

CRYPTORCHIDIE OU NON DESCENTE TESTICULAIRE : CONSÉQUENCES À L'ÂGE ADULTE

par **Patrick FÉNICHEL** et **Françoise BRÜCKER-DAVIS** (Nice)

La cryptorchidie est la plus fréquente des anomalies du développement de l'appareil génital masculin et touche 2 à 5 % des nouveau-nés garçons nés à terme. Elle implique vraisemblablement à la fois des causes génétiques (mutations et polyporphismes) et des causes environnementales liées en particulier aux perturbateurs endocriniens chimiques à effet estrogénique ou anti-androgénique comme le suggèrent fortement les données épidémiologiques et expérimentales. Elle constitue un des facteurs les plus objectifs de l'insuffisance spermatique et du cancer du testicule. L'attitude lors de sa découverte et la surveillance à l'âge adulte restent discutées même si la tendance aujourd'hui est de la corriger chirurgicalement avant deux ans et de renforcer sa surveillance à l'âge adulte.

Mots-clé : cryptorchidie, hypofertilité, cancer du testicule, perturbateurs endocriniens environnementaux, orchidopexie, dysgénésie testiculaire

INTRODUCTION

La cryptorchidie ou non descente testiculaire (NDT) est la plus fréquente des anomalies du développement de l'appareil génital mâle et touche 2 à 5 % des nouveau-nés garçons nés à terme. Elle a bénéficié récemment pour sa compréhension de l'élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans la migration testiculaire fœtale en particulier pour sa première phase de migration abdominale alors que l'on sait depuis plus longtemps que la deuxième phase inguino-scrotale est androgéno-dépendante. Néanmoins l'étiologie reste pour l'instant dans la majorité des cas indéterminée en dehors des états syndromiques et/ou associés à une défaillance de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique induisant un déséquilibre de la balance androgènes/estrogènes. Elle implique vraisemblablement à la fois des causes génétiques (mutations et polyporphismes) et des causes environnementales liées en particulier aux perturbateurs endocriniens chimiques à effet estrogénique ou anti-androgénique comme le suggèrent fortement les données épidémiologiques et expérimentales. Cette anomalie congénitale fréquente et facilement curable prédispose néanmoins fortement à l'hypofertilité adulte et au cancer du testicule. L'attitude lors de sa découverte et la surveillance à l'âge adulte, restent discutées même si la tendance aujourd'hui est de corriger chirurgicalement la NDT avant deux ans et de renforcer sa surveillance à l'âge adulte.

LA DESCENTE TESTICULAIRE

La descente testiculaire est un processus complexe à plusieurs étapes contrôlé par des facteurs anatomiques et hormonaux. Les deux étapes principales permettant la descente de l'abdomen au bas des bourses comprend une étape trans-abdominale et une étape inguino-scrotale, guidées par deux ligaments mésentériques : le ligament cranio-suspen-

seur (CSL) et le ligament génito-inguinal caudal, le gubernaculum. Ces deux ligaments sont soumis à un dimorphisme sexuel. Lors de la première phase, les testicules sont plaqués contre la région inguinale par la pression des viscères en pleine croissance, la régression du CSL et la croissance du gubernaculum. Les modifications hormono-induites de ce dernier permettent aux testicules de franchir l'orifice inguinal. Le raccourcissement et la croissance du gubernaculum entraînent leur descente dans le fond du scrotum. La phase abdominale a lieu entre les semaines 10 et 23 de gestation essentiellement sous le contrôle de l'Insulin-like peptide 3 ou INSL3. La phase inguino-scrotale a lieu entre la semaine 26 et la naissance essentiellement sous le contrôle des androgènes.

L'Insulin-like peptide 3 (INSL-3) ou relaxin-like factor (RLF), fait partie de la famille des relaxines. Ce peptide a été identifié aussi bien chez les rongeurs que chez l'homme comme jouant un rôle dans la phase trans-abdominale de la descente testiculaire en agissant sur le gubernaculum (76). INSL-3 agit *via* son récepteur RXFP (Relaxin family peptide 2), aussi appelé LGR8 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 8) exprimé par le gubernaculum (42). Les souris invalidées pour le gène INSL-3 ou celui de son récepteur présentent une cryptorchidie bilatérale liée à un développement insuffisant du gubernaculum (76). La surexpression de INSL3 chez la femelle entraîne une descente des ovaires (1). Des mutations de INSL-3 ou de son récepteur ont été retrouvées chez le garçon cryptorchide. INSL3 est produit par la cellule de Leydig une fois celle-ci différenciée et stimulée par l'hormone chorionique gonadotrophique (HCG) maternelle puis la LH fœtale au cours du développement. Après un pic transitoire post-natal puis une baisse au cours de l'enfance, son taux remonte à la puberté puis à l'âge adulte (23). Les taux au sang du cordon normalement élevés, ont été retrouvés diminués en cas de cryptorchidie persistante (6). Les garçons exposés *in utero* au distillbène (DES) nés de mère ayant été traitées pendant leur grossesse ont présenté une plus grande fréquence de cryptorchidie (65) associée. Or, de façon intéressante le DES induit chez la souris une cryptorchidie associée à une inhibition du développement du gubernaculum et réprime l'expression chez le fœtus mâle de INSL-3 (22) comme le 17 β -estradiol (54). Ceci suggère que des perturbateurs endocriniens environnementaux estrogéno-mimétiques sont capables, *in utero*, de réprimer INSL-3 et de favoriser ainsi la cryptorchidie.

