originales étaient atteintes de différents types de cancer. Sept études incluaient des patientes atteintes d'un cancer du sein (n=270), deux études avec des patientes atteintes d'un lymphome (n=68) et une étude avec des patientes atteintes d'un cancer hématologique (n=25). Deux études incluant des patientes atteintes d'un cancer infantile (n=56) et trois études, chez les femmes adultes, incluaient des patientes atteintes de tout type de cancer (n=71).

##### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5).

##### *Résultats*

Cette méta-analyse a montré que les valeurs du dosage de l'AMH post-traitement chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie étaient toujours significativement inférieures à celles des témoins appariées sur l'âge. Les valeurs de l'AMH avant le traitement étaient comparables à celles des témoins appariées sur l'âge pour les patientes atteintes d'un cancer du sein ; par contre, l'AMH était significativement diminué en comparaison aux témoins chez les femmes atteintes d'un cancer hématologique.

Une chute rapide des niveaux sériques de l'AMH a été observée après le début de la chimiothérapie. Cette chute a été décrite dès la première semaine de chimiothérapie dans deux études, 15 jours après le début du traitement dans une étude, un mois et trois mois après le début de la chimiothérapie par deux autres études. À la fin de la chimiothérapie, toutes les études ont rapporté une diminution significative ou des valeurs indétectables d'AMH sérique indépendamment des protocoles mis en place.

Au contraire, le profil de récupération ovarienne variait fortement selon le protocole mis en place. Les patientes traitées avec un protocole sans alkylants ou avec un traitement à risque gonadotoxique faible ou médian retrouvent un taux d'AMH équivalent à celui de pré-chimiothérapie dès le

sixième mois de suivi après traitement, tandis que le taux d'AMH reste significativement plus bas, voire même indétectable chez les femmes ayant reçu des alkylants ou des traitements à haut risque gonadotoxique et ce même jusqu'à trois ans après la fin du traitement.

Toutes les patientes en aménorrhée persistante après un an de suivi ont une AMH indétectable. Les valeurs du dosage sérique de l'AMH prétraitement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ont une meilleure valeur prédictive de l'activité menstruelle après quatre à cinq ans de suivi que l'âge de la patiente.

Les auteurs de cette revue systématique ont conclu que le taux d'AMH sérique est un bon marqueur de la déplétion et de la récupération folliculaire chez les jeunes femmes pendant et après la chimiothérapie.

De plus, lors de la phase de récupération ovarienne après la chimiothérapie, il permet la distinction entre les différents protocoles par rapport à leur toxicité ovarienne. Cependant, il est rappelé que l'AMH n'est pas un marqueur direct de survenue de grossesses chez les patientes ayant survécu à un cancer, mais qu'il peut être utile pour les décisions concernant la mise en place des stratégies de préservation de la fertilité.

#### ► Avis des parties prenantes

Selon les conseils nationaux professionnels de gynécologie et obstétrique et de biologie médicale, le dosage de l'AMH et le CFA sont utiles dans la prise en charge de la fertilité féminine des patientes atteintes de cancer. Selon le Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique, le dosage de l'AMH est indispensable dans cette indication surtout dans les cas où le CFA est impraticable (e.g. patientes vierges) car il est utile pour prédire la fonction ovarienne post-traitement anticancéreux et la réponse ovarienne dans le cas de la mise en place des techniques de préservation de la fertilité.

Les avis des parties prenantes sont convergents sur :

- le dosage systématique de l'AMH en complément du CFA (quand il est praticable) dans la prise en charge de la fertilité féminine des patientes atteintes de cancer.

#### **Synthèse des données pour l'indication : préservation de la fertilité féminine dans le cancer**

L'AMH et le CFA sont des tests utiles et complémentaires dans la prise en charge de la préservation de la fertilité féminine des patientes atteintes de cancer.

### 3.2.3 Préservation de la fertilité féminine chez les patientes avec des pathologies gynécologiques pelviennes

La recherche documentaire a identifié deux méta-analyses, la première évaluant l'impact de l'excision des endométrïomes ovariens sur la réserve ovarienne publiée en 2012 (62) et la deuxième évaluant l'impact de l'excision des kystes ovariens non-endométrïosiques publiée en 2016 (63). La première méta-analyse n'inclut que des études ayant été publiées jusqu'à novembre 2011 ; pour cela, il a été décidé de consulter aussi une revue sans méta-analyse systématique concernant le traitement des endométrïomes incluant des études jusqu'à décembre 2014 (64). Les caractéristiques et les résultats de chaque revue systématique sont détaillés en Annexe 4. La qualité méthodologique des trois méta-analyses initialement identifiées et de la revue systématique a été analysée avec la grille d'analyse AMSTAR en évaluant 11 critères (cf. Annexe 5).

#### ► Revues systématiques retenues

##### Méta-analyse de Raffi *et al.*, 2012 (62)

###### *Présentation de la revue systématique*

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'impact de l'excision des kystes ovariens endométrïosiques dans la réserve ovarienne. Le critère d'évaluation principal était le changement post-traitement du dosage de l'AMH. Le critère d'évaluation secondaire était le changement post-traitement du CFA.

Au total, huit études ont été incluses dans cette méta-analyse, dont sept études de cohorte et une étude randomisée contrôlée. Seulement deux études ont réalisé des dosages multiples, à savoir une étude à trois mois et à neuf mois, et l'autre à une semaine, un mois et trois mois. Dans ces cas, les auteurs ont décidé d'analyser les résultats du dernier dosage afin de prendre en compte le changement postopératoire le plus à long terme possible. De ce fait, les analyses ont porté sur le dosage réalisé à un mois pour deux études, à trois mois pour quatre études, et à six mois et neuf mois pour les deux dernières études.

L'analyse critique des études incluses par les auteurs a été faite avec l'échelle de Newcastle-Ottawa modifiée par les auteurs pour donner plus de poids à la catégorie de comparabilité. Au total, cinq études n'atteignaient pas le score minimum (six étoiles au total avec minimum trois étoiles pour la catégorie concernant la comparabilité) nécessaire pour être identifiées comme des études à faible risque de biais.

###### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure qu'il s'agit d'une méta-analyse de bonne qualité méthodologique d'élaboration (cf. Annexe 5). Cependant, les auteurs déclarent ne pas avoir eu la possibilité d'analyser le risque de biais de sélection des sept études car il n'était pas clair si les patientes avaient été choisies de façon consécutive. Pour une seule étude, l'essai randomisé contrôlé, les auteurs avaient la certitude sur l'inclusion consécutive de patientes, mais le type de chirurgie (excision *versus* ovariectomie) réalisé dépendait du choix de l'opérateur et les excisions des kystes avaient tendance à être proposées plus à des femmes avec les plus petits kystes.

###### *Résultats*

Les résultats de cette méta-analyse sont résumés dans le Tableau 6. Les analyses concernant l'ensemble des patientes incluses dans les études montrent une différence significative entre les valeurs du dosage sérique de l'AMH post-traitement et prétraitement. Il s'agit d'une chute rapide en moyenne de 1,13 ng/mL, ce qui représente 38 % des valeurs normales de l'AMH sérique.

L'hétérogénéité des résultats étant considérée haute par les auteurs ( $I^2=95\%$ ), des analyses de sous-groupes ont été réalisées.

Les analyses de sous-groupe en tenant en compte la latéralité du kyste, le délai du suivi et le kit d'AMH utilisé montrent également une différence significative entre les valeurs du dosage sérique post- et prétraitement, à l'exception du sous-groupe concernant les patientes opérées pour des kystes bilatéraux. Cependant, les auteurs constatent un faible nombre de patientes opérées pour des kystes bilatéraux ( $n=32$ ). L'hétérogénéité de ces résultats était également haute, sauf pour l'analyse du sous-groupe ayant dosé l'AMH grâce au kit IOT ( $I^2=0\%$ ).

L'hétérogénéité des résultats persistait malgré une analyse de sensibilité n'incluant que les études à faible risque de biais ( $I^2=87\%$ ), après l'inclusion uniquement des études où l'âge ( $\leq 40$  ans) n'était pas un facteur de confusion ( $I^2=79\%$ ), ou après inclusion uniquement des kystes de taille supérieure à 5 cm ( $I^2=78\%$ ).

L'analyse de sensibilité, n'incluant que les études qui présentaient leurs résultats en stratifiant le taux d'AMH sérique préopératoire selon le seuil de 3,1 ng/ml, a été associée à une faible hétérogénéité entre les études, ce qui suggère aux auteurs que l'AMH de base est un facteur majeur d'introduction de biais. Les analyses concernant le changement post-traitement de l'AMH chez 143 patientes âgées de moins de 40 ans ont montré une différence statistiquement significative. Le seuil d'AMH de 3,1 ng/ml a été obtenu par les auteurs en contactant *The Doctors Laboratory*, qui est le plus grand fournisseur indépendant de services de diagnostic de laboratoire clinique au Royaume-Uni, et a été choisi en fonction d'un accord au niveau national.

Enfin, l'analyse de sensibilité n'incluant que les patientes avec un kyste ovarien endométriosique de taille supérieur à 5 cm et des valeurs d'AMH préopératoire supérieures à 3,1 ng/ml ont révélé une diminution statistiquement significative de la concentration d'AMH comparé à l'ensemble de patientes (différence de moyenne pondéré de -1,68 ng/ml *versus* -1,13 ng/ml, respectivement) avec une hétérogénéité faible.

**Tableau 6. Résultats de la méta-analyse de Raffi et al. (2012) (62).**

Sous-groupe	Nombre d'études	N	Différence de moyenne pondérée IC95 % [min ; max]	p	$I^2$
Kystes unilatéraux	6	152	-0,96 [-1,70 ; -0,22]	S	76 %
Kystes bilatéraux	2	32	-1,18 [-3,34 ; -1,07]	NS	89 %
Kystes > 5 cm	4	140	-0,61 [-1,25 ; 0,03]	NS	78 %
Suivi $\geq 6$ mois	2	53	-1,48 [-2,12 ; -0,86]	S	58 %
Kit DSL	4	124	-0,68 [-1,33 ; -0,03]	S	83 %
Kit IOT	4	113	-1,70 [-1,84 ; -1,55]	S	0 %
AMH prétraitement $\geq 3,1$ ng/ml	5	111	-1,52 [-2,00 ; -1,04]	S	0 %
Âge $\leq 40$ ans	5	143	-0,73 [-1,34 ; -0,11]	S	79 %
Études à faible risque de biais	3	86	-1,02 [-2,44 ; 0,40]	NS	87 %
Toutes les études	8	237	-1,13 [-1,88 ; -0,37]	S	95 %

Les analyses concernant le changement post-traitement du CFA chez 79 patientes n'ont pas montré de changements statistiquement significatifs (différence moyenne pondérée, 0,37 ; IC95 %, -1,42 à 2,16 ;  $I^2=73\%$ ).

## Revue systématique de Keyhan *et al.*, 2015 (64)

### *Présentation de la revue systématique*

Keyhan *et al.* ont examiné dans cette revue systématique la littérature publiée entre 2008 et 2014 concernant l'impact des endométrioses sur la réserve ovarienne et les avantages et inconvénients des interventions chirurgicales.

Les études incluses étaient des méta-analyses, des revues systématiques, des essais contrôlés randomisés et des cohortes.

### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette revue systématique est de faible qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5). Il est à noter que la recherche bibliographique a été réalisée dans une seule source électronique. Un biais de publication n'est pas exclu. Enfin, les auteurs n'ont pas renseigné l'analyse de la qualité scientifique des études incluses.

### *Résultats*

Les auteurs ont présenté les arguments pour et contre l'intervention chirurgicale dans les cas des kystes ovariens endométriosiques.

Parmi les arguments pour une intervention chirurgicale, les auteurs listent la diminution des symptômes (dysménorrhée, dyspareunie et douleur pelvienne en dehors des règles), les risques liés à une simple surveillance (torsion ovarienne, rupture des kystes, progression de l'endométriose ou la menace d'une lésion cancéreuse) et le fait que plusieurs études ont clairement montré qu'un endométriose en soi peut avoir un effet gonadotoxique sur les follicules environnants.

Parmi les arguments contre la prise en charge chirurgicale, les auteurs citent les effets néfastes de la cystectomie ovarienne sur la réserve ovarienne, mesurée par le dosage sérique de l'AMH. La plupart des études ont montré une diminution de l'AMH qui peut être maintenue jusqu'à neuf mois, et ceci même quand les procédures étaient réalisées par des chirurgiens expérimentés. Plusieurs études incluses dans cette revue systématique ont suggéré que le CFA n'est pas un marqueur fiable de la réserve ovarienne avant ou après l'excision des endométrioses, suggérant que la présence d'un endométriose peut sous-estimer la mesure du CFA préopératoire. De plus, diverses études ont indiqué que l'excision chirurgicale de ces kystes n'améliore pas les taux de grossesse avant une procédure de FIV.

Les auteurs recommandent de vérifier l'AMH avant de décider d'une excision de l'endométriose.

Ainsi, les auteurs suggèrent que les patientes présentant des problèmes d'infertilité asymptomatiques, en particulier celles qui sont plus âgées, ont une réserve ovarienne diminuée, présentant des endométrioses bilatéraux ou ayant bénéficié d'un traitement chirurgical antérieur, devraient recevoir une procédure de FIV directement. Cette conduite permettrait d'éviter les risques associés à la chirurgie et de réduire le temps d'obtention d'une grossesse pour les couples.

Chez les patientes symptomatiques, avec une réserve ovarienne intacte, des kystes unilatéraux ou des caractéristiques échographiques évoquant une tumeur maligne ou qui ne prévoient pas de recourir à une FIV, l'intervention chirurgicale pourrait être indiquée. Ces femmes doivent être conseillées de manière adéquate sur le risque de diminution de la réserve ovarienne en utilisant l'information obtenue lors du dosage de l'AMH avant l'intervention chirurgicale, en particulier chez les personnes atteintes d'une concentration d'AMH sérique basse.

## Méta-analyse de Mohamed *et al.*, 2016 (63)

### Présentation de la méta-analyse

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'impact de l'excision des kystes ovariens non-endométriosiques dans la réserve ovarienne. Le critère d'évaluation principal était le changement post-traitement du dosage de l'AMH. Les critères d'évaluation secondaires étaient les changements post-traitement du dosage de FSH et du CFA.

Au total, dix études ont été incluses dans cette méta-analyse, dont neuf études de cohorte et une étude randomisée contrôlée. Les critères de sélection des patientes dans les études incluses étaient pertinents. Une étude portait sur un faible nombre de patientes (sept patientes).

L'analyse critique des études incluses par les auteurs a été faite avec l'échelle de Newcastle-Otawa modifiée par les auteurs pour donner plus de poids à la catégorie de comparabilité. Seulement deux études n'atteignaient pas le score minimum (six étoiles au total avec minimum trois étoiles pour la catégorie concernant la comparabilité) nécessaire pour être identifiées comme des études à faible risque de biais. Ces deux études n'ont pas été prises en compte pour les analyses de sensibilité.

### Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure qu'il s'agit d'une méta-analyse de très bonne qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5).

### Résultats

Les résultats de cette méta-analyse sont résumés dans le Tableau 7. Les analyses concernant l'ensemble des patientes incluses dans les études montrent une différence significative entre les valeurs du dosage sérique de l'AMH post-traitement et prétraitement. Il s'agit d'une chute rapide en moyenne de 1,14 ng/mL, ce qui représente 38 % des valeurs normales de l'AMH sérique.

Les analyses de sous-groupe en tenant en compte de la latéralité du kyste, du délai du suivi et du kit d'AMH utilisé montrent également une différence significative entre les valeurs du dosage sérique post- et prétraitement, à l'exception du sous-groupe concernant les patientes opérées pour des kystes bilatéraux. Cependant, les auteurs constatent un faible nombre de patientes opérées pour des kystes bilatéraux (n=23).

Les analyses de sensibilité n'incluant que les études à faible risque de biais, ainsi que les analyses n'incluant que les kystes dermoïdes ou des kystes séreux et mucineux présentaient aussi une différence statistiquement significative. Toutefois, les analyses de sensibilité n'incluant que les kystes de taille supérieure à 5 cm n'ont pas montré de différence significative du changement postopératoire de l'AMH.

**Tableau 7. Résultats de la méta-analyse de Mohamed *et al.* (2016) (63).**

Sous-groupe	Nombre d'études	N	Différence de moyenne pondérée IC 95 % [min ; max]	p	I <sup>2</sup>
Kystes dermoïdes	6	158	-1,27 [-1,93 ; -0,62]	S	55 %
Kystes séreux et mucineux	4	84	-1,59 [-2,00 ; -1,17]	S	0 %
Kystes unilatéraux	6	206	-0,97 [-1,58 ; -0,37]	S	73 %
Kystes bilatéraux	5	23	-0,80 [-1,76 ; 0,16]	NS	0 %
Kystes > 5 cm	7	276	-1,13 [-1,56 ; -0,70]	S	62 %
Un mois de suivi	6	270	-1,16 [-1,69 ; -0,63]	S	76 %
Trois mois de suivi	7	253	-1,44 [-1,71 ; -1,16]	S	0 %

Sous-groupe	Nombre d'études	N	Différence de moyenne pondérée IC 95 % [min ; max]	p	I <sup>2</sup>
Kit DSL	4	197	-1,18 [-1,85 ; -0,52]	S	81 %
Kit Gen II	2	56	-0,88 [-1,71 ; -0,04]	S	0 %
Kit IOT	2	58	-1,56 [-2,44 ; -0,69]	S	22 %
Études à faible risque de biais	8	297	-1,05 [-1,29 ; -0,81]	S	43 %
Toutes les études	10	367	-1,14 [-1,36 ; -0,92]	S	43 %

S : différence statistiquement significative, NS : non significatif

Les analyses concernant le changement post-traitement du dosage de la FSH n'ont pas montré des changements statistiquement significatifs (différence moyenne pondérée, -0,50 ; IC95 %, -1,28 à 0,28 ; I<sup>2</sup>=0 %). Les analyses des changements post-traitement du CFA n'étaient pas réalisables, faute de données.

### ► Recommandation de bonne pratique retenue

#### Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF, 2013 (65)

##### Présentation de la recommandation

Les recommandations élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2013 étaient axées sur le diagnostic, les traitements chirurgicaux et la préservation de la fertilité chez les femmes atteintes d'une tumeur de l'ovaire présumée bénigne. Dans la présente évaluation, l'analyse critique portera sur les résultats concernant la préservation de la fertilité.

Les auteurs ont préféré utiliser le terme de tumeurs ovariennes présumées bénignes du fait de la définition souvent floue des kystes ovariens. Toutefois, ils soulignent que la plupart des tumeurs ovariennes présumées bénignes sont des kystes, d'après les données cliniques, biologiques et d'imagerie.

##### Qualité méthodologique

L'analyse de ces recommandations avec la grille AGREE II a permis de conclure qu'il s'agit d'une recommandation de bonne qualité méthodologique d'élaboration (cf. Annexe 6).

##### Résultats

Selon le CNGOF, les taux d'AMH ne diffèrent pas entre les femmes porteuses d'un endométriose ovarien non opéré et des patientes saines (NP4), mais sont inférieurs chez les patientes opérées d'un endométriose ovarien (NP2). La chirurgie des endométrioses a des conséquences sur le fonctionnement ovarien avec une diminution de la réserve ovarienne évaluée sur le taux d'AMH.

Toujours selon le CNGOF, les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes de toute nature ne semblent pas affecter directement la fertilité (NP4). Cependant, afin de préserver au maximum la fertilité des patientes, l'excision de la paroi de ces tumeurs doit être préférée à sa destruction (grade A).

Le CNGOF rappelle dans ses recommandations que « l'information des patientes quant à la préservation de leur fertilité dans les traitements susceptibles de la compromettre est une obligation légale faite aux médecins et cette préservation est soumise à l'obtention d'un consentement ».

Enfin, le CNGOF signale que les indications des techniques d'AMP reposent sur la certitude que le traitement des tumeurs ovariennes va fortement diminuer la réserve ovarienne surtout dans les cas de lésions bilatérales à fort potentiel récidivant (ou ayant déjà récidivé) et chez les femmes

dont la réserve ovarienne est basse. La mise en place des techniques d'AMP ne dispense pas des grandes règles épargnant au maximum la fertilité.

Au total, les conclusions de ces trois revues systématiques et cette recommandation de bonne pratique sont convergentes sur le rôle de l'AMH dans la prise en charge de kystes ovariens :

- l'AMH est un test utile pour évaluer la réserve ovarienne avant et après le traitement chirurgical des kystes ovariens ;
- l'AMH semble être préférable dans ces cas au CFA ;
- le taux préopératoire d'AMH est utile dans la décision d'opérer les patientes en âge de procréer et de la mise en place d'une procédure d'AMP ;
- les chances de grossesse selon le taux d'AMH postopératoire n'ont pas été étudiées.

### ► Avis des parties prenantes

Selon les conseils nationaux professionnels de gynécologie et obstétrique, de biologie médicale et de pédiatrie, le dosage de l'AMH est utile dans la prise en charge de la fertilité féminine des patientes présentant des pathologies gynécologiques pelviennes.

Selon le Conseil national professionnel de biologie médicale, le dosage de l'AMH est un marqueur de l'impact de la pathologie et de son traitement sur la réserve ovarienne. Même si l'AMH est actuellement moins dosé chez les patientes présentant des pathologies gynécologiques pelviennes que chez celles diagnostiquées d'un cancer, cette pratique tend à se généraliser.

Le Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique précise que le CFA est moins fiable que l'AMH chez les patientes présentant des kystes ovariens ou d'endométriose.

Les avis des parties prenantes sont convergents sur :

- le dosage systématique de l'AMH dans la prise en charge de la fertilité féminine des patientes présentant des pathologies gynécologiques pelviennes.

### **Synthèse des données pour l'indication : préservation de la fertilité féminine chez les patientes avec des pathologies gynécologiques pelviennes**

Le dosage de l'AMH est utile dans la prise en charge de la préservation de la fertilité féminine des patientes présentant une pathologie gynécologique pelvienne.

Le taux préopératoire d'AMH est utile dans la décision d'opérer les patientes en âge de procréer et de la mise en place d'une procédure d'AMP.

Le taux postopératoire d'AMH permet d'évaluer l'impact du traitement sur la réserve ovarienne.

Le dosage de l'AMH est plus pertinent que le CFA dans cette indication.

### 3.2.4 Diagnostic de la tumeur de la granulosa

La recherche documentaire a identifié la revue systématique la plus récente évaluant l'utilité du dosage sérique de l'inhibine B et de l'AMH dans le diagnostic et le suivi des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa qui a été publiée en 2009 (71). Ainsi, une recherche documentaire exhaustive a été réalisée grâce à laquelle deux études prospectives ont été identifiées.

#### ► **Revue systématique retenue**

##### **Revue systématique de Geerts *et al.*, 2009 (71)**

###### *Présentation de la revue systématique*

L'objectif de cette revue systématique était d'évaluer l'utilité du dosage sérique de l'inhibine B et de l'AMH dans le diagnostic et le suivi des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa.

###### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a montré que cette revue systématique est de très faible qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5). Il est à noter que la recherche bibliographique a été réalisée dans une seule source électronique et que le moyen d'extraire les données n'a pas été rapporté. Un biais de publication n'est pas exclu. De plus, les auteurs n'ont pas documenté la qualité scientifique des études incluses. Enfin, les auteurs n'ont pas déclaré les conflits d'intérêts.

###### *Résultats*

Les auteurs mettent tout d'abord en garde sur les conclusions de leurs résultats car les études incluses sont pour la plupart rétrospectives et de faible qualité méthodologique. Ils concluent que la sensibilité de l'inhibine B (sensibilité allant de 84 % à 100 % et spécificité allant de 93 % à 100 %) et de l'AMH (sensibilité allant de 88 % à 93 % et spécificité allant de 96 % à 100 %) pour le diagnostic de tumeurs de la granulosa est plutôt équivalente. L'AMH a une meilleure spécificité que l'inhibine B, car cette dernière peut également augmenter chez certaines tumeurs ovariennes épithéliales (mucineuses). Pour les patientes ayant des niveaux élevés d'inhibine B et/ou d'AMH lors du diagnostic initial de la tumeur de la granulosa, l'inhibine B et/ou l'AMH semblaient être les marqueurs de choix pendant le suivi pour la détection précoce d'une récurrence.

Les auteurs recommandent de doser l'inhibine B et l'AMH pour le diagnostic et pour le suivi des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa.

#### ► **Études cliniques retenues**

##### **Étude de Färkkilä *et al.*, 2015 (72)**

###### *Présentation de l'étude*

Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont comparé les performances diagnostiques de l'inhibine B et de l'AMH seules et combinées dans le diagnostic et dans le suivi des tumeurs de la granulosa de l'adulte (TGA). Les auteurs ont utilisé le kit de dosage AMH Gen II de Beckman Coulter.

Il s'agit d'une étude clinique partiellement prospective puisqu'une partie des échantillons sériques correspond à des séries collectées historiquement entre octobre 1991 et octobre 2006, et une autre correspond à des échantillons récupérés prospectivement entre août 2007 et novembre 2011.

Les échantillons sériques inclus des TGA concernent des patientes avec un diagnostic reconfirmé histologiquement. Les échantillons ont été divisés en deux groupes selon la présence ou l'absence macroscopique de la tumeur mise en évidence lors d'une intervention chirurgicale ou par imagerie (échographie ou tomographie).

Les analyses ont été effectuées dans le groupe de femmes ménopausées et dans celui de femmes non ménopausées.

#### *Limites méthodologiques*

Les auteurs ont fixé *a posteriori* les seuils à partir des résultats de la même étude à l'aide des courbes ROC.

