

Anomalies postnatales du développement de la spermatogenèse associées aux troubles de la migration testiculaire

Postnatal anomalies of spermatogenesis development associated with cryptorchidism

R. Mieuxset

Reçu le 18 septembre 2009 ; accepté le 23 juin 2010
© SALF et Springer-Verlag France 2010

Résumé La cryptorchidie, testicule non descendu dans sa position normale intrascrotale, est l'une des anomalies congénitales les plus fréquentes du système génital masculin. Le mécanisme de cette migration est un processus complexe encore mal connu. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été avancées pour tenter d'expliquer la survenue de la cryptorchidie. L'existence d'une anomalie de la descente testiculaire, même traitée dans l'enfance, est un facteur de risque de cancer du testicule. Mais elle peut aussi se traduire à l'âge adulte par des anomalies des paramètres spermatiques et une atteinte de la fertilité. Dans la présente revue sont rassemblées les données concernant les anomalies du développement postnatal de la spermatogenèse observées en cas de troubles isolés de la migration du testicule et leurs conséquences à l'âge adulte sur les paramètres de la fertilité.

Mots clés Cryptorchidie · Spermatogenèse · Enfant · Adulte · Fertilité

Abstract Cryptorchidism, a non-descended testis in its physiological intrascrotal location, is one of the most frequent congenital anomalies of the male genital system. The mechanisms of the normal descent of the testis are still unclear. Several etiological hypotheses have been proposed for cryptorchidism. Cryptorchidism is associated with a greater risk of testis cancer, and is also a cause of impairment in sperm parameters and fertility in the adult age. In this article, we review the cellular and hormonal events occurring from birth to puberty in isolated cases of congenital cryptorchidism that will later, in adulthood, alter both spermatogenesis and fertility.

Keywords Cryptorchidism · Spermatogenesis · Child · Adulthood · Fecundity

R. Mieuxset (✉)
Centre de stérilité masculine, CHU Paule-de-Viguier,
330, avenue Grande-Bretagne, TSA 70034,
F-31059 Toulouse cedex 09, France
e-mail : mieuxset.r@chu-toulouse.fr

Introduction

Les troubles de la migration du testicule, communément appelés testicule mal descendu ou cryptorchidie, sont définis comme un testicule non descendu dans sa position normale intrascrotale. Ils constituent l'une des anomalies congénitales les plus fréquentes du système génital masculin, touchant environ 3 % (2 à 8 %) [1] des garçons à terme ou de poids normal à la naissance. Ces troubles de la migration du testicule peuvent survenir dans le cadre d'anomalies génétiques ou hormonales, mais le plus souvent ils apparaissent comme une anomalie isolée chez un garçon par ailleurs en bonne santé.

Le mécanisme de la migration normale du testicule est un processus complexe encore non connu, faisant l'objet de plusieurs hypothèses. L'école de Melbourne [2] considère que la descente testiculaire se fait en deux étapes principales, sous des contrôles hormonaux différents. Dans la première étape, achevée à la 15^e semaine de gestation (SG), chaque testicule est maintenu à proximité de la région inguinale, pendant la croissance de la cavité abdominale, par le développement du gubernaculum testis fœtal sous le contrôle de l'hormone *insulin-like 3* (INSL3) avec ou sans implication de l'hormone antimüllérienne (AMH) et de la testostérone, et par la régression du ligament suspenseur cranial sous l'action de la testostérone.

Au cours de la seconde étape, débutant vers la 23^e SG et achevée à la fin de la 33^e SG [3], le gubernaculum testis fœtal migre en direction du scrotum avec l'allongement du processus vaginalis, sous le contrôle des androgènes qui agissent par l'intermédiaire des branches sensorielles du nerf génitofémoral (NGF) et de son principal neurotransmetteur, le *calcitonin gene related peptide* (CGRP). Le mécanisme suggéré dans cette seconde étape [2], à savoir l'alignement du gubernaculum testis selon un gradient de concentration contrôlé par CGRP puis son allongement en direction du scrotum par augmentation des mitoses cellulaires de son extrémité distale, est contesté par d'autres

équipes. Le testicule serait poussé par la musculature lisse du gubernaculum testis sous le contrôle des fibres sympathiques autonomes du NGF [4], où l'implication du NGF est mise en doute en l'absence d'un muscle crémaster bien développé chez l'homme [5].

De nombreuses étiologies ont été proposées aux troubles de la migration du testicule survenant de façon isolée, parmi lesquelles une production ou une action déficiente de l'AMH, dont le gène est l'un des premiers à être exprimé dans les cellules de Sertoli précocement dans la vie fœtale [6,7], et des anomalies de l'action de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou de la différenciation du testicule. Plus récemment, une action déficiente de l'INSL3, sécrétée par les cellules de Leydig, a été impliquée dans les troubles de la migration testiculaire chez les mammifères [8,9] ; en cas de cryptorchidie chez l'homme, des mutations du gène *INSL3* n'ont toutefois été que rarement retrouvées [10–15].