Les androgènes sont les médiateurs principaux de l'étape inguino-scrotale en agissant sur le gubernaculum. Ils contribuent néanmoins lors de l'étape transabdominale à la régression du CSL qui exprime des récepteurs aux androgènes. Mais leur action sur le gubernaculum ne s'exerce que lors de la deuxième étape, au moment où celui-ci va exprimer ces récepteurs. Toute anomalie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire conduisant à une baisse de la testostérone ou les anti-androgènes, inhibe le développement du bulbe du gubernaculum, effet inversé par la testostérone. C'est la vague néonatale LH/testostérone qui explique la correction de nombreuses non descentes testiculaire au cours des trois premiers mois. Il a été suggéré que l'action de la testostérone sur le gubernaculum pourrait également être médiée indirectement par le CGRP (calcitonin gene-related peptide) produit par le nerf génito-fémoral.

Il semble en effet que le nerf génito-fémoral joue un rôle dans la descente testiculaire *via* son principal neuro-transmetteur le CGRP proche de la calcitonine, qui entraîne des contractions rythmiques du gubernaculum chez le rongeur (68). En fait les androgènes ont un effet masculinisant sur les noyaux sensoriels du nerf génito-fémoral. La section du nerf freine la descente testiculaire et le flutamide, un anti-androgène diminue la sécrétion de CGRP (55).

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la cryptorchidie semble montrer, à première vue, de grandes variations d'un pays à l'autre mais, en fait, lorsque l'on respecte les conditions d'appréciation, elle se situe à terme à la naissance et sans inclure les testicules en position scrotale haute, entre 2 à 4 % (4). Cette incidence passe à trois mois, entre 1 et 2 % et ne varie plus à un an et représente donc la véritable incidence de la cryptorchidie. En effet, les prématurés et les hypotrophes naissent souvent avec une non descente testiculaire pouvant aller jusqu'à 20 à 25 % pour un poids inférieur à 2,5 kg, et qui va se corriger rapidement lors de la vague hormonale néonatale. La cryptorchidie est le plus souvent unilatérale (75 % des cas) et bilatérale dans 25 % des cas. Certains travaux font état d'une augmentation de l'incidence dans les dernières décennies comme en Angleterre (14) ou au Danemark (9), mais les conditions d'évaluation à plusieurs décennies d'intervalle sont difficiles à normaliser. Si cette augmentation s'avérait effective, elle serait, bien entendu, à rapprocher de l'augmentation de l'incidence de l'hypospadias, de l'hypofertilité masculine, et du cancer du testicule, ce qui suggère une possible intervention des perturbateurs endocriniens environnementaux sur le développement de l'appareil génital mâle.

Dans le cadre d'une étude prospective que nous avons menée dans la région niçoise entre 2002 et 2005 dans deux maternités (CHU Nice et CHR Grasse) afin d'évaluer la fréquence de la cryptorchidie par examen standardisé, et comprenant tous les garçons nouveau-nés vivants de plus de 34 semaines d'aménorrhée nous avons retrouvé sur 6 246 garçons 102 cryptorchides soit 1,6 % (1, 12). La réévaluation à trois mois de tous les cryptorchides a conduit à une incidence de 0,8 %. Cette étude, une des rares menée en France ces dernières années, pourra servir de base à des comparaisons à la fois géographiques et au cours du temps.

ÉTIOLOGIES

Malgré les progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la descente testiculaire et, en particulier l'importance des androgènes et de INSL-3 dans les deux étapes constituant ce processus, les étiologies de la cryptorchidie restent dans la majorité des cas encore indéterminées. Le bilan étiologique a d'autant plus de chances de retrouver la cause que la cryptorchidie est bilatérale, qu'elle est associée avec d'autres signes d'hypomasculinisation ou des malformations congénitales entrant dans le cadre alors de syndromes polymalformatifs bien identifiés (13, 71). En effet, toute anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire conduisant à un trouble de la sécrétion ou de la réceptivité des androgènes est susceptible d'entraîner une cryptorchidie. Le tableau clinique permettra d'étiqueter alors l'anomalie génétique (syndrome de Kallman ou hypogonadisme hypogonadotrope primitif sans anosmie, trouble de la synthèse des androgènes ou insensibilité aux androgènes par mutation du récepteur ou déficit de la 5 α reductase) ou chromosomique (comme le syndrome de Klinefelter). Dans le cadre syndromique, le mécanisme passera, soit par une atteinte de l'axe (syndrome de Willi-Prader par exemple), soit par des problèmes mécaniques (anomalie abdominale, spinale ou ano-rectale).

Pour tous les autres cas, deux pistes à ce jour sont actuellement explorées : la piste génétique et la piste environnementale. Sur le pan génétique différents arguments soutiennent une telle étiologie ; d'une part lors d'une cryptorchidie unilatérale, le testicule controlatéral peut être altéré ou présenter des signes de cancérisation suggérant un mécanisme congénital initial ; il existe des cas familiaux de cryptorchidie ; enfin de

nombreux modèles de souris transgéniques présentent une cryptorchidie soit comme élément principal soit comme élément participant à des troubles de la différenciation sexuelle (INSL-3 et son récepteur, Hoxa10, invalidation de gènes entraînant une déficience de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire, gènes impliqués dans la différenciation sexuelle comme WT1, Dax1 ou Dhh). Néanmoins les études cliniques récentes se sont avérées un peu décevantes concernant l'implication d'anomalies de ces gènes dans la cryptorchidie humaine (3, 50). Ainsi seules 1,8 % de mutations de INSL-3 et 2,9 % pour son récepteur RXFP2 ont été retrouvées et aucun polymorphisme significatif pour Hoxa10 (8, 39). Dans la mesure où certaines formes partielles d'insensibilité aux androgènes incluent la possibilité d'une cryptorchidie, une mutation du récepteur des androgènes (RA), a été recherchée en cas de cryptorchidie unilatérale inexplicée ; une telle mutation n'a été retrouvée que dans 1,6 % (25). Mais des polymorphismes concernant la longueur de la répétition de certains triplets pourraient être en cause (2). Quant à une anomalie chromosomique elle est retrouvée dans 3 à 4 % en cas de cryptorchidie unilatérale, 5 % si bilatérale et 7,6 % si associée à un hypospadias (75). Ces anomalies peuvent concerner les gonosomes comme le Klinefelter dont 27 % des cas sont associés à une cryptorchidie ou des autosomes, et s'intègrent alors dans des syndromes malformatifs plus ou moins importants (13, 71).