Les auteurs ont procédé à plusieurs comparaisons induisant ainsi une inflation du risque d'erreur car aucun ajustement n'est décrit ni réalisé.

#### *Résultats*

Les auteurs ont calculé les performances diagnostiques des deux marqueurs et de leur combinaison selon deux protocoles pour le test d'AMH dû aux changements de protocole du fabricant :

Protocole de dilution 1 : 1

- inhibine B seule : sensibilité égale à 93 % et spécificité égale à 83 % ;
- AMH seule : sensibilité égale à 92 % et spécificité égale à 81 % ;
- inhibine et AMH : sensibilité égale à 97 % et spécificité égale à 81 %.

Protocole de dilution 1 : 3

- inhibine B seule : sensibilité égale à 93 % et spécificité égale à 83 % ;
- AMH seule : sensibilité égale à 92 % et spécificité égale à 82 % ;
- inhibine et AMH : sensibilité égale à 92 % et spécificité égale à 82 %.

Des comparaisons des aires sous les courbes ROC des marqueurs ont été réalisées chez les deux groupes de femmes (ménopausées et non ménopausées). Les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre l'inhibine B, l'AMH et leur combinaison dans le groupe de femmes non ménopausées. La combinaison AMH et inhibine B augmente les performances de l'inhibine B ( $p=0,03$ ) mais n'améliore pas la performance de l'AMH ( $p>0,05$ ) chez les femmes ménopausées.

Les auteurs concluent que l'inhibine B et l'AMH sont de bons marqueurs pour le diagnostic initial des TGA, et ils recommandent de les combiner pour améliorer leurs performances diagnostiques. Enfin, ils remarquent que les performances de l'inhibine B et de l'AMH dans le suivi des patientes atteintes de TGA sont similaires et que leur combinaison améliore seulement les performances de l'inhibine B.

### **Étude de Haltia *et al.*, 2017 (73)**

#### *Présentation de l'étude*

Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont comparé les performances diagnostiques de plusieurs marqueurs tumoraux : la protéine 4 (P4), l'antigène tumoral 125 (CA 125), l'inhibine B et l'AMH, ainsi que des combinaisons entre deux ou plus de ces marqueurs, dans le diagnostic différentiel et dans le suivi des tumeurs de la granulosa de l'adulte (TGA). Les auteurs ont utilisé le kit de dosage d'AnshLabs pour l'AMH, et ont utilisé les indications du fabricant pour fixer le seuil selon que les patientes soient ménopausées ou pas (0,2 ng/mL et 13 ng/mL respectivement).

Les échantillons sériques testés concernent des patientes avec un diagnostic de TGA vérifié par la mutation du FOXL2 (après chirurgie). Les échantillons ont été divisés en deux groupes selon la présence ou l'absence macroscopique de la tumeur mise en évidence lors d'une intervention chirurgicale ou par imagerie (échographie ou tomographie).

Les échantillons sériques issus de femmes atteintes d'un endométriome ovarien ou des carcinomes ovariens épithéliaux ont été utilisés pour l'évaluation des performances des marqueurs dans le diagnostic différentiel.

### *Limites méthodologiques*

Les auteurs ont procédé à plusieurs comparaisons induisant ainsi une inflation du risque d'erreur car aucun ajustement n'est décrit ni réalisé.

### *Résultats*

Les auteurs ont calculé les performances des marqueurs et de leurs combinaisons pour différencier les TGA d'autres types de tumeurs ovariennes. Les performances diagnostiques concernant l'inhibine B et l'AMH communiquées par les auteurs de l'étude sont les suivantes :

TGA vs carcinomes ovariens épithéliaux :

- inhibine B seule : sensibilité égale à 92 % et spécificité égale à 100 % ;
- AMH seule : sensibilité égale à 100 % et spécificité égale à 83 % ;
- inhibine et AMH : sensibilité égale à 100 % et spécificité égale à 100 %.

TGA vs endométriome ovarien :

- inhibine B seule : sensibilité égale à 92 % et spécificité égale à 98 % ;
- AMH seule : sensibilité égale à 83 % et spécificité égale à 95 % ;
- inhibine et AMH : sensibilité égale à 100 % et spécificité égale à 93 %.

Dans le suivi du TGA :

- inhibine B seule : sensibilité égale à 92 % et spécificité égale à 98 % ;
- AMH seule : sensibilité égale à 83 % et spécificité égale à 92 % ;
- inhibine et AMH : sensibilité égale à 100 % et spécificité égale à 92 %.

Ensuite, les auteurs procèdent à des comparaisons des combinaisons de marqueurs :

- pour le diagnostic différentiel de TGA vs endométriome ovarien, la combinaison AMH et inhibine B augmente les performances diagnostiques de l'inhibine B seule ( $p=0,036$ ) et de l'AMH seule ( $p=0,004$ ) ;
- pour le suivi des patientes atteintes de TGA, la combinaison AMH et inhibine B augmente les performances de l'AMH ( $p=0,001$ ) mais n'améliore pas la performance de l'inhibine B ( $p>0,05$ ).

Les auteurs concluent que l'inhibine B est le marqueur le plus performant dans le diagnostic initial différentiel des TGA, et ils recommandent de combiner ce dosage avec l'AMH chez les femmes pré-ménopausées pour améliorer ses performances diagnostiques. Enfin, ils remarquent que les performances de l'inhibine B et de l'AMH dans le suivi des patientes atteintes de TGA sont similaires et que leur combinaison améliore seulement les performances de l'AMH.

En conclusion, à ce jour, il n'y a aucune préférence fondée pour l'inhibine B ou l'AMH comme marqueur tumoral des tumeurs de la granulosa car les deux dernières études sont divergentes, et les études incluses dans la seule revue systématique sont de très faible niveau de preuve. Il serait pertinent de continuer à doser l'AMH et l'inhibine B pour le diagnostic et le suivi des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa.

Le seuil d'AMH pour cette indication est dépendant de la technique de dosage utilisée.

### ► Avis des parties prenantes

Les conseils nationaux professionnels de gynécologie et obstétrique, de biologie médicale et d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques suggèrent le dosage de l'AMH et de l'inhibine B face à une suspicion de tumeur de la granulosa et dans le cadre du suivi des patientes traitées pour une tumeur de la granulosa.

Le Conseil national professionnel de pédiatrie affirme que les tumeurs de la granulosa sont très rares chez l'enfant et qu'il n'y a pas de données concernant le dosage de l'AMH et de l'inhibine B dans les tumeurs juvéniles de la granulosa pédiatriques.

Les avis des parties prenantes sont convergents sur le fait que le dosage de l'AMH et de l'inhibine B sont pertinents dans le diagnostic et le suivi des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa.

### Synthèse des données pour l'indication : diagnostic de la tumeur de la granulosa

Les dosages de l'AMH et de l'inhibine B sont pertinents face à une suspicion de tumeur de la granulosa et dans le cadre du suivi des patientes traitées pour une tumeur de la granulosa.

Le seuil d'AMH pour cette indication est dépendant de la technique de dosage utilisée.

### 3.2.5 Diagnostic différentiel des DSD

La recherche documentaire a identifié une seule recommandation de bonne pratique publiée en 2016 (74). Il s'agit d'une recommandation britannique réalisée sous l'égide de la Société britannique d'endocrinologie.

#### *Présentation de la recommandation*

La Société britannique d'endocrinologie a publié pour la première fois en 2011 une recommandation concernant l'évaluation initiale d'un enfant ou adolescent avec suspicion de DSD. La présente recommandation est une mise à jour réalisée en 2015 pour laquelle un groupe de travail a été constitué avec la participation des représentants de neuf sociétés savantes et de deux associations de soutien aux patients.

#### *Qualité méthodologique*

L'analyse de cette recommandation avec la grille AGREE II a permis de conclure qu'il s'agit d'une recommandation de bonne qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 6).

#### *Résultats*

La Société britannique d'endocrinologie met en garde tout d'abord sur les différences existantes entre les kits de dosage d'AMH et la prudence avec laquelle les résultats doivent être interprétés.

Selon la Société britannique d'endocrinologie, le dosage de l'AMH est pertinent pour évaluer l'activité des cellules de Sertoli chez les enfants avec suspicion de DSD et peut également être d'utilité diagnostique dans des conditions associées à une déficience ou une insensibilité aux androgènes. De plus, la valeur discriminante de l'AMH dans les cas de cryptorchidie bilatérale est si élevée que des mesures indétectables confirment l'absence de tissu testiculaire et une exploration chirurgicale invasive n'est pas nécessaire.

En conclusion, le dosage de l'AMH fait partie du bilan biologique chez les enfants et les adolescents avec suspicion de DSD. Les valeurs de référence de l'AMH sont dépendantes de la technique de dosage utilisée.

### ► Avis des parties prenantes

Les conseils nationaux professionnels de biologie médicale, de pédiatrie et d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques affirment que la recommandation de bonne pratique publiée par la Société britannique d'endocrinologie en 2016 (74) concernant les désordres du développement sexuel est valable pour la pratique clinique française.

Le Conseil national professionnel de biologie médicale signale que le dosage systématique de l'AMH est déjà réalisé en pratique courante ; ce dosage fait partie du bilan biologique d'une anomalie de développement sexuel (75). La cryptorchidie est la principale indication.

Les conseils nationaux professionnels de biologie médicale et d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques affirment que le dosage de l'AMH est particulièrement utile dans la période néonatale pour évaluer la présence ou non de tissu testiculaire sertolien.

Les avis des parties prenantes sont convergents sur le fait que le dosage de l'AMH fait partie du bilan biologique chez les enfants avec suspicion de DSD. Les valeurs de référence de l'AMH sont dépendantes de la technique de dosage utilisée.

### Synthèse des données pour l'indication : diagnostic différentiel des DSD

Le dosage de l'AMH fait partie du bilan biologique chez les enfants et les adolescents avec suspicion de DSD.

## 3.3 Indication non retenue avec réserve

### 3.3.1 Diagnostic du SOPK (caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques)

#### ► Revues systématiques retenues

#### Méta-analyse d'Iliodromiti *et al.*, 2013 (66)

##### *Présentation de la méta-analyse*

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la valeur prédictive du dosage sérique de l'AMH pour le diagnostic du SOPK selon la définition de Rotterdam. Pour cela, les auteurs ont identifié des études permettant une synthèse quantitative de la sensibilité, la spécificité et l'AUC, ainsi que des études permettant une analyse avec des données individuelles grâce à l'extraction des données reportées en forme de graphique en utilisant le logiciel Plot Digitizer.

Pour agréger les données des différentes études, les auteurs ont procédé à une conversion des valeurs d'AMH obtenues avec le kit DSL suivant la formule :  $2,02 * DSL = IOT$ .

##### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure qu'il s'agit d'une méta-analyse de moyenne qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5). Toutefois, l'inclusion d'études rétrospectives et prospectives ainsi que des études de faible niveau de preuve (études cas-témoins), l'hétérogénéité des populations par rapport à l'âge, et les biais de sélection décrits par les auteurs pour sept études sur dix incluses pour les analyses quantitatives et quatre sur quatre pour les analyses avec des données individuelles, peuvent induire des biais dans les résultats de la méta-

analyse elle-même. De plus, la sensibilité et la spécificité sont présentées sans calcul de leur intervalle de confiance.

### Résultats

Les auteurs concluent que l'AMH semblerait avoir de bonnes performances pour la prédiction du diagnostic du SOPK selon la définition de Rotterdam avec une sensibilité combinée de 82,8 %, une spécificité combinée de 79,4 % et une AUC de 0,87 IC95 % [0,83-0,92] pour un seuil d'AMH de 4,7 ng/mL. Cependant, les résultats de cette méta-analyse ne seront pas pris en compte dans la présente évaluation car, en plus de l'hétérogénéité et des importants biais de sélection décrits ci-dessus, plusieurs études incluses n'évaluaient pas le rôle de l'AMH en tant que prédicteur du diagnostic du SOPK mais en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques.

Il est à noter que la seule étude de cohorte prospective sans biais de sélection incluse dans cette méta-analyse avait pour population des patientes très jeunes (14,5 à 17,6 ans). Cette étude rapportait de mauvaises performances pour l'AMH (sensibilité égal à 53,1 % et spécificité à 69,8 %) alors que c'est précisément chez cette population que l'utilité clinique de l'AMH serait pertinente notamment parce que le CFA n'est pas réalisable.

## ► Recommandations de bonne pratique retenue

### Recommandation de l'AE-PCOS, 2014 (6)

#### Présentation de la recommandation

La Société de l'excès androgène et du syndrome des ovaires polykystiques (AE-PCOS, de l'anglais *Androgen Excess and PCOS Society*) a élaboré en 2013 des recommandations axées sur la définition, la caractérisation et l'importance des ovaires polykystiques morphologiques.

#### Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AGREE II a permis de conclure qu'il s'agit d'une recommandation de très bonne qualité méthodologique d'élaboration (cf. Annexe 6).

#### Résultats

La Société AE-PCOS ne recommande pas l'utilisation du dosage sérique de l'AMH en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques car aucun seuil n'a été établi dû à l'hétérogénéité des études publiées jusqu'en 2013. Cette recommandation repose sur l'analyse d'études réalisées avec des kits de dosage d'AMH de première et deuxième génération où une grande variabilité des valeurs d'AMH est observée.

### Recommandation de l'ESHRE, 2014 (5)

#### Présentation de la recommandation

La Société européenne de reproduction humaine et embryologie (ESHRE, de l'anglais *European Society of Human Reproduction and Embryology*) a réalisé en mai 2012 une réunion d'experts et a produit des recommandations sur la physiologie et l'utilité clinique de l'AMH chez les femmes, avec une mise à jour de la littérature scientifique jusqu'à septembre 2013. Dans le cadre de la présente évaluation, les résultats concernant le diagnostic du SOPK seront analysés.

#### Qualité méthodologique

L'analyse avec la grille AGREE II a permis de conclure qu'il s'agit d'une recommandation de moyenne qualité méthodologique d'élaboration (cf. Annexe 6).

## Résultats

Selon l'ESHRE, le diagnostic du SOPK doit être établi tout d'abord sur les deux autres critères de Rotterdam (l'hyperandrogénie et l'oligo-anovulation). La caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques avec le CFA ou l'AMH ne devrait être recherchée que si l'un de ces deux autres critères n'est pas présent.

L'ESHRE conclut que le dosage sérique de l'AMH en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques selon la définition de Rotterdam pourrait remplacer le CFA, spécialement dans les situations où l'échographie n'est pas possible ou ne donne pas assez d'information, à savoir, chez les adolescentes ou les femmes obèses.

Les deux recommandations sont convergentes sur le fait que le CFA est préférable à l'AMH pour la plupart des patientes présentant des symptômes évoquant un SOPK.

Toutefois, chez les patientes ne pouvant pas bénéficier d'un CFA par échographie endo-vaginale (patientes vierges) ou quand les performances du CFA sont diminuées (à savoir chez les patientes obèses), le dosage sérique de l'AMH semblerait pertinent en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques (troisième critère de Rotterdam pour le diagnostic du SOPK) quand l'un des deux autres critères (oligo-anovulation et hyperandrogénie) n'est pas présent.

Il est à noter que les performances de l'AMH en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques restent faibles chez les adolescentes (14 à 18 ans).

### ► Avis des parties prenantes

La difficulté essentielle pour établir un algorithme de diagnostic pour le diagnostic du SOPK en incluant le dosage de l'AMH réside dans l'absence de seuil d'AMH validé en tant que critère diagnostique dans le SOPK. De ce fait, les conseils nationaux professionnels de gynécologie et obstétrique et de biologie médicale n'ont pas proposé d'algorithme de diagnostic.

Le Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques souligne également cette difficulté et propose un algorithme diagnostique qui devrait comprendre selon lui au moins un des deux premiers critères ci-dessous :

- oligo-anovulation ;
- hyperandrogénie clinique ou biologique.

ET une échographie évocatrice de SOPK (follicules > 19) OU un AMH sérique > 5 ng/ml. Ces seuils ont été proposés mais ont été fixés avec les tests manuels.

ET exclusion des autres pathologies comme le bloc en 21 hydroxylase, l'hyperandrogénie tumorale ou le syndrome de Cushing.

Le Conseil national professionnel de biologie médicale signale que dans la pratique clinique, le dosage de l'AMH fait partie d'un faisceau d'arguments permettant de poser le diagnostic de SOPK, dont le CFA et les autres critères de Rotterdam (6, 39, 67, 68). Il souligne que l'AMH seule ne permet pas de poser le diagnostic de SOPK et que lorsque sa valeur est fiable, le CFA semble avoir une plus forte valeur prédictive positive que l'AMH (69, 70).

Les avis des parties prenantes sont convergents sur le fait que même s'il n'existe pas de seuil d'AMH validé pour la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques, dans la pratique clinique l'AMH est dosée pour cette indication. Toutefois, le CFA est préférable à l'AMH.

### Synthèse des données pour l'indication : diagnostic du SOPK (caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques)

Le CFA est préférable à l'AMH pour la plupart des patientes présentant des symptômes évoquant un SOPK.

Toutefois, chez les patientes ne pouvant pas bénéficier d'un CFA par échographie endo-vaginale (patientes vierges) ou quand les performances du CFA sont diminuées (à savoir chez les patientes obèses), le dosage sérique de l'AMH semble pertinent en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques (troisième critère de Rotterdam pour le diagnostic du SOPK) quand l'un des deux autres critères (oligo-anovulation et hyperandrogénie) n'est pas présent.

Le seuil d'AMH chez cette population n'a pas encore été validé.

## 3.4 Indications non validées

### 3.4.1 Prédiction des implantations, grossesses ou naissances dans le cadre de l'AMP

La recherche documentaire a identifié trois méta-analyses évaluant les performances prédictives de l'AMH dans le cadre d'une procédure d'AMP ; la première, publiée en 2014, étudie la prédiction des naissances vivantes (76), la deuxième, publiée en 2015, la prédiction des implantations et des grossesses cliniques (77) et la troisième, publiée en 2015, la prédiction des grossesses et non grossesses (78). Les caractéristiques et les résultats de chaque revue systématique sont détaillés en Annexe 4. La qualité méthodologique des trois méta-analyses initialement identifiées et de la revue systématique a été analysée avec la grille d'analyse AMSTAR en évaluant 11 critères (cf. Annexe 5).

#### ► Méta-analyses retenues

##### Méta-analyse d'Iliodromiti *et al.*, 2014 (76)

###### *Présentation de la méta-analyse*

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction des naissances vivantes dans le cadre d'une procédure d'AMP. Les patientes incluses dans les études originales étaient donc des femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP.

Les études incluses étaient des cohortes prospectives et rétrospectives ainsi que deux études pour lesquelles le design n'était pas décrit.

Le critère de jugement (naissance vivante) n'était pas décrit *a priori* par les auteurs.

###### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure qu'il s'agit d'une méta-analyse de très bonne qualité méthodologique d'élaboration (cf. Annexe 5).

###### *Résultats*

Chez les femmes où la valeur d'AMH était inconnue, l'AMH avait une sensibilité de 83,7 % IC95 % [72,5-90,9] et une spécificité de 32,0 % IC95 % [21,6-44,6] pour la prédiction des naissances vivantes. Les auteurs ont aussi conclu que la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction des

naissances vivantes est faible et ne doit pas être utilisée pour modifier des décisions cliniques et exclure les couples du parcours d'AMP.

### **Méta-analyse de Tal et al., 2015 (77)**

#### *Présentation de la méta-analyse*

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction des implantations et des grossesses cliniques dans le cadre d'une procédure d'AMP. Les patientes incluses dans les études originales étaient donc des femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP.

Les études incluses étaient des cohortes prospectives et rétrospectives.

Les critères de jugement (implantations et grossesses cliniques) n'étaient pas décrits *a priori* par les auteurs.

#### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure qu'il s'agit d'une méta-analyse de bonne qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5).

#### *Résultats*

Cette méta-analyse a montré que l'AMH a une sensibilité combinée de 52,2 % IC95 % [48,0-56,3] et une spécificité combinée de 61,1 % IC95 % [58,7-63,4] pour l'implantation lors d'une procédure d'AMP.

Les résultats concernant la prédiction de grossesses cliniques sont présentés dans chaque sous-groupe étudié :

- chez les femmes où la valeur d'AMH était inconnue, l'AMH avait une sensibilité de 44,0 % IC95 % [41,9-46,1] et une spécificité de 66,5 % IC95 % [64,5-68,3] ;
- chez les femmes avec une faible réserve ovarienne, l'AMH avait une sensibilité de 69,9 % IC95 % [61,0-77,9] et une spécificité de 64,7 % IC95 % [60,9-68,3] ;
- chez les femmes atteintes du SOPK, l'AMH avait une sensibilité de 49,5 % IC95 % [42,2-56,7] et une spécificité de 42,7 % IC95 % [36,5-49,2].

Les auteurs concluent que l'AMH n'est pas un bon marqueur prédictif de l'implantation ni des grossesses cliniques dans le cadre d'une procédure d'AMP.

### **Méta-analyse de Yao et al., 2015 (78)**

#### *Présentation de la méta-analyse*

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction des grossesses dans le cadre d'une procédure d'AMP. Les patientes incluses dans les études originales étaient des femmes âgées de moins de 46 ans avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP.

Les études incluses étaient des cohortes prospectives et rétrospectives.

La grossesse ou non-grossesse (présence ou absence de grossesse respectivement) étaient les critères de jugement de cette étude. Il pouvait s'agir d'une grossesse clinique définie comme la visualisation d'un sac gestationnel à l'échographie durant la 7<sup>ème</sup> semaine de gestation ou d'une grossesse évolutive définie comme la présence d'activité cardiaque fœtale durant la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation. Une grossesse multiple était considérée comme une seule grossesse.

#### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure qu'il s'agit d'une méta-analyse de faible qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5).

### Résultats

Cette méta-analyse a montré que l'AMH a une sensibilité combinée de 52,2 % IC95 % [48,0-56,3] et une spécificité combinée de 61,1 % IC95 % [58,7-63,4].

Les auteurs concluent que l'AMH n'est pas un bon marqueur prédictif de grossesses dans le cadre d'une procédure d'AMP.

Au total, les conclusions de ces trois méta-analyses sont convergentes sur le fait qu'il ne faut pas exclure un couple de leur première tentative de FIV uniquement sur la base de l'AMH car sa valeur prédictive est médiocre pour la prédiction des implantations, des grossesses et des naissances vivantes dans le cadre d'une procédure d'AMP.

### 3.4.2 Prédiction de l'âge de ménopause ou d'insuffisance ovarienne prématurée

La recherche documentaire a identifié une revue systématique et une recommandation de bonne pratique concernant la prédiction de la ménopause chez les femmes en bonne santé.

#### ► Revue systématique retenue

#### Revue systématique de Depmann *et al.*, 2016 (79)

##### *Présentation de la revue systématique*

L'objectif de cette revue systématique était d'évaluer l'utilité clinique de l'AMH, du CFA et de l'âge de la ménopause de la mère pour prédire l'âge de la ménopause.

Tous types d'étude étaient considérés éligibles pour l'inclusion dans cette revue systématique. Au total, six études prospectives et une étude transversale ont été incluses.

Les patientes incluses dans les études originales étaient des femmes avec des cycles menstruels réguliers ayant des données connues pour l'AMH, le CFA et/ou l'âge de la mère.

Les critères de jugement étaient soit le temps écoulé jusqu'à la survenue de la ménopause, soit l'âge à la ménopause, tous les deux ajustés à l'âge initial.

##### *Qualité méthodologique*

L'analyse avec la grille AMSTAR a permis de conclure qu'il s'agit d'une méta-analyse de faible qualité méthodologique d'élaboration (*cf.* Annexe 5).

### Résultats

Les auteurs indiquent que les modèles testés pour la prédiction de l'âge de la ménopause incluant le CFA, l'AMH ou l'âge de la ménopause de la mère fournissent des intervalles de prédiction très larges. Pour cela, ces modèles ne sont pas pertinents pour la prédiction de la ménopause ou la fin de la fertilité naturelle chez les femmes dans la pratique clinique.

#### ► Recommandation de bonne pratique retenue

#### Recommandation de l'ESHRE, 2014 (5)

Cette recommandation a été décrite dans le chapitre dédié à l'indication concernant le diagnostic du SOPK.

Selon l'ESHRE, à ce jour, l'AMH ne peut pas être considérée comme un bon prédicteur de l'âge de la ménopause chez les femmes en bonne santé.

Au total, les conclusions de cette revue systématique et des recommandations de bonne pratique sont convergentes sur le fait que la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction de l'âge de la ménopause chez les femmes est médiocre.

### 3.5 Autres indications

#### 3.5.1 Diagnostic et suivi de la puberté précoce

En absence de littérature avec un niveau de preuve suffisant, cette indication n'a pas pu finalement être traitée dans la présente évaluation.

##### ► Avis des parties prenantes

Aucun conseil national professionnel consulté n'a connaissance de recommandations de bonne pratique traitant du diagnostic et du suivi de la puberté précoce.

Le Conseil national professionnel de biologie médicale souligne la possibilité de prendre en compte la cinétique de l'AMH pour un suivi personnalisé des patients présentant une puberté précoce.

Le Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques considère qu'à ce jour, le dosage de l'AMH n'est pas utile dans le diagnostic ni le suivi des pubertés précoces.

Les avis des parties prenantes sont convergents sur le fait qu'à ce jour aucune recommandation pour le diagnostic et le suivi de la puberté précoce applicable et adaptée à la pratique française n'a été publiée.

#### Synthèse des données pour l'indication : diagnostic et suivi de la puberté précoce

L'absence de littérature ne permet pas de conclure sur la pertinence du dosage de l'AMH dans cette indication.

