

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire (sur la base d'une faisabilité lorsqu'elle a eu lieu : demandes issues des organismes professionnels ou des institutionnels) ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

Collège d'orientation et d'information : 2 mars 2017

Demandeur : Autosaisine

Objectif : Évaluation du dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne

1. Contexte

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 Liste Complémentaire)¹ en vue de son inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Il s'agit d'un acte d'hormonologie très prescrit, avec 24 819 et 30 238 actes respectivement déclarés en 2014 et 2015² par les établissements hospitaliers français. Néanmoins, la volumétrie de cet acte serait nettement plus importante en secteur libéral, puisque cet acte est largement prescrit en ville lors de la réalisation des bilans d'infertilité. Par ailleurs, dans ce contexte, cet acte est généralement à la charge des patientes (1). La prise en charge par la collectivité de cet acte présenterait donc un impact majeur en matière de santé publique.

L'hormone anti-müllérienne (AMH)

Généralités

L'hormone anti-müllérienne est une glycoprotéine d'origine gonadique de la famille du *Transforming Growth Factor* (TGF)- β . 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 septième 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^{ème} semaine de vie intra-utérine jusqu'à la ménopause.

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 :

¹ 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).

² Déclaration annuelle d'activité par les établissements de santé dans le système PMSI FICHSUP (Source : DGOS).

► 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 quinze mille 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).

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.

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 générations 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 sous le nom de kit IOT, était disponible dans le commerce auprès d'Immunotech-Coulter (Marseille, France) (5) devenu en 1997 Beckman-Coulter³.

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, TX, 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 acheté Diagnostic Systems Lab en 2005,⁴ Beckman-Coulter a développé la première technique de dosage de deuxième génération, l'AMH Gen II ELISA, commercialisée à partir de 2009.⁵ Le kit AMH Gen II utilise l'anticorps du

³ https://www.beckmancoulter.com/ucm/idc/groups/public/documents/webasset/glb_bci_149520.pdf consulté le 07/02/2017.

⁴ <http://www.prnewswire.com/news-releases/beckman-coulter-to-acquire-diagnostic-systems-laboratories-inc-55006882.html> consulté le 08/02/2017.

kit DSL et les standards du kit IOT. Cette trousse est commercialisée en Europe et aux États-Unis d'Amérique. Le site Immunotech de Beckman-Coulter à Marseille commercialise en plus la trousse EIA AMH/MIS utilisée surtout en France (1).

Deux nouveaux kits de deuxième génération ont été mis en vente par Ansh Labs (Webster, Texas, USA). Le kit AnshLabs Ultrasensible AMH/MIS ELISA mis en vente en 2012 et le kit AnshLabs picoAMH ELISA en 2013 (8).

► Troisième génération

Les dosages automatisés ont commencé à être commercialisés dès 2014 (par Beckman-Coulter avec kit ACCESS 2 IA et par Roche avec le kit Elecsys® AMH). Selon certains auteurs, l'automatisation pourrait apporter une amélioration de la reproductibilité inter-laboratoires par rapport aux techniques manuelles (9).

D'après l'analyse préliminaire de la littérature, actuellement, ces trois générations sont présentes sur le marché. Les kits IOT, AMH Gen II, EIA AMH/MIS, AnshLabs AMH/MIS, AnshLabs picoAMH, ACCESS 2 IA et Elecsys® AMH sont commercialisés.

2. Analyse de l'autosaisine

Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique préliminaire a permis d'identifier les principaux documents de synthèse méthodiques traitant du dosage de l'AMH. Une première analyse de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette feuille de route.

Dosage de l'AMH en gynécologie : médecine de la fertilité et onco-gynécologie

Il existerait au moins quatre rapports d'évaluation, quatre publications de type recommandations de bonne pratique (RBP), 13 méta-analyses et neuf revues systématiques publiées ces dix dernières années et concernant le dosage de l'AMH en gynécologie. Leurs conclusions sembleraient convergentes quant à l'intérêt de l'utilisation du dosage sérique de l'AMH chez les femmes avec pour principales potentielles indications :

- le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques (10) ;
- la préservation de la fertilité et l'évaluation des dommages potentiels des sources iatrogènes sur la réserve ovarienne d'une chirurgie ovarienne dans les traitements de certaines pathologies gynécologiques comme l'endométriose ou le kyste de l'ovaire (11-13) ;
- le bilan d'infertilité féminine et prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation pour l'individualisation des stratégies de traitement par Assistance médicale à la procréation (AMP) (14-20) ;
- la prise en charge de l'infertilité féminine des femmes ayant subi ou allant suivre un traitement anticancéreux (21-24) ;
- le diagnostic et suivi des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa (25, 26).

