

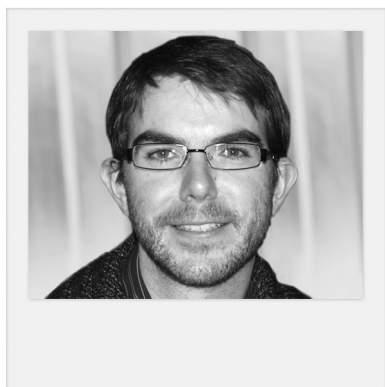
LE DOSSIER

Anomalies fréquentes des OGE du garçon

Cryptorchidie : quel bilan et quelle prise en charge ?

RÉSUMÉ : La cryptorchidie est une situation fréquente en consultation pédiatrique (1,4 à 1,6 % des nouveau-nés) qui ne doit pas être banalisée. La surveillance et la prise en charge chirurgicale précoce de ces patients se justifient en raison de l'impact de ces anomalies sur la fertilité et sur le risque tumoral.

La plupart des cryptorchidies sont idiopathiques en particulier lorsque le testicule est palpable mais en position non anatomique, et les examens complémentaires ne sont alors pas nécessaires. En cas d'absence de testicule palpable ou d'anomalies urogénitales associées (micropénis, hypospade), un bilan complémentaire est justifié à la recherche d'anomalies endocriniennes et/ou génétiques.



→ **F. BRIOUDE**

Service d'Explorations
Fonctionnelles Endocriniennes,
Hôpital Armand Trousseau,
Inserm UMR_S 938,
Centre de Recherche
de Saint-Antoine,
Université Pierre et Marie Curie,
PARIS.

Cryptorchidie : définition et classification

Du grec *crypto* signifiant caché et *orchid* signifiant testicule, la cryptorchidie est définie par l'arrêt de la migration de l'un ou des 2 testicules sur le trajet normal de migration. D'emblée, il convient de différencier la cryptorchidie des ectopies testiculaires qui correspondent à la migration d'un testicule en dehors du trajet normal de migration (et souvent utilisé à tort pour évoquer les testicules cryptorchides mais palpables). Les testicules cryptorchides peuvent être palpables mais non abaissables dans la bourse (inguinaux ou intrascrotaux), ou intra-abdominaux. Les testicules dits rétractiles ou oscillants sont des testicules non en place spontanément, mais aisément abaissables en position anatomique ; ils ne doivent cependant pas être banalisés, puisque leur évolution vers la cryptorchidie vraie représente un événement relativement non rare [1].

Epidémiologie

L'incidence de la cryptorchidie à la naissance est importante puisqu'elle concerne

1,4 % à 1,6 % des enfants à la naissance tout terme confondu [2, 3]. Elle est plus volontiers uni- que bilatérale [2]. Le risque relatif de cette pathologie augmente chez les nouveau-nés prématurés [2, 3] et les enfants nés avec un petit poids de naissance [3]. L'évolution peut être spontanément favorable dans les premiers mois de vie, mais à l'âge de 1 an, plus de la moitié des patients diagnostiqués à la naissance restent cryptorchides [2], ce qui justifie une surveillance rapprochée de ces patients. Alors que de nombreux travaux semblent justifier une prise en charge précoce de ces patients, l'âge auquel ceux-ci sont adressés au chirurgien reste relativement tardif, entre 2 et 3 ans [4, 5].

Pourquoi opérer ?

La justification d'une prise en charge chirurgicale précoce des cryptorchidies tient dans le fait que la cryptorchidie représente un état de risque vis-à-vis de la fertilité et des cancers testiculaires.

1. Fertilité

Histologiquement, la cryptorchidie s'accompagne d'un retard de maturation

des cellules germinales comparées aux testicules normaux dès les plus jeunes âges (avant l'âge de 1 an, au moment de la transition testiculaire "fœtal" à testicule plus mature, puis à 4-5 ans lors de l'initiation de la première division de méiose). De façon intéressante, en cas de cryptorchidie unilatérale, les mêmes défauts peuvent être observés sur le testicule controlatéral [6].