### 3.6 Synthèse d'avis des parties prenantes

Le Conseil national professionnel d'oncologie médicale est le seul organisme qui n'a pas répondu à notre sollicitation en tant que partie prenante. Les points de vue de chaque conseil professionnel sont reproduits *in extenso* en Annexe 10. Les réponses des experts aux questions spécifiques à leur pratique clinique sont synthétisées dans la partie « Avis des parties prenantes » pour chaque indication. Une synthèse de leur avis global et des remarques complémentaires est présentée ci-après.

#### 3.6.1 Synthèse de l'avis du Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique (CNPGO)

Le CNPGO n'a pas émis de remarques particulières concernant les critères d'évaluation retenus, l'analyse critique de la littérature ni sur la clarté et la lisibilité de l'argumentaire.

### **3.6.2 Synthèse de l'avis du Conseil national professionnel de biologie médicale (CNPBM)**

Le CNPBM n'a pas émis de remarques particulières concernant les critères d'évaluation retenus.

Le CNPBM a fourni une liste de huit publications, parmi lesquelles un doublon (53) (déjà sélectionné par la HAS) et une étude comparant des tests de deuxième et troisième génération (51) qui a été retenue par la HAS. Les raisons pour lesquelles les autres publications n'ont pas été sélectionnées figurent en Annexe 9. Le CNPBM fait mention de deux mots clés qui n'apparaissent pas dans les requêtes effectuées par la HAS, à savoir « *ovarian failure* » et « *diminished ovarian reserve* ». Il est utile de préciser que le mot clé « *ovarian failure* » n'est pas un terme MESH et que le mot clé « *ovarian reserve* » qui est plus large que « *diminished ovarian reserve* » était inclus dans les requêtes.

Deux potentielles indications du dosage de l'AMH non traitées dans la présente évaluation ont été mentionnées par le CNPBM, à savoir l'adaptation posologique de la folliculine delta avant traitement et la prise en charge de l'hypofertilité chez l'homme. Le CNPBM souligne que ces indications doivent faire l'objet d'études complémentaires.

Le CNPBM énonce des questions et commentaires complémentaires en lien avec des considérations techniques (les tests d'AnshLabs sont-ils destinés seulement à la recherche ? les brevets concernant les dosages de l'AMH sont-ils toujours valides ?). La HAS tient à souligner que la vérification des brevets ne fait pas partie de ses missions. En ce qui concerne les techniques de dosage d'AMH du fabricant AnshLabs, effectivement leur utilisation est réservée à la recherche.

### **3.6.3 Synthèse de l'avis du Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)**

Le CNPP n'a pas émis de remarques particulières concernant les critères d'évaluation retenus, l'analyse critique de la littérature ni sur la clarté et la lisibilité de l'argumentaire.

Le CNPP a fourni une publication concernant le dosage de l'AMH chez les filles atteintes du syndrome de Turner (80). Cette publication n'a pas été retenue par la HAS car l'indication concernant la préservation de la fertilité féminine chez les patientes atteintes du syndrome de Turner n'a pas été évaluée dans le présent rapport.

Les diverses remarques et corrections ont été intégrées dans l'argumentaire.

### **3.6.4 Synthèse de l'avis du Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques (CNPEDMM)**

Le CNPEDMM n'a pas émis de remarques particulières concernant les critères d'évaluation retenus, l'analyse critique de la littérature ni sur la clarté et la lisibilité de l'argumentaire.

Le CNPEDMM a fourni une liste de cinq publications, parmi lesquelles trois études comparant des tests de deuxième et troisième génération (51, 52, 57) ont été retenues par la HAS. Les raisons pour lesquelles les autres publications n'ont pas été sélectionnées figurent en Annexe 9.

Le CNPEDMM insiste fermement sur le fait que l'AMH n'est pas un bon marqueur de la fertilité spontanée chez les femmes jeunes et met en garde sur le risque des dérives de prescription de dosage chez des femmes s'interrogeant sur leur pronostic de fertilité. Le CNPEDMM cite une étude récente qui montre l'absence de corrélation entre le taux d'AMH et la fécondité (81).

Les diverses remarques et corrections ont été intégrées dans l'argumentaire.

## **3.7 Avis de l'Agence de la biomédecine (ABM)**

L'avis de l'ABM, suite à la relecture de l'argumentaire provisoire, est reproduit en intégralité en Annexe 11. L'ABM n'a pas émis de remarques particulières concernant les critères d'évaluation

retenus, l'analyse critique de la littérature ni sur la clarté et la lisibilité de l'argumentaire. Les remarques complémentaires et corrections ont été intégrées dans l'argumentaire.

L'ABM a fourni six publications dont deux études qui ne concernent pas les indications évaluées (1, 82), une étude concernant l'indication de prédiction de la réponse ovarienne (83) qui est incluse dans la revue systématique de La Marca (60), une recommandation de bonne pratique américaine (84) et un article d'opinion d'experts du groupe POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number*) (85). Ces publications n'ont pas été retenues par la HAS ; les raisons précises pour lesquelles elles n'ont pas été sélectionnées figurent en Annexe 9.

## Conclusion et perspectives

Le dosage de l'AMH est un acte d'hormonologie largement prescrit actuellement en France.

Les performances pré-analytiques, analytiques et diagnostiques ou prédictives du dosage de l'AMH ont été évaluées afin de statuer sur la pertinence de son inscription dans la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

La HAS a utilisé plusieurs sources de données, notamment celles de la littérature scientifique synthétique (revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse et recommandations professionnelles), mais aussi des études identifiées par une recherche exhaustive en l'absence de document synthétique ; le point de vue des conseils nationaux professionnels de gynécologie et obstétrique, de biologie médicale, de pédiatrie et d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques sollicités en tant que parties prenantes et l'avis de l'Agence de la biomédecine (ABM).

L'analyse des données disponibles a permis de conclure que :

- les performances pré-analytiques et analytiques des tests automatisés (kits de dosage de troisième génération) sont supérieures à celles des tests manuels (première et deuxième génération). Une substitution des tests manuels par les tests automatisés est recommandée ;
- en l'absence de standard international, pour toutes les indications listées ci-dessous, la valeur seuil est dépendante de la technique de dosage utilisée ;
- situations cliniques pour lesquelles le dosage de l'AMH est pertinent :
  - la prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive dans le cadre d'une stimulation ovarienne en complément du CFA et en remplacement de l'inhibine B,
  - la prise en charge de la fertilité féminine des femmes ayant subi ou allant suivre un traitement anticancéreux en complément du CFA quand ce dernier peut être réalisé,
  - la prise en charge des femmes atteintes de pathologies gynécologiques pelviennes (endométriose et kystes ovariens) en substitution du CFA et de l'inhibine B,
  - le diagnostic et le suivi de la tumeur de la granulosa en complément de l'inhibine B,
  - le diagnostic différentiel des désordres du développement sexuel.
- aucune valeur seuil d'AMH n'a été validée pour la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques dans le cadre du diagnostic du syndrome d'ovaires polykystiques chez les patientes ne pouvant pas bénéficier d'un CFA par échographie endovaginale (patientes vierges) ou quand les performances du CFA sont diminuées (à savoir chez les patientes obèses), quand l'un des deux autres critères de Rotterdam (oligo-anovulation et hyperandrogénie);
- situations cliniques pour lesquelles le dosage de l'AMH n'est pas indiqué :
  - prédiction des implantations, grossesses ou naissances dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation,
  - prédiction de l'âge de la ménopause ou d'insuffisance ovarienne prématurée,
  - pronostic de la fertilité spontanée chez les femmes en bonne santé ;
- situations cliniques pour lesquelles les données ne permettent pas conclure sur la pertinence du dosage :
  - le diagnostic et le suivi de la puberté précoce ;
- en raison des faibles performances pronostiques de l'inhibine B dans les différentes indications retenues, il serait pertinent d'envisager sa substitution par le dosage de l'AMH, à l'exception de son utilisation comme marqueur de la tumeur de la granulosa.

Les principales perspectives qui apparaissent à l'issue de cette évaluation concernent l'amélioration des designs des études incluant l'AMH pour mieux adapter les stratégies de stimulation ovarienne et le développement des recherches sur l'utilité clinique du dosage de l'AMH dans l'hypofertilité masculine.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Bases de données bibliographiques

#### Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La stratégie d'interrogation des bases précisait pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Cette interrogation s'est faite en janvier 2017. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en juillet 2017.

Les termes de recherche étaient soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils étaient combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens « ET », « OU » et « SAUF ». La recherche a porté sur les publications en langue anglaise, française et espagnole.

Le Tableau 8 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*. Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est 760.

Dans ce Tableau 8, la dénomination indiquée du type de document correspond à celle fournie par les bases. Elle ne constitue pas le résultat de l'appréciation méthodologique, réalisée par la HAS lors de l'analyse critique - postérieure à la recherche documentaire - des documents concernés, ce qui explique la différence entre les résultats de ce Tableau 8 et les résultats de l'analyse (*cf. infra*).

**Tableau 8. Stratégie d'interrogation documentaire dans la base de données *Medline*.**

Type d'étude/sujet Termes utilisés		Période
<b>Hormone anti-müllérienne</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 1	Anti-Mullerian Hormone/de OR (antimullerian* OR anti-mullerian* OR mullerian-inhibi* OR mullerian regression*)/ti,ab OR (antimullerian OR anti-mullerian OR mullerian-inhibiting OR mullerian-inhibitory OR mullerian regression)/ot OR AMH/ti	
OU		
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines OR Meta-Analysis as Topic)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Meta-Analysis)/pt OR (metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti,ab OR cochrane database syst rev/ta	
<b>Revues générales</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 3	Anti-Mullerian Hormone/de OR (antimullerian* OR anti-mullerian* OR mullerian-inhibi* OR mullerian regression* OR AMH)/ti	
ET		
Etape 4	Review/ti OR Review/pt	
<b>Insuffisance ovarienne primaire</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 5	Primary Ovarian Insufficiency/de OR (primary ovarian insufficienc*/ot OR (primary ovarian insufficienc* OR premature ovarian failure* OR FMR1-related primary ovarian insufficienc* OR gonadotropin-resistant ovary syndrome* OR fragile X-associated primary ovarian insufficienc*)/ti,ab	
ET	Etape 2	

Type d'étude/sujet Termes utilisés		Période
<b>Cryptorchidisme</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 6	Cryptorchidism/de OR (cryptorchidism* OR undescended teste* OR undescended testi*)/ti,ab OR cryptorchidism*/ot	
ET	Etape 2	
<b>Diagnostic des troubles du développement sexuel</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 7	(Disorders of Sex Development!/de OR (disorders of sex development* OR disorders of sexual development* OR sex development disorder* OR sexual development disorder* OR ambiguous genitalia* OR genital ambiguity* OR intersex condition* OR pseudohermaphroditism* OR sex differentiation disorder* OR sexual differentiation disorder* OR hermaphroditism* OR intersexualities OR intersexuality)/ti,ab OR (sexual development disorder* OR sex development disorder*)/ot) AND (Diagnosis!/de OR diagnosis/Subheading OR (diagnosis OR diagnostic OR evaluation* OR assessment OR test OR tests OR testing OR assay*)/ti,ab OR (diagnosis OR diagnostic)/ot)	
ET	Etape 2	
<b>Puberté précoce</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 8	Puberty, Precocious/de OR precocious puberty/ti,ab OR precocious puberty/ot	
ET	Etape 2	
<b>Puberté précoce et hormone anti-müllérienne</b>		
<b>Tout type d'étude</b>		01/2012 - 04/2017
Etape 8 ET Etape 1		
<b>Diagnostic de la post/péri-ménopause</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 9	((Menopause OR Perimenopause OR Premenopause OR Postmenopause OR Menopause, Premature)/de OR (menopause OR perimenopause OR postmenopause OR premenopause)/ti OR (menopause OR perimenopause OR postmenopause OR premenopause)/ot) AND (Diagnosis!/de OR diagnosis/Subheading OR (diagnosis OR diagnostic OR evaluation* OR assessment OR test OR tests OR testing OR assay*)/ti OR (diagnosis OR diagnostic)/ot)	
ET	Etape 2	
<b>Diagnostic des ovaires polykystiques</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 10	(Polycystic Ovary Syndrome/de OR (polycystic ovary syndrome* OR OR polycystic ovarian syndrome* OR Stein-Leventhal syndrome* OR sclerocystic ovarian degeneration OR sclerocystic ovaries OR sclerocystic ovary)/ti,ab OR (polycystic ovary syndrome* OR polycystic ovarian syndrome*)/ot) AND (Diagnosis!/de OR diagnosis/Subheading OR (diagnosis OR diagnostic OR evaluation* OR assessment OR test OR tests OR testing OR assay*)/ti,ab OR (diagnosis OR diagnostic)/ot)	
ET	Etape 2	

Type d'étude/sujet Termes utilisés		Période
<b>Tumeur de la granulosa</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 11	Granulosa Cell Tumor/de (OR granulosa cell tumor* OR granulosa cell cancer* OR granulosa cells cancer* OR granulosa cells tumor*/ti,ab OR (granulosa cell tumor* OR granulosa cell cancer* OR granulosa cells cancer* OR granulosa cells tumor*/ot	
ET	Etape 2	
<b>Tumeur de la granulosa et AMH/Inhibine</b>		
<b>Tout type d'étude</b>		Pas de limite - 04/2017
Etape 12	Inhibins!/de OR inhibin*/ti,ab OR inhibin*/ot	
ET	Etape 1 ET Etape 11	
<b>Impact de la chirurgie ovarienne sur la fertilité</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 13	(Fertility!/de OR (fertility OR fecundity OR fecundability)/ti,ab OR fertility/ot) AND ((Ovarian Diseases!/surgery OR Gynecologic Surgical Procedures! OR Ovary!/surgery)/de OR (ovarian surger*/ti,ab OR ((surger* OR surgical)/ti AND (ovari* OR ovary)/ti) OR ovarian surger*/ot)	
ET	Etape 2	
<b>Réserve ovarienne</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 14	Ovarian Reserve/de OR (ovarian reserve*/ti,ab OR ovarian reserve*/ot	
ET	Etape 2	
<b>Syndrome de Turner</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 15	Turner Syndrome/de OR (Turner syndrome* OR Turner's syndrome* OR Turners syndrome* OR Ullrich-Turner syndrome* OR XO gonadal dysgenesis* OR Bonnevie-Ullrich syndrome* OR status Bonnevie Ullrich*/ti,ab OR Turner syndrome*/ot	
ET	Etape 2	
<b>Syndrome de Klinefelter</b>		
<b>Recommandations, méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2006 - 01/2017
Etape 16	Klinefelter Syndrome/de OR (Klinefelter syndrome* OR Klinefelters syndrome* OR Klinefelter's syndrome* OR XXY syndrome* OR xxy syndrome* OR XXY trisom* OR XXXY male OR XXXY males)/ti,ab OR Klinefelter syndrome/ot	
ET	Etape 2	
<b>Performance des techniques de dosage de l'AMH</b>		
<b>Tout type d'étude</b>		Pas de limite - 04/2017
Etape 1		
ET		
Etape 17	(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay! OR Immunologic Techniques! OR Luminescent Measurements! OR Biological Assay!)/de OR (immunologic* OR ELISA OR enzyme-linked immunosorbent assay* OR immunoassay* OR ACCESS 2 I* OR ACCESS 2 Immunoassay* OR ELECSYS)/ti,ab OR (immunologic*] OR ELISA OR enzyme-linked immunosorbent assay* OR immunoassay* OR ACCESS 2 I* OR ACCESS 2 Immunoassay* OR ELECSYS)/ot OR (luminescen* OR chemiluminescen* OR chemoluminescen* OR bioluminescen* OR phosphorescen* OR assay* OR measurement*/ti	

Type d'étude/sujet		Période
Termes utilisés		
ET		
Etape 18	(Sensitivity and Specificity! OR Reference Values OR Reference Standards! OR Validation Studies as Topic)/de OR (performance* OR sensitiv* OR validity OR validat* OR comparison OR generation)/ti	

de : descriptor ; de maj : major topic ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; OT : other term ; ! : explosion du terme générique

## Sites internet

Sont recherchés ici les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonnes pratiques publiées par différents organismes (agences de santé, sociétés savantes, ministères de la santé, ...).

## Liste des sites consultés

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMéF
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT
- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
- Expertise collective INSERM
- Société française d'endocrinologie
- Société française de médecine générale - SFMG
  
- *Adelaide Health Technology Assessment - AHTA*
- *Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR*
- *Alberta Medical Association*
- *Allied Health Evidence*
- *American College of Physicians - ACP*
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical*
- *BMJ Clinical Evidence*
- *British Columbia Guidelines*
- *California Technology Assessment Forum - CTAF*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Centers for Disease Control and Prevention - CDC*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE*
- *Centre for Clinical Effectiveness - CCE*
- *Centre for Effective Practice*
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA*
- *Endocrine Society*
- *European Society for Paediatric Endocrinology*
- *European Society of Endocrinology*
- *Euroscan*
- *Guidelines International Network - GIN*

- *Health Services Technology Assessment Text - HSTAT*
- *Horizon Scanning Research & Intelligence Centre*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES*
- *Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS*
- *Institute for Health Economics Alberta - IHE*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*
- *Malaysian Health Technology Assessment Section - MaHTAS*
- *Medical Services Advisory Committee - MSAC*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA*
- *National Guideline Clearinghouse - NGC*
- *National Health and Medical Research Council - NHMRC*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *NHS Evidence*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC*
- *Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines*
- *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Society for Endocrinology*
- *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - SOGC*
- *The North American Menopause Society*
- *Tripdatabase*
- *U.S. Preventive Services Task Force*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA*

## **Veille**

Cette recherche s'est faite en janvier 2017. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en juillet 2017 sur la base des équations du tableau 8.

## Annexe 2. Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Caractéristiques des tests du dosage sérique de l'AMH présents sur le marché.....	11
Tableau 2. Volumétrie du dosage sérique de l'AMH en France.....	12
Tableau 3. Volumétrie des marqueurs quantitatifs de la réserve ovarienne en 2016.....	14
Tableau 4. Incidence estimée en 2012 des cancers (tumeurs solides) selon la localisation et la classe d'âge des femmes âgées de moins de 40 ans.....	17
Tableau 5. Modèles prédictifs d'une réponse ovarienne faible issus de la méta-analyse de Broer <i>et al.</i> , 2013.....	39
Tableau 6. Résultats de la méta-analyse de Raffi <i>et al.</i> (2012) (62).....	45
Tableau 7. Résultats de la méta-analyse de Mohamed <i>et al.</i> (2016) (63).....	47
Tableau 8. Stratégie d'interrogation documentaire dans la base de données <i>Medline</i> .....	64
Figure 1. Résultats de la recherche bibliographique.....	29

### Annexe 3. Résultats des études de comparaison entre la deuxième et la troisième génération

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Tests comparés	ELECSYS (Roche) ACCESS (Beckman Coulter) AnshLabs AMH/MIS (AnshLabs) AMH Gen II modifié (Beckman Coulter)	ELECSYS (Roche) ACCESS (Beckman Coulter) AMH Gen II modifié (Beckman Coulter)	ACCESS (Beckman Coulter) AMH Gen II modifié (Beckman Coulter)	ELECSYS (Roche) AMH Gen II modifié (Beckman Coulter)	ELECSYS (Roche) ACCESS (Beckman Coulter) AMH Gen II modifié (Beckman Coulter)	ELECSYS (Roche) ACCESS (Beckman Coulter) AnshLabs AMH/MIS (AnshLabs) AMH Gen II modifié (Beckman Coulter)	ELECSYS (Roche) ACCESS (Beckman Coulter) AMH Gen II modifié (Beckman Coulter)
Patientes incluses	Femmes en procédure de FIV.	Femmes infertiles. Femmes diagnostiquées avec SOPK selon les critères de Rotterdam. Femmes approchant la ménopause selon des informations cliniques.	Femmes enceintes de moins de trois mois ayant conçu naturellement (sans stimulation ovarienne) après deux à trois mois d'essais entre septembre 2014 et octobre 2014, âgées de 20 à 44 ans.	- Femmes apparemment saines s'étant autoévaluées comme étant en bonne état de santé, âgées de 20 à 50 ans, avec des cycles menstruels réguliers (durée de 21 à 35 jours). - Femmes diagnostiquées de SOPK selon les critères de Rotterdam.	Femmes souhaitant bénéficier d'une procédure de FIV avec les deux ovaires présents, sans anomalies morphologiques (à l'exception du SOPK ou des ovaires polykystiques morphologiques), présentant une bonne visualisation des ovaires lors de la réalisation des échographies par voie vaginale, avec un IMC entre 18 et 25 kg/m <sup>2</sup> .	Femmes suivant une procédure d'AMP ou participant à des recherches d'un centre d'AMP.	Non renseigné

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Critères d'exclusion	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	<p>Pour les femmes en bonne santé : un IMC&gt;30, recevoir une thérapie hormonale ou être sous contraception hormonale combinée, être infertile, présenter des troubles des gonades, avoir reçu un diagnostic d'endométriose ou des troubles métaboliques ou endocrines.</p> <p>Pour le groupe des femmes atteintes d'un SOPK : la présence d'une hyperprolactinemia (prolactine&gt;1,23 IU/l), d'un dysfonctionnement de la thyroïde, d'un antécédent de chirurgie gynécologique ou de FSH&gt;12 IU/l.</p>	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
Nombre total de patients inclus	83 femmes en procédure de FIV.	94 femmes infertiles. 29 femmes diagnostiquées de SOPK. 32 femmes approchant la ménopause.	489 femmes enceintes.	887 femmes en bonne santé. 149 femmes diagnostiquées de SOPK.	211 femmes en procédure de FIV.	178 femmes suivant une procédure d'AMP ou participant à des recherches.	Les échantillons procédant de 5 patients ont été dilués 8 fois pour un total de 40 échantillons individuels qui ont donné lieu à 1 279 analyses.