Dans l'état actuel de la recherche documentaire, il semblerait que le dosage de l'AMH n'est pas pertinent dans les indications suivantes (5) :

- la prédiction des chances de grossesse chez la population générale des femmes en âge de concevoir ;
- la prédiction des naissances chez les couples sous AMP ;
- la prédiction de l'âge de la ménopause.

Dosage de l'AMH en pédiatrie

L'utilité clinique du dosage de l'AMH en pédiatrie serait abordée dans au moins trois recommandations de bonne pratique. Le dosage sérique de l'AMH serait *a priori* utile dans certains troubles en lien avec la présence ou la fonctionnalité du tissu testiculaire sertolien, étant donné que l'AMH serait un bon marqueur de ceux-ci pour certains auteurs, en particulier pendant la période néonatale et infantile mais aussi durant la puberté, à savoir :

- les troubles du développement sexuel⁶ où des mesures détectables ou indétectables d'AMH seraient importantes pour le diagnostic différentiel (la dysgénésie testiculaire et plus précisément en présence d'une cryptorchidie associée à des testicules non descendus non palpables bilatéraux, la dysgénésie gonadique, le syndrome des canaux de Müller persistants, le trouble ovotesticulaire du développement sexuel) (28) ;
- le diagnostic et le suivi des patients présentant une puberté précoce (29).

Réunion avec l'Agence de la biomédecine (ABM)

Dans le cadre de ces travaux, une réunion préliminaire a eu lieu le 27/01/2017 entre le service Évaluation des actes professionnels de la HAS et la direction Procréation, Embryologie, Génétique humaines de l'ABM. Il est ressorti de cette réunion les points suivants :

⁵ <http://www.beckmancoulter-amh.com/fr/#ahead-with-amh> consulté le 09/02/2017.

⁶ La classification des troubles du développement sexuel utilisée est celle proposée par Aaronson (27) qui est basée sur l'histologie gonadique sous-jacente à l'observation clinique.

- l'ABM ne dispose pas des données individuelles concernant l'AMH dans le registre national des fécondations *in vitro* (le registre FIV). Pour l'estimation de la réserve ovarienne, seules des appréciations interprétatives sont disponibles, et non des variables objectives. Ceci serait dû en partie à des divergences d'opinion entre cliniciens vis-à-vis du dosage de l'AMH, liées en particulier à la grande variation observée des résultats du dosage de l'AMH en fonction des techniques utilisées ;
- selon l'ABM, le dosage de l'AMH pour l'estimation de la réserve ovarienne et la prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation serait plus pertinent que le dosage de l'inhibine B, ce dernier est prescrit depuis les années 90 dans le cadre de l'AMP. D'un côté, le dosage de l'AMH serait *a priori* couramment prescrit dans les bilans d'infertilité. De l'autre côté, les actes déclarés concernant le dosage des inhibines diminuent de façon progressive, avec 24 713 actes déclarés en 2013, 23 244 en 2014 et 22 972 en 2015⁷. Il semblerait donc pertinent de discuter au cours de cette évaluation de la substitution éventuelle du dosage de l'inhibine B par le dosage de l'AMH ;
- il semblerait que la publication d'une fiche de bon usage pour préciser les indications et non indications du dosage de l'AMH serait pertinente, en prenant en compte l'éventuel remplacement de l'inhibine B ;
- en cas d'évaluation positive du dosage de l'AMH par la HAS, et de remboursement par l'Assurance maladie, l'intégration du recueil individuel exhaustif des valeurs de l'AMH dans le registre FIV pourrait être envisagée par l'ABM.

3. Problématique émergent de l'autosaisine

À ce stade de la réflexion, en complément de l'évaluation de l'utilité clinique du dosage de l'AMH, il a été identifié une problématique nécessitant une évaluation spécifique des performances diagnostiques (surtout analytiques) des techniques disponibles. Les éléments suivants ont été constatés :

- l'absence de données synthétiques sur le dosage de l'AMH dans le liquide folliculaire ovarien et le liquide séminal ;
- la présence des trois générations de dosage sur le marché ;
- la principale limitation des tests manuels (première et deuxième génération) serait le manque de reproductibilité inter-laboratoires, essentiellement pour les valeurs basses d'AMH, en raison de la variabilité dans les processus de chaque laboratoire ;
- les données sur les tests automatisés de dosage de l'AMH (troisième génération) seraient peu nombreuses ; aucun document de synthèse méthodique n'inclurait des études indépendantes des laboratoires privés pour évaluer les caractéristiques de performances des deux nouveaux tests automatisés ;
- l'absence de consensus entre les cliniciens sur l'interprétation de l'AMH car les publications dans la littérature médicale ont utilisé les différentes techniques disponibles sur le marché avec des résultats variables. Ceci, en plus de la variabilité inter-laboratoires, rendrait difficile l'interprétation des valeurs et des seuils d'AMH publiés ;
- l'absence de standard international pour l'AMH.