La responsabilité des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) à activité estrogénique ou anti-androgénique dans la physiopathologie des cryptorchidies s'appuie sur des arguments à la fois épidémiologiques concernant la faune ou l'espèce humaine, les modèles animaux, l'expérience malheureuse de l'exposition *in utero* au distilbène et la proposition récente de mécanismes moléculaires permettant d'expliquer une telle action.

Tout est parti d'observations dans la faune, lorsqu'il a été constaté que certaines espèces animales, comme les panthères de Floride ou les alligators, montraient un nombre anormalement élevé de cryptorchidie chez les mâles associé à la proximité de produits chimiques industriels ou agricoles (19). Par la suite, il est apparu clairement que les garçons dont les mères avaient été traitées par du distilbène lors du premier trimestre de leur grossesse présentaient un risque multiplié par 8 de cryptorchidie à la naissance (28, 72). La responsabilité d'une telle exposition *in utero* à des produits estrogéniques a ensuite été confirmée expérimentalement chez les rongeurs où l'exposition au DES, à l'estradiol ou à des anti-androgènes comme le flutamide ou la vinclozoline (25) entraîne clairement une très grande fréquence de cryptorchidies à la naissance. Cette hypothèse du rôle des perturbateurs endocriniens environnementaux a pris une autre dimension dans la décennie précédente où on a rapproché une éventuelle augmentation de l'incidence de la cryptorchidie, augmentation qui reste difficile comme nous l'avons vu à démontrer pour des raisons méthodologiques, de l'augmentation non contestée de l'hypofertilité masculine et du cancer du testicule dans le cadre de ce que Skakkebaek a appelé le syndrome de dysgénésie testiculaire (64). Un certain nombre de travaux épidémiologiques ont, par ailleurs, montré un risque relatif augmenté de cryptorchidie chez les enfants de parents exposés professionnellement à des pesticides ou d'autres produits organiques persistants, en particulier chez les agriculteurs, dans différents pays industrialisés (26, 61, 74, 41, 27). Hosie et al. (32) ont rapporté la présence de différents pesticides estrogéno-mimétiques ou anti-androgéniques plus élevés dans la graisse abdominale chez les nourrissons opérés pour cryptorchidie par rapport à une série contrôle. Un certain nombre de travaux ont plus récemment, encore montré des corrélations entre le taux de produits organiques persistants, soit pesticides organo-chlorés, soit phtalates, soit PCB, dans le sang du cordon ou le lait maternel,

en cas de cryptorchidie et comparé à une série contrôle (17). Un travail espagnol récent montre dans la région de Grenade, un score global de charge d'estrogénicité des extraits placentaires, mesuré à l'aide d'un test de prolifération cellulaire, plus élevé en cas de cryptorchidie (24). Dans l'étude niçoise qui vient d'être publiée, nous avons retrouvé, en établissant des scores d'exposition dans le lait maternel associant plusieurs PCB et le monophthalate, une différence significative chez les garçons cryptorchides par rapport à une série contrôle appariée pour l'âge gestationnel, le poids de naissance, et l'origine des parents (11). D'autre part, chez les rongeurs à l'aide de différents produits chimiques, il est possible de montrer qu'une exposition *in utero* lors d'une fenêtre très précise au cours de la différenciation sexuelle est capable d'entraîner cette cryptorchidie, en particulier, pour le butylphthalate ou le flutamide, un anti-androgène (21, 34). Il a été possible de mettre en évidence chez le rat que l'exposition *in utero* des estrogènes qu'ils soient de synthèse, xénoestrogène ou proche du 17 β -estradiol étaient capable d'entraîner une diminution de l'expression de INSL-3 et donc de favoriser la cryptorchidie. Par ailleurs, il a été montré clairement que le taux de INSL-3 au sang du cordon était plus bas chez les enfants cryptorchides que dans une série contrôle appariée non cryptorchide (70). Reste finalement à savoir si ces mères ont été effectivement plus exposées aux PEE et auxquels d'entre eux, et/ou si elles sont moins sujettes à éliminer ces produits (polymorphisme dans les gènes des enzymes de détoxification) et/ou si leurs fœtus sont plus susceptibles de présenter un trouble du développement de l'appareil génital (11).