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Conditions de prélèvement, dilution, stockage,	<p>Dosage réalisé à J2-J5 du cycle menstruel.</p> <p>Stockage à -80°C.</p> <p>Si les résultats étaient supérieurs à la limite haute du test, une dilution avec la solution fournie par le fabricant était réalisée.</p>	<p>Dosage réalisé à J2-J4 du cycle menstruel.</p> <p>Stockage à -30°C.</p>	<p>Stockage à -80°C.</p>	<p>Pour les échantillons issus de femmes en bonne santé : stockage à -80°C, maximum deux ans.</p> <p>Pour les échantillons issus de femmes diagnostiquées avec SOPK : stockage à -20°C.</p>	<p>Dosage réalisé à J1-J5 du cycle menstruel.</p> <p>Stockage congelé (les auteurs ne précisent pas la température) entre deux et quatre mois.</p>	<p>Pour l'étude de la stabilité, 42 échantillons furent testés à température ambiante, les restes divisés en deux aliquotes et congelés à -20°C et -80°C respectivement, et testés à nouveau deux semaines après.</p> <p>Pour les 94 échantillons testés en simultanée avec les quatre tests : stockage à -20°C.</p>	Non renseigné
Stabilité de l'AMH	Non évalué	Non évalué	<p>Stabilité à +4°C d'un échantillon durant huit jours, déviation du premier jour allant de -0,67 % à -3,58 %.</p> <p>Stabilité après congélation (à -20°C) et décongélation durant sept jours consécutifs (première mesure sur échantillon frais), déviation allant de -0,11 % à -3,80 %.</p>	Non évalué	Non évalué	<p>Les valeurs de l'AMH étaient significativement différentes lorsqu'elles étaient mesurées sur l'échantillon de sérum frais et congelé-décongelé (à -20°C et -80°C) pour ELECSYS, ACCESS et AnshLabs (<math>p &lt; 0,05</math>), mais la différence était très faible avec ELECSYS et ACCESS.</p>	Non renseigné

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
						<p>Les médianes pour chaque test étaient :</p> <p>Pour ELECSYS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Échantillon frais = 2,54 ng/ml</li> <li>- Stockage à -20°C = 2,435 ng/ml</li> <li>- Stockage à -80°C = 2,44 ng/ml</li> </ul> <p>Pour ACCESS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Échantillon frais = 2,96 ng/ml</li> <li>- Stockage à -20°C = 2,75 ng/ml</li> <li>- Stockage à -80°C = 2,84 ng/ml</li> </ul> <p>Pour AnshLabs AMH/MIS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Échantillon frais = 3,076 ng/ml</li> <li>- Stockage à -20°C = 4,080 ng/ml</li> <li>- Stockage à -80°C = 4,316 ng/ml</li> </ul>	

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Exactitude et précision	<p>Variation analytique avec les sérums contrôles de chaque fabricant allant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de 0,13 à 0,38 pour AnshLabs AMH/MIS ;</li> <li>- de 0,16 à 0,17 pour AMH Gen II ;</li> <li>- de 0,03 à 0,11 pour ELECSYS ;</li> <li>- de 0,09 à 1,35 pour ACCESS.</li> </ul>	<p>Reproductibilité intra-série : variation analytique allant de 0,9 à 1,9 % pour ELECSYS et de 0,9 à 3,6 % pour ACCESS.</p> <p>Fidélité intermédiaire : variation analytique allant de 2,2 à 6,5 % pour ELECSYS et de 2,9 à 10,7 % pour ACCESS.</p> <p>Performances pour sérums avec des concentrations allant de 0,1 à 18 ng/ml d'AMH : les deux tests automatisés ont une précision très haute ; leur imprécision est très inférieure au kit AMH Gen II.</p>	<p>Reproductibilité intra-série : variation analytique allant de 1,41 à 3,30 % pour ACCESS.</p> <p>Fidélité intermédiaire : variation analytique allant de 3,04 à 5,76 % pour ACCESS.</p>	<p>Reproductibilité intra-série : variation analytique allant de 0,8 à 2,9 % pour ELECSYS dans l'analyseur Cobas e411 et de 0,7 à 3,4 % dans l'analyseur Cobas e601/Modular Analytics E170.</p>	<p>Variation analytique de 8,0 % pour AMH Gen II, de 4,3 % pour ACCESS AMH et de 3,5 % pour ELECSYS AMH.</p>	<p>Reproductibilité intra-série : variation analytique allant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de 1,4 à 5,4 % pour AnshLabs ;</li> <li>- de 0,7 à 2,2 % pour ACCESS ;</li> <li>- de 0,5 à 1,4 pour ELECSYS.</li> </ul> <p>Fidélité intermédiaire : variation analytique allant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de 6,2 à 13,5 % pour AnshLabs ;</li> <li>- de 0,9 à 2,5 % pour ACCESS ;</li> <li>- de 0,7 à 1,9 % pour ELECSYS.</li> </ul>	<p>Variance analytique inter-laboratoire pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ELECSYS = 5,2 %</li> <li>ACCESS = 5,3 %</li> <li>AMH Gen II = 15,1 %</li> </ul> <p>Variance analytique inter-laboratoire des échantillons avec concentrations basses :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ELECSYS = 5,3 %</li> <li>ACCESS = 5,6 %</li> <li>AMH Gen II = 19,9 %</li> </ul> <p>Variance analytique inter-laboratoire des échantillons avec concentrations élevées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ELECSYS = 4,9 %</li> <li>ACCESS = 5,3 %</li> <li>AMH Gen II = 12,2 %</li> </ul>

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Sensibilité analytique	Non renseigné	<p>Pour ELECSYS AMH : LoD = 0,01 ng/ml ; LoQ = 0,03 ng/ml.</p> <p>Pour ACCESS AMH : LoD = 0,005 ng/ml ; LoQ = 0,01 ng/ml.</p>	<p>Pour ACCESS AMH avec l'analyseur ACCESS2 : LoD = 0,1055 ng/ml LoQ = 0,02 ng/ml.</p> <p>Pour ACCESS AMH avec l'analyseur DxI800 : LoD = 0,099 ng/ml LoQ = 0,035 ng/ml.</p>	<p>La sensibilité analytique du kit ELECSYS était supérieure à celle du kit AMH Gen II : le kit ELECSYS pouvait mesurer la concentration d'AMH dans 86 échantillons (5 % des échantillons) pour lesquels elle était indétectable avec le kit AMH Gen II.</p> <p>Pour ELECSYS AMH : LoD = 0,01 ng/ml.</p>	<p>Pour Gen II AMH modifié : LoD = 0,08 ng/ml LoQ = 0,16 ng/ml.</p> <p>Pour ELECSYS AMH LoD = 0,01 ng/ml LoQ = 0,03 ng/ml.</p> <p>Pour ACCESS AMH : LoD = 0,02 ng/ml LoQ = 0,08 ng/ml.</p>	<p>La sensibilité analytique des kits ELECSYS, ACCESS et AnshLabs était supérieure à celle du kit AMH Gen II : ils pouvaient mesurer la concentration d'AMH dans les échantillons pour lesquels elle était indétectable (0 ng/ml) avec le kit AMH Gen II.</p>	Non renseigné
Linéarité		<p>Niveaux élevés de linéarité, les corrélations entre les valeurs théoriques et ELECSYS égale à 0,998 et entre les valeurs théoriques et ACCESS égal à 0,997.</p>	<p>Selon le test de linéarité de Cusum, une déviation significative de linéarité a été retrouvée. La relation linéaire est maintenue sous les conditions requises du test ACCESS.</p>	<p>La linéarité a été évaluée avec le modèle de régression CLSI EP6-A et a montré des résultats linéaires dans la plage de 0,01 à 23 ng/ml.</p>	<p>Le test de linéarité de Cusum n'a pas montré de différences significatives entre Gen II vs ACCESS AMH (p=0,49), AMH Gen II vs ELECSYS AMH (p=0,72) ni entre ACCESS vs ELECSYS AMH (p=0,72).</p>	<p>Niveaux élevés de linéarité, les corrélations de Spearman entre les valeurs théoriques et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACCESS=0,991</li> <li>- ELECSYS=0,971</li> <li>- AnshLabs=0,997</li> </ul>	Non renseigné

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Valeurs de référence	Les valeurs obtenues avec le kit ACCESS étaient 22 % inférieures à celles du kit Gen II.	Les valeurs d'AMH obtenues avec les trois tests correspondaient aux différentes situations cliniques, à l'exception du groupe de femmes approchant la ménopause où des concentrations significativement plus élevées étaient retrouvées avec le kit AMH Gen II.	Comparaisons de plages de références normales d'AMH. Les résultats entre les deux méthodes étaient fortement corrélés (CV ~ 6,7 %) et la même relation significative curviligne entre AMH et âge (validé avec Gen II) fût confirmée avec ACCESS.	Les valeurs médianes d'AMH chez les femmes diagnostiquées de SOPK étaient supérieures à celles de femmes en bonne santé.	Les valeurs d'AMH étaient 16 % et 20 % inférieures avec les tests ACCESS AMH et ELECSYS AMH respectivement, comparés au kit AMH Gen II.	Les valeurs mesurées par le test AnshLabs étaient significativement plus élevées, alors que celles du test ELECSYS étaient significativement inférieures à celles des Gen II et Beckman Coulter (p<0,05).	Non renseigné
Comparaison des résultats entre kits	Comparaison des résultats des tests : - AnshLabs vs AMH Gen II p=0,87 ; - AnshLabs vs ELECSYS p<0,0001 ; - AnshLabs vs ACCESS p<0,001 ; - Gen II vs ELECSYS p<0,0001 ; - Gen II vs ACCESS p<0,0001 ; - ELECSYS vs ACCESS p<0,0001.	Comparaison des résultats des tests : - les deux tests automatisés ont montré une bonne corrélation avec le test AMH Gen II pour les valeurs supérieures à 1 ng/ml ; - les valeurs inférieures à 1 ng/ml ont montré une faible corrélation à cause de la plus grande imprécision et la moins bonne sensibilité du kit AMH Gen II ; - les régressions de Passing Bablok ont montré une relation linéaire entre ACCESS et ELECSYS.	Les régressions de Passing Bablok en 142 patientes comparant le test Gen II et le test ACCESS dans deux différents analyseurs (ACCESS 2 et Dxl800) ont donné comme résultats : - Gen II AMH vs ACCESS dans l'analyseur ACCESS 2 : R2=0,9822, pente=1,0014 ; - Gen II AMH vs ACCESS dans l'analyseur Dxl800 : R2=0,9832, pente=0,9231.	Avec les régressions de Passing Bablok et la régression pondérée de Deming, pas de linéarité entre AMH Gen II et ELECSYS.	Les régressions de Passing Bablok ont montré une relation acceptable entre chaque paire de tests. Avec les analyses de Bland-Altman, le nombre de mesures retrouvées en dehors de 2 écart-types étaient de : 4,7 % entre AMH Gen II et ACCESS AMH ; 4,3 % entre AMH Gen II et ELECSYS ; et de 2,8 % entre ACCESS et ELECSYS AMH ; ce qui est considéré comme acceptable par les auteurs.	Comparaison des résultats des tests (p<0,001 pour toutes les corrélations) : - Gen II vs ACCESS r=0,915 ; - Gen II vs ELECSYS r=0,903 ; - AnshLabs vs AMH Gen II r=0,917 ; - ACCESS vs ELECSYS r=0,977 ; - AnshLabs vs ACCESS r=0,984 ; - AnshLabs vs ELECSYS r=0,958.	Comparaison des résultats des tests, corrélation entre ACCESS et ELECSYS r=0,971.

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
	<p>Avec les régressions de Passing Bablok, une relation linéaire a été retrouvée entre les tests à l'exception des tests ACCESS et ELECSYS qui étaient inférieurs aux tests Gen II et AnsLabs.</p> <p>Avec les analyses de Bland-Altman, les auteurs ont montré que plus les valeurs d'AMH sont élevées, plus les différences entre les deux tests sont grandes, à l'exception de la comparaison entre les tests ACCESS et ELECSYS pour lesquels la relation était constante à travers toutes les plages de valeurs d'AMH.</p>		<p>Les analyses de Bland-Altman indiquent une absence de biais pour toutes les plages comparées.</p>			<p>Avec les régressions de Passing Bablok, aucune déviation de la linéarité n'a été retrouvée entre les tests (<math>p&gt;0,05</math>).</p> <p>Avec les analyses de Bland-Altman, les auteurs ont retrouvé des valeurs plus élevées avec le test AnshLabs qu'avec le test Gen II ou le test ACCESS, et des valeurs inférieures avec le test ELECSYS comparées à celles obtenues avec le test ACCESS.</p>	

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Association avec variables cliniques : âge, CFA, nombre d'ovocytes, grossesse clinique, SOPK	<p>Les quatre tests évalués ont montré des corrélations significativement positives avec le CFA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CFA - AnshLabs : r=0,620 ;</li> <li>- CFA - Gen II : r=0,619 ;</li> <li>- CFA - ELECSYS : r=0,636 ;</li> <li>- CFA - ACCESS : r=0,628.</li> </ul> <p>Les quatre tests évalués ont montré des corrélations significativement positives avec le nombre d'ovocytes recueillis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovocytes - AnshLabs : r=0,605 ;</li> <li>- Ovocytes – Gen II : r=0,616 ;</li> <li>- Ovocytes - ELECSYS : r=0,644 ;</li> <li>- Ovocytes – ACCESS : r=0,615.</li> </ul> <p>Les corrélations entre les tests et les grossesses biochimiques ou évolutives étaient très faibles.</p>	<p>Corrélations avec le CFA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une différence statistiquement significative a été retrouvée entre la sensibilité des tests automatisés et le kit AMH Gen II dans le groupe de femmes approchant la ménopause <i>versus</i> les femmes infertiles avec un CFA allant de 0 à 7 ;</li> <li>- le kit ELECSYS a obtenu de meilleures performances diagnostiques mais sans différence statistiquement significative.</li> </ul>	Non renseigné	Les valeurs d'AMH chez les femmes diagnostiquées de SOPK ne diminuaient pas avec l'âge, contrairement aux valeurs de femmes en bonne santé.	<p>Les trois tests évalués ont montré des corrélations significativement positives avec le CFA (r=0,83 pour tous les tests).</p> <p>Les corrélations entre les valeurs d'AMH et des groupes de CFA selon le nombre de follicules : CFA bas (3 à 12 follicules), CFA moyen (13-20 follicules), CFA élevé (21-84 follicules).</p> <p>Seules les corrélations entre AMH et CFA dans le groupe CFA bas étaient significativement différentes (valeurs de r statistiquement différentes entre Gen II vs ELECSYS p&lt;0,03 et Gen II vs ACCESS p&lt;0,005) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CFA bas - Gen II : r=0,52 ;</li> <li>- CFA bas - ELECSYS : r=0,65 ;</li> <li>- CFA bas - ACCESS : r=0,63.</li> </ul>	Les valeurs d'AMH chez les femmes diagnostiquées de SOPK étaient significativement supérieures aux valeurs de contrôles.	Non renseigné

Références	Nelson, 2015 (53)	Van Helden, 2015 (54)	Pearson, 2016 (55)	Anckaert, 2016 (56)	Tadros, 2016 (51)	Li, 2016 (52)	Fleming, 2017 (57)
Conclusions générales	<p>Les auteurs concluent que les quatre tests évalués peuvent être utilisés, avec de meilleures performances en termes de corrélation avec le CFA pour le test ELECSYS.</p> <p>Les valeurs obtenues avec le kit ACCESS étaient 22 % inférieures à celles du kit Gen II.</p> <p>Les résultats doivent être interprétés en fonction du kit utilisé.</p> <p>Les auteurs soulignent l'absence de standard international.</p>	<p>Les deux kits de troisième génération évalués présentaient d'excellentes performances analytiques et étaient supérieures à celles du kit AMH Gen II (deuxième génération).</p> <p>Les valeurs obtenues avec le kit ACCESS étaient 9 % inférieures à celles du kit Gen II.</p> <p>Les auteurs soulignent l'absence de standard international.</p>	<p>Les auteurs concluent que le test ACCESS a une excellente linéarité et de bonnes performances pour la précision intra-test et inter-test, ainsi qu'une bonne stabilité à 4°C et à -20°C.</p> <p>Le test ACCESS présente une sensibilité supérieure aux tests manuels.</p> <p>Comme annoncé par le fabricant, les valeurs obtenues avec le kit ACCESS étaient fortement corrélées à celles obtenues avec le kit Gen II.</p> <p>Les auteurs soulignent le besoin d'un standard international.</p>	<p>Les auteurs concluent que le kit ELECSYS (troisième génération) présentait d'excellentes performances analytiques.</p> <p>Le kit ELECSYS montrait une performance inter-laboratoire et technique supérieure au kit AMH Gen II.</p> <p>La sensibilité analytique du kit ELECSYS était supérieure à celle du kit AMH Gen II.</p> <p>Les valeurs obtenues avec le kit ELECSYS étaient 28 % inférieures à celles du kit Gen II.</p> <p>Les auteurs soulignent l'absence de standard international et recommandent d'interpréter les résultats en fonction du kit utilisé.</p>	<p>Les auteurs concluent que les concentrations d'AMH étaient 16 % et 20 % inférieures avec les tests ACCESS AMH et ELECSYS AMH respectivement, comparés au kit AMH Gen II.</p> <p>Les valeurs obtenues avec les deux tests automatisés (ACCESS AMH et ELECSYS AMH) sont plus corrélées au CFA chez les patientes avec un CFA bas (3 à 12 follicules).</p> <p>Les trois tests étaient corrélés au CFA dans la population globale.</p>	<p>Les auteurs concluent que les tests ELECSYS AMH, ACCESS AMH et AnshLabs AMH peuvent être utilisés en pratique clinique dans le cadre de l'AMP, bien que des différences d'étalonnage existent.</p> <p>Les valeurs de l'AMH étaient significativement différentes lorsqu'elles étaient mesurées sur l'échantillon de sérum frais et congelé-décongelé pour ELECSYS, ACCESS et AnshLabs, mais la différence était très faible avec ELECSYS et ACCESS.</p> <p>Les auteurs soulignent l'absence de standard international.</p>	<p>Les auteurs concluent que les résultats des tests ELECSYS AMH et ACCESS AMH sont reproductibles, avec une variance inter-laboratoire faible. De plus, les différences entre ces deux tests sont négligeables.</p>

## Annexe 4. Données des revues systématiques (avec ou sans méta-analyse) identifiées en fonction des situations cliniques

### Prédiction de la réponse ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP

Références	Broer, 2013 (58)	La Marca, 2014 (60)	Nastri, 2015 (59)
Date de fin d'inclusion d'études	Décembre 2009	Mai 2013	Les auteurs n'ont pas imposé de limitation. L'étude citée la plus récente a été publiée en avril 2014.
Type de revue systématique	Méta-analyse sur des données individuelles des patients.	Revue systématique sans méta-analyse.	Méta-analyse.
Type d'études incluses dans la méta-analyse	Cohortes (majoritairement prospectives) qui ont évalué la performance des tests pour la prédiction d'une réponse ovarienne faible.	Études prospectives et rétrospectives signalant des seuils pour au moins un des deux marqueurs.	Études prospectives qui ont évalué la performance des tests pour la prédiction d'une réponse ovarienne excessive ou la survenue d'un SHSO.
Nombre d'études incluses dans la revue systématique	55 études	55 études	112 études inclus dont 8 concernant l'évaluation des prédicteurs d'une réponse ovarienne excessive.
Nombre total de patients inclus dans la revue systématique	4 170	8 965 (min 33 - max 1 538)	5 400 (min 110 - max 4 650)
Objectifs de la revue systématique	Évaluer la valeur ajoutée des marqueurs de la réserve ovarienne à la valeur prédictive de l'âge comme marqueur de la réponse ovarienne faible.	Évaluer la valeur prédictive de deux marqueurs de la réserve ovarienne, l'AMH et le CFA, pour prédire une réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation ovarienne.	Identifier et évaluer la valeur prédictive des marqueurs de la réponse ovarienne excessive et de la survenue d'un SHSO. Identifier et évaluer l'effet des interventions visant à réduire le risque d'une réponse ovarienne excessive dans le cadre d'une stimulation ovarienne et la survenue du SHSO.
Indications étudiées dans la revue systématique	Prédiction de la réponse ovarienne faible. Prédiction des grossesses.	Prédiction de la réponse ovarienne faible et excessive.	Prédiction de la réponse ovarienne excessive.
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure de FIV.	Femmes en âge de procréer dans le cadre d'une procédure de FIV.	Femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP.
Prédicteurs de la réponse ovarienne évalués (autre que l'AMH)	CFA, âge, FSH	CFA	CFA, âge, FSH, Inhibine B

Références	Broer, 2013 (58)	La Marca, 2014 (60)	Nastri, 2015 (59)
Analyse critique des études originales par les auteurs	<p>QUADAS</p> <p>La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée à l'aide de la checklist QUADAS, à laquelle les auteurs ont ajouté cinq items pour évaluer le risque de biais dans le cas des études pronostiques.</p> <p>À noter que les auteurs n'ont pas répondu à 7 questions concernant le test de référence.</p> <p>Les résultats ne sont pas documentés <i>in extenso</i>. Un graphique montre que globalement il s'agit d'études de bonne qualité par rapport aux items originaux et supplémentaires ajoutés par les auteurs. Sauf pour les items concernant la vérification des biais (moins de 50 % des études) et la mise en place d'aveugle (aucune étude).</p>	Non renseigné	<p>QUADAS - 2</p> <p>Selon les auteurs : toutes les études ont été considérées comme ayant un risque de biais faible, à l'exception d'une étude qui était considérée comme à haut risque de biais.</p>
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	<p>OR pour la prédiction de la réponse ovarienne faible.</p> <p>Aire sous la courbe ROC (avec IC95 %).</p>	Non applicable	Sensibilité, spécificité, aire sous la courbe ROC (avec IC95 %).
Résultats des méta-analyses pour les performances de l'AMH	<p><u>OR</u> 0,50 IC95 % [0,41-0,60] p&lt;0,001</p> <p><u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,81 IC95 % [0,77-0,84]</p>	Non applicable	<p><u>Sensibilité combinée</u> 78,4 IC95 % [61,0-91,8] I<sup>2</sup>=81 %</p> <p><u>Spécificité combinée</u> 81,5 IC95 % [73,0-88,7] I<sup>2</sup>=79 %</p> <p><u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,84 IC95 % [0,79-0,88] I<sup>2</sup>=60 %</p>
Résultats des méta-analyses pour les performances des comparateurs	<p>CFA :</p> <p><u>OR</u> 0,77 IC95 % [0,73-0,82] p&lt;0,001</p> <p><u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,73 IC95 % [0,69-0,77]</p> <p>FSH :</p> <p><u>OR</u> 1,27 IC95 % [1,19-1,35] p&lt;0,001</p> <p><u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,66 IC95 % [0,62-0,69]</p> <p>Âge :</p> <p><u>OR</u> 1,12 IC95 % [1,08-1,17] p&lt;0,001</p>	Non applicable	<p>CFA :</p> <p><u>Sensibilité combinée</u> 83,9 IC95 % [75,2-91,0] I<sup>2</sup>=0 %</p> <p><u>Spécificité combinée</u> 87,9 IC95 % [83,0-92,0] I<sup>2</sup>=44 %</p> <p><u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,81 IC95 % [0,69-0,93] I<sup>2</sup>=93 %</p> <p>FSH :</p> <p><u>Sensibilité combinée</u> 63,6 IC95 % [32,3-89,6] I<sup>2</sup>=81 %</p> <p><u>Spécificité combinée</u> 62,4 IC95 % [55,4-69,0] I<sup>2</sup>=0 %</p> <p><u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,64 IC95 % [0,61-0,67]</p>

Références	Broer, 2013 (58)	La Marca, 2014 (60)	Nastri, 2015 (59)
	<p><u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,60 IC95 % [0,57-0,64]</p>		<p>Inhibine B : <u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,67 IC95 % [0,60-0,75] I<sup>2</sup>=65 % Âge : <u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,61 IC95 % [0,54-0,68]</p>
Modèles multifactorielles	<p>Âge et FSH : <u>OR</u> Âge 1,12 IC95 % [1,07-1,17] p&lt;0,001 FSH 1,26 IC95 % [1,18-1,34] p&lt;0,001 <u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,69 IC95 % [0,66-0,72]</p> <p>Âge et CFA : <u>OR</u> Âge 1,07 IC95 % [1,02-1,11] p=0,007 CFA 0,78 IC95 % [0,74-0,83] p&lt;0,001 <u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,76 IC95 % [0,72-0,80]</p> <p>Âge et AMH : <u>OR</u> Âge 1,08 IC95 % [1,03-1,13] p=0,001 AMH 0,54 IC95 % [0,44-0,66] p&lt;0,001 <u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,80 IC95 % [0,76-0,84]</p> <p>Âge, AMH et CFA : <u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,80 IC95 % [0,74-0,86]</p> <p>Âge, AMH, CFA et FSH : <u>Aire sous la courbe ROC</u> 0,81 IC95 % [0,75-0,86]</p>	Non applicable	Non applicable

Références	Broer, 2013 (58)	La Marca, 2014 (60)	Nastri, 2015 (59)
Conclusions générales après analyse critique des revues systématiques	<p>Méta-analyse d'assez bonne qualité méthodologique.</p> <p>Une seule base de données bibliographique a été utilisée. Les études exclues ne sont pas listées.</p> <p>Les auteurs n'ont pas réalisé de test d'homogénéité, mais ils ont regroupé les résultats de manière pertinente.</p>	<p>Revue systématique de faible qualité méthodologique.</p> <p>Plusieurs limites liées notamment au type et à la qualité des études incluses sont à souligner. Les auteurs ont inclus des études rétrospectives et prospectives. Les auteurs n'ont pas renseigné l'analyse de la qualité scientifique des études incluses.</p> <p>Il existe un possible biais de publication et la liste des études exclues n'est pas fournie.</p>	<p>Méta-analyse de bonne qualité méthodologique.</p> <p>Il est à noter que toutes les études incluses ont été considérées comme ayant un risque de biais faible, à l'exception d'une étude qui était considérée comme à haut risque de biais dû à l'hyper-sélection réalisée, à savoir les critères d'inclusion et d'exclusion adoptés étaient très strict.</p>

### Préservation de la fertilité féminine dans le cancer

Références	Peigné, 2014 (61)
Date de fin d'inclusion d'études	Décembre 2013
Type d'études incluses dans la méta-analyse	Cohortes prospectives observationnelles
Nombre d'études incluses dans la revue systématique	15 études
Nombre total de patients inclus dans la revue systématique	490 (min 8 - max 59)
Objectifs de la revue systématique	Évaluer la valeur ajoutée des marqueurs de la réserve ovarienne à la valeur prédictive de l'âge comme marqueur de la réponse ovarienne faible.
Indications étudiées dans la revue systématique	Marqueur de la déplétion et de la récupération folliculaire pendant et après la chimiothérapie.
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Femmes en âge de procréer avant, pendant et après la mise en place d'une chimiothérapie.
Autres marqueurs de la déplétion ovarienne	Âge de la femme, arrêt et reprise des cycles menstruels.
Analyse critique des études originales par les auteurs	Aucune

Références	Peigné, 2014 (61)
Résultats de la revue systématique	<p>AMH pré-chimiothérapie &gt; AMH post-chimiothérapie.                      AMH post-chimiothérapie &lt; AMH chez les témoins appariées sur l'âge.                      Chute rapide et significative des niveaux sériques de l'AMH après le début de la chimiothérapie (décrite dès la première semaine de chimiothérapie dans deux études, 15 jours après le début du traitement dans une étude, un mois et trois mois après le début de la chimiothérapie par deux autres études).                      Diminution significative ou valeurs indétectables d'AMH (indépendamment des protocoles mis en place) à la fin de la chimiothérapie.                      Le profil de récupération ovarienne varie fortement selon le protocole mis en place. Les patientes traitées avec un protocole sans alkylants ou avec un traitement à faible ou médian risque gonadotoxique retrouvent un taux d'AMH équivalent à celui de pré-chimiothérapie dès le sixième mois de suivi après traitement, tandis qu'elle reste significativement plus basse, voire même indétectable chez les femmes ayant reçu des alkylants ou des traitements à haut risque gonadotoxique et ce même jusqu'à trois ans après la fin du traitement.                      Toutes les patientes en aménorrhée persistante après un an de suivi ont une AMH indétectable.                      Les valeurs du dosage sérique de l'AMH prétraitement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ont une meilleure valeur prédictive de l'activité menstruelle après quatre à cinq ans de suivi que l'âge de la patiente.</p>
Conclusions générales après analyse critique de la revue systématique	<p>Revue systématique de faible qualité méthodologique selon la grille AMSTAR (cf. Annexe 8). La recherche a été réalisée sur une seule source électronique et aucun mécanisme n'est décrit pour arriver à un consensus en cas de divergences dans l'extraction de données. De plus, les auteurs n'ont pas analysé ni documenté la qualité scientifique des études incluses. Enfin, les biais de publication n'ont pas été analysés.</p>