L'objectif de la présente revue est de rassembler les données concernant les anomalies du développement de la spermatogenèse observées en cas de troubles isolés de la migration du testicule et ses conséquences sur la fertilité.

De la naissance à la puberté

Hormones reproductives

Normalement, la remise en route de l'axe hypothalamo-hypophysaire après la naissance conduit à la réactivation du système gonadotrophines hypophysaires–testicule [16]. Il s'en suit alors un pic transitoire de l'ensemble hypothalamo-hypophysotesticulaire, aussi appelé minipuberté, qui est associé à des concentrations élevées des gonadotrophines circulantes dans la deuxième semaine postnatale, atteignant un maximum à l'âge de 2–3 mois [17]. La sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig néonatales augmente dans les trois premières semaines après la naissance [18]. Après l'âge de trois mois, les taux sériques de gonadotrophines et de testostérone décroissent en quelques mois aux valeurs très basses observées ensuite dans l'enfance [19]. La concentration d'inhibine B augmente pour atteindre, entre l'âge de 4 et 12 mois, un pic dont les valeurs sont supérieures à celles de l'adulte. À l'âge de 15 mois, la concentration d'inhibine B diminue pour atteindre une valeur plus basse entre trois à neuf ans, avant d'augmenter de nouveau avec l'apparition de la puberté [19]. La concentration d'AMH augmente rapidement pendant le premier mois après la naissance, atteint un pic aux environs de l'âge de six mois puis décline lentement pendant l'enfance, tombant à des niveaux bas à la puberté [20,21].

Les modifications de la fonction endocrine testiculaire dues à la cryptorchidie ont été étayées du début de la puberté

à l'âge adulte [22,23]. Si les données rapportées durant l'enfance semblent contradictoires [24–29], des études suggèrent que la cryptorchidie soit associée, durant la minipuberté, à des niveaux augmentés de gonadotrophines et des taux réduits de testostérone et d'inhibine B [29–33].

Ainsi, chez les garçons cryptorchides âgés de trois mois, les valeurs de l'inhibine B sont diminuées et celles de FSH augmentées selon la sévérité de la condition ; de même, les testicules en situation scrotale haute et les cryptorchidies spontanément descendues en postnatal montrent aussi des modifications de l'axe hypophysotesticulaire [29]. De plus, des taux sériques indétectables de bioactivité des androgènes à l'âge de trois mois ont été retrouvés chez certains des cas de cryptorchidie sévère [32], sans que l'on sache actuellement si ce trouble est la cause ou la conséquence de la cryptorchidie [29].

Les conséquences à moyen terme de ces modifications ne sont pas connues. Chez des garçons plus âgés avec cryptorchidie (75 % unilatérales), les niveaux sériques d'inhibine B sont dans les valeurs de la normale [26], mais l'inhibine B est basse chez certains enfants cryptorchides présentant un nombre réduit de spermatogonies à la biopsie [24,27], ou en cas de testicules impalpables [27], ou dans certains cas de cryptorchidie bilatérale [27,34–36]. Enfin, il existe une corrélation négative entre inhibine B et FSH [24,26,36].

Données histologiques

À la naissance, le testicule est composé, d'une part, de tissu interstitiel contenant, entre autres, les cellules de Leydig néonatales [37] et, d'autre part, de cordons séminifères (dépourvus de lumière) constitués d'une gaine propre, formée de cellules péricubulaires, entourant les cellules de Sertoli immatures et les cellules germinales néonatales. Ces dernières sont, dans chacun des cordons séminifères, présentes sous la forme de trois types cellulaires : les gonocytes, les cellules intermédiaires et les préspermatogonies [38–41].

Les modifications histologiques observées dans les testicules cryptorchides sont variables en fonction de l'âge de l'individu au moment de la biopsie–orchidopexie, ainsi que de la position et de la durée de la cryptorchidie. La cryptorchidie peut être associée à un nombre réduit, un défaut ou un retard de maturation des cellules germinales, et à un nombre réduit de cellules de Leydig [36,42–47].

Cellules de Sertoli

Dans le développement normal, les cellules de Sertoli restent immatures tout en se multipliant dans les cordons séminifères jusqu'à la puberté. Tant qu'elles sont immatures, ces cellules de Sertoli n'expriment pas le récepteur aux androgènes (RA), mais l'expression d'AMH perdure [48]. Au début de la puberté (9–14 ans), toutes les cellules de Sertoli expriment

le RA et répondent à l'augmentation locale de testostérone par des signes cytologiques de maturation et une forte diminution de l'expression et de la concentration périphérique d'AMH, simultanément à une entrée massive des cellules germinales en méiose [48,49].