CONSÉQUENCES À L'ÂGE ADULTE

CRYPTORCHIDIE ET FERTILITÉ

L'hypofertilité constitue l'un des deux risques majeurs du devenir des enfants ayant présenté une cryptorchidie et ceci à ce jour, quelque soit l'alternative thérapeutique choisie. L'adulte anciennement cryptorchide se présente classiquement avec un volume testiculaire plus petit, une réduction du nombre de spermatozoïdes, une FSH plus élevée et une inhibine B plasmatique plus basse. L'ensemble des travaux va dans ce sens, même s'il existe une grande disparité dans les chiffres en raison des différences et difficultés méthodologiques et étant donné la prise en charge variable. Ainsi globalement parmi les hommes consultant pour hypofertilité, 10 % ont des antécédents de cryptorchidie soit un risque relatif multiplié par 5 (40, 51). Le volume testiculaire qui est en général un élément clinique simple très bien corrélé avec l'état fonctionnel des tubes séminifères, est diminué (51) étant bien entendu qu'on a exclu les testicules retrouvés atrophiques lors du diagnostic. Il existe des altérations du spermogramme retrouvé dans toutes les études ; on retrouve une azoospermie sécrétoire dans 14 à 16 % des cas *versus* 5 à 8 % dans les séries contrôles d'hommes hypofertiles non cryptorchides (40, 51). Parmi tous les patients azoospermes on retrouve en moyenne 20 % d'antécédent de cryptorchidie (Hadziselimovic, 2008). Ainsi dans nos demandes d'insémination artificielle avec donneur pour azoospermie sécrétoire au CECOS Nice Côte d'Azur, nous avons retrouvé environ 25 % d'antécédents de cryptorchidie (résultats personnels). Le délai à concevoir un enfant après une cryptorchidie est supérieur à la normale. Après orchidopexie il a été retrouvé à 11,1 mois, pour une cryptorchidie unilatérale et à 30,9 mois pour la cryptorchidie bilatérale, contre 8,8 pour une série témoin (45). Ceci semble montrer une hypofertilité modérée pour une cryptorchidie unilatérale (45). Le même auteur a essayé de mettre en évidence des facteurs pronostics ; en fait, aucun paramètre hormonal n'est capable d'avoir de valeur pronostique individuelle dans la mesure où il y a recouvrement des valeurs (46, 48). Des sujets avec des valeurs particulièrement

altérées peuvent finir par avoir un enfant d'autant qu'aujourd'hui, on aura recours au prélèvement testiculaire et à la micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Il semble bien que ce trouble de la fertilité soit d'autant plus important qu'il existe une cryptorchidie bilatérale (16, 40, 46, 52), que le testicule soit en position abdominale au départ (44), et que l'âge de l'orchidopexie ait été plus tardif (30). Ce rôle de l'âge de l'orchidopexie encore très discuté dans la littérature (44) sera examiné plus loin. Il apparaît également que dans certains cas même précoce, l'orchidopexie n'empêche pas l'installation d'une azoospermie (31) qui dépend vraisemblablement de la cause initiale.

En ce qui concerne les anomalies histologiques, il existe une atteinte précoce des tubes séminifères qui sont de diamètre réduits, une diminution du nombre de spermatogonies par tube et de leur taille, fonction de l'âge de la correction (26, 29, 62) avec une fibrose interstitielle progressive et une réduction du nombre des cellules de Leydig. Curieusement ces anomalies sont en partie retrouvées dans le testicule controlatéral non cryptorchide évoquant une maladie primitive et/ou fœtale. Les mécanismes invoqués comprennent l'effet de la température. Il est démontré expérimentalement aussi bien chez l'animal que chez l'homme que l'on peut altérer la spermatogenèse en augmentant la température scrotale et/ou en induisant une cryptorchidie (25). Nous avons montré chez le rongeur que le chauffage transitoire induisait un découplage des jonctions communicantes entre les cellules de Sertoli et les spermatogonies, en induisant une délocalisation de la connexine 43, principal acteur de ces jonctions et régulant le contrôle sertolien de la prolifération des cellules souches adultes (5). Or ces altérations du couplage jonctionnel dans le tube séminifère sont retrouvées dans les testicules cryptorchides (5). Elles pourraient altérer la différenciation des gonocytes en spermatogonies lors de la vague post-natale. Une autre alternative est la constitution d'une anomalie sertolienne et/ou germinale induite *in utero* par exposition aux perturbateurs endocriniens responsables à la fois de la cryptorchidie et de l'hypofertilité comme il est possible de l'induire expérimentalement chez les rongeurs par des estrogénomimétiques ou des antiandrogènes.

CANCER DU TESTICULE

La cryptorchidie représente le principal facteur de risque reconnu du cancer du testicule. Ce risque relatif a été estimé entre 10 et 50 soit en moyenne à 15 pour la cryptorchidie unilatérale et à 30 pour la cryptorchidie bilatérale. Ceci ressort aussi bien des études cas-témoins que des études de cohortes. Il a été estimé que 11,6 % des cancers du testicule avaient des antécédents de cryptorchidie (13, 51). Dans l'étude de cohorte de Swerdlow (66) portant sur 1 075 enfants cryptorchides traités médicalement par HCG ou chirurgie le risque relatif a été calculé à 11,3 (unilatérale 8,5 ; bilatérale 14,4). D'autre part des lésions histologiques en faveur d'un carcinome *in situ*, stade précoce du cancer germinale testiculaire (63) ont été retrouvées dans 2 à 3 % des testicules anciennement cryptorchides (64). Parmi les mécanismes invoqués la température (66), les anomalies de la stéroïdogenèse (35), la diminution de la production d'hormone anti-müllérienne, la prolifération des gonocytes sans différenciation en spermatogonies, favorisant ainsi la transformation maligne en cancer *in situ* (57), enfin le traumatisme chirurgical de la biopsie selon Swerdlow (66), cette dernière notion restant très discutée. Concernant la prolifération anormale des gonocytes l'exposition *in utero* aux xénoestrogènes a déjà été impliquée dans la genèse du cancer du testicule (10), il pourrait alors encore une fois s'agir des mêmes causes entraînant cryptorchidie, hypofertilité et cancer du testicule (64).

Le point majeur de discussion actuel est de savoir si la tendance à corriger chirurgicalement la cryptorchidie de plus en plus tôt aura une répercussion sur le risque de cancer du testicule. Une méta-analyse très récente semble très nettement aller dans ce sens (69).