Le nombre de cellules germinales diminue de façon drastique entre 0 et 20 mois environ, quelle que soit la position du testicule cryptorchide (intra-abdominal ou inguinal) [7]. La fréquence des testicules dépourvus de cellules germinales (*no germ cells testis*, c'est-à-dire nombre de cellules germinales < 1 % des valeurs normales pour l'âge) augmente avec l'âge et avec le caractère bilatéral de la cryptorchidie. Ce nombre de cellules germinales (déterminé au moment de l'orchidopexie) est positivement corrélé au nombre de spermatozoïdes (par analyse du spermogramme) à l'âge adulte dans les cryptorchidies bilatérales [8].

Le "taux de paternité" est diminué chez les patients aux antécédents de cryptorchidie bilatérale (65 %) comparés aux cryptorchidies unilatérales (89,7 %) et aux témoins (93,2 %) [9]. Une étude très récente a mis en évidence un bénéfice en termes histologiques de l'orchidopexie précoce (9 mois versus 3 ans), tant pour les cellules germinales que pour les cellules endocrines.

2. Malignité

La fréquence des tumeurs testiculaires (carcinomes in situ ou tumeurs invasives) est d'environ 2 à 3 % en cas d'antécédent de cryptorchidie (soit 4 fois plus élevé que pour la population générale). Il semblerait que ce risque soit d'autant plus élevé que le testicule se situe en position intra-abdominale, ou que la cryptorchidie s'accompagne d'autres anomalies génitales et/ou d'anomalies caryotypiques [8].

Cryptorchidie : comment explorer ?

1. Dosages hormonaux

Il est important de connaître la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire au cours de la vie fœtale et durant l'enfance afin d'interpréter correctement les dosages hormonaux qui peuvent être réalisés durant cette période.

L'hormone antimüllérienne (AMH) est sécrétée par les cellules de Sertoli sous l'influence de la FSH. Le rôle principal de cette hormone est la régression au cours de l'embryogenèse des structures müllériennes (à l'origine des trompes, de l'utérus et de la partie supérieure du vagin chez la femme). La sécrétion d'AMH varie au cours de l'enfance; elle s'élève rapidement dans les premiers jours après la naissance, reste à des taux élevés durant toute l'enfance jusqu'à la puberté où elle est réprimée par la testostérone d'origine leydigienne. Elle représente donc un bon marqueur de la présence et de la fonctionnalité des cellules de Sertoli.

La testostérone est une hormone stéroïdienne sécrétée essentiellement par les cellules de Leydig sous l'influence de la LH. Il existe 3 phases physiologiques de sécrétion de la testostérone chez les individus masculins : la période fœtale où la sécrétion de testostérone par le testicule fœtal est indispensable à la différenciation des organes génitaux externes dans le sens masculin, la "mini-puberté" entre 1 et 4 mois environ où l'on observe une élévation des gonadotrophines (LH et FSH) et de la testostérone avant une phase de quiescence jusque la puberté, puis l'âge adulte.

Les gonadotrophines LH et FSH suivent la même cinétique que la testostérone. L'administration intraveineuse de GnRH n'augmente leur sécrétion qu'au cours des phases d'activation physiologique de l'axe gonadotrope.

L'hCG (hormone gonadotrophine chorionique) possède une action LH-like via le récepteur de la LH; elle est donc physiologiquement capable d'induire la production de testostérone par les cellules de Leydig même en dehors des phases d'activation de l'axe gonadotrope. Cependant, l'accès à ce test diagnostique reste peu évident en dehors des centres spécialisés. Il existe deux spécialités d'hCG sur le marché : l'hCG extractive dont le recours est aujourd'hui peu fréquent en raison de son origine humaine; concernant l'hCG recombinante (rhCG, Ovitrelle), il n'existe actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché français dans cette indication diagnostique. En pratique, le test consiste en l'injection d'hCG suivie du dosage de la testostérone plasmatique. Différents protocoles de ce test existent : nous utilisons un test court (une injection d'hCG à J1 et dosage de la testostérone 72 heures après l'injection) avant l'âge de 2 ans, et un test plus long (3 injections d'hCG à J1, J4, J7 et dosage de la testostérone à J8) après l'âge de 2 ans. Nous considérons qu'une élévation de la testostérone supérieure à 2 ng/ml (6 nmol/L) correspond à une réponse satisfaisante et une fonction leydigienne normale.