À partir des données des différentes espèces, le plus probable est que la maturation des cellules de Sertoli constitue un processus à multiples étapes ou une cascade dont la séquence des différentes étapes est fonction de l'espèce. D'où la conséquence logique que les troubles de la maturation des cellules de Sertoli peuvent survenir à différentes étapes, l'incapacité à franchir une étape du début empêchant ou altérant les étapes suivantes [49]. Cela peut expliquer, entre autres, les profils mixtes d'expression du RA par les cellules de Sertoli des tubes séminifères (TS) présentant un syndrome de cellules de Sertoli seules (SCO) à l'âge adulte, ce qui est le cas, plus particulièrement, des testicules cryptorchides ; ces TS contiennent un mélange de cellules de Sertoli qui présentent une morphologie nucléaire immature sans expression du RA et de cellules de Sertoli possédant un noyau partiellement différencié exprimant faiblement le RA [50]. L'incapacité de la cellule de Sertoli à faire sa maturation fonctionnelle va la rendre inapte à supporter la survie et le développement des différentes cellules germinales qui apparaissent après la puberté [49].

Par ailleurs, la présence de cellules germinales méiotiques et postméiotiques a de profondes influences sur la fonction des cellules de Sertoli matures [51], et l'absence de ces cellules germinales (par exemple après irradiation) peut aboutir à des modifications secondaires des fonctions des cellules de Sertoli de telle sorte qu'elles présentent certaines ressemblances fonctionnelles avec les cellules de Sertoli immatures [49].

Un défaut de maturation des cellules de Sertoli a été démontré sur des critères morphologiques tels que la persistance de noyaux petits, fusiformes, étroitement rangés en palissade dans les cellules de Sertoli immatures, ainsi que l'absence de lumière dans le « tube » séminifère [52,53]. Ce défaut de maturation est fréquemment décrit dans les testicules cryptorchides, mais aussi chez les patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter [54], d'une spermatogenèse altérée [50] ou d'un cancer à cellules germinales [55,56]. Pour certains auteurs [49], la survenue de caractéristiques immatures des cellules de Sertoli dans les testicules d'hommes adultes présentant différentes anomalies, en particulier des foyers de TS anormaux (très souvent observés en cas de cryptorchidie), est le probable reflet d'un défaut de maturation des cellules de Sertoli plutôt que la réémergence d'un phénotype secondaire à une dédifférenciation des cellules de Sertoli auparavant matures. Cela expliquerait pourquoi des cellules immatures sont plus fréquemment retrouvées dans les testicules cryptorchides ou porteurs d'un carcinome in situ (CIS) ou de cancer à cellules germinales, ces conditions survenant durant la vie fœtale [57]. De façon identique, la

persistance de cellules de Sertoli immatures chez les patients porteurs d'un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, qui n'est pas à risque de CIS ou de cancer du testis, et dont le défaut de maturation des cellules de Sertoli est expliqué par l'absence de RA, est en accord avec cette opinion [49].

Cellules germinales

Les processus de différenciation du testicule et de prolifération des cellules sont compromis dans les testicules non descendus : chez les fœtus cryptorchides, les cellules germinales sont présentes, mais leur nombre peut déjà être réduit à un stade précoce [43]. Cela peut aussi être observé, à un certain degré, dans le testicule controlatéral normalement descendu [43,46,58].

Au cours de la minipuberté, le pic postnatal de LH, de testostérone et de sa forme bioactive est absent ou diminué chez les enfants cryptorchides [30–32]. Ces anomalies hormonales sont accompagnées d'anomalies cytologiques des testicules cryptorchides, incluant une réduction à la fois du nombre de cellules de Leydig néonatales et du processus de transformation des gonocytes en spermatogonies Ad [44,59,60]. Ces anomalies hormonales et cytologiques signaleraient la nécessité de testostérone pour le développement des spermatogonies Ad, tout comme une transformation défectueuse des spermatogonies Ad est observée chez les patients avec syndrome d'insensibilité complète aux androgènes [59].

Après traitement hormonal (1 500 IU hCG i.m. une fois par semaine pendant trois semaines) administré chez des garçons cryptorchides âgés d'un à sept ans [61], 35 % répondent anormalement à hCG. Pour les auteurs, cette réponse anormale ne serait pas la conséquence directe de la malposition des testicules, mais serait due à une stimulation insuffisante. Les auteurs [61] concluent que l'augmentation postnatale de la testostérone n'est pas un phénomène adaptatif [62], mais plutôt une étape pivot pour générer le pool de cellules souches à partir desquelles seront issues toutes les futures cellules germinales. L'infertilité future ne serait pas ainsi la conséquence directe de la malposition congénitale des testicules, mais le résultat d'une minipuberté altérée et de son effet hormonal subséquent sur le développement des spermatogonies Ad [61]. Cependant, cette relation causale postulée entre des taux déficients de testostérone dans les testicules de nouveau-nés cryptorchides et une anomalie du nombre de cellules germinales et/ou de leur différenciation n'est pas partagée par tous les auteurs [63].