ATTITUDE PRATIQUE

LORS DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic est le plus souvent établi à la naissance lors de l'examen de sortie du nourrisson, effectué par un pédiatre au cours d'un examen clinique complet, suivi d'un bilan paraclinique comprenant éventuellement des dosages hormonaux et un caryotype. Il s'agit d'établir le rattachement ou non de cette non descente testiculaire, à un syndrome d'hypomasculinisation ou à un syndrome malformatif ou d'établir son caractère isolé. Après confirmation à trois et six mois de la persistance de cette non descente testiculaire, se posera la question de son traitement.

Traitement médical

Bien qu'il n'existe pas encore de véritable consensus dans ce domaine, les attitudes ont considérablement évolué et les traitements médicaux à l'aide d'HCG ou de LH-RH qui ont été beaucoup utilisés par les endocrino-pédiatres pour renforcer la vague néonatale et favoriser la descente testiculaire en induisant une sécrétion endogène de testostérone, n'ont plus la faveur des médecins, les méta-analyses ayant montré le succès limité de ces thérapeutiques (59). Ils semblent être actifs avant un an et pour des testicules rétractiles sans facteurs prédictifs pour la suite, sans qu'il soit démontré que la descente ne se serait pas faite spontanément (60). Certains préconisent encore de tenter ce traitement avant un an en l'associant en cas d'échec avec l'orchidopexie (67, 20). Néanmoins, plusieurs travaux ont suggéré que ces traitements n'étaient que très peu efficaces : 14 % dans l'étude de Bertelloni et al. (7) qui ont évalué quatre modalités différentes de traitement hormonal en cas de cryptorchidie unilatérale avec testicule inguinal palpable. En outre, ils pourraient être délétères pour la lignée germinale : Dunkel et al. (18) rapportent que les gonadotropines chorioniques sont susceptibles d'augmenter les phénomènes d'apoptose dans les testicules cryptorchides. Ces auteurs retrouvent un haut degré d'apoptose corrélé négativement avec le volume testiculaire à l'âge adulte et positivement avec la FSH. Cortes et al. (15) ont retrouvé un nombre de spermatogonies par tubule inférieur chez les enfants âgés de 1 à 3 ans ayant eu un traitement hormonal avant l'orchidopexie. Reste-t-il raisonnable par conséquent de traiter médicalement la cryptorchidie ?

Orchidopexie

L'orchidopexie est actuellement le traitement de référence avec une conviction très grande que sa pratique avant l'âge de 2 ans, voire de un an, pourrait réduire le risque d'infertilité (35) et de cancer du testicule (69). Concernant la fertilité, cet espoir s'appuie sur la mise en évidence de lésions histologiques avec dégénérescence des cellules germinales très précoce, avant deux ans (33, 56) sachant que la présence de spermatogonies indifférenciées au moment de l'intervention est un excellent facteur pronostic de la fertilité future (30). L'effet bénéfique d'une correction précoce est illustré expérimentalement chez l'animal en cas de cryptorchidie induite (37). Les facteurs les plus péjoratifs semblent, par conséquent, la cryptorchidie bilatérale, la localisation abdominale, et l'âge tardif de la correction. La correction même précoce de la cryptorchidie

bilatérale n'empêche pas la survenue dans certains cas d'une azoospermie (31, 38). À l'inverse, et grâce au prélèvement testiculaire et la pratique de l'ICSI, il est possible dans certains cas, malgré une orchidopexie bilatérale très tardive et une azoospermie sécrétoire, d'obtenir une paternité (49). Les données de la littérature sont donc relativement difficiles à analyser en sachant que globalement la cryptorchidie bilatérale même après correction précoce est associée à une réduction notable de la fertilité et que la cryptorchidie unilatérale opérée tôt, est pour certains associée à une très faible réduction de la fertilité (47). La plupart des auteurs recommandent par conséquent à présent une correction chirurgicale le plus tôt possible, avant 2 ans, et même pour certains avant 1 an (35, 67, 20, 53, 56).

En ce qui concerne le risque de cancer du testicule, une méta-analyse très récente (69) qui vient compléter celle de Walsh (73) semble indiquer assez clairement qu'en cas de non correction, l'*odd ratio* est de 4,2 (1,7-10,3) comparé à une orchidopexie précoce et qu'il est de 2,6 (1,0-6,6) en cas de correction différée comparé à une correction précoce. Bien que les auteurs insistent sur l'éventuel biais possible dans le type de cryptorchidies prises en charge dans ces différentes séries, il semble que l'étude prospective de la cohorte suédoise, suivie pendant plus de 30 ans et allant dans ce sens (58) valide l'intérêt d'une correction chirurgicale précoce pour réduire le risque de cancer du testicule. La correction intra-scotale permet, en outre, bien entendu une facilité de surveillance à venir.

Biopsie testiculaire

La biopsie testiculaire réalisée en même temps que la correction chirurgicale présente plusieurs intérêts : elle permet comme vu précédemment un diagnostic et un pronostic de la fertilité à venir. Elle permet aussi de vérifier l'absence de lésions de carcinome *in situ*. Enfin elle pourrait permettre théoriquement la cryopréservation de tissu testiculaire avec spermatogonies indifférenciées comme proposé par Kvist (43). La seule réserve est que Swerdlow et al. (66), dans une étude de cohorte, ont rapporté un risque relatif majoré (RR à 6,7) de survenue de cancer du testicule après biopsie concomitante à l'orchidopexie par rapport à des garçons cryptorchides qui n'avaient pas eu de biopsie. Ces données, bien que non confirmées à ce jour et non corroborées non plus par des études histologiques chez le rat (36), freinent quelque peu les chirurgiens pédiatres.