### Préservation de la fertilité féminine chez les patientes avec des pathologies gynécologiques pelviennes

Références	Raffi <i>et al.</i> , 2012 (62)	Keyhan <i>et al.</i> , 2015 (64)	Mohamed <i>et al.</i> , 2016 (63)
Date d'inclusion d'études	Janvier 2000 - Novembre 2011	2008 - 2014	Janvier 2000 - Janvier 2016
Type de revue systématique	Méta-analyse	Revue systématique sans méta-analyse	Méta-analyse
Type d'études incluses dans la méta-analyse	Cohortes et études randomisées contrôlées qui ont évalué l'impact de l'excision des kystes ovariens endométriosiques dans la réserve ovarienne.	Méta-analyses, revues systématiques, études randomisées contrôlées et cohortes qui ont évalué l'intervention chirurgicale auprès des patientes présentant un endométriome.	Cohortes et études randomisées contrôlées qui ont évalué l'impact de l'excision des kystes ovariens non-endométriosiques dans la réserve ovarienne.
Nombre d'études incluses dans la revue systématique	8 études	63 études	10 études

Références	Raffi <i>et al.</i> , 2012 (62)	Keyhan <i>et al.</i> , 2015 (64)	Mohamed <i>et al.</i> , 2016 (63)
Nombre total de patients inclus dans la revue systématique	237 (min 20 - max 64)	Non renseigné	367 (min 7 - max 71)
Objectifs de la revue systématique	Évaluer l'impact de l'excision des kystes ovariens endométriosiques dans la réserve ovarienne dans la réserve ovarienne.	Évaluer l'impact des endométriomes sur la réserve ovarienne et les avantages et inconvénients des interventions chirurgicales.	Évaluer l'impact de l'excision des kystes ovariens non-endométriosiques dans la réserve ovarienne dans la réserve ovarienne.
Indications étudiées dans la revue systématique	Marqueur de la réserve ovarienne avant et après l'excision des kystes ovariens endométriosiques.	Marqueur de la réserve ovarienne avant et après l'excision des kystes ovariens endométriosiques.	Marqueur de la réserve ovarienne avant et après l'excision des kystes ovariens non-endométriosiques.
Type de patients inclus dans la revue systématique	Femmes avant l'excision du kyste ovarien endométriosique.	Femmes avant l'excision du kyste ovarien endométriosique.	Femmes avant l'excision du kyste ovarien non-endométriosique.
Marqueurs de la réserve ovarienne évalués (autre que l'AMH)	CFA	CFA	CFA, FSH
Analyse critique des études originales par les auteurs	<p>Échelle de Newcastle-Otawa.</p> <p>La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée à l'aide de l'échelle de Newcastle-Otawa modifiée par les auteurs.</p> <p>L'échelle originale donne un score avec des étoiles à trois catégories : la qualité de sélection (max 4 étoiles), la comparabilité (max 2 étoiles) et les résultats (max 3 étoiles). Les auteurs ont donné plus de poids à la comparabilité basée sur l'inclusion des patientes âgées &gt;40 ans, diamètre du kyste &gt;5cm, AMH prétraitement <math>\geq 3,1</math> ng/mL, et indiquant la latéralité du kyste. La répartition d'étoiles pour les auteurs étant de 3 pour la sélection, 4 pour la comparabilité et 2 pour les résultats.</p> <p>Pour les analyses de sensibilité, les auteurs ont inclus les études avec peu de risque de biais, ayant obtenu au moins 6 étoiles au total avec minimum 3 étoiles pour la catégorie concernant la comparabilité.</p>	Non renseigné	<p>Échelle de Newcastle-Otawa.</p> <p>La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée à l'aide de l'échelle de Newcastle-Otawa modifiée par les auteurs.</p> <p>L'échelle originale donne un score avec des étoiles à trois catégories : la qualité de sélection (max 4 étoiles), la comparabilité (max 2 étoiles) et les résultats (max 3 étoiles). Les auteurs ont donné plus de poids à la comparabilité basée sur l'ajustement des résultats des études incluses sur 4 variables : âge de la femme &gt;40 ans, diamètre du kyste &gt;5cm, AMH prétraitement <math>\geq 3,1</math> ng/mL, et la latéralité du kyste. La répartition d'étoiles pour les auteurs étant de 3 pour la sélection, 4 pour la comparabilité et 2 pour les résultats.</p> <p>Pour les analyses de sensibilité, les auteurs ont inclus les études avec peu de risque de biais, ayant obtenu au moins 6 étoiles au total avec minimum 3 étoiles pour la catégorie concernant la comparabilité.</p>

Références	Raffi <i>et al.</i> , 2012 (62)	Keyhan <i>et al.</i> , 2015 (64)	Mohamed <i>et al.</i> , 2016 (63)
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	Différence de moyenne pondérée entre le dosage post-traitement et prétraitement de l'AMH.	Non concerné	Différence de moyenne pondérée entre le dosage post-traitement et prétraitement de l'AMH.
Résultats pour l'AMH	<p>Différence de moyenne pondérée combinée = -1,13 IC95 % [-1,88 ; -0,37]</p> <p>Différence de moyenne pondérée dans chaque sous-groupe :</p> <p>Kystes unilatéraux = -0,96 IC95 % [-1,70 ; -0,22]</p> <p>Kystes bilatéraux = -1,18 IC95 % [-3,34 ; -1,07]</p> <p>Kystes &gt;5 cm = -0,61 IC95 % [-1,25 ; 0,03]</p> <p>Suivi ≥6 mois = -1,48 IC95 % [-2,12 ; -0,86]</p> <p>Kit DSL = -0,68 IC95 % [-1,33 ; -0,03]</p> <p>Kit IOT = -1,70 IC95 % [-1,84 ; -1,55]</p> <p>AMH prétraitement ≥3,1 ng/ml = -1,52 IC95 % [-2,00 ; -1,04]</p> <p>Âge ≤40ans = -0,73 IC95 % [-1,34 ; -0,11]</p> <p>Études à faible risque de biais = -1,02 IC95 % [-2,44 ; 0,40]</p>	<p>Arguments pour une intervention chirurgicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution des symptômes de l'endométriome ;</li> <li>- risques liés à une simple surveillance ;</li> <li>- les endométriomes peuvent avoir un effet gonadotoxique sur les follicules environnants.</li> </ul> <p>Arguments contre une intervention chirurgicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- effets néfastes de la cystectomie ovarienne sur la réserve ovarienne, mesurée par le dosage d'AMH ;</li> <li>- l'excision chirurgicale de ces kystes n'améliore pas les taux de grossesse avant FIV.</li> </ul> <p>Les auteurs recommandent de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vérifier l'AMH avant de décider d'une excision de l'endométriome ;</li> <li>- proposer directement une FIV aux femmes avec des problèmes d'infertilité asymptomatiques, plus âgées, avec faible AMH, des endométriomes bilatéraux ou avec antécédent de traitement chirurgical ;</li> <li>- proposer une intervention chirurgicale aux patientes symptomatiques, avec AMH intacte, des kystes unilatéraux ou des caractéristiques échographiques évoquant une tumeur maligne ou qui ne prévoient pas de FIV ;</li> <li>- expliquer aux femmes les risques de diminution de la réserve ovarienne avant l'intervention chirurgicale, en particulier si concentration d'AMH sérique basse.</li> </ul>	<p>Différence de moyenne pondérée combinée = -1,14 [-1,36 ; -0,92]</p> <p>Différence de moyenne pondérée dans chaque sous-groupe :</p> <p>Kystes dermoïdes = -1,27 IC95 % [-1,93 ; -0,62]</p> <p>Kystes séreux et mucineux = -1,59 IC95 % [-2,00 ; -1,17]</p> <p>Kystes unilatéraux = -0,97 IC95 % [-1,58 ; -0,37]</p> <p>Kystes bilatéraux = -0,80 IC95 % [-1,76 ; 0,16]</p> <p>Kystes &gt;5 cm = -1,13 IC95 % [-1,56 ; -0,70]</p> <p>Un mois de suivi = -1,16 IC95 % [-1,69 ; -0,63]</p> <p>Trois mois de suivi = -1,44 IC95 % [-1,71 ; -1,16]</p> <p>Kit DSL = -1,18 IC95 % [-1,85 ; -0,52]</p> <p>Kit Gen II = -0,88 IC95 % [-1,71 ; -0,04]</p> <p>Kit IOT = -1,56 IC95 % [-2,44 ; -0,69]</p> <p>Études à faible risque de biais = -1,05 IC95 % [-1,29 ; -0,81]</p>
Résultats des méta-analyses pour le comparateur	Les analyses concernant le changement post-traitement du CFA chez 79 patientes n'ont pas montré des changements statistiquement significatifs (différence moyenne pondérée = 0,37 IC95 %, -1,42 à 2,16; I <sup>2</sup> =73 %).	Plusieurs études incluses dans cette revue systématique ont suggéré que le CFA n'est pas un marqueur fiable de la réserve ovarienne avant ou après l'excision des endométriomes, suggérant que la présence d'un endométriome peut sous-estimer la mesure du CFA préopératoire.	Les analyses concernant le changement post-traitement du dosage de la FSH n'ont pas montré des changements statistiquement significatifs (différence moyenne pondérée = -0,50 IC95 %, -1,28 à 0,28 ; I <sup>2</sup> =0 %). Les analyses des changements post-traitement du CFA n'étaient pas réalisables, faute de données.

Références	Raffi <i>et al.</i> , 2012 (62)	Keyhan <i>et al.</i> , 2015 (64)	Mohamed <i>et al.</i> , 2016 (63)
Conclusions générales après analyse critique des revues systématiques	<p>Méta-analyse de bonne qualité méthodologique.</p> <p>Seuls les essais issus de revues à comité de lecture ont été inclus.</p> <p>Les auteurs n'ont pas analysé la possibilité d'un biais de publication, mais la liste d'études exclues est fournie.</p>	<p>Revue systématique de faible qualité méthodologique.</p> <p>Une seule base de données bibliographique a été utilisée. Les études exclues ne sont pas listées.</p> <p>Un biais de publication n'est pas exclu.</p> <p>Les auteurs n'ont pas renseigné l'analyse de la qualité scientifique des études incluses.</p>	<p>Méta-analyse de très bonne qualité méthodologique.</p> <p>Les auteurs n'ont pas analysé la possibilité d'un biais de publication, mais la liste d'études exclues est fournie.</p>

### Diagnostic et suivi des tumeurs de la granulosa

Références	Geerts, 2009 (71)
Période d'inclusion d'études	1989 à septembre 2008
Type d'études incluses dans la méta-analyse	Une étude prospective et onze études rétrospectives.
Nombre d'études incluses dans la revue systématique	12 études (dont 8 études évaluant l'inhibine, 3 l'AMH et 1 évaluant ces deux marqueurs).
Nombre total de patients inclus dans la revue systématique	798 (dont 176 des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa).
Objectifs de la revue systématique	Évaluer l'utilité du dosage sérique de l'inhibine B et de l'AMH dans le diagnostic et le suivi des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa.
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Cas : patientes diagnostiquées d'une tumeur de la granulosa. Témoins : patientes diagnostiquées pour d'autres cancers de l'ovaire (principalement d'une tumeur ovarienne épithéliale), ou d'autres cancers non gynécologiques (du sein, colon ou estomac).
Autres marqueurs évalués	Inhibine B
Analyse critique des études originales par les auteurs	Les auteurs n'ont pas documenté exhaustivement la qualité scientifique des études incluses, mais ils soulignent que les études incluses étaient pour la plupart rétrospectives et de faible qualité méthodologique.
Critères d'évaluation en vue de la revue systématique	Sensibilité et spécificité.
Résultats	Ils concluent que la sensibilité de l'inhibine B et de l'AMH pour le diagnostic de tumeurs de la granulosa est plutôt équivalente. L'AMH a une meilleure spécificité que l'inhibine B, car cette dernière peut également augmenter chez certaines tumeurs ovariennes épithéliales (mucineuses).

Références	Geerts, 2009 (71)
Conclusions générales après analyse critique des revues systématiques	L'objectif de cette revue systématique est clairement défini. Cependant, une seule base de données bibliographique a été utilisée et les critères de sélection ne sont pas précisés. Des études de faible qualité méthodologique ont été incluses (des études rétrospectives pour la plupart). La sensibilité et la spécificité sont présentées sans calcul de leur intervalle de confiance.

### Diagnostic du SOPK (caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques)

Références	Iliodromiti, 2013 (66)
Date de fin d'inclusion d'études	Janvier 2013
Type de revue systématique	Méta-analyse
Type d'études incluses dans la méta-analyse	Cohortes (majoritairement prospectives) qui ont évalué la performance des tests pour le diagnostic du SOPK selon la définition de Rotterdam.
Nombre d'études incluses dans la revue systématique	14 études (10 études incluses dans la méta-analyse quantitative et 4 études incluses dans l'extraction de données individuelles).
Nombre total de patients inclus dans la revue systématique	683
Objectifs de la revue systématique	Évaluer la valeur prédictive du dosage sérique de l'AMH pour le diagnostic du SOPK selon la définition de Rotterdam.
Type de patients inclus dans les études incluses dans la méta-analyse	Femmes de 14 à 38 ans diagnostiqués d'un syndrome d'ovaires polykystiques.
Analyse critique des études originales par les auteurs	Les auteurs ont analysé la qualité scientifique des études incluses avec six items définis par les auteurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'échantillonnage (consécutif ou autre méthode) ;</li> <li>- la méthode de collection des données (prospective ou rétrospective) ;</li> <li>- le design de l'étude (cohorte ou cas-control) ;</li> <li>- présence d'aveugle (oui ou non) ;</li> <li>- les biais de sélection ;</li> <li>- les biais d'évaluation.</li> </ul> Les auteurs n'ont pas rapporté exhaustivement leur analyse critique pour tous les items cités ci-dessus. L'analyse a été clairement présentée pour deux items : <ul style="list-style-type: none"> <li>- biais de sélection : décrits par les auteurs pour 7 études sur 10 incluses pour les analyses quantitatives et 4 sur 4 pour les analyses avec des données individuelles ;</li> <li>- biais d'évaluation : selon les auteurs aucune étude ne comportait des biais d'évaluation.</li> </ul>
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	Sensibilité, spécificité et aire sous la courbe ROC (avec IC95 %)

Références	Iliodromiti, 2013 (66)
Résultats des méta-analyses pour les performances de l'AMH	<p><u>Sensibilité combinée</u> : 82,8 %</p> <p><u>Spécificité combinée</u> : 79,4 %</p> <p><u>Aire sous la courbe ROC</u> : 0,87 IC95 % [0,83-0,92]</p>
Conclusions générales après analyse critique de la revue systématique	<p>Les études incluses sont inappropriées vis-à-vis de la question posée. Plusieurs études incluses n'évaluaient pas le rôle de l'AMH en tant que prédicteur du diagnostic du SOPK mais en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques.</p> <p>Les études de faible qualité méthodologique ont été incluses (études cas-témoins). Les études exclues ne sont pas listées.</p> <p>Les contrôles inclus dans quatre études cas-témoins ne sont pas représentatifs des patientes qui pourraient potentiellement recevoir le test dans la réalité. Il s'agit des contrôles sains avec des cycles menstruels réguliers, sans antécédent de hirsutisme ou acné, sans maladie endocrine, sans pathologie ovarienne ni antécédent chirurgical. Elles sont hyper-sélectionnées, donc non représentatives.</p> <p>L'hétérogénéité statistique n'a pas été recherchée.</p> <p>Le seuil a été fixé <i>a posteriori</i> avec les résultats de la même méta-analyse.</p> <p>La sensibilité et la spécificité sont présentées sans calcul de leur intervalle de confiance.</p>

### Prédiction des implantations, grossesses et naissances vivantes

Références	Iliodromiti, 2014 (76)	Tal, 2015 (77)	Yao, 2015 (78)
Date de fin d'inclusion d'études	Août 2013	Décembre 2013	Mars 2014
Type de revue systématique	Méta-analyse	Méta-analyse	Méta-analyse
Type d'études incluses dans la méta-analyse	Études prospectives et rétrospectives qui ont évalué les performances prédictives du dosage sérique de l'AMH pour la prédiction des naissances vivantes dans le cadre d'une procédure d'AMP.	Tout type d'études (à l'exception de reports de cas) qui ont évalué les performances prédictives du dosage sérique de l'AMH pour la prédiction des implantations et des grossesses cliniques dans le cadre d'une procédure d'AMP.	Études prospectives et rétrospectives qui ont évalué les performances prédictives du dosage de l'AMH pour la prédiction des grossesses cliniques et évolutives dans le cadre d'une procédure d'AMP.
Langues de publication des études incluses	Aucune restriction de langue	Aucune restriction de langue	Anglais ou Chinois
Nombre d'études incluses dans la revue systématique	13 études	19 études	26 études

Références	Iliodrimiti, 2014 (76)	Tal, 2015 (77)	Yao, 2015 (78)
Nombre total de patients inclus dans la revue systématique	6 306 (min 120 - max 1 026)	5 373 (min 60 - max 892)	8 419 (min 29 - max 2 060)
Objectifs de la revue systématique	Évaluer la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction des naissances vivantes dans le cadre d'une procédure d'AMP.	Évaluer la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction des implantations et des grossesses cliniques dans le cadre d'une procédure d'AMP.	Évaluer la valeur prédictive de l'AMH pour la prédiction des grossesses cliniques et évolutives dans le cadre d'une procédure d'AMP.
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP.	Femmes en âge de procréer avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP.	Femmes âgées de moins de 46 ans avant la mise en place d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP.
Analyse critique des études originales par les auteurs	<p>QUADAS - 2</p> <p>La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée à l'aide de la checklist QUADAS - 2. Selon les auteurs, la plupart des études ont été considérées comme ayant un risque de biais faible.</p>	<p>La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée avec cinq items définis par les auteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la méthode de collection des données (prospective ou rétrospective) ;</li> <li>- le design de l'étude (cohorte ou cas-control) ;</li> <li>- les biais de sélection ;</li> <li>- les biais d'évaluation ;</li> <li>- type d'analyses (une analyse par cycle ou multiples cycles par couple).</li> </ul>	Non renseigné
Critères de jugement	Naissance vivante (non définie).	<p>Implantation (non définie).</p> <p>Grossesse clinique (non définie).</p>	<p>Grossesse ou non-grossesse (présence ou absence de grossesse respectivement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grossesse clinique définie comme la visualisation d'un sac gestationnel à l'échographie durant la 7<sup>ème</sup> semaine de gestation ;</li> <li>- grossesse évolutive définie comme la présence d'activité cardiaque fœtale durant la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation.</li> </ul> <p>Une grossesse multiple était considérée comme une seule grossesse.</p>
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	Sensibilité, spécificité, aire sous la courbe ROC (avec IC95 %). OR pour la prédiction des naissances vivantes.	Sensibilité, spécificité, aire sous la courbe ROC (avec IC95 %). OR pour la prédiction des implantations et des grossesses cliniques.	Sensibilité, spécificité, aire sous la courbe ROC (avec IC95 %). OR pour la prédiction des grossesses.

Références	Iliodrimiti, 2014 (76)	Tal, 2015 (77)	Yao, 2015 (78)
Résultats des méta-analyses pour les performances de l'AMH	<p>Prédiction des naissances vivantes  <u>OR combiné</u>                      2,63 IC95 % [2,02-3,40] I<sup>2</sup>=62 %  <u>OR combiné ajusté avec l'âge</u>                      2,67 IC95 % [2,06-3,48]  <u>OR combiné ajusté avec l'âge et avec kit de dosage en tant que covariable</u>                      2,66 IC95 % [2,06-3,43]</p> <p>Dans chaque sous-groupe                      Chez les femmes où la valeur d'AMH était inconnue :  <u>Sensibilité</u> :                      83,7 IC95 % [72,5-90,9]  <u>Sensibilité ajustée avec l'âge</u>                      83,7 IC95 % [72,5-90,1]  <u>Spécificité</u>                      32,0 IC95 % [21,6-44,6]  <u>Spécificité ajustée avec l'âge</u>                      32,6 IC95 % [21,8-45,5]  <u>Aire sous la courbe ROC</u>                      0,61 IC95 % [0,56-0,65]  <u>OR</u>                      2,39 IC95 % [1,85-3,08] I<sup>2</sup>=59 % p=0,009  <u>OR ajusté avec l'âge</u>                      2,48 IC95 % [1,81-3,22]</p> <p>Chez les femmes avec une faible réserve ovarienne :  <u>OR</u>                      4,63 IC95 % [2,75-7,81] I<sup>2</sup>=0 % p=0,412</p>	<p>Prédiction des implantations  <u>Sensibilité combinée</u>                      52,2 IC95 % [48,0-56,3]  <u>Spécificité combinée</u>                      61,1 IC95 % [58,7-63,4]  <u>Aire sous la courbe ROC</u>                      0,591 IC95 % [0,563-0,618]  <u>OR combiné</u>                      1,83 IC95 % [1,49-2,25] I<sup>2</sup>=0 %</p> <p>Prédiction des grossesses cliniques                      Dans chaque sous-groupe :                      Chez les femmes où la valeur d'AMH était inconnue :  <u>Sensibilité combinée</u>                      44,0 IC95 % [41,9-46,1]  <u>Spécificité combinée</u>                      66,5 IC95 % [64,5-68,3]  <u>Aire sous la courbe ROC</u>                      0,634 IC95 % [0,618-0,650]  <u>OR</u>                      2,10 IC95 % [1,82-2,41] I<sup>2</sup>=0 %</p> <p>Chez les femmes avec une faible réserve ovarienne :  <u>Sensibilité combinée</u>                      69,9 IC95 % [61,0-77,9]  <u>Spécificité combinée</u>                      64,7 IC95 % [60,9-68,3]  <u>Aire sous la courbe ROC</u>                      0,696 IC95 % [0,641-0,751]  <u>OR</u>                      3,96 IC95 % [2,57-6,10] I<sup>2</sup>=0 %</p> <p>Chez les femmes atteintes du SOPK :  <u>Sensibilité combinée</u>                      49,5 IC95 % [42,2-56,7]  <u>Spécificité combinée</u>                      42,7 IC95 % [36,5-49,2]  <u>Aire sous la courbe ROC</u>                      0,600 IC95 % [0,547-0,653]  <u>OR</u>                      1,18 IC95 % [0,53-2,62] I<sup>2</sup>=64,7 %</p>	<p>Prédiction des grossesses  <u>Sensibilité combinée</u>                      48 IC95 % [36-61]  <u>Spécificité combinée</u>                      69 IC95 % [60-77]  <u>Aire sous la courbe ROC</u>                      0,64 IC95 % [0,60-0,68]  <u>OR combiné</u>                      0,23 IC95 % [0,03-0,43]</p> <p>Prédiction de non grossesses  <u>Sensibilité combinée</u>                      39 IC95 % [29-50]  <u>Spécificité combinée</u>                      76 IC95 % [71-81]  <u>Aire sous la courbe ROC</u>                      0,73 IC95 % [0,69-0,77]</p>

Références	Iliodrimiti, 2014 (76)	Tal, 2015 (77)	Yao, 2015 (78)
Conclusions générales après analyse critique des revues systématiques	Méta-analyse de très bonne qualité méthodologique d'élaboration.	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique. La liste d'études exclues n'est pas fournie.	Méta-analyse de faible qualité méthodologique. Une seule base de données bibliographique a été utilisée. Les auteurs n'ont pas analysé la possibilité d'un biais de publication. La liste d'études exclues n'est pas fournie. La qualité scientifique des études n'est pas rapportée. Les conclusions dépassent la portée des résultats obtenus.

### Prédiction de l'âge de la ménopause ou d'une insuffisance ovarienne prématurée

Référence	Depmann, 2016 (79)
Date de fin d'inclusion d'études	Septembre 2014
Type de revue systématique	Revue systématique sans méta-analyse
Type d'études incluses dans la méta-analyse	Études prospectives (6) et études transversales (1)
Nombre d'études incluses dans la revue systématique	7 études
Nombre total de patients inclus dans la revue systématique	2 163 (min 50 - max 1 015)
Objectifs de la revue systématique	Évaluer l'utilité clinique de l'AMH, du CFA et de l'âge de la ménopause de la mère pour prédire l'âge de la ménopause.
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Femmes avec des cycles menstruels réguliers ayant des données connues pour l'AMH, le CFA et/ou l'âge de la mère.
Prédicteurs de la ménopause évalués (autre que l'AMH)	CFA, âge de la mère
Analyse critique des études originales par les auteurs	Non renseignée
Critères de jugement des études incluses	Temps écoulé jusqu'à la survenue de la ménopause ajusté à l'âge initial. Âge à la ménopause ajusté à l'âge initial.