Chez les enfants cryptorchides, le nombre de cellules germinales diminue de façon importante dans les deux premières années de vie, plus particulièrement après l'âge de six mois. Lors de la chirurgie pour cryptorchidie faite à partir de l'âge de 1,5 an, une proportion croissante d'enfants a moins

de 1 % du nombre total de cellules germinales retrouvé chez les non-cryptorchides [43,45,47]. Les données de ces études indiquent aussi qu'une absence de cellules germinales à l'orchidopexie dans l'enfance est associée, à l'âge adulte, à un risque d'oligozoospermie (concentration de spermatozoïdes $< 5 \times 10^6/\text{ml}$) de 33 % en cas d'atteinte unilatérale et de 78–100 % pour une atteinte bilatérale [43,45].

Après l'âge de deux ans, un nombre normal de spermatogonies n'est retrouvé que pour environ 10 % des testicules cryptorchides [43,47]. Ainsi, chez 25 garçons avec cryptorchidie bilatérale âgés de moins de six ans à l'orchidopexie (9 mois–5,5 ans), le nombre moyen de spermatogonies et de gonocytes par TS (S/T) est diminué chez 76 % (19/25), seuls 6/25 ayant un S/T normal [36]. Dans le même sens, à partir de 90 biopsies testiculaires provenant de 45 enfants opérés à l'âge de $5,4 \pm 3,6$ ans (IC 95 % : 4,3–6,4 ans) pour cryptorchidie congénitale isolée bilatérale, aucun des enfants n'a un nombre total de cellules germinales dans la normale pour l'âge ; en outre, seuls 29 % de tous les testicules ont des spermatogonies Ad ; enfin, il existe une atrophie prédominante des cellules de Leydig « juvéniles » dans tous les testicules [64].

Ces dernières constatations sont à mettre en relation avec une étude de suivi pendant 20 ans de 31 patients ayant eu une orchidopexie (six bilatérales et 25 unilatérales) avant l'âge de deux ans [44]. Les résultats de cette étude montrent que l'absence de spermatogonies Ad lors de l'orchidopexie est associée à une production de spermatozoïdes quantitativement anormale ($< 40 \times 10^6/\text{éjaculat}$) à l'âge adulte dans 92 % des cas, mais que cette production était quantitativement normale à l'âge adulte dans 94 % des cas où des spermatogonies Ad étaient présentes à l'orchidopexie ; en revanche, il n'existe aucune relation entre le nombre total de cellules germinales présentes à l'orchidopexie et la production quantitative de spermatozoïdes à l'âge adulte. Lors d'une orchidopexie pratiquée avant l'âge de deux ans, le meilleur indicateur de la fertilité future serait ainsi la transformation des gonocytes en spermatogonies Ad et non pas le nombre total de cellules germinales [44].

Des données similaires ont été rapportées chez 24 patients opérés pour cryptorchidie bilatérale, 93 % des patients dépourvus de spermatogonies Ad à l'orchidopexie ayant une concentration anormale de spermatozoïdes ($< 20 \times 10^6/\text{ml}$) à l'âge adulte [65]. Enfin, dans un groupe de 231 hommes ayant un antécédent de cryptorchidie traitée dans l'enfance par orchidopexie avec biopsie testiculaire, 218 (21–25 ans) acceptèrent de faire un examen de sperme, l'orchidopexie ayant été unilatérale entre dix mois et 13 ans chez 181 et bilatérale entre 5–11 ans chez 37 [66]. Tous avaient eu un traitement hormonal (hCG) inefficace avant l'orchidopexie. En cas de cryptorchidie unilatérale, la présence de spermatogonies Ad à l'orchidopexie est associée à l'âge adulte à une quantité totale de spermatozoïdes (médiane :

$125 \times 10^6/\text{éjaculat}$) sept fois plus élevée qu'en absence de spermatogonies Ad (médiane : $17,5 \times 10^6/\text{éjaculat}$). En présence de spermatogonies Ad, plus les enfants sont jeunes au moment de l'orchidopexie, plus la quantité de spermatozoïdes éjaculés est élevée à l'âge adulte ; en revanche, en l'absence de spermatogonies Ad, l'âge à l'orchidopexie est sans effet. En cas de cryptorchidie bilatérale, les données semblent similaires en ce qui concerne les spermatogonies Ad, bien que l'effectif soit réduit [66], ce qui rejoint les données d'une précédente étude [67].