2. Examens cytogénétiques

Le caryotype analyse la présence de chromosome Y et donc permet de préciser le sexe génétique de l'enfant. Le gène SRY situé sur le bras court du chromosome Y est un gène essentiel dans la différenciation de la gonade primitive dans le sens testiculaire. L'étude en FISH (hybridation en fluorescence in situ) du gène SRY permet de connaître dans un délai rapide (plus rapide que le caryotype standard) la présence ou non de matériel Y.

3. Imagerie

L'échographie représente une pratique courante dans la prise en charge des testicules non palpables, afin de préciser la localisation du testicule. Une méta-

LE DOSSIER

Anomalies fréquentes des OGE du garçon

analyse récente concernant la place de l'échographie dans la prise en charge des testicules non palpables met en évidence pour cet examen une sensibilité de 45 % et une spécificité de 78 %, ne permettant pas d'influencer la prise en charge chirurgicale, et donc ne permettant pas de recommander cet examen en routine dans cette indication [10]. L'imagerie par résonance magnétique présente une meilleure sensibilité et spécificité que l'échographie, mais reste un examen coûteux et nécessitant pour les plus jeunes patients une sédation ou une anesthésie, et ne représente donc pas là encore un examen recommandé en routine [11]. Cependant, dans les situations plus complexes (en particulier quand la cryptorchidie s'accompagne d'une anomalie de la différenciation sexuelle), ces examens restent utiles, notamment afin de préciser l'aspect des organes génitaux internes.

Cryptorchidies : quand et comment explorer d'un point de vue biologique ?

Toutes les causes d'anomalie du développement sexuel (ADS, ou DSD en anglais) chez un enfant 46, XY peuvent en théorie mener à une cryptorchidie. En pratique, il convient de distinguer les testicules cryptorchides isolés des cryptorchidies accompagnées d'autres anomalies uro-

génitales ou malformations associées. Une proposition d'explorations complémentaires en fonction de l'âge de l'enfant est donnée dans le **tableau I**.

En cas de cryptorchidie avec deux testicules palpables sans autre anomalie, il est possible de surseoir aux examens complémentaires. Ces enfants doivent être revus cliniquement à 3 et 6 mois, puis être adressés sans délai aux chirurgiens en cas de persistance.

L'absence de testicule palpable de façon bilatérale chez un nouveau-né est une situation qui impose une exploration endocrinienne rapide, afin d'éliminer une hyperplasie congénitale des surrénales chez une fille. Dans les autres situations, le bilan complémentaire permet de distinguer les cryptorchidies "idiopathiques" des cryptorchidies secondaires à une pathologie endocrinienne nécessitant une prise en charge spécialisée.

>>> **L'association à un micropénis** sévère peut révéler un déficit gonadotrope (hypogonadisme hypogonadotrope, HH) chez un enfant XY classiquement sans hypospade. Le diagnostic peut être évoqué devant un dosage de la testostérone plasmatique bas associé à des taux non élevés de gonadotrophines plasmatiques (FSH et LH) durant les phases d'activation physiologique de l'axe gonadotrope

(c'est à dire dans les 24 premières heures après la naissance, durant la "mini-puberté" ou à l'adolescence). En dehors de ces périodes, l'axe gonadotrope n'étant pas stimulé de façon physiologique, des taux bas de testostérone, LH et FSH ne permettent pas d'affirmer le diagnostic d'HH. En période pubertaire (à partir d'un âge osseux de 13 ans), on observe chez les garçons atteints d'HH une absence d'élévation de la testostérone et des gonadotrophines LH et FSH. L'absence d'augmentation de la LH et de la FSH après stimulation par la GnRH confirme alors le diagnostic d'HH. En revanche, une élévation de la LH et de la FSH au cours de cette épreuve dynamique n'élimine pas formellement l'hypothèse d'un HH. Les causes d'HH peuvent être multiples et sont sous-tendues par de multiples causes génétiques [12] (**fig. 1**).