Référence	Depmann, 2016 (79)
Résultats pour les performances de l'AMH	<p>Pour les études estimant le rapport des hasards (HR pour <i>hazard ratio</i>). Le HR exprime le risque relatif d'avoir une ménopause durant le suivi par chaque unité de moins d'AMH :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étude de Broer <i>et al.</i> (2011) HR=9,2 IC95 % [2,5-34] p&lt;0,001, chaque unité d'AMH=0,89 ng/mL ;</li> <li>- étude de Freeman <i>et al.</i> (2012) HR=5,6 IC95 % [4,7-6,7] p&lt;0,0001, chaque unité d'AMH=1 écart-type <math>\log_{10}</math>AMH ;</li> <li>- étude de Dólleman <i>et al.</i> (2014) HR=5 IC95 % [1-22] p&lt;0,0001.</li> </ul>
Résultats pour les performances des comparateurs	<p>Pour les études estimant le HR. Le HR exprime le risque relatif d'avoir une ménopause durant le suivi par chaque unité de moins de CFA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étude de Broer <i>et al.</i> (2011) HR=5,6 IC95 % [2,6-12] p=0,135, chaque unité de CFA=6,94 follicules antraux ;</li> <li>- étude de Wellons <i>et al.</i> (2013) HR=18,9 IC95 % [11,9-30,2] p&lt;0,001, le CFA était dichotomisé (<math>\leq 4</math> ou <math>&gt; 4</math>).</li> </ul> <p>Pour l'étude estimant le HR. Le HR exprime le risque relatif d'avoir une ménopause durant le suivi par chaque unité de moins de l'âge de la mère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étude de Dólleman <i>et al.</i> (2014) HR=0,91 IC95 % [0,84-0,97] p=0,01</li> </ul>
Conclusions générales après analyse critique des revues systématiques	<p>Méta-analyse de faible qualité méthodologique.</p> <p>Un seul extracteur des données, un deuxième intervenait seulement en cas de doute. La liste d'études exclues n'est pas fournie.</p> <p>La qualité scientifique des études n'est pas rapportée.</p> <p>Les auteurs n'ont pas analysé la possibilité d'un biais de publication.</p>

**Annexe 5. Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR des sept méta-analyses et sept revues systématiques retenues**

Références	Rustamov, 2014 (50)	Broer, 2013 (58)	La Marca, 2014 (60)	Nastri, 2015 (59)	Peigné, 2014 (61)	Raffi, 2012 (62)	Keyhan, 2015 (64)	Mohamed, 2016 (63)	Iliodromiti, 2013 (66)	Geerts, 2009 (71)	Iliodromiti, 2014 (76)	Tal, 2015 (77)	Yao, 2015 (78)	Depmann, 2016 (79)
A-t-on fourni un plan « a priori » ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?	Ne peut répondre	Oui	Oui	Oui	Non (pas de mécanisme pour arriver à un consensus si divergences)	Oui	Non	Oui	Oui	Ne peut répondre	Oui	Oui	Oui	Non (un seul extracteur, si doute un deuxième)
A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?	Non (1 seule base)	Non (1 seule base)	Oui	Oui	Non (1 seule base)	Oui	Non (1 seule base)	Oui	Oui	Non (1 seule base)	Oui	Oui	Non (1 seule base)	Oui
La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Non (pas de liste d'études exclues)	Oui	Non (pas de liste d'études exclues)	Oui	Non (pas de liste d'études exclues)	Non (pas de liste d'études exclues)	Oui	Non (pas de liste d'études exclues)	Non (pas de liste d'études exclues)	Non (pas de liste d'études exclues)				

Références	Rustamov, 2014 (50)	Broer, 2013 (58)	La Marca, 2014 (60)	Nastri, 2015 (59)	Peigné, 2014 (61)	Raffi, 2012 (62)	Keyhan, 2015 (64)	Mohamed, 2016 (63)	Iliodromiti, 2013 (66)	Geerts, 2009 (71)	Iliodromiti, 2014 (76)	Tal, 2015 (77)	Yao, 2015 (78)	Depmann, 2016 (79)
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non
La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Sans objet	Non (mais regroupement de résultats pertinents)	Sans objet	Oui	Oui	Oui	Sans objet	Oui	Non	Sans objet	Oui	Oui	Sans objet	Oui
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non

Références	Rustamov, 2014 (50)	Broer, 2013 (58)	La Marca, 2014 (60)	Nastri, 2015 (59)	Peigné, 2014 (61)	Raffi, 2012 (62)	Keyhan, 2015 (64)	Mohamed, 2016 (63)	Iliodromiti, 2013 (66)	Geerts, 2009 (71)	Iliodromiti, 2014 (76)	Tal, 2015 (77)	Yao, 2015 (78)	Depmann, 2016 (79)
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Oui (aucun)	Oui (un auteur est membre d'un comité de <i>Ferring Pharmaceuticals</i> sans compensation monétaire)	Oui (aucun)	Oui (aucun)	Oui (aucun)	Oui (aucun)	Oui (aucun)	Oui (aucun)	Oui (aucun)	Non	Oui (deux auteurs déclarent avoir travaillé en tant que consultants pour Beckman Coulter)	Oui (un auteur déclare avoir travaillé en tant que consultants pour Beckman Coulter)	Oui (aucun)	Oui (le premier auteur déclare des conflits d'intérêts avec Merck Serono, Gedeon Richter, Ferring BV, et a participé dans le développement du test d'AMH ELECSYS de Roche)
Qualité méthodologique globale d'élaboration	Faible	Assez bonne	Faible	Bonne	Faible	Bonne	Faible	Très bonne	Moyenne	Très faible	Très bonne	Bonne	Faible	Faible

## Annexe 6. Tableau d'analyse critique avec la grille AGREE II des recommandations identifiées

<b>ITEMS Score</b>  <b>Recomman- dations</b>	<b>Champ &amp; objectifs</b>	<b>Participation des groupes concernés</b>	<b>Rigueur d'élaboration</b>	<b>Clarté &amp; présentation</b>	<b>Applicabilité</b>	<b>Indépendance éditoriale</b>	<b>Évaluation générale : Qualité générale de la recommandation</b>
CNGOF, 2013 (65)	100 %	67 %	56 %	100 %	63 %	50 %	Recommandations de bonne qualité méthodologique.
Dewailly (AE-PCOS), 2014 (6)	100 %	67 %	79 %	100 %	58 %	100 %	Recommandations de très bonne qualité méthodologique.
Dewailly (ESHRE), 2014 (5)	100 %	56 %	27 %	27 %	50 %	100 %	Recommandations de moyenne qualité méthodologique.
Ahmed (Société britannique d'endocrinologie), 2016 (74)	100 %	100 %	44 %	100 %	100 %	100 %	Recommandations de bonne qualité méthodologique.

## Annexe 7. Grille AGREE II

		ITEM
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
		score (%)
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
		score (%)
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
		score (%)
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables
		score (%)
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification
		score (%)
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés
		score (%)
Évaluation générale		Qualité générale de la recommandation
		Recommandation de l'utilisation

## Annexe 8. Grille AMSTAR

	Questions	Réponses
1	<p><b>A-t-on fourni un plan « a priori » ?</b> La question à l'étude et les critères d'inclusion devraient être établis avant l'exécution de l'examen systématique.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
2	<p><b>Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?</b> Il devrait exister au moins deux extracteurs de données indépendants et un mécanisme pour arriver à un consensus dans les cas de divergences.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
3	<p><b>A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?</b> La recherche devrait porter sur au moins deux sources électroniques. Le rapport doit inclure les années et les bases de données utilisées (exemple : <i>Central</i>, <i>EMBASE</i> et <i>MEDLINE</i>). Les auteurs doivent fournir les mots clés et/ou les termes de la chaîne utilisés et, lorsque cela est possible, la stratégie de recherche. Toutes les recherches doivent être complétées par une consultation des contenus courants, des revues, des manuels, de registres spécialisés ou de spécialistes du domaine à l'étude, et par une revue des références contenues dans les études.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
4	<p><b>La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?</b> Les auteurs devraient déclarer qu'ils ont cherché des rapports d'études sans égard au type de publication. Ils devraient aussi dire s'ils ont exclu des rapports à cause de la nature de la publication, de sa langue, etc.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
5	<p><b>Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.</b> Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
6	<p><b>Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?</b> Présentées sous une forme condensée comme un tableau, les données de l'étude originale devraient inclure les participants, les interventions et les résultats. L'étude devrait rendre compte des différentes caractéristiques de toutes les études analysées (exemple : âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, état de la maladie, durée, sévérité ou autres maladies).</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
7	<p><b>La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?</b> Les méthodes d'évaluation <i>a priori</i> devraient être fournies (pour les études d'efficacité si l'auteur a choisi de n'inclure que les études aléatoires, les essais à double insu, les essais comparatifs avec placebo, ou l'allocation dissimulée utilisée comme critère d'inclusion) ; pour d'autres types d'études, des éléments différents pourront être pertinents.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>

	Questions	Réponses
8	<p><b>La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?</b></p> <p>Les résultats au chapitre de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique devraient être pris en compte dans l'analyse et les conclusions de l'examen systématique, et devraient être mentionnés explicitement dans la formulation des recommandations.</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
9	<p><b>Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?</b></p> <p>Lorsqu'on regroupe des résultats, on devrait d'abord vérifier si les études sont combinables en appliquant un test d'homogénéité (par exemple, le test I<sup>2</sup> qui détermine l'homogénéité des données). S'il existe de l'hétérogénéité, on devrait utiliser un modèle d'analyse des effets aléatoires et/ou considérer la pertinence de regrouper les résultats des études (est-il approprié de les regrouper ?).</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
10	<p><b>A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?</b></p> <p>L'analyse d'un biais de publication devrait inclure des représentations graphiques (par exemple, graphique en entonnoir ou autres tests disponibles) et/ou des analyses statistiques (par exemple : le test de régression d'egger).</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
11	<p><b>A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?</b></p> <p>Les sources potentielles de soutien devraient être clairement reconnues dans les examens systématiques et dans les études incluses dans ces examens.</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>

D'après la grille publiée par le CCNMO (Centre de collaboration nationale des méthodes et outils), dernière mise à jour le 27 mars 2012.  
<http://www.nccmt.ca/index-fra.html>

## Annexe 9. Documents fournis par les organismes consultés

Références	Organisme ayant transmis le document	Type de document	Sélectionné (oui/non)	Commentaires
Gassner, 2014 (86)	CNPBM	Étude clinique	Non	Les études princeps de validation réalisée par les fabricants ne sont pas retenues.
Nelson, 2015 (53)	CNPBM	Étude clinique	Oui	Doublon avec article déjà sélectionné par la HAS.
Tadros, 2016 (51)	CNPBM CNPEDMM	Étude clinique	Oui	
Iliodromiti, 2017 (87)	CNPBM	Méta-analyse	Non	L'adaptation posologique des inducteurs de l'ovulation en fonction du dosage d'AMH avant la stimulation n'a pas été évaluée dans le présent rapport.
Zebitay, 2017 (88)	CNPBM	Étude clinique	Non	Parmi les critères de sélection pour l'indication concernant la prédiction des grossesses, la HAS a retenu comme schéma d'étude les revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude de Zebitay <i>et al.</i> ne remplit pas ce critère.
Ashrafi, 2017(89)	CNPBM	Étude clinique	Non	Parmi les critères de sélection pour l'indication concernant la prédiction des grossesses, la HAS a retenu comme schéma d'étude les revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude d'Ashrafi <i>et al.</i> ne remplit pas ce critère.
Nyboe Andersen, 2017 (90)	CNPBM	Étude clinique	Non	L'adaptation posologique des inducteurs de l'ovulation en fonction du dosage d'AMH avant la stimulation n'a pas été évaluée dans le présent rapport.
Dezellus, 2017 (91)	CNPBM	Étude clinique	Non	Parmi les critères de sélection pour l'indication concernant la préservation de la fertilité féminine chez les patientes atteintes d'un cancer, la HAS a retenu comme schéma d'étude les revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude de Dezellus <i>et al.</i> ne remplit pas ce critère.
Lunding, 2015 (80)	CNPP	Étude clinique	Non	L'indication concernant la préservation de la fertilité féminine chez les patientes atteintes du syndrome de Turner n'a pas été évaluée dans le présent rapport.
Fleming, 2017 (57)	CNPEDMM	Étude clinique	Oui	
Li, 2016 (52)	CNPEDMM	Étude clinique	Oui	
Van Helden, 2017 (92)	CNPEDMM	Étude clinique	Non	Le critère d'inclusion concernant le schéma d'étude retenu pour évaluer le dosage de l'AMH dans les indications en lien avec la fonction ovarienne était d'analyser des revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude de Van Helden ne remplit pas ce critère.

Références	Organisme ayant transmis le document	Type de document	Sélectionné (oui/non)	Commentaires
Morgan, 2012 (27)	CNPEDMM	Revue systématique	Non	Le critère d'inclusion concernant le schéma d'étude retenu pour évaluer le dosage de l'AMH chez les femmes ayant subi ou allant suivre un traitement anticancéreux était d'analyser des revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude de Morgan <i>et al.</i> ne remplit pas ce critère. Néanmoins, les résultats de cette étude sont pris en compte dans la partie contexte de l'argumentaire.
Sonigo, 2016 (93)	CNPEDMM	Étude clinique	Non	Le critère d'inclusion concernant le schéma d'étude retenu pour évaluer le dosage de l'AMH dans les indications en lien avec la préservation de la fertilité féminine était d'analyser des revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude de Sonigo <i>et al.</i> ne remplit pas ce critère.
Jeppesen, 2013 (1)	ABM	Étude clinique	Non	En absence de données synthétiques sur le dosage de l'AMH dans le liquide folliculaire ovarien et le liquide séminal, la présente évaluation porte sur le dosage sérique de l'AMH. Néanmoins, les résultats de cette étude sont pris en compte dans la partie contexte de l'argumentaire.
Lambert-Messerlian, 2016 (82)	ABM	Étude clinique	Non	Les variations physiologiques durant le cycle menstruel n'ont pas été étudiées dans la présente évaluation.
Alviggi, 2016 (85)	ABM	Article d'opinion	Non	Le critère d'inclusion concernant le schéma d'étude retenu pour évaluer le dosage de l'AMH dans les indications en lien avec la fonction ovarienne était d'analyser des revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'article d'opinion d'Alviggi ne remplit pas ce critère.
<i>American Society for Reproductive Medicine</i> , 2015 (84)	ABM	Recommandation de bonne pratique	Non	Il s'agit d'une recommandation américaine.
Al-Azemi, 2011 (83)	ABM	Étude clinique	Non	Le critère d'inclusion concernant le schéma d'étude retenu pour évaluer le dosage de l'AMH dans les indications en lien avec la fonction ovarienne était d'analyser des revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude d'Al-Azemi <i>et al.</i> est incluse dans la revue systématique de La Marca (60).
Pigny, 2016 (70)	ABM	Étude clinique	Non	Parmi les critères de sélection pour l'indication concernant le diagnostic du SOPK, la HAS a retenu comme schéma d'étude les revues systématiques avec ou sans méta-analyse. L'étude de Pigny <i>et al.</i> ne remplit pas ce critère.

## Annexe 10. Réponses *in extenso* des parties prenantes

### Réponses du Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique



## QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL

« ÉVALUATION DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'HORMONE ANTI-MÜLLÉRIENNE »

JUIN 2017

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisme professionnel quant à la place du dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) dans la prise en charge des indications retenues. Il n'a pas pour but d'évaluer le traitement ou la prise en charge globale de ces indications.

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.4) et de les joindre aux réponses du questionnaire.

Le sujet sur lequel la HAS vous interroge est le dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes interrogées a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre. La liste des organismes consultés se trouve page 28 du rapport.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le mercredi 5 juillet 2017 ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par la position de votre organisme, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



## CONTENU D'ÉVALUATION

- C1** Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?  
*Réponse : Oui*
- C2** Les recherches et sélections documentaires mises en œuvres vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?  
*Réponse : Oui*
- C3** Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?  
*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.*  
*Réponse : Non*
- C4** L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?  
*Réponse : Oui*
- C5** L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant les performances pré-analytiques, analytiques et diagnostiques ou prédictives du dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH). Cet objectif vous paraît-il atteint ?  
*Réponse : Oui*
- C6** Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?  
*Réponse : Non*
- C7** L'analyse de la littérature a permis de constater que les performances pré-analytiques et analytiques des kits de dosage de troisième génération (tests automatisés) sont supérieures à celles de première et deuxième générations (tests manuels). Quelle est votre position par rapport à la substitution des tests de première et deuxième générations par ces nouveaux tests automatisés (troisième génération) ?  
*Réponse : Les tests de 2<sup>ème</sup> génération avaient pour inconvénient de nécessiter une étape manuelle source de limite en terme de reproductibilité. Cependant, les études de corrélation notamment avec le CFA étaient relativement et les praticiens s'étaient approprié ces outils avec des abaques de relation AMH-CFA. Les dosages de 3<sup>ème</sup> génération, certes plus performants et plus reproductibles, trouvent des valeurs de l'ordre de 20% plus faibles que les dosages de 2<sup>ème</sup> génération. Parallèlement, les appareils d'échographie sont de plus en plus performants, avec la détection de*



follicules de très petit diamètre. Ces 2 situations rendent compte d'une plus grande prévalence de discordances AMH-CFA.

Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH a-t-il remplacé le dosage de l'inhibine B dans la pratique clinique ?

**C8** Réponse : Oui. L'inhibine B ne doit plus être dosées (et non remboursée !!!). Cf publication Grynberg M, Feyereisen E, Scheffer JB, Koutroubis P, Frydman R, Fanchin R. Early follicle development alters the relationship between antral follicle counts and inhibin B and follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3. *Fertil Steril.* 2010;93(3):894-9.

Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH est-il actuellement réalisé dans la pratique clinique en remplacement ou en complément du compte de follicules antraux (CFA) ? Pouvez-vous proposer un arbre de décision ? Sur quels arguments ?

**C9** Réponse : Réalisation systématique en complément du CFA. Cela permet d'affiner et individualiser la dose de départ de FSH exogène à administrer. Ceci est d'autant plus important que le CFA est moins fiable (BMI élevés, ovaires peu accessibles à l'échographie, endométriose, kystes ovarien...).

Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité féminine dans le cancer, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique chez les femmes en âge de procréer diagnostiquées d'un cancer ?

**C10** Réponse : Oui. Dosage indispensable en complément du CFA, d'autant plus que l'échographie est difficile voire impraticable (patiente vierge). Intérêt pour prédire la fonction ovarienne post traitement anti cancéreux (risque d'aménorrhée définitive) et la dose de FSH exogène à administrer en cas de stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité.

Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité chez les patientes avec des pathologies gynécologiques pelviennes, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique avant la décision du traitement ?

**C11** Réponse : Oui

Pour l'indication retenue concernant la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic pour le syndrome d'ovaires polykystiques en incluant le dosage de l'AMH ?

**C12** Réponse : Non car aucune valeur seuil d'AMH clairement définie avec des données robustes pour décrire l'excès folliculaire (encore plus vrai avec les tests de 3<sup>ème</sup> génération).



- C13** Pour l'indication retenue concernant le diagnostic de la tumeur de la granulosa, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic en incluant le dosage de l'AMH ?  
*Réponse : Non*
- C14** Aucune recommandation française ne traite du diagnostic différentiel des désordres du développement sexuel (DSD), la recherche documentaire a identifié une seule recommandation de bonne pratique issue de la Société britannique d'endocrinologie. Ces recommandations sont-elles valables pour la pratique clinique française ?  
*Réponse : Je ne suis pas compétent pour répondre.*
- C15** Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique traitant du diagnostic et du suivi de la puberté précoce dont les préconisations sont applicables et adaptées à la pratique française ? Si oui, quelles sont ces recommandations de bonne pratique ? Le cas échéant, quelles préconisations de ces recommandations entérinez-vous pour la pratique française ?  
*Réponse : Non*

## LISIBILITÉ

- L1** Pouvez-vous qualifier la lisibilité globale des parties que vous avez relues (excellente/bonne/moyenne/mauvaise) ?  
*Réponse : Bonne*
- L2** Auriez-vous des suggestions à effectuer pour améliorer la lisibilité de l'argumentaire d'évaluation qui vous a été adressé ?  
*Réponse :*

## REMARQUES LIBRES

- R1** Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?  
*Réponse : Non*

## Réponses du Conseil national professionnel de biologie médicale



### **LISTE EXPERTS CNP de BIOLOGIE MEDICALE AUX PROFILS COMPLEMENTAIRES (Hospitalo-Universitaires, Hospitaliers et Libéraux)**

**Pr Célia RAVEL (CR)**

Laboratoire de Biologie de la Reproduction CECOS  
Hôpital Sud RENNES

**Dr Martine COHEN-BACRIE (MCB)**

Laboratoire Eylau  
PARIS

**Pr Damien MASSON (DM)**

Laboratoire de Biochimie - Institut de Biologie  
CHU de Nantes

**Pr Catherine PATRAT**

Hôpital Bichat – Claude Bernard  
PARIS

**Dr Anne-Sophie GAUCHEZ (ASG)**

Coordonnateur national du groupe de Biologie Spécialisée de la SFMN  
Institut de Biologie et de Pathologie  
CHU de Grenoble - Alpes

**Dr Arthur CLEMENT (AC)**

BM spécialiste en AMP  
Laboratoire Clement  
PARIS

**Dr Ingrid PLOTTON (IP)**

MCUPH - Hospices Civils de Lyon  
Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon  
BRON

**Pr Jean GUIBOURDENCHE (JG)**

Department of Biological Endocrinology,  
CHU Cochin, AP-HP, Paris  
Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes  
PARIS

**Dr Joëlle TAIEB (JT)**

Hormonologie  
Hôpital Antoine Bécclère – APHP  
PARIS

**Dr David GUÉNET (DG)**

Service de Biochimie- Hormonologie et Dépistage néonatal  
CHU CAEN

**Dr Michèle ROTA (MR)**

Laboratoire de Biochimie CHI  
Créteil



## CONTENU D'ÉVALUATION

Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse : **OUI**

JT = OUI

JG = OUI

MR = OUI

MCB = Toutes les situations cliniques ont été revues, sauf l'adaptation posologique de la follitropine delta en fonction du dosage d'AMH avant la stimulation (cf. RCP, REKOVELLE, laboratoire Ferring), le résultat de l'AMH sera indispensable pour adapter la posologie AMM obtenue en France fin 2016 (Etude publiée : Fertil steril 2014, 102 1633-1640).

**C1**

AC = OUI

DG = OUI

DM = OUI

IP = OUI

ASG = OUI

CR = OUI

CP = OUI



Les recherches et sélections documentaires mises en œuvres vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Réponse : **OUI**

JT = OUI. Il me semble néanmoins qu'il aurait été nécessaire de remonter un peu plus loin dans la recherche documentaire.

JG = OUI

MR = OUI

MCB = pas de commentaires

AC = OUI : l'analyse bibliographique est extrêmement bien menée scientifiquement. Afin d'être complètement exhaustif, nous pourrions même y ajouter quelques publications plus récentes. Ce ne serait certes pas forcément des méta-analyses mais des études bien sélectionnées ayant notamment l'avantage de prendre en compte les techniques automatisées les plus récentes.

C2

DG = OUI

DM = OUI

IP= OUI

ASG = OUI

CR = OUI

CP = OUI



**Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?**

*Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.*

**Réponse : OUI**

**JT = Réponse: Comparaison des différentes techniques de dosage**

Dieter Gassner and Rebecca Jung. First fully automated immunoassay for anti-Mullerian hormone. Clin Chem Lab Med 2014 (AMH Roche)

Scott M. Nelson et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimullerian hormone assays. Reprod Endocrinol. 2015, (104) 116-21

Teddy Tadros et al. New automated antimullerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count. Ferti steril 2016, 106 : 1800-6

ETC.

JG = Scott M. Nelson et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimullerian hormone assays. Reprod Endocrinol. 2015, (104) 116-21

**MR = NON**

**MCB = Tests automatisés non équivalents**

« Non equivalence of anti Mullerian hormone automated assays clinical implications for use as a companion diagnostic for individualised gonadotrophin dosing » Iliodromiti et al Human reprod .2017,1-6.

**AC = Concernant les indications non validées (prédiction des implantations, grossesses ou naissances dans le cadre de l'AMP):**

C3

Bien que les 3 méta-analyses citées soient sûrement les trois études les plus robustes sur la question à l'heure actuelle, certaines faiblesses soulignées par les auteurs eux-mêmes pourraient être signalées dans l'argumentaire. Ainsi, les différents auteurs signalent la forte hétérogénéité des études : critères d'inclusion différents, origine ethnique différente, protocoles de stimulation différents, techniques de dosage différentes.

Même si Iliodromiti et al. retrouvent une faible prédiction de l'AMH pour le taux de naissance vivante, ils précisent que la plupart des études, notamment celles avec les plus grands effectifs, montrent une corrélation positive forte entre l'AMH et le taux de naissances vivantes (Wang 2010 (n=1558)), alors que les études ne retrouvant pas cette corrélation ont des effectifs plus faibles (de 83 (Lin, 2013) à 213 (Lee, 2009) femmes).

De même, Tel et al. précisent que les études avec les effectifs les plus importants retrouvent une corrélation positive entre l'AMH et le taux de grossesse (Wang 2010 (n=1558), Hazout 2007 (n=109)).

Iliodromiti et al. concluent qu'une telle corrélation ne pourrait être montrée que par des études prospectives.

Deux études prospectives plus récentes que les méta-analyses sus-citées retrouvent des résultats discordants:

- Zebitay et al ont mené en 2017 une étude prospective chez 304 femmes. L'AMH est dosé par AMH Gen II de Beckman Coulter. Ils ont défini des quartiles d'AMH chez ces femmes avec une faible réponse ovarienne afin de prédire leur taux de



grossesse.

- Ashrafi et al. ont évalué en 2017 de façon prospective 550 femmes ayant une première tentative d'AMP pour infertilité inexpliquée ou d'origine masculine en excluant les couples avec oligoasthénospermie sévère et insuffisance ovarienne prématurée. En dosant l'AMH par la technique AMH Gen II de Beckman Coulter, ils concluent qu'elle a une faible valeur prédictive pour la détermination des grossesses cliniques ou des naissances vivantes.