Par ailleurs, la transition occasionnelle des spermatogonies en spermatocytes primaires, qui peut survenir déjà entre l'âge de trois et quatre ans chez l'enfant non cryptorchide [68,69], est aussi compromise dans le testis non descendu [46], ce qui pourrait constituer le signe d'une capacité réduite du testicule à réaliser des tentatives de complétude de la spermatogenèse, comme cela se déroule dans le testicule normal [70].

Globalement, il est rapporté qu'une absence de cellules germinales dans les testicules cryptorchides est retrouvée chez 21 à 40 % des enfants de 3–7 ans [71–73] et de 7–10 ans [71–74], et qu'un nombre très réduit de cellules germinales est observé chez 20 à 45 % des enfants âgés de 10–12 ans [71,73–76]. Ces données provenant de différentes études amenaient les auteurs à conclure que seule l'absence de cellules germinales au moment de l'orchidopexie réalisée entre 2 à 12 ans présentait un risque pour la fertilité future [76]. Cependant, à partir de l'étude de biopsies testiculaires faites chez 274 enfants âgés d'un mois à 17,5 ans lors de l'orchidopexie, la diminution des cellules germinales en fonction de l'âge apparaît suivre une relation linéaire, avec les diminutions les plus élevées retrouvées après huit ans [77].

Les effets défavorables de la cryptorchidie sur les cellules germinales pourraient être dus [78] à la position anormale des testicules, puisqu'un testicule non descendu est dans un environnement thermique élevé [79], les études animales ayant montré par ailleurs que la chaleur affectait, entre autres, les cellules germinales et les cellules de Sertoli [80]. Une apoptose plus importante des cellules germinales a été retrouvée dans les testicules intra-abdominaux que dans les testicules inguinaux [81]. Cette différence pourrait être attribuée à la situation du testicule abdominal dans un environnement plus hyperthermique [78]. Toutefois, comme dans la cryptorchidie :

- l'apoptose testiculaire est plus importante dans les biopsies faites avant l'âge d'un an qu'à un âge plus avancé ;
- la dégénérescence de la plupart des cellules germinales survient avant l'âge de six mois ;
- le nombre de cellules germinales peut déjà être réduit à la naissance [43], ces auteurs [78] concluent qu'à côté d'une déficience acquise des cellules germinales due à une anomalie de position (c'est-à-dire à l'effet délétère

de l'environnement hyperthermique sur les cellules germinales), la déficience des cellules germinales peut être congénitale (hypothèse de la cryptorchidie comme dysgénésie testiculaire d'origine fœtale [57]).

Pour ce qui est des relations entre température testiculaire et cryptorchidie chez l'enfant non pubère, on sait que la température d'un testicule cryptorchide en situation intracanaulaire est plus élevée (de 1,5 °C en moyenne) que celle du testicule controlatéral normalement descendu [79]. Si les études animales ont bien montré que l'induction expérimentale d'une cryptorchidie était associée à une élévation de la température testiculaire et à une altération des cellules germinales et de Sertoli [80], ces études ne reproduisent pas une cryptorchidie congénitale mais plutôt une mise en situation cryptorchide d'un testicule auparavant normalement descendu dans le scrotum. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, aucune preuve ne permet d'affirmer que l'élévation anormale de la température testiculaire en cas de cryptorchidie congénitale est la cause des altérations cellulaires observées. En revanche, il est évident que cette température anormalement élevée est un facteur qui peut retentir à différentes étapes de la spermatogenèse, allant de la division des spermatogonies à la capacité des spermatozoïdes à donner un développement normal de l'embryon [82].

Après orchidopexie unilatérale dans l'enfance, 45 % des hommes inféconds présentent une température anormalement élevée (hyperthermie) du testicule scrotal anciennement cryptorchide ; la persistance à l'âge adulte d'une telle hyperthermie est significativement associée à une moindre quantité et qualité des spermatozoïdes produits ainsi qu'à une fertilité plus réduite chez ces hommes que chez ceux dont le testicule scrotal anciennement cryptorchide a retrouvé une température normale [83]. Quand l'anomalie thermique du testicule cryptorchide est ainsi corrigée par l'orchidopexie (environ un cas sur deux), cette anomalie pourrait n'être que la conséquence de la position (intracanaulaire) du testicule dans un environnement thermiquement plus chaud que celui constitué par le scrotum (hyperthermie extrinsèque) ; en revanche, en cas de non-corrrection par l'orchidopexie, l'anomalie thermique persistante à l'âge adulte refléterait l'incapacité propre du testicule à réguler sa température (hyperthermie intrinsèque) dont l'une des causes pourrait être une non-adaptation du champ vasculaire du testicule à la masse du testicule [84]. Cette hypothèse est en partie étayée, chez l'adulte, par une anatomie vasculaire du testicule cryptorchide différente de celle du testicule normal. Si les testicules d'adultes non cryptorchides et cryptorchides possèdent bien chacun une artère testiculaire (AT), une artère déférentielle (AD) et une artère crémasterique (AC), ainsi que des communicantes entre AT et AD, en revanche les communicantes établies par AT avec AD et AC chez les non-cryptorchides sont absentes chez les cryptorchides [85].