ATTITUDE À L'ÂGE ADULTE

Trois questions peuvent se poser à l'âge adulte. En cas de diagnostic tardif post-pubertaire, il est impératif de proposer une cure chirurgicale permettant, soit d'abaisser le testicule plus facile à surveiller, soit de l'enlever en cas d'atrophie en raison du risque de cancer. En cas d'antécédent de cryptorchidie, il serait théoriquement souhaitable surtout en cas de cryptorchidie bilatérale, de réaliser une surveillance régulière (examen clinique et échographique) tous les deux ans par exemple. En pratique ces examens ne se font qu'en cas de consultation pour hypofertilité. La présence de microlithiases diffuses à l'échographie devrait conduire à une biopsie testiculaire (40). En ce qui concerne la fertilité la présence de spermatozoïdes même rares au spermogramme permet d'envisager une fécondation *in vitro* avec ICSI. En cas d'azoospermie sécrétoire (FSH élevée) le pronostic est d'autant plus aléatoire que la cryptorchidie était bilatérale, abdominale et qu'elle a été corrigée tardivement. Mais la biopsie permettra à la fois d'exclure un cancer *in situ* et de prélever si possible des spermatozoïdes. En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope avec FSH basse, les éléments pronostics avant stimulation par gonadotrophines, sont les mêmes.

CONCLUSION

La cryptorchidie est la plus fréquente des anomalies du développement sexuel mâle. Ses causes sont diverses et le plus souvent encore, indéterminées. Elle peut s'intégrer dans un trouble de la différenciation sexuelle impliquant une inefficacité ou une insuffisance des androgènes, quelque soit sa cause ou dans le cadre d'un syndrome polymalformatif. Sinon des causes génétiques ou environnementales paraissent vraisemblables. Elle présente deux risques majeurs à l'âge adulte : l'hypofertilité et le cancer du testicule. La thérapeutique préconisée est aujourd'hui une orchidopexie précoce avant 1 an qui réduirait le risque carcinologique et préviendrait suffisamment tôt l'altération de la lignée germinale. Sur le plan de la fertilité, la cryptorchidie bilatérale, abdominale et corrigée tardivement, a le plus mauvais pronostic. La biopsie testiculaire concomitante à l'orchidopexie a, théoriquement, l'avantage de présenter une valeur diagnostique et pronostique et de permettre éventuellement une cryo-conservation mais certains l'accusent de majorer le risque carcinologique. À l'âge adulte un testicule encore cryptorchide, doit être impérativement corrigé puis régulièrement surveillé. Le prélèvement testiculaire en vue d'une FIV/ICSI a amélioré le pronostic de fertilité mais des antécédents de cryptorchidie sont très souvent retrouvés en cas de Sertoli cell only syndrome (SCO). L'hypothèse du rôle de l'exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens environnementaux mérite d'être explorée plus attentivement.

**Service d'Endocrinologie et Médecine de Reproduction
INSERM U895
Hôpital de l'Archet CHU Nice
Route Saint-Etienne de Ginestière BP 3079
06202 Nice Cedex 3**

Adresse pour la correspondance : Professeur Patrick Fénichel, adresse ci-dessus

CRYPTORCHIDISM : CONSEQUENCES IN ADULthood

by **Patrick FENICHEL** and **Françoise BRÜCKER-DAVIS** (Nice)

Service d'Endocrinologie et Médecine de Reproduction, INSERM U895
Hôpital de l'Archet CHU Nice - Route Saint-Etienne de Ginestière BP 3079
06202 Nice Cedex 3

ABSTRACT

Cryptorchidism is the most frequent congenital abnormality of the male genital tract. It may be consecutive to genetic mutations and polymorphisms and/or to environmental endocrine disruptors with estrogenic or antiandrogenic effects as suggested by epidemiological and experimental data. Cryptorchidism is one of the most objective causes of spermatogenic insufficiency and testicular cancer. Although still discussed its recommended treatment consists in early orchidopexy before the age of two years and enhanced follow up after puberty.

Key words : cryptorchidism, hypofertility, testicular cancer, environmental endocrine disruptors, orchidopexia, testicular dysgenesis