Ali G. Zebitay, Orkun Cetin, Fatma F. Verit, Seda Keskin, M. Nafi Sakar, Sercin Karahuseyinoglu, Gulsah Ilhan & Sezai Sahmay (2017) The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37:4, 492-497, DOI: 10.1080/01443615.2016.1269730

Mahnaz Ashrafi, Mandana Hemat, Arezoo Arabipoor, Reza Salman Yazdi, Akram Bahman-Abadi & Rezvaneh Cheraghi (2017) Predictive values of anti-müllerian hormone, antral follicle count and ovarian response prediction index (ORPI) for assisted reproductive technology outcomes, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37:1, 82-88, DOI: 10.1080/01443615.2016.1225025

DG = NON

DM = OUI

**Publications en relation avec l'adaptation des doses de FSH en fonction de l'AMH lors d'une stimulation ovarienne – AMH : test compagnon d'une FSH recombinante (Etude ESTHER-1) ... Le projet de faire de l'AMH un test compagnon de la FSH Rekovelle (Ferring Pharmaceuticals) doit-il être abordé dans cette analyse ?**

Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 non inferiority trial. Nyboe Andersen A. *Fertil Steril*. 2017 Feb;107(2):387-396

**Publication en relation avec la cinétique de décroissance de l'AMH lors des cycles de chimiothérapie**

Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. Dezellus A. *Eur J Cancer*. 2017 Jul;79:72-80

ASG = NON

CR = OUI

CP = OUI



L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse : OUI

JT = OUI

JG = OUI

MR = OUI

MCB = OUI

AC = OUI

C4

DG = OUI

DM = OUI

IP = OUI

ASG = OUI

CR = OUI

CP = OUI



L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant les performances pré-analytiques, analytiques et diagnostiques ou prédictives du dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH). Cet objectif vous paraît-il atteint ?

**Réponse : OUI et les experts conseillent de se reporter aux préconisations du fournisseur de la trousse de dosage pour les conditions pré-analytiques et analytiques à respecter.**

JT = OUI

JG = le volet pré-analytique n'est pas assez traité; dans le tableau1, il manque la nature des calibrants, diluants, contrôles.

MR = OUI

MCB = Dans sa globalité OUI

**C5** AC = Pas de commentaires

DG = A souligner que la trousse AMH / Immunotech / Beckman n'est plus commercialisée depuis 1an. Les Ac monoclonaux utilisés sont les mêmes, y compris pour les 2 méthodes automatisées. Les différences observées entre méthodes manuelles et automatisées sont probablement liées aux « aléas » manuels. Les différences entre méthodes automatisées sont rares.

DM = OUI Hormis cette notion de « test compagnon de l'usage d'une FSH recombinante » mise en avant par les sociétés Roche et Ferring Pharmaceuticals.

IP = OUI

ASG = caractérisation du pré-analytique à noter

CR = OUI



**Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?**

Réponse : **OUI**

JT = cf. dernier paragraphe Remarques libres

MR = Pas dans mon champ de connaissances

MCB =

- Adaptation posologique de la folliculine delta avant traitement –
- Dosage de l'AMH chez les hommes hypofertiles (Plotton I, Garby L, Morel Y, Lejeune H. Decrease of anti-Mullerian hormone in genetic spermatogenic failure. Andrologia. 2012 Oct;44(5):349-54).

AC = Cf C3

**C6** DG = NON

DM = NON

IP = NON

ASG = pas dans mon domaine de compétence

CR = Il manque le terme « Ovarian Failure » dans les requêtes ainsi que le terme DOR (Diminished Ovarian Reserve)

CR et CP = les indications dans les cas d'hypofertilités masculines doivent faire l'objet d'études complémentaires en raison d'avis contradictoires



L'analyse de la littérature a permis de constater que les performances pré-analytiques et analytiques des kits de dosage de troisième génération (tests automatisés) sont supérieures à celles de première et deuxième générations (tests manuels). Quelle est votre position par rapport à la substitution des tests de première et deuxième générations par ces nouveaux tests automatisés (troisième génération) ?

Réponse : **FAVORABLE**

**JT = Je pense qu'il est important de substituer les dosages manuels par les dosages automatisés car leurs performances analytiques sont effectivement bien meilleures. Néanmoins, il perdurera des différences inter techniques liées aux différences de standardisation et éventuellement à la spécificité des anticorps des dosages. Il faudra de plus définir des valeurs usuelles.**

**JG = dosages automatiques bien meilleurs notamment pour fertilité adulte mais restent très fermés. Les dosages manuels sont plus souples notamment pour prélèvements autres que sanguins, pour le choix de la dilution, et très adaptés au petit volume d'échantillon du nouveau-né.**

**MR = Je suis favorable à la substitution des tests de première et deuxième génération par les tests automatisés. Néanmoins la non-standardisation est à prendre en compte**

**C7**

**MCB = Les tests automatisés offrent une meilleure reproductibilité intra labo et inter laboratoires non opérateur dépendant. Permettent aussi un rendu de résultats plus rapide car automates ouverts en random access. Il existe un contrôle de qualité externe adapté permettant de contrôler les résultats, malgré l'absence d'étalon international d'AMH. Ces tests répondent aux critères d'accréditation**

**AC = Outre le fait que les différents auteurs rapportent unanimement des performances analytiques meilleures pour les méthodes automatisées, le fait d'adopter les méthodes automatisées permettraient de diminuer la variabilité inter-opérateur, et inter-laboratoire. Il en résulterait une meilleure homogénéité des valeurs obtenues permettant de définir des intervalles de valeurs facilitant l'interprétation des résultats.**

**DG : Les Ac monoclonaux utilisés sont les mêmes, y compris pour les 2 méthodes automatisées. Les différences observées entre méthodes manuelles et automatisées sont probablement liées aux « aléas » manuels. Les différences entre méthodes automatisées sont rares.**

**DM = Les performances des tests automatisés sont effectivement supérieures. Les différences de résultats entre techniques automatisées sont cependant significatives. Dans certains contextes cliniques (SOPK ... ) les seuils doivent être établis selon les techniques.**

Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Pigny P. Fertil Steril. 2016 Apr;105(4):1063-1069



Comme indiqué dans l'analyse, l'absence de standard international est un problème majeur.

ASG = meilleure reproductibilité des tests automatisés (mais devient un marché captif pour les seuls possesseurs du système). Dosages manuels adaptés aux échantillons en petite quantité (pédiatrie), suivi dilutions, milieux biologiques autres. Le principal pb est celui de la standardisation et des valeurs de référence. Attention car sur système automatisé la valeur basse de la plage de mesure est inférieure à la limite de quantification. Nécessité de réaliser des valeurs de références prospectives et documentées par âge et au moins par standardisation ou par technique !

CR = Cela devrait permettre une homogénéité des résultats quel que soit le laboratoire



Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH a-t-il remplacé le dosage de l'inhibine B dans la pratique clinique ?

Réponse : OUI

JT = OUI

JG = OUI dans la mesure où le dosage inhibine reste surtout manuel

MR = OUI

MCB = Le dosage inhibine B n'est pas adapté car hormono-dépendant (FSH) contrairement à l'AMH

C8 AC = OUI

DG = OUI

DM = OUI

IP= OUI

ASG = OUI

CR = OUI

CP = OUI



Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH est-il actuellement réalisé dans la pratique clinique en remplacement ou en complément du compte de follicules antraux (CFA)? Pouvez-vous proposer un arbre de décision? Sur quels arguments?

**Réponse : Les deux approches (dosage de l'AMH et CFA) sont complémentaires et doivent encore être utilisées en association**

JT = Les deux approches sont et doivent encore être utilisées en association. Il semble aujourd'hui très difficile de ne tenir compte que de la mesure de l'AMH seule du fait de la très grande variabilité des techniques (modifications successives de la Gen II et différences statistiques entre les différentes techniques manuelles et/ou automatisées). De même, la qualité de l'échographie destinée au comptage du CFA est très importante et soumise à une importante variabilité des opérateurs.

JG = CFA et AMH sont comme dit dans le texte tous 2 imparfaits et donc indispensables en l'état

MR = Le remplacement du CFA par le dosage d'AMH semble prématuré : le CFA est opérateur dépendant mais il y a encore une hétérogénéité des techniques utilisées pour le dosage d'AMH. Une combinaison des 2 tests semble plus appropriée.

C9

MCB = Le dosage de l'AMH est étroitement corrélé au CFA, cependant le CFA est opérateur dépendant et les résultats variables d'un centre à l'autre (pas de contrôle de qualité des CFA). Les deux tests sont complémentaires dans l'évaluation de la réserve ovarienne

AC = Devant la variabilité des dosages de l'AMH d'une part et les caractères opérateur et technologie dépendants des valeurs de CFA, l'interprétation des valeurs de l'AMH est facilitée par l'utilisation conjointe du CFA dans la détermination de la réserve ovarienne et la prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation.

DG = dosages en parallèle / complément du CFA

DM = Dans notre centre, le CFA et le dosage de l'AMH sont (toujours) associés pour l'indication de prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation permettant ainsi l'adaptation du protocole de stimulation aux données cliniques, échographiques et biologiques de la patiente. L'arbre de décision doit être établi par les experts de Biologie de la Reproduction.

ASG = les 2 approches sont encore complémentaires

CR = OUI: le dosage de l'AMH est couplé au contrôle échographique de façon systématique

CP = OUI : le dosage de l'AMH doit être utilisé en complément du CFA



Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité féminine dans le cancer, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique chez les femmes en âge de procréer diagnostiquées d'un cancer ?

Réponse : **OUI**

JT = OUI

JG = pas d'expérience

MR = OUI

MCB = Test très utile pour prédire la réponse ovarienne à une éventuelle stimulation en urgence si possible avant un traitement gonadotoxique

**C10** AC = OUI

DG = OUI

DM = OUI. Dans la pratique de notre centre, le dosage de l'AMH est quasi-systématiquement réalisé dans le contexte de préservation de la fertilité en amont d'une éventuelle prise en charge.

ASG = pas d'expérience, les oncologues du CHU contactés ne le font pas systématiquement

CR = OUI

CP = OUI, de manière systématique



Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité chez les patientes avec des pathologies gynécologiques pelviennes, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique avant la décision du traitement ?

Réponse : **OUI : cette pratique tend à se généraliser.**

JT = OUI

JG = pas d'expérience

MR = OUI. Avec établissement des valeurs usuelles pour les jeunes filles.

MCB = Le dosage AMH est très utile dans l'évaluation ovarienne avant un traitement chirurgical d'une endométriose ovarienne par ex.

C11 AC = OUI

DG = OUI

DM = Beaucoup moins fréquemment que pour les patientes pour lesquelles on a diagnostiqué un cancer.

IP = OUI

ASG = pas d'expérience

CR = OUI

CP = OUI avec une possibilité d'un suivi (marqueur de l'impact de la pathologie et de son traitement sur la réserve ovarienne)



Pour l'indication retenue concernant la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic pour le syndrome d'ovaires polykystiques en incluant le dosage de l'AMH ?

**Réponse : En pratique quotidienne, le dosage de l'AMH fait partie d'un faisceau d'arguments permettant de poser le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques, avec le compte des follicules antraux et les autres critères de Rotterdam.**

**JT = Le dosage de l'AMH fait aujourd'hui partie intégrante des données prise en compte. Il est associé aux critères de Rotterdam et des sociétés européennes**

The Rotterdam ESHRE/ASMR-sponsored PCOS consensus work-shop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reprod 2004; 19: 41-7.

Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale EF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO, on behalf of the ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014 Oct; 171 (4): 1-29

Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocrine Reviews 2012 33 981-1030

Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2014; 20(3):334-52.

C12

**JG = pas d'algorithme mais fait partie des recommandations**

**MR = Depuis les critères du consensus de Rotterdam, les évolutions techniques ont confirmé les qualités analytiques et prédictives du dosage d'AMH. L'intégration aux critères pourrait être faite sous couvert des avis des sociétés savantes spécialisées.**

**MCB = Cf critères de Rotterdam.**

**AC = Dans une étude récente, Matzusaki et al., retrouvent des valeurs d'AMH significativement plus élevées chez les patientes SOPK (8,35, n=114) que chez les patientes normo-ovulantes (4,99, n=95).**

**En pratique quotidienne, le dosage de l'AMH fait partie d'un faisceau d'arguments permettant de poser le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques, avec le compte des follicules antraux et les autres critères de Rotterdam. L'AMH seule ne permet pas de poser le diagnostic. Lorsque sa valeur est fiable, le CFA semble avoir une plus forte valeur prédictive positive que l'AMH.**

Toshiya Matsuzaki, Munkhsaikhan Munkhzaya, Takeshi Iwasa, Aitankhuu Tunggalagsuvd, Kiyohito Yano, Yiliyasi Mayila, Rie Yanagihara, Takako Tokui, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Sumika Matsui and Minoru Irahara. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. Endocr J. 2017 May 30;64(5):531-541. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0501. Epub 2017 Apr 1.



**DG =**

1/ critères classiques

2/ si critères actuels non remplis et/ou écho non performante : AMH

**DM = Dans notre centre, le dosage de l'AMH est systématiquement réalisé dans ce contexte clinique et associé aux critères cliniques et échographiques. Un algorithme de diagnostic pourra inclure l'AMH quand les seuils seront établis pour chaque technique.**

Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Pigny P. Fertil Steril. 2016 Apr;105(4):1063-1069

**ASG = fait partie des recommandations**

**CR = pas d'algorithme mais fait partie des recommandations.**

**CP = pas d'algorithme mais fait partie des recommandations - Une proposition d'algorithme est à revoir après consultation des Sociétés Savantes.**



Pour l'indication retenue concernant le diagnostic de la tumeur de la granulosa, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic en incluant le dosage de l'AMH ?

Réponse : Le dosage de l'AMH est réalisé :

- face à une suspicion de tumeur de la granulosa
- dans le cadre du suivi des patientes traitées pour une tumeur de la granulosa.

JT = A voir avec des spécialistes

JG = Dans notre pratique on fait AMH + inhibines et si besoin E2

MR = Compte tenu des études présentées, les recommandations de dosage couplé Inhibine B et AMH seraient encore pertinentes. A compléter par l'établissement de seuil d'AMH sous la conduite des spécialistes.

C13

MCB = Le test AMH est complémentaire du test inhibine B

AC = Cf. experts du sujet

DG : dosage en systématique lors du diagnostic puis du suivi

DM : OUI-Dans notre centre, le dosage de l'AMH est réalisé dans le cadre du suivi des patientes traitées pour une tumeur de la granulosa. L'algorithme de diagnostic et de suivi doit être réalisé par les oncologues

ASG = pas dans mon domaine de compétence

CR = NON



Aucune recommandation française ne traite du diagnostic différentiel des désordres du développement sexuel (DSD), la recherche documentaire a identifié une seule recommandation de bonne pratique issue de la Société britannique d'endocrinologie. Ces recommandations sont-elles valables pour la pratique clinique française ?

Réponse : **OUI**

JT = OUI

JG = tout dépend du tableau mais la question première posée "à l'AMH" est : y-a-t-il du tissu testiculaire sertolien ou pas?

MR = **Recommandations valables** mais l'établissement des valeurs usuelles chez l'enfant, en fonction de l'âge et du sexe, doit être impérative.

MCB = pas de commentaires

C14

AC = OUI

DG = OUI = dosage systématique déjà réalisé en pratique courante

DM = OUI = Dans notre centre, le dosage de l'AMH fait partie du **bilan biologique d'une anomalie de développement sexuel**. La cryptorchidie en est la principale indication. Les **valeurs de référence** (différentes selon les techniques) en fonction de l'âge sont cependant **insuffisamment précises**.

IP = OUI - Cf. **publication sur la prise en charge à la naissance des DSD avec l'aide des dosages hormonaux** (Hughes IA, Morel Y, McElreavey K, Rogol A. Biological assessment of abnormalgenitalia. J Pediatr Urol. 2012 Dec;8(6):592-6).

ASG = OUI

CR = OUI



Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique traitant du diagnostic et du suivi de la puberté précoce dont les préconisations sont applicables et adaptées à la pratique française ? Si oui, quelles sont ces recommandations de bonne pratique ? Le cas échéant, quelles préconisations de ces recommandations entérinez-vous pour la pratique française ?

**Réponse : NON mais les experts soulignent la possibilité de prendre en compte la cinétique de ce paramètre intéressant pour un suivi personnalisé du patient.**

JT = pas de commentaires

JG = AMH prescrite uniquement et pas systématiquement face à un trouble pubertaire chez le garçon en complément de la testostérone.

C15

MR = Je n'ai pas cette connaissance. Mais les domaines de mesure des tests automatisés actuels (jusqu'à 23 ou 24 ng/ml) ne sont pas adaptés aux dosages notamment chez les nouveaux nés garçons nécessitant une dilution importante de l'échantillon. De ce fait on sort du périmètre des recommandations fournisseur pour le dosage. Ceci est à relier à l'item précédent.

MCB = Seul test informatif pour le suivi de la puberté précoce et le traitement par antagoniste

AC = NON

DG = NON

DM = NON. Dans notre centre, le dosage de l'AMH ne fait pas partie du bilan biologique (diagnostic ou suivi) d'une puberté précoce.

IP = NON

ASG = idem JG pour notre centre : prescription AMH devant un trouble pubertaire en complément de la testostérone chez le garçon



## LISIBILITÉ

Pouvez-vous qualifier la lisibilité globale des parties que vous avez relues (excellente/bonne/moyenne/mauvaise) ?

Réponse : **BONNE**

JT = Bonne

JG = OUI

MR = Bonne

MCB = Les tableaux de synthèse sont très lisibles et facilement interprétables

AC = Excellente

L1

DG = Bonne

DM = Bonne

IP = Bonne

ASG = Bonne

CT = Bonne

CP = Bonne



Auriez-vous des suggestions à effectuer pour améliorer la lisibilité de l'argumentaire d'évaluation qui vous a été adressé ?

**Réponse : Les experts soulignent l'intérêt de disposer d'une synthèse des indications retenues**

JT = Le plan est très clair. Certaines recommandations concernant le remplacement du CFA par le dosage de l'AMH me semble beaucoup trop prématurées. Par ailleurs, la définition de valeurs usuelles solides (qui varient en fonction de l'âge) devrait peut-être, à court ou moyen terme permettre de remplacer le CFA.

JG = OUI

MR = pas de commentaires

L2

MCB = Un résumé des indications retenues serait souhaitable. Pour les indications "non retenues" il faut pondérer ces études car elles ont été réalisées avec les tests de 1 et 2 générations. On peut s'attendre avec les nouveaux tests à mieux déterminer la valeur prédictive du dosage AMH.

AC = NON

DG = pas de commentaires

DM = pas de commentaires

IP = NON

ASG = remplacement du CFA par AMH nécessite des études plus poussées.

CR = Le texte évoque le résultat d'études dont les références ne sont pas précisées. Il faut impérativement mettre en lien les références correspondantes car il est impossible de vérifier les affirmations.

## REMARQUES LIBRES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse : OUI

JT = Réponse : Considérations techniques à prendre en compte

Il me semble nécessaire de vérifier 2 points importants :

- 1) Les techniques Anslab sont-elles destinées au diagnostic en Europe ? ou sont-elles RUO comme aux Etats Unis
- 2) Il existe un brevet qui régit l'utilisation du dosage de l'AMH:

Brevet EP 1 419 239 B1, « Mullerian inhibiting substance levels and ovarian response » est un brevet européen (valide en France), propriété de l'University of medicine and dentistry of New Jersey et the general hospital corporation de Boston. Les revendications de ce brevet sont les suivantes :

1. An in vitro method of predicting ovarian response in response to ovulation induction in a subject in need of ovulation induction, comprising:
  - (a) determining a serum Mullerian inhibiting substance (MIS) level in a sample obtained from a subject;
  - (b) comparing the determined serum MIS level to a standard which correlates MIS serum level to the number of oocytes obtained after ovulation induction; and
  - (c) determining the expected ovarian response.
2. The method of claim 1, wherein the ovarian response is predicted during ovulation induction.
3. The method of claim 1, wherein the ovarian response is predicted prior to ovulation induction.
4. The method of claim 1 further comprising assessing the risk of occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome because of ovulation induction by comparing said serum MIS level to a standard level.
5. The method of claim 4, wherein the risk of occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome is assessed during ovulation induction.
6. The method of claim 4, wherein the risk of occurrence 10 of ovarian hyperstimulation syndrome is assessed prior to ovulation induction.

R1

Il me semble très important de vérifier si ce brevet est toujours valide. C'est la Société Beckman qui le détient. A ma connaissance, il n'y a pas de problème pour la technique Roche. Mais pour les techniques Anslab ??????

JG = Développer plus le problème étalonnage et de CQE

MR = A signaler

- des difficultés de standardisation de ce dosage (en commun avec tous les paramètres dont le dosage utilise des anticorps).
- du manque de valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe, établies avec les techniques les plus récentes. Ceci afin de permettre l'utilisation de seuils solides.
- du fait que comme beaucoup d'autres hormones, 2 unités différentes (ng/ml et pmol/L) peuvent être utilisées. Les résultats doivent clairement être exprimés dans les 2 unités. En effet à titre d'exemple, le nouveau coffret de dosage Elecsys AMH Plus, propose la possibilité d'un calcul (concentration d'AMH en pmol/L et âge de la patiente) pour déterminer la dose individuelle journalière de follitropine Delta.

MCB = L'AMH est un biomarqueur indispensable à l'évaluation du statut ovarien, son intérêt en qualité de marqueur n'est pas discutable, en revanche son intérêt prédictif en terme de grossesse fait encore débat. A l'inverse, le test inhibine B est une technique manuelle ELISA, et ne fait pas l'objet d'un développement automatisé, les résultats sont opérateurs-dépendants, les indications de ce test ne sont pas superposables à celles de l'AMH.



**AC = Standardisation**

L'argumentaire précise bien l'importance de la standardisation du dosage de l'AMH. En effet, la standardisation est particulièrement nécessaire car:

- elle pourrait faciliter le développement de valeurs de référence et permettrait de mettre en place des valeurs consensuelles donnant des indications sur la réserve ovarienne et les décisions thérapeutiques de stimulation ovarienne.
- elle diminuerait la variabilité inter-laboratoire.
- elle diminuerait le coût dû aux dosages répétés.
- elle améliorerait la sécurité des patients en évitant la mauvaise estimation des valeurs.
- l'absence de standardisation nécessite une interprétation des valeurs dépendantes du type de test.

DG = pas de commentaires

DM = pas de commentaires

**ASG = insister sur le pb de l'étalonnage, et de la qualité analytique (CQE)**

**A noter que dans les abréviations et acronymes, les experts relèvent une erreur = AE-PCOS → enlever le terme « society »**

## Réponses du Conseil national professionnel de pédiatrie



### CONTENU D'ÉVALUATION

- C1** Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?  
*Réponse : oui*
- C2** Les recherches et sélections documentaires mises en œuvres vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?  
*Réponse : oui*
- C3** Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?  
*Veillez référencer les cas échéant les publications concernées.*  
*Réponse : oui*  
*Référence Lunding SA 2015 J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(7):E1030-8, qui montre que le dosage d'AMH dans une cohorte de 120 petites filles Turner est prédictif de l'IOP future.*
- C4** L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?  
*Réponse : globalement oui. Il existe des erreurs dans le chapitre DSD (page 22) avec une erreur d'interprétation du papier référencé 44. L'inhibine B ne fait pas partie du bilan usuel de DSD alors que l'AMH en est un élément clé. Dans le texte, l'interprétation de la référence 42 est erronée (l'AMH ne permet pas le diagnostic différentiel entre dysgénésie testiculaire XY et DSD ovotesticulaire XX !)*  
*La conclusion du chapitre puberté précoce est fautive, l'AMH n'est pas utile au diagnostic de puberté précoce chez la fille.*
- C5** L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant les performances pré-analytiques, analytiques et diagnostiques ou prédictives du dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH). Cet objectif vous paraît-il atteint ?  
*Réponse : oui*
- C6** Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?  
*Réponse : non*



- C7** L'analyse de la littérature a permis de constater que les performances pré-analytiques et analytiques des kits de dosage de troisième génération (tests automatisés) sont supérieures à celles de première et deuxième générations (tests manuels). Quelle est votre position par rapport à la substitution des tests de première et deuxième générations par ces nouveaux tests automatisés (troisième génération) ?
- Réponse : Le kit EIA AMH/MIS n'est plus commercialisé et peut donc être retiré du tableau 1. Les tests automatisés substituent avantageusement les tests plus anciens.*
- C8** Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH a-t-il remplacé le dosage de l'inhibine B dans la pratique clinique ?
- Réponse : Ne sais pas (pédiatre). < N'y a t il pas une erreur page 12 concernant les marqueurs de prédiction d'une réponse faible : FSH>10, E2<50, inhibine B<45.*
- C9** Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH est-il actuellement réalisé dans la pratique clinique en remplacement ou en complément du compte de follicules antraux (CFA) ? Pouvez-vous proposer un arbre de décision ? Sur quels arguments ?
- Réponse : Ne sais pas (pédiatre)*
- C10** Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité féminine dans le cancer, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique chez les femmes en âge de procréer diagnostiquées d'un cancer ?
- Réponse : Ne sais pas (pédiatre)*
- C11** Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité chez les patientes avec des pathologies gynécologiques pelviennes, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique avant la décision du traitement ?
- Réponse : Oui en tout cas pour les patientes en IOP dans le syndrome de Turner en pédiatrie*
- C12** Pour l'indication retenue concernant la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic pour le syndrome d'ovaires polykystiques en incluant le dosage de l'AMH ?
- Réponse : Ne sais pas (pédiatre)*



- C13** Pour l'indication retenue concernant le diagnostic de la tumeur de la granulosa, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic en incluant le dosage de l'AMH ?
- Réponse : Tumeurs très rares chez l'enfant. Pas de données concernant AMH et inhibine B dans les tumeurs juvéniles de la granulosa pédiatriques.*
- C14** Aucune recommandation française ne traite du diagnostic différentiel des désordres du développement sexuel (DSD), la recherche documentaire a identifié une seule recommandation de bonne pratique issue de la Société britannique d'endocrinologie. Ces recommandations sont-elles valables pour la pratique clinique française ?
- Réponse : Il existe des recommandations écrites par les Anglais et les Américains. Elles sont valables pour la pratique clinique française. Ecriture de PNDS en cours.*
- C15** Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique traitant du diagnostic et du suivi de la puberté précoce dont les préconisations sont applicables et adaptées à la pratique française ? Si oui, quelles sont ces recommandations de bonne pratique ? Le cas échéant, quelles préconisations de ces recommandations entérinez-vous pour la pratique française ?
- Réponse : Il n'existe pas de recommandations de bonne pratique incluant le dosage des peptides gonadiques. Ci joint deux références concernant les PP de l'enfant et leur traitement : Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar;4(3):265-74. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Carel JC, et al. Pediatrics. 2009 Apr;123(4):e752-62.*

## LISIBILITÉ

- L1** Pouvez-vous qualifier la lisibilité globale des parties que vous avez relues (excellente/bonne/moyenne/mauvaise) ?
- Réponse : bonne*
- L2** Auriez-vous des suggestions à effectuer pour améliorer la lisibilité de l'argumentaire d'évaluation qui vous a été adressé ?
- Réponse : non*



## REMARQUES LIBRES

R1

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

*Réponse : très beau travail !*

## Réponses du Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques



### CONTENU D'ÉVALUATION

- C1** Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?
- Réponse : Tout à fait, le document est très clair et globalement très complet. En particulier, la partie sur les différents dosages d'AMH, qui n'est pas simple à synthétiser est très bien rédigée.*
- C2** Les recherches et sélections documentaires mises en œuvres vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?
- Réponse : Tout à fait*
- C3** Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?  
*Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées.*
- Réponse :*  
*L'analyse finale est basée essentiellement sur des méta analyses qui ne prennent pas en compte certaines publications plus récentes.*  
*Les références concernant la comparaison des différents dosages de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> génération qu'il serait souhaitable de rajouter sont :*
- Fleming R, Fairbairn C, Gaudoin M. Objective multicentre performance of the automated assays for AMH and estimation of established critical concentrations. Hum Fertil (Camb) 2017 ;8:1-5.
  - Li HW, Wong BP, Ip WK, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Comparative evaluation of three new commercial immunoassays for anti-Müllerian hormone measurement. Hum Reprod 2016;31:2796-2802.
  - Tadros T, Tarasconi B, Nassar J, Benhaim JL, Taieb J, Fanchin R. New automated antimüllerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count. Fertil Steril 2016;106:1800-1806.
- Une référence intéressante récente qui a évalué les déviations standard des dosages en fonction de l'âge est :*
- Van Helden J, Weiskirchen R. Age-independent AMH standard deviation scores to estimate ovarian function Eur J Obstet Reprod Biology 2017; 213: 64-70.
- Dans la section sur le cancer, une revue de référence importante concernant l'impact de la chimiothérapie sur les follicules est ci-dessous. En effet, l'impact porte bien sûr, sur l'apoptose des follicules mais aussi sur une entrée augmentée en croissance:*
- Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary. Hum Reprod Update 2012;5:525-535
- Il serait intéressant de mentionner et de discuter l'article suivant proposant un seuil d'AMH pour la conservation ovocytaire :*
- Sonigo C, Simon C, Boubaya M, Benoit A et al. What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after in vitro maturation. Hum Reprod 2016;31:1493-1500.