À rapprocher aussi de cette hypothèse le développement, dans la gonade XY des rongeurs, d'un système vasculaire spécifique, simultané à la formation des cordons testiculaires, qui apparaît tout d'abord sous la forme de gros vaisseaux à la surface cœlomique de la gonade. Peu après le début de l'expression de *Sry*, la gonade XY recrute un grand nombre de cellules endothéliales dans le mésonephros adjacent, un mécanisme totalement absent de la gonade XX. Ces cellules migrantes ne contribuent pas au développement veineux ou lymphatique mais au système artériel. Ce système artériel nouvellement formé établit un nouveau schéma de flux sanguin dans la gonade XY, dont l'un des rôles importants serait d'exporter la testostérone nécessaire à la masculinisation de la gonade [86]. L'évidence de la précocité de ce phénomène chez le fœtus mâle devrait attirer l'attention sur le rôle du système vasculaire dans la morphogenèse du testicule, et plus particulièrement dans le développement des cordons séminifères et des cellules interstitielles, à la fois dans le testicule fœtal normal et non descendu.

À l'âge adulte

Hormones reproductives

Des taux plus élevés d'inhibine B ont été retrouvés chez les hommes ayant eu une orchidopexie avant l'âge de deux ans qu'après [22]. Chez les hommes inféconds, des taux moins élevés d'inhibine et plus élevés de FSH sont observés en cas d'antécédent de cryptorchidie qu'en son absence [87]. Enfin, l'orchidopexie tardive semble aussi avoir un effet néfaste sur la fonction des cellules de Leydig [88,89].

Données histologiques

En cas de cryptorchidie toujours présente après la puberté

Chez des patients postpubaires (15–44 ans) ayant une cryptorchidie unilatérale (abdominale ou inguinale haute), les TS ne contiennent que des cellules de Sertoli (SCO) chez 43 %, et une certaine forme de développement des cellules germinales chez les 57 % restant (spermatogonies, voire spermatoocytes ou rarement spermatozoïdes). De plus, des cellules de Sertoli présentant les caractères cytologiques d'immaturité sont retrouvées dans tous les TS, mais elles constituent la totalité des cellules dans les TS hypoplasiques qui sont regroupés en nodules et très nettement séparés des TS avec cellules germinales [50].

En présence d'un antécédent de cryptorchidie traitée dans l'enfance

Une étude particulièrement informative est celle de Giwerman et al. [90] qui rapportent les données histologiques

obtenues chez des hommes ayant eu une orchidopexie dans l'enfance et volontaires pour subir une biopsie testiculaire dans le cadre d'une évaluation de la présence de cellules du CIS. Aucun des 290 hommes n'était connu pour avoir ou avoir eu un cancer du testicule ou un CIS.

En ce qui concerne la population globale des cellules germinales dans les TS, aucune cellule germinale (SCO) n'est retrouvée dans tous les TS chez 15 % ; tous les types de cellules germinales sont bien présents dans *certaines* TS chez 48 % ; tous les types de cellules germinales sont bien présents dans *tous* les TS chez 37 %, soit un tiers des hommes présentant un tableau histologique pouvant être considéré comme normal. Mais chez ces derniers, la numération de chacun des types de cellules germinales montre, entre autres, que seuls 47 % ont un pourcentage de spermatogonies dans les limites de la normale [90].

Cette analyse histologique du testicule à l'âge adulte après orchidopexie dans l'enfance, qui présente l'intérêt d'avoir été réalisée chez des hommes n'ayant aucune plainte d'infertilité, montre que 1/6 présente une absence de lignée germinale, 1/2 une spermatogenèse focalisée, 1/6 une hypospématogenèse et 1/6 une spermatogenèse normale.