Paris, 21-22 novembre 2008

BIBLIOGRAPHIE

1. **Adham I.M., G. Steding, T. Thamm et al.** : The overexpression of the insl3 in female mice causes descent of the ovaries. *Mol Endocrinol* 2002, **16** : 244-252. – 2. **Aschim E.L., A. Nordenskjöld, A. Givercman et al.** : Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 5105-5109. – 3. **Baker L.A., S. Nef, M.T. Nguyen et al.** : The insulin-3 gene, lack of a genetic basis for human cryptorchidism. *J Urol* 2002, **167** : 2534-2537. Erratum in : *J Urol* 2003, **169** : 622. – 4. **Barthold J.S., R. González** : The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 2003, **170** : 2396-2401. – 5. **Batias C., N. Defamie, A. Lablack et al.** : Modified expression of testicular gap-junction connexin 43 during normal spermatogenic cycle and in altered spermatogenesis. *Cell Tissue Res* 1999, **298** : 113-121. – 6. **Bay K., K.L. Matthiesson, R.I. McLachlan et al.** : The effects of gonadotropin suppression and selective replacement on insulin-like factor 3 secretion in normal adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1108-1111. – 7. **Bertelloni S., G.I. Baroncelli, P. Ghirri et al.** : Hormonal treatment for unilateral inguinal testis, comparison of four different treatments. *Horm Res* 2001, **55** : 236-239. – 8. **Bertini V., S. Bertelloni, A. Valetto et al.** : Homeobox HOXA10 gene analysis in cryptorchidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004, **17** : 41-45. – 9. **Boisen K.A., M. Kaleva, K.M. Main et al.** : Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004, **363** : 1264-1269. – 10. **Bouskine A., M. Nebout, B. Mograbi et al.** : Estrogens promote human testicular germ cell cancer through a membrane-mediated activation of extracellular regulated kinase and protein kinase A. *Endocrinology* 2008, **149** : 565-573. – 11. **Brucker-Davis F., K. Wagner-Mahler, I. Delattre et al.** : Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008, **23** : 1708-1718. – 12. **Brucker-Davis F., B. Ducot, K. Wagner-Mahler et al.** : Environmentals pollutants in maternal milk and cryptorchidism. *Gynécologie, obstétrique et Fertilité*, 2008, **36** : 340-347. – 13. **Brucker-Davis F., G. Pointis, D. Chevallier et al.** : Update on cryptorchidism, endocrine, environmental and therapeutic aspects. *J Endocrinol Invest* 2003, **26** : 575-587. – 14. **Chilvers C., M.C. Pike, D. Forman et al.** : Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet* 1984, **11**, **2** : 330-332. – 15. **Cortes D., J. Thorup, J. Visfeldt** : Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000, **163** : 1290-1292. – 16. **Coughlin M.T., L.A. O'Leary, N.J. Songer et al.** : Time to conception after orchidopexy, evidence for subfertility? *Fertil Steril* 1997, **67** : 742-746. – 17. **Damgaard I.N., N.E. Skakkebaek, J. Toppari et al.** : Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1133-1138. – 18. **Dunkel L., S. Taskinen, O. Hovatta et al.** : Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 1997, **100** : 2341-2346. – 19. **Edwards T.H., B.C. Moore, L.J. Guilette** : Reproductive dysgenesis in wildlife, a comparative view. *Int J Androl* 2006, **29** : 109-121. – 20. **Elder J.S.** : 2004. Disorders and anomalies of the scrotal contents. In : Behrman RD, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson textbook of pediatrics. 17th edn. WB Saunders. Philadelphia 1871-1921. – 21. **Ema M., E. Miyawaki, K. Kawashima** : Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicol Lett* 2000, **111** : 271-278. – 22. **Emmen J.M., A. McLuskey, I.M. Adham** : Involvement of insulin-like factor 3 (Insl3) in diethylstilbestrol-induced cryptorchidism. *Endocrinology* 2000, **141** : 846-849. – 23. **Ferlin A., A. Garolla, F. Rigon et al.** : Changes in serum insulin-like factor 3 during normal male puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3426-31. – 24. **Fernandez M.F., B. Olmos, A. Granada et al.** : Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias, a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007, **115** (suppl 1) : 8-14. – 25. **Foresta C., D. Zuccarello, A. Garolla et al.** : A role of hormones, genes and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008. – 26. **García-Rodríguez J., M. García-Martín, M. Nogueras-Ocaña et al.** : Exposure to pesticides and cryptorchidism, geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 1090-1095. – 27. **Garry V.F., D. Schreinemachers, M.E. Harkins et al.** : Pesticide applicators, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 394-399. – 28. **Gill W.B.** : Effects of human males of in utero exposure to exogenous sex hormones. In : Mori T. and Nagasawa H. (eds). Toxicity of hormones in perinatal life. CRC press Inc, Boca Raton, 1988, 161-177. – 29. **Hadziselimović F.** : Pathogenesis and treatment of undescended testes. *Eur J Pediatr* 1982, **139** : 255-265. – 30. **Hadziselimović F., Hocht B, Herzog B, et al.** : Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 2007, **68** : 46-52. – 31. **Hadziselimović F.** : Early successful orchidopexy does not prevent from developing azoospermia. *Int Braz j Urol* 2006, **32** : 570-573. – 32. **Hosie S., S. Loff, K. Witt et al.** : Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000, **10** : 304-309. – 33. **Huff D.S., F. Hadziselimović, H.M. Snyder 3rd, et al.** : Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. *J Urol* 1991, **146** (Pt 2) : 624-626. – 34. **Husmann D.A., M.J. McPhaul** : Time-specific androgen blockade with flutamide inhibits testicular descent in the rat. *Endocrinology* 1991, **129** : 1409-1416. – 35. **Hutson J.M., S. Hasthorpe, C.F. Heyns** : Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev* 1997, **18** : 259-280. – 36. **Iskit S.H., H. Tu tepe, M. Tugay et al.** : Testicular biopsy during orchidopexy procedure, does it have an adverse effect on fertility? *Urol Int* 2005, **75** : 227-230. – 37. **Juenemann K.P., B.A. Kogan, M.H. Abozeid** : Fertility in cryptorchidism, an experimental model. *J Urol* 1986, **136** : 214-216. – 38. **Kojima Y., Y. Hayashi, K. Mizuno et al.** : Assessment of serum follicle-stimulating hormone level and testicular volume for prediction of paternity potential in pubertal boys who underwent bilateral orchidopexy in childhood. *J Urol* 2006, **175** : 2290-2294. – 39. **Kolon T.F., J.S. Wiener, M., Lewitton et al.** : Analysis of homeobox gene HOXA10