- C4** L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?
- Réponse : oui dans l'ensemble.
- Une remarque est que les auteurs indiquent que le dosage de l'AMH dans les insuffisances ovariennes, les syndromes de Turner ou les pathologies auto-immunes ne sera pas évalué dans le présent rapport en raison du caractère rare de ces pathologies (page 19) mais il est à noter que ces pathologies sont nettement plus fréquentes que les désordres du développement sexuel (DSD) qui eux sont pris en compte dans le rapport. L'impact médiatique des DSDs est à l'heure actuelle non négligeable mais les autres pathologies sus-citées, même si elles sont rares sont importantes pour la problématique de la préservation de la fertilité. Il serait de plus intéressant d'ajouter dans les étiologies d'IOP, la prémutation du gène FRAXA impliquée dans le syndrome de l'X fragile qui pose de plus un problème de conseil génétique.
- C5** L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant les performances pré-analytiques, analytiques et diagnostiques ou prédictives du dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH). Cet objectif vous paraît-il atteint ?
- Réponse : tout à fait en dehors des quelques points soulignés ci-dessous.
- C6** Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?
- Réponse :
- Il me semble important de rappeler que l'AMH n'est pas un bon marqueur de la fertilité spontanée chez les femmes jeunes car il risque d'y avoir des dérives de prescription de dosage chez des femmes s'interrogeant sur leur pronostic de fertilité. Il est indiqué comme utilisation clinique potentielle, page 14 « conception naturelle ». Il serait souhaitable d'être encore plus modéré. La principale référence est l'article du JCEM qui montre une absence de corrélation entre le taux d'AMH et la fécondité.
- Zarek S, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL et al. Is AMH associated with fecundability? Findings from the EAger Trial J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 4215-4225.
- Un point important à aborder est la modification du dosage sous pilule estroprogestative ou lors d'un hypogonadisme hypogonadotrophique. Cette diminution de 20% environ est un risque de mauvaise interprétation du dosage. La principale référence correspondante est :
- Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. Hum Reprod 2015; 10: 2364-2375
- C7** L'analyse de la littérature a permis de constater que les performances pré-analytiques et analytiques des kits de dosage de troisième génération (tests automatisés) sont supérieures à celles de première et deuxième générations (tests manuels). Quelle est votre position par rapport à la substitution des tests de première et deuxième générations par ces nouveaux tests automatisés (troisième génération) ?
- Réponse : tout à fait d'accord. Les publications ajoutées dans la question C3 vont dans le même sens. Il persiste le problème des standards internationaux qui est bien souligné dans votre rapport.



- C8** Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH a-t-il remplacé le dosage de l'inhibine B dans la pratique clinique ?
- Réponse : non pas systématiquement mais il devrait car l'inhibine n'est pas un bon marqueur de la réserve ou de la réponse. L'intérêt résiduel du dosage d'inhibine B réside dans la prise en charge des tumeurs des cellules de la granulosa ou comme marqueur de la spermatogénèse.*
- C9** Pour l'indication retenue concernant la prédiction de la réponse ovarienne faible ou excessive à la stimulation, le dosage de l'AMH est-il actuellement réalisé dans la pratique clinique en remplacement ou en complément du compte de follicules antraux (CFA) ? Pouvez-vous proposer un arbre de décision ? Sur quels arguments ?
- Réponse : le dosage d'AMH est le plus souvent réalisé en complément du compte de follicules antraux. En raison de l'absence de remboursement, il n'est pas systématique. De plus, il est utilisé en complément car, il existe encore peu d'études ayant validé, surtout avec les nouveaux dosages de 3<sup>ème</sup> génération la valeur prédictive de l'AMH comme réponse excessive à la stimulation.*
- C10** Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité féminine dans le cancer, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique chez les femmes en âge de procréer diagnostiquées d'un cancer ?
- Réponse : il est réalisé beaucoup plus fréquemment qu'il y a quelques années mais non de manière systématique. Il serait intéressant d'interroger les cancérologues sur ce point car par définition les endocrinologues ou les médecins de la reproduction ne voient que les patientes qui ont eu des dosages.*
- C11** Pour l'indication retenue concernant la préservation de la fertilité chez les patientes avec des pathologies gynécologiques pelviennes, le dosage de l'AMH est-il réalisé systématiquement dans la pratique clinique avant la décision du traitement ?
- Réponse : a priori non, les gynécologues chirurgiens sont plus à même de répondre à cette question.*
- C12** Pour l'indication retenue concernant la caractérisation des ovaires polykystiques morphologiques, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic pour le syndrome d'ovaires polykystiques en incluant le dosage de l'AMH ?
- Réponse : La difficulté essentielle est qu'il n'y a pas encore à l'heure actuelle un seuil établi du taux d'AMH reconnu pour le diagnostic de SOPK. Ces données vont être disponibles probablement dans un avenir très proche. L'algorithme de diagnostic devrait comprendre au moins 1 des 2 premiers critères ci-dessous :*
- oligoanovulation
  - hyperandrogénie clinique ou biologique
- ET une échographie évocatrice de SOPK (follicules > 19) OU un AMH sérique > 5 ng/ml. Ce seuil a été proposé mais avec les anciens dosages.*



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

*ET exclusion des autres pathologies comme le bloc en 21 hydroxylase, l'hyperandrogénie tumorale ou le syndrome de Cushing.*

*La dissociation entre les définitions européennes et américaines repose sur le fait que les américains ne souhaitent pas retenir les critères échographiques dans la définition.*

*Page 44, il est mentionné dans l'encadré que « les performances de l'AMH en tant que marqueur des ovaires polykystiques morphologiques restent faibles chez les adolescentes ». cette phrase est vraie mais la performance est probablement meilleure que l'échographie par voie abdominale, donc présente une utilité.*

**C13** Pour l'indication retenue concernant le diagnostic de la tumeur de la granulosa, pouvez-vous proposer un algorithme de diagnostic en incluant le dosage de l'AMH ?

*Réponse : il est préférable que les oncologues rédigent cet algorithme. Le dosage associé d'inhibine B et d'AMH sont souhaitables. Vu la rareté de ces tumeurs, la prise en charge avec les deux dosages est souhaitable.*

**C14** Aucune recommandation française ne traite du diagnostic différentiel des désordres du développement sexuel (DSD), la recherche documentaire a identifié une seule recommandation de bonne pratique issue de la Société britannique d'endocrinologie. Ces recommandations sont-elles valables pour la pratique clinique française ?

*Réponse : oui, elles sont valables. Il est à noter que le dosage d'AMH est particulièrement utile dans la période néonatale pour évaluer la présence ou non de tissu testiculaire.*

**C15** Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique traitant du diagnostic et du suivi de la puberté précoce dont les préconisations sont applicables et adaptées à la pratique française ? Si oui, quelles sont ces recommandations de bonne pratique ? Le cas échéant, quelles préconisations de ces recommandations entérinez-vous pour la pratique française ?

*Réponse : il n'existe pas de recommandations pour le diagnostic et le suivi mais il existe des recommandations pour le bon usage des traitements par agonistes de la GnRH dans les pubertés précoces qui ont été publiées par la société européenne d'endocrinologie pédiatrique (ESPE) dans Pediatrics en 2009 Carel JC et al . L'AMH n'est pas mentionné dans ces recommandations car le dosage n'était pas utilisé à cette époque. Cependant, les endocrinologues pédiatres interrogés considèrent qu'à ce jour, le dosage d'AMH n'est pas utile dans le diagnostic ni le suivi des pubertés précoces.*



## LISIBILITÉ

**L1** Pouvez-vous qualifier la lisibilité globale des parties que vous avez relues (excellente/bonne/moyenne/mauvaise) ?

*Réponse : très bonne, les encadrés reprennent bien les différents points abordés dans chaque paragraphe et sont utiles pour la synthèse*

**L2** Auriez-vous des suggestions à effectuer pour améliorer la lisibilité de l'argumentaire d'évaluation qui vous a été adressé ?

*Réponse : reprendre la synthèse des encadrés pour une lecture plus rapide pour certains lecteurs qui souhaitent une synthèse.*

## REMARQUES LIBRES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

*Réponse :*

*Points de détail :*

*Page 12 il y a une erreur pour l'inhibine B, il faudrait mettre inférieur et non supérieur à 45 pg/ml*

**R1** *Page 15 , il est souhaitable de retirer la phrase par définition l'IOP est une ménopause survenant précocément. Cette phrase n'est pas exacte.*

*Page 21 : le terme atypique pour le développement du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique n'est pas très heureux. Il serait bien de le remplacer par non concordant.*

*Page 32 : le taux de prolactine > 1,23 UI/L est très inhabituel, y a-t-il une erreur dans ce taux ?*

*Page 84, pour la référence 19 petit détail les auteurs sont Braham R et Christin-Maitre S*

## Annexe 11. Avis de l'Agence de la biomédecine



### **RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ**

**« ÉVALUATION DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'HORMONE ANTI-MÜLLÉRIENNE »**

**Juin 2017**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette évaluation ainsi que pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le 5 juillet 2017 ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite de notre argumentaire provisoire.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



## I- CONTENU D'ÉVALUATION

**Q1** Les critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse :  
Oui

**Q2** Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?  
Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :  
Mol Human Reprod 2015, 19 :519-527  
Fertil Steril 2016, 105 : 1063-1069.  
Fertil Steril 2016, 105: 208-213.  
Fertil Steril 2016, 105: 1452-1453  
Fertil Steril 2015, 103: e9-e17  
Human Reprod 2011, 26, 414-422

**Q3** L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse :  
Oui

**Q4** L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant les performances pré-analytiques, analytiques et diagnostiques ou prédictives du dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH). Cet objectif vous paraît-il atteint ?

Réponse :

## II- LISIBILITÉ

**Q6** Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité de cet argumentaire provisoire ?

Réponse :  
Pas de remarque



### III- REMARQUES LIBRES

- Q7** Existe-t-il des points non abordés ?
- Réponse :  
Non
- Q8** Avez-vous des remarques complémentaires ?
- Réponse :
- Page 12, premier § : Pb d'expression  
*L'induction d'ovulation ...qui consiste à stimuler la croissance et la maturation folliculaire pour permettre l'ovulation d'un ou quelques follicules chez une femme qui n'ovule pas normalement (ovulation mono- ou pauci-folliculaire).*
- Page 12, Deuxième § :  
*L'induction pluri-folliculaire, quant à elle, maintient la croissance de la cohorte folliculaire (naturellement) recrutée pour obtenir un maximum de follicules pré-ovulatoires et par conséquent d'ovocytes fécondables*
- Page 12 6<sup>ème</sup> §  
Valeurs des marqueurs hormonaux : erreur pour Inhibine B < 45 pg/ml
- Le compte des follicules antraux ne concerne pas « tous les follicules antraux » mais seulement les follicules entre 2 et 10 mm (référence 15 Fleming et al).
- Page 14, 2<sup>ème</sup> § :  
*La stratégie de prise en charge du SHSO ne fait pas référence aux ponctions d'épanchement qui peuvent être réalisées (ascite, épanchement pleural notamment).*
- Page 15, 1<sup>er</sup> § :  
*L'IOP est en rapport avec une déplétion prématurée des follicules ovariens*

## Références

1. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, *et al.* Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* 2013;19(8):519-27.
2. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How much does AMH really vary in normal women? *Int J Endocrinol* 2013;2013:959487.
3. Guibourdenche J, Taieb J. Hormone anti-müllérienne. *Encycl Med Chir Biologie clinique* 2009;90-10-0532.
4. Leader B, Baker VL. Maximizing the clinical utility of antimullerian hormone testing in women's health. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(4):226-36.
5. European Society of Human Reproduction and Embryology, Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85.
6. Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):334-52.
7. Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online* 2011;23(4):411-20.
8. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, *et al.* Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest* 2016;39(11):1259-65.
9. Aydogan B, Mirkin S. The utility of measuring anti-Mullerian hormone in predicting menopause. *Climacteric* 2015;18(6):777-89.
10. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update* 2015;21(6):698-710.
11. Decanter C, Peigne M, Mailliez A, Morschhauser F, Dassonneville A, Dewailly D, *et al.* Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimullerian hormone assay. *Fertil Steril* 2014;102(2):483-7.
12. Demirdjian G, Bord S, Lejeune C, Masica R, Riviere D, Nicouveau L, *et al.* Performance characteristics of the Access AMH assay for the quantitative determination of anti-Mullerian hormone (AMH) levels on the Access\* family of automated immunoassay systems. *Clin Biochem* 2016;49(16-17):1267-73.
13. Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J. La fertilité des couples en France. *Bull Epidemiol Hebdo* 2012;(7-8-9):85-91.
14. Duron S, Slama R, Ducot B, Bohet A, Sorensen DN, Keiding N, *et al.* Cumulative incidence rate of medical consultation for fecundity problems--analysis of a prevalent cohort using competing risks. *Hum Reprod* 2013;28(10):2872-9.
15. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. *Encycl Med Chir Gynécologie* 2014;738-C-10.
16. Park HJ, Lee GH, Gong du S, Yoon TK, Lee WS. The meaning of anti-Mullerian hormone levels in patients at a high risk of poor ovarian response. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43(3):139-45.
17. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Mullerian hormone. *Reprod Biomed Online* 2015;31(4):486-96.
18. European Society of Human Reproduction and Embryology, Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, *et al.* ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-24.
19. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD012103.
20. American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106(7):1634-47.
21. Rolland AL, Dewailly D. Le dosage de l'AMH permet-il de prédire de façon fiable la fertilité féminine ? *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(10):670-5.
22. Comtet MB, J.; Grynberg M. Préservation de la fertilité féminine. *Encycl Med Chir Gynécologie* 2016;755-A-22.
23. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2016. L'essentiel des faits et chiffres. Boulogne-Billancourt: INCA; 2017.  
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2016-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
24. Institut national de cancer. Les cancers en France en 2015. L'essentiel des faits et chiffres. Boulogne-Billancourt: INCA; 2016.
25. Institut national du cancer. La situation du cancer en France en 2011. Boulogne-Billancourt: INCA; 2011.
26. Agence de la biomédecine, Institut national du cancer. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité. Saint-Denis La Plaine ; Boulogne-Billancourt: ABM ; INCA; 2013.  
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Consequences-des-traitements-des-cancers-et-preservation-de-la-fertilité>

27. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update* 2012;18(5):525-35.
28. Dunlop CE, Anderson RA. Uses of anti-Mullerian hormone (AMH) measurement before and after cancer treatment in women. *Maturitas* 2015;80(3):245-50.
29. Velemir L, Krief M, Matsuzaki S, Rabischong B, Jardon K, Botchorishvili R, *et al.* Physiopathologie de l'endométriologie. *Encycl Med Chir Gynécologie* 2008;149-A-05.
30. Hadda M, Cornu JN, Bonneau C, Fedida B, Thomassin-Naggara L, Bazot M, *et al.* Endométriologie et urologie. *Encycl Med Chir Urologie* 2016;18-162-A-11.
31. Mimoun C, Fritel X, Fauconnier A, Deffieux X, Dumont A, Huchon C. Épidémiologie des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42(8):722-9.
32. Demont FF, F.; Rogers, M.; Lansac, J. Épidémiologie des kystes de l'ovaire apparemment bénins. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1 suppl 1):4S8-4S11.
33. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Mullerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:125.
34. Aubard Y, Poirot C. Tumeurs ovariennes présumées bénignes et fertilité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42(8):794-801.
35. Serrano F, Courtillot C. Syndrome de Turner. *Encycl Med Chir Gynécologie* 2015;10-027-C-30.
36. Braham R, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée. *Encycl Med Chir Gynécologie* 2009;147-A-40.
37. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perriere A, *et al.* Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod* 2016;31(4):782-8.
38. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013;6:1-13.
39. European Society for Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
40. 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* 2011;26(11):3123-9.
41. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, *et al.* Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod* 2013;28(5):1361-8.
42. Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-88.
43. Färkkilä A, Haltia UM, Tapper J, McConechy MK, Huntsman DG, Heikinheimo M. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017:1-13.
44. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de l'ovaire. Saint-Denis La Plaine ; Boulogne-Billancourt: HAS ; INCA; 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald30\\_gm\\_k\\_ovaire\\_vd\\_2010-02-11\\_15-00-56\\_15.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald30_gm_k_ovaire_vd_2010-02-11_15-00-56_15.pdf)
45. Bouvattier C. Développements sexuels différents. *Encycl Med Chir Gynécologie* 2016;802-A-30.
46. Tachdjian G. Anomalies de la différenciation sexuelle. *Encycl Med Chir Gynécologie* 2016;802-A-20.
47. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Mouritsen A, Juul A. Clinical use of anti-Mullerian hormone (AMH) determinations in patients with disorders of sex development: importance of sex- and age-specific reference ranges. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;9 Suppl 1:525-8.
48. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Mullerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016:20.
49. Linglart A, Lahlou N, Adamsbaum C, Roger M, Carel JC. Pubertés précoces. *Encycl Med Chir Endocrinologie-Nutrition* 2003;10-033-C-10.
50. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, *et al.* The measurement of anti-Mullerian hormone: a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):723-32.
51. Tadros T, Tarasconi B, Nassar J, Benhaim JL, Taieb J, Fanchin R. New automated antimullerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count. *Fertil Steril* 2016;106(7):1800-6.
52. Li HW, Wong BP, Ip WK, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Comparative evaluation of three new commercial immunoassays for anti-Mullerian hormone measurement. *Hum Reprod* 2016;31(12):2796-802.
53. Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G, Malinowska I, Liss J, Lukaszuk A, *et al.* Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimullerian hormone assays. *Fertil Steril* 2015;104(4):1016-21 e6.
54. van Helden J, Weiskirchen R. Performance of the two new fully automated anti-Mullerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Hum Reprod* 2015;30(8):1918-26.
55. Pearson K, Long M, Prasad J, Wu YY, Bonifacio M. Assessment of the Access AMH assay as an automated,

- high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:8.
56. Anckaert E, Oktem M, Thies A, Cohen-Bacrie M, Daan NM, Schiettecatte J, *et al.* Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-Mullerian hormone assay and reference interval determination. *Clin Biochem* 2016;49(3):260-7.
57. Fleming R, Fairbairn C, Gaudoin M. Objective multicentre performance of the automated assays for AMH and estimation of established critical concentrations. *Hum Fertil* 2017;1-5.
58. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, *et al.* Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19(1):26-36.
59. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(4):377-93.
60. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20(1):124-40.
61. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:26.
62. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3146-54.
63. Mohamed AA, Al-Hussaini TK, Fathalla MM, El Shamy TT, Abdelaal, II, Amer SA. The impact of excision of benign nonendometriotic ovarian cysts on ovarian reserve: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):169-76.
64. Keyhan S, Hughes C, Price T, Muasher S. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *Biomed Res Int* 2015;2015:204792.
65. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: CNGOF; 2013.  
[http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FCNGOF\\_2013\\_FINAL\\_RPC\\_tumeurs%2Bovaire.pdf&i=486](http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FCNGOF_2013_FINAL_RPC_tumeurs%2Bovaire.pdf&i=486)
66. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3332-40.
67. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):P1-29.
68. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33(6):981-1030.
69. Matsuzaki T, Munkhzaya M, Iwasa T, Tungalagsuvd A, Yano K, Mayila Y, *et al.* Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2017;64(5):531-41.
70. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Cateau-Jonard S, Duhamel A, *et al.* Comparative assessment of five serum antimullerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016;105(4):1063-9 e3.
71. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):847-55.
72. Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, Alfthan H, Butzow R, Leminen A, *et al.* The clinical utility of serum anti-Mullerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors. A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015;137(7):1661-71.
73. Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, Hynninen J, Alfthan H, Kalra B, *et al.* Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):83-9.
74. Society for Endocrinology, Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, *et al.* UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol* 2016;84(5):771-88.
75. Hughes IA, Morel Y, McElreavey K, Rogol A. Biological assessment of abnormal genitalia. *J Pediatr Urol* 2012;8(6):592-6.
76. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):560-70.
77. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;103(1):119-30 e3.
78. Yao L, Zhang W, Li H, Lin W. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):1755-67.
79. Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, Tehrani FR, Eijkemans MJ, Mol BW, *et al.* Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause* 2016;23(2):224-32.
80. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, *et al.* AMH as predictor of premature

ovarian insufficiency. A longitudinal study of 120 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):E1030-8.

81. 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* 2015;100(11):4215-21.

82. Lambert-Messerlian G, Plante B, Eklund EE, Raker C, Moore RG. Levels of antimüllerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 2016;105(1):208-13 e1.

83. Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, *et al.* Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Hum Reprod* 2011;26(2):414-22.

84. American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(3):e9-e17.

85. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, *et al.* A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* 2016;105(6):1452-3.

86. Gassner D, Jung R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(8):1143-52.

87. Iliodromiti S, Salje B, Dewailly D, Fairburn C, Fanchin R, Fleming R, *et al.* Non equivalence of anti Müllerian hormone automated assays clinical implications for use as a companion diagnostic for individualised gonadotrophin dosing. *Human reprod* 2017:1-6

88. Zebitay AG, Cetin O, Verit FF, Keskin S, Sakar MN, Karahuseyinoglu S, *et al.* The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2017;37(4):492-7.

89. Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Salman Yazdi R, Bahman-Abadi A, Cheraghi R. Predictive values of anti-müllerian hormone, antral follicle count and ovarian response prediction index (ORPI) for assisted reproductive technology outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2017;37(1):82-8.

90. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, Garcia-Velasco JA, Klein BM, Arce JC. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril* 2017;107(2):387-96 e4.

91. Dezellus A, Barriere P, Campone M, Lemanski C, Vanlemmens L, Mignot L, *et al.* Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;79:72-80.

92. Helden JV, Weiskirchen R. Age-independent anti-Müllerian hormone (AMH) standard deviation scores to estimate ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:64-70.

93. Sonigo C, Simon C, Boubaya M, Benoit A, Sifer C, Sermondade N, *et al.* What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after in vitro maturation? *Hum Reprod* 2016;31(7):1493-500.

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Juillet 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	Évaluer la pertinence de l'acte de dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH, code I003 de la LC) en vue de son inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.7
Demandeur	Autosaisine HAS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Patricia MINAYA FLORES, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique ; Conseil national professionnel de biologie médicale ; Conseil national professionnel de pédiatrie ; Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ; Conseil national professionnel d'oncologie médicale. Cf. Chapitre 2.7
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Patricia MINAYA FLORES, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP
Validation	Examen par le Collège de la HAS : juillet 2017
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Avis HAS (juillet 2017) disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)