4. Méthode proposée pour traiter l'autosaisine

Sur la base de cette analyse préliminaire, il est proposé d'évaluer, pour chaque indication, le dosage sérique de l'AMH en termes de :

- validité clinique et performances diagnostiques, déterminées comparativement aux tests de référence, les cas échéant ;
- utilité clinique ainsi que les conséquences sur la prise en charge du patient (ou des couples, le cas échéant) ;
- les conditions de réalisation (conditions de prélèvement, de transport et de conservation, dilution, etc.) ;
- la population cible.

À ce stade du travail et sur la base des éléments recueillis, il est proposé au Collège la méthode suivante :

- réaliser une analyse critique de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, méta-analyses, revues systématiques) identifiée suite à une recherche documentaire systématique pour évaluer les techniques de dosage de l'AMH de première et deuxième génération. De plus, en fonction de la qualité des études, il serait probablement utile de réaliser une analyse des études évaluant spécifiquement les techniques de dosage de l'AMH de troisième génération ;
- recueillir le point de vue des organismes professionnels concernés, interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (spécialités médicales concernées : médecine de la reproduction, gynécologie, biologie médicale, oncologie, endocrinologie et pédiatrie) au moyen d'un questionnaire spécifique. Ces organismes seront interrogés notamment sur les aspects *a priori* pas (ou peu) abordés dans les recommandations (conditions de réalisation, place du dosage de l'AMH dans la prise en charge des indications retenues, remplacement éventuel de l'inhibine B, etc.) ;
- faire une synthèse de ces éléments dans un argumentaire court et rédiger une fiche de bon usage qui seront soumis directement au Collège pour validation.

⁷ <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2013-2015.php>

5. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

- Recherche systématique et exhaustive de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique et méta-analyses) publiée depuis 2012 et recherche des études cliniques depuis 2014 pour l'évaluation des techniques de dosage de l'AMH de troisième génération (mars 2017).
- Analyse critique des différents documents ainsi identifiés (mars-avril 2017).
- Recueil du point de vue des parties prenantes (mai-juin 2017).
- Rédaction de l'argumentaire, de la proposition d'avis et d'une fiche de bon usage (mars-juillet 2017).
- Soumission de ces documents au Collège pour validation (juillet 2017).

Références

1. Fouquet A, Catteau-Jonard S, Peigne M, Pigny P, Dewailly D. Intérêts et indications du dosage de l'AMH chez la femme. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014;72(6):681-8.
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-mullérienne. *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. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85.
6. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, *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. Aydogan B, Mirkin S. The utility of measuring anti-Mullerian hormone in predicting menopause. *Climacteric* 2015;18(6):777-89.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98(6):1531-8.
13. 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.
14. 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.
15. La Marca A, Ferraretti AP, Palermo R, Ubaldi FM. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(1):1-5.
16. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91(3):705-14.
17. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17(1):46-54.
18. Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, *et al.* Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(2):420-9 e7.
19. Tan R, Pu D, Liu L, Liu J, Wu J. Comparisons of inhibin B versus antimullerian hormone in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;96(4):905-11.
20. 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.
21. Institut national de cancer, Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. *Plan cancer 2014-2019*. Boulogne-Billancourt: INCA; 2015.
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
22. Agence de la biomédecine, Institut national de 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>
23. Barnabei A, Strigari L, Marchetti P, Sini V, De Vecchis L, Corsello SM, *et al.* Predicting Ovarian Activity in Women Affected by Early Breast Cancer: A Meta-Analysis-Based Nomogram. *Oncologist* 2015;20(10):1111-8.

24. Peigne 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.

25. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2012;10:86.

26. Haute Autorité de Santé, Institut national de 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

27. Aaronson IA, Aaronson AJ. How should we classify intersex disorders? *J Pediatr Urol* 2010;6(5):443-6.

28. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH, Main KM, Picard JY, Jorgensen A, *et al.* Anti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol* 2013;2013:1-10.

29. Edelsztein NY, Grinspon RP, Scheingart 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.