mutations in cryptorchidism. *J Urol* 1999, **161** : 275-280. – **40. Kosan M., U. Gonulalan, O. Ugurlu et al.** : Testicular microlithiasis in patients with scrotal symptoms and its relationship to testicular tumors. *Urology* 2007, **70** : 1184-1186. – **41. Kristensen P., L.M. Irgens, A. Andersen et al.** : Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997, **8** : 537-544. – **42. Kumagai J., S.Y. Hsu, H. Matsumi et al.** : INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent. *J Biol Chem* 2002, **277** : 31283-31286. – **43. Kvist K., J. Thorup, A.G. Byskov et al.** : Cryopreservation of intact testicular tissue from boys with cryptorchidism. *Hum Reprod* 2006, **21** : 484-491. – **44. Lee P.A., M.T. Coughlin, M.F. Bellinger** : Paternity and hormone levels after unilateral cryptorchidism, association with pretreatment testicular location. *J Urol* 2000, **164** : 1697-1701. – **45. Lee P.A., L.A. O'Leary, N.J. Songer et al.** : Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 260-263. – **46. Lee P.A.** : Fertility after cryptorchidism, epidemiology and other outcome studies. *Urology* 2005, **66** : 427-431. – **47. Lee P.A., L.A. O'Leary, N.J. Songer et al.** : Paternity after cryptorchidism, lack of correlation with age at orchidopexy. *Br J Urol* 1995, **75** : 704-707. – **48. Lee P.A., M.F. Bellinger, M.T. Coughlin** : Correlations among hormone levels, sperm parameters and paternity in formerly unilaterally cryptorchid men. *J Urol* 1998, **160** : 1155-1157. – **49. Lin Y.M., C.C. Hsu, M.H. Wu et al.** : Successful testicular sperm extraction and paternity in an azoospermic man after bilateral postpubertal orchiopexy. *Urology* 2001, **57** : 365. – **50. Marin P., A. Ferlin, E. Moro et al.** : Different insulin-like 3 (INSL3) gene mutations not associated with human cryptorchidism. *J Endocrinol Invest* 2001, **24** : 13-15. – **51. Mieusset R., L. Bujan, G. Massat et al.** : Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod* 1995, **10** : 613-619. – **52. Miller K.D., M.T. Coughlin, P.A. Lee** : Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001, **55** : 249-253. – **53. Murphy F., T.S. Paran, P. Puri** : Orchidopexy and its impact on fertility. *Pediatr Surg Int* 2007, **23** : 625-632. – **54. Nef S., T. Shipman, L.F. Parada** : A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism. *Dev Biol* 2000, **224** : 354-361. – **55. Ng S.L., S.S. Bidarkar, M. Sourial et al.** : Gubernacular cell division in different rodent models of cryptorchidism supports indirect androgenic action via the genitofemoral nerve. *J Pediatr Surg* 2005, **40** : 434-441. – **56. Park K.H., J.H. Lee, J.J. Han et al.** : Histological evidences suggest recommending orchidopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol* 2007, **14** : 616-621. – **57. Parkinson M.C., A.J. Swerdlow, M.C. Pike** : Carcinoma in situ in boys with cryptorchidism, when can it be detected? *Br J Urol* 1994, **73** : 431-435. – **58. Pettersson A., L. Richiardi, A. Nordenskjold et al.** : Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007, **356** : 1835-1841. – **59. Pyörälä S., N.P. Huttunen, M. Uhari** : A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 2795-2799. – **60. Rajfer J., D.J. Handelsman, R.S. Swerdloff et al.** : Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1986, **314** : 466-470. – **61. Restrepo M., N. Muñoz, N. Day et al.** : Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health* 1990, **16** : 239-246. – **62. Saito S., Y. Kumamoto** : The number of spermatogonia in various congenital testicular disorders. *J Urol* 1989, **141** : 1166-1168. – **63. Skakkebaek N.E.** : Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972, **2** (7776) : 516-517. – **64. Skakkebaek N.E., E. Rajpert-De Meyts et al.** : Testicular dysgenesis syndrome, an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001, **16** : 972-978. – **65. Stillman R.J.** : In utero exposure to diethylstilbestrol, adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982, **142** : 905-921. – **66. Swerdlow A.J., B.L. De Stavola, M.A. Swanwick et al.** : Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales, evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet* 1997, **13** : 350 (9093) : 1723-1728. – **67. Taran I., J.S. Elder** : Results of orchiopexy for the undescended testis. *World J Urol* 2006, **24** : 231-239. – **68. Terada M., D.W. Goh, P.J. Farmer et al.** : Ontogeny of gubernacular contraction and effect of calcitonin gene-related peptide in the mouse. *J Pediatr Surg* 1994, **29** : 609-611. – **69. Tuazon E., K. Banks, C.J. Koh et al.** : Re, prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. T. J. Walsh, M. A. Dall'Era, M. S. Croughan, P. R. Carroll and P. J. Turek. *J Urol* 2007, **178** : 1440-1446. – **70. Virtanen H.E., S. Hartung, R. Ivell et al.** : Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children, effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 4020-4027. – **71. Wagner-Mahler K., J.Y. Kurzenne** : Prise en charge du nouveau-né cryptorchide, un travail d'équipe et médico-chirurgicale. *Médecine de la Reproduction* 2007, **9** : 100-113. – **72. Walker A.H., L. Bernstein, D.W. Warren et al.** : The effect of in utero ethinyl oestradiol exposure on the risk of cryptorchid testis and testicular teratoma in mice. *Br J Cancer* 1990, **62** : 599-602. – **73. Walsh T.J., M.A. Dall'Era, M.S. Croughan et al.** : Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007, **178** : 1440-1446. – **74. Weidner I.S., H. Møller, T.K. Jensen et al.** : Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 793-796. – **75. Yamaguchi T., S. Kitada, Y. Osada** : Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int* 1991, **47** : 60-63. – **76. Zimmermann S., G. Steding, J.M. Emmen et al.** : Targeted disruption of the Insl3 gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999, **13** : 681-691.