Volume testiculaire

Antécédent de cryptorchidie unilatérale

Quels que soient le côté et le type de traitement, le volume du testicule anciennement cryptorchide est significativement plus petit que celui du testis controlatéral normalement descendu [83,91–94]. Cette réduction du volume est un phénomène précoce, observé dès l'âge de 4–11 mois [95] ; elle ne semble pas être corrigée par l'orchidopexie, le développement testiculaire après la puberté étant diminué par rapport au controlatéral normalement descendu [96]. Cependant, à l'âge adulte, la mesure du volume du testicule anciennement cryptorchide pourrait plutôt être le reflet de la position obtenue après orchidopexie [76], le volume étant d'autant plus grand que l'on passe d'une situation dans la poche inguinale superficielle à une localisation scrotale haute et enfin scrotale basse, cette dernière seule étant normale ; ces données sont à rapprocher de l'absence de relation retrouvée entre la position testiculaire avant orchidopexie et, à l'âge adulte, les paramètres spermatiques, hormonaux, et la paternité [97].

Antécédent de cryptorchidie bilatérale

En cas d'antécédent de cryptorchidie bilatérale, chacun des deux testicules a un volume significativement plus petit que ceux d'une population témoin sans antécédent de cryptorchidie [83,93].

Il ressort ainsi de l'ensemble de ces études de population que le volume moyen d'un testicule cryptorchide traité par orchidopexie dans l'enfance est réduit à l'âge adulte. À ce jour, aucune étude n'a été conduite pour déterminer plus précisément les facteurs associés à cette réduction qui ne touche pas tous les testicules anciennement cryptorchides.

Paramètres du sperme

Quantité de spermatozoïdes produits

Dans une revue récente, les auteurs rapportent la plupart des données publiées dans la littérature entre 1935 et 2003 concernant les relations entre cryptorchidie et production quantitative de spermatozoïdes à l'âge adulte, la production quantitativement normale correspondant à la définition de l'OMS d'au moins 20×10^6 spermatozoïdes/ml [1]. Cette définition est en fait celle de la concentration normale de spermatozoïdes, la production quantitative de spermatozoïdes étant estimée de façon plus réaliste par la valeur seuil de l'OMS d'au moins 40×10^6 spermatozoïdes/éjaculat.

Chez les *hommes adultes avec une cryptorchidie présente*, une concentration normale n'est retrouvée chez aucun des 51 patients en cas de bilatéralité et chez 49 % (extrêmes : 29–100 %) en cas d'unilatéralité (73/149 patients) [1].

Chez les *hommes ayant un antécédent de cryptorchidie traitée chirurgicalement*, une concentration normale est retrouvée chez 28 % (extrêmes : 0–78 %) des patients (136/486) en cas de bilatéralité et chez 71 % (extrêmes : 13–84 %) en cas d'unilatéralité (765/1 074) [1]. Dit plus simplement, une concentration normale de spermatozoïdes est retrouvée chez un tiers des patients quand l'atteinte est bilatérale et chez deux tiers en cas d'unilatéralité. Des études récentes rapportent des chiffres plus élevés, comme, par exemple, 48 % des 181 patients avec antécédent de cryptorchidie unilatérale ont une production de spermatozoïdes inférieure à 40×10^6 /éjaculat, c'est-à-dire moindre que la limite inférieure de la normale [66].

Une azoospermie est fréquemment retrouvée chez ces hommes avec antécédent de cryptorchidie. En effet, dans une synthèse personnelle de 37 publications (1935–1996), nous avons retrouvé une azoospermie chez 10 % des 1 215 cas d'atteinte unilatérale et chez 40 % des 532 cas de cryptorchidie bilatérale, tous ayant bénéficié d'une orchidopexie dans l'enfance.

Les résultats actuels concernant les relations entre cryptorchidie et production quantitative de spermatozoïdes à l'âge adulte n'incluent pas, ou très peu, les cryptorchidies qui n'ont été que médicalement traitées, par manque de données. Ils ne prennent pas non plus en compte l'âge auquel l'orchidopexie a été réalisée. Si l'âge à l'orchidopexie a bien été retenu comme critère d'évaluation dans certaines études, les données sont limitées par le faible nombre de cas opérés

avant l'âge de deux ans. Il est ainsi encore trop tôt pour savoir si la réalisation d'une orchidopexie avant ou à l'âge de deux ans se traduit à l'âge adulte par une meilleure production quantitative de spermatozoïdes qu'après l'âge de deux ans.

Toutefois, même si l'âge est un facteur important, les données histologiques issues des biopsies réalisées lors de l'orchidopexie semblent indiquer qu'un facteur important est aussi le nombre de spermatogonies Ad, et que celui-ci peut déjà être réduit avant l'âge de deux ans [66]. De plus, d'autres facteurs peuvent intervenir, comme, à titre d'exemple, la présence de cellules de Sertoli immatures au plan morphologique [98] ou fonctionnel, avec l'absence d'expression de RA [50] et une capacité de phagocytose altérée [98] ; après orchidopexie, la position finale du testicule [76] ou l'absence de normalisation de sa température [83] peuvent aussi constituer des facteurs contribuant à l'altération de la spermatogenèse à l'âge adulte.