>>> Un diagnostic différentiel de la cryptorchidie bilatérale est **l'anorchidie** (absence de tissu testiculaire chez un enfant masculin 46, XY). L'anorchidie relève de causes acquises (traumatiques, torsion testiculaire uni- ou bilatérale) ou congénitales (*vanishing testis* ou testicule évanescent). Dans ces cas, la testostérone plasmatique est basse et les taux de gonadotrophines sont élevés. Des taux très abaissés d'AMH et/ou d'inhibine B, ainsi qu'une absence d'élévation de la testostérone au cours du test à

	J1 (24 premières heures de vie)	"Mini-puberté" (1-4 mois)	Enfance	Puberté (âge osseux > 13 ans)
Testicules non palpés sans autre signe associé	- Testostérone - 17-OHP - AMH ± caryotype	- Testostérone - AMH, inhibine B - FSH/LH ± test de stimulation à la GnRH	- Testostérone ± test à l'hCG - AMH, inhibine B - FSH/LH	- Testostérone - AMH, inhibine B - FSH/LH ± test de stimulation à la GnRH
Cryptorchidie associée à une anomalie du développement sexuel	- Testostérone - AMH - Caryotype + FISH SRY - 17-OHP - Echographie pelvienne	- Testostérone/DHT - AMH/inhibine B - FSH/LH ± test de stimulation à la GnRH - Caryotype + FISH SRY - 17-OHP + test de stimulation au Synacthène - Echographie pelvienne	- Testostérone/DHT ± test à l'hCG - AMH, inhibine B - FSH/LH - Caryotype + FISH SRY - 17-OHP + test de stimulation au Synacthène - Echographie pelvienne	- Testostérone/DHT ± test à l'hCG - AMH, inhibine B - FSH/LH - Caryotype + FISH SRY - 17-OHP + test de stimulation au Synacthène - Echographie pelvienne

17-OHP : 17 hydroxyprogestérone ; AMH : hormone antimüllérienne ; DHT : dihydrotestostérone

TABLEAU I : Proposition de bilan complémentaire en fonction de l'âge et de la situation clinique.

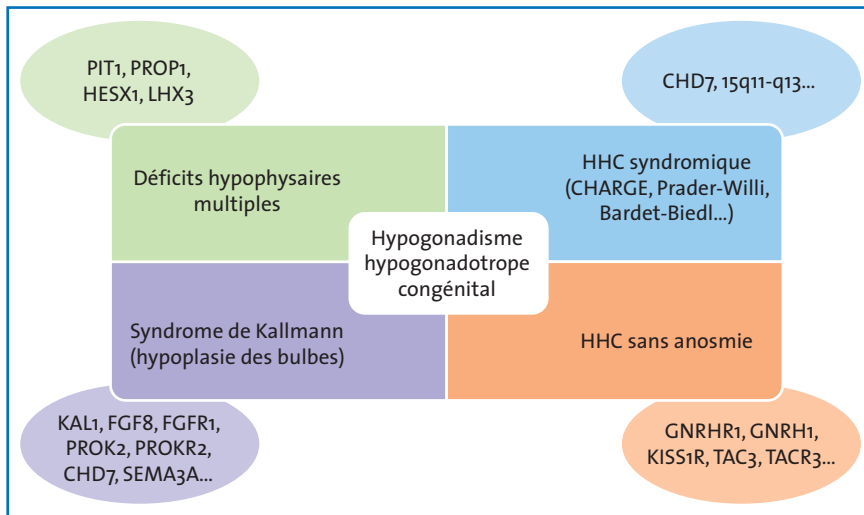


Fig. 1.

l'hCG permettent de confirmer l'absence de tissu testiculaire fonctionnel.

>>> **Les autres causes de gonade non palpable** chez un enfant phénotypiquement masculin sont le plus souvent associées à d'autres anomalies génitales (en particulier d'un hypospade).

>>> **L'hyperplasie congénitale des surrénales** est le seul diagnostic urgent à éliminer en raison du risque d'insuffisance surrénalienne associé (hypoglycémies, déshydratation, hyponatrémie et hyperkaliémie par perte de sel urinaire). Ces troubles de la synthèse des stéroïdes surrénaliens sont secondaires à soit :

- un déficit en 21 hydroxylase responsable d'une virilisation d'un enfant XX (virilisation sévère, stades 4 ou 5 de la classification de Prader) ;
- un déficit en 3- β -hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD2) responsable d'un défaut de virilisation d'un enfant XY ou d'une virilisation partielle d'un enfant XX. Dans ces situations, le caryotype s'impose de façon rapide ; la FISH du gène SRY permet une réponse rapide de la présence ou non de chromosome Y.

Le taux de la 17 hydroxy progestérone (17 OHP) plasmatique est augmenté dans ces deux situations.

>>> **Les dysgénésies testiculaires** correspondent au développement anormal du testicule au cours de l'embryogenèse. Les marqueurs leydigiens (testostérone basale ou stimulée) et sertoliens (AMH et inhibine B) sont le plus souvent abaissés et les gonadotrophines (LH et FSH) sont augmentées. Ces dysgénésies sont observées fréquemment dans les anomalies caryotypiques (mosaïques, 46, XY/45, X0...) ou dans des anomalies géniques diverses (SF1, WT1...).

>>> **Le syndrome d'insensibilité** complète aux androgènes (par anomalie du récepteur nucléaire des androgènes) se traduit par un phénotype féminin chez un individu XY. En revanche, les insensibilités partielles peuvent être évoquées devant une cryptorchidie uni- ou bilatérale associée à un hypospade et/ou un micropénis. Le diagnostic est évoqué devant des taux élevés de testostérone et de son dérivé réduit la dihydrotestostérone. La recherche de mutations du récepteur aux androgènes confirme alors le diagnostic.

>>> **Les anomalies du gène de la 5 α réductase** empêchent la transformation périphérique de la testostérone en dihydrotestostérone à l'origine d'un défaut de virilisation chez des enfants XY. Elles

entraînent habituellement des micropénis et/ou un hypospade, mais rarement des cryptorchidies isolées. Le diagnostic repose ici sur des taux anormalement bas de dihydrotestostérone (DHT) en regard du taux de testostérone et sur la recherche de mutations du gène de la 5 α réductase.

Bibliographie

- KEYS C, HELOURY Y. Retractable testes: a review of the current literature. *J Pediatr Urol*, 2012; 8: 2-6.
- WAGNER-MAHLER K, KURZENNE JY, DELATTRE I *et al.* Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl*, 2011; 34: e499-510.
- JENSEN MS, WILCOX AJ, OLSEN J *et al.* Cryptorchidism and hypospadias in a cohort of 934,538 Danish boys: the role of birth weight, gestational age, body dimensions, and fetal growth. *Am J Epidemiol*, 2012; 175: 917-925.
- JENSEN MS, OLSEN LH, THULSTRUP AM *et al.* Age at cryptorchidism diagnosis and orchiopexy in Denmark: a population based study of 508,964 boys born from 1995 to 2009. *J Urol*, 2011; 186: 1595-1600.
- BAYNE AP, ALONZO DG, HSIEH MH *et al.* Impact of anatomical and socioeconomic factors on timing of urological consultation for boys with cryptorchidism. *J Urol*, 2011; 186: 1601-1605.
- HUFF DS, FENIG DM, CANNING DA, CARR MG *et al.* Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm Res*, 2001; 55: 11-17.
- WILKERSON ML, BARTONE FF, FOX L *et al.* Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res*, 2001; 55: 18-20.
- CORTES D, THORUP JM, VISFELDT J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res*, 2001; 55: 21-27.
- LEE PA, COUGHLIN MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res*, 2001; 55: 28-32.
- TASIAN GE, COPP HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 2011; 127: 119-128.
- TASIAN GE, COPP HL, BASKIN LS. Diagnostic imaging in cryptorchidism: utility, indications, and effectiveness. *J Pediatr Surg*, 2011; 46: 2406-2413.
- BRIOUDE F, BOUVATTIER CE, LOMBES M. Hypogonadotropic hypogonadism: new aspects in the regulation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Ann Endocrinol*, 2010; 71 Suppl. 1: S33-41.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.