Qualité des spermatozoïdes produits

Peu de données fiables (en raison de la diversité des méthodes de mesure utilisées) sont actuellement disponibles en ce qui concerne les deux principaux paramètres spermatiques évalués en microscopie optique lors de l'analyse du sperme, à savoir la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes, bien que certaines études [83,93] rapportent une réduction des valeurs moyennes de ces deux paramètres par comparaison avec des populations témoins.

L'analyse en microscopie électronique [99] montre qu'en présence d'un antécédent de cryptorchidie (orchidopexie entre 1,5–9 ans) chez 28 patients (dont huit bilatérales), par comparaison à un groupe témoin de 20 hommes de fertilité prouvée, la qualité du sperme est détériorée, indépendamment de la latéralité de la cryptorchidie, avec une plus grande fréquence de nécrose et d'apoptose des spermatozoïdes éjaculés. Ces données traduisent une altération sévère de la spermatogenèse.

Si la spermatogenèse normale aboutit à la formation de spermatozoïdes normaux, au plan quantitatif et qualitatif, qui sont relargués dans la lumière des TS, ces spermatozoïdes doivent ensuite acquérir des propriétés indispensables durant leur transit épидидymaire, à savoir la capacité de se mouvoir (mobilité), de reconnaître les membranes de l'ovocyte, de fusionner avec celui-ci, de faire la fécondation et enfin de donner un embryon dont le développement sera normal. Ces capacités résultent de transformations métaboliques, cytoplasmiques, membranaires et nucléaires, dont l'origine est les cellules de l'épithélium de l'épididyme et le milieu liquidien qu'elles créent. Ainsi, la fécondance des spermatozoïdes est aussi tributaire d'un épидидyme morphologiquement et fonctionnellement normal. Or, des anomalies

anatomiques des voies excrétrices sont présentes en cas de cryptorchidie ; par exemple, chez 17 enfants présentant une atteinte unilatérale, l'épididyme est anormal dans 41 % des cas : éloigné (6) ou hypotrophique [58], un chiffre cohérent avec les 36 à 79 % d'anomalies rapportées dans la littérature. À ces malformations anatomiques s'ajoutent des anomalies structurales des canaux efférents et épидидymaires lors du développement, survenant dès la période d'un à quatre ans [100], ainsi que des anomalies fonctionnelles de la voie excrétrice à type d'immaturité [101], d'altération de la contractilité et du péristaltisme des canaux excréteurs, de maturation anormale du rete testis [102]. Cet ensemble d'anomalies peut être responsable d'une fonction altérée de l'épididyme, voire d'une obstruction de la voie excrétrice [58], retentissant sur la qualité, voire la quantité (obstruction unilatérale), des spermatozoïdes éjaculés.

Fertilité

La *fertilité* est la capacité qu'à un être humain à faire un enfant ; la *fécondité* est le fait d'avoir prouvé sa fertilité en ayant eu un enfant. Cette fécondité nécessite, pour se réaliser, une durée d'essai sans contraception qui varie selon les individus, mais dont la « normalité » est considérée comme pouvant aller jusqu'à 12 mois ; au-delà de 12 mois d'essai sans succès, on parle d'*infécondité*, c'est-à-dire d'une fertilité réduite. Les études d'évaluation de la fertilité s'adressent ainsi à des couples qui souhaitent faire un enfant (premier critère) à dater d'une date précise correspondant à l'arrêt de toute contraception (second critère), ce qui permet de calculer le temps mis pour obtenir la grossesse, appelée *délai nécessaire pour concevoir* (DNC).

Les seules études d'évaluation des effets de la cryptorchidie sur la fertilité qui soient valides, car répondant aux deux critères précédemment définis, sont rares. En effet, sur 27 études publiées de 1951 à 1996, 25 ne posent qu'une seule question aux hommes ayant un antécédent de cryptorchidie : « êtes-vous devenus pères (oui/non) ? ». Cette question ne permet de savoir ni combien d'hommes ont essayé ni combien ont échoué. Pour les deux autres études, la première donne une évaluation chez les hommes qui ont essayé (réussite/échec) et rapporte une incapacité à avoir un enfant chez 11 % des hommes en cas d'atteinte unilatérale et chez 48,5 % en cas de bilatéralité [103] ; la seconde fait la même évaluation, mais inclut aussi une population témoin : une incapacité à avoir un enfant est retrouvée chez 7,9 % des hommes en cas d'atteinte unilatérale, 37 % en cas de bilatéralité et 19,6 % des témoins appariés sur l'âge [104]. De l'ensemble de ces études ressortait la notion que seule la cryptorchidie bilatérale semblait retentir sur la fertilité.

Les études qui apporteront une évaluation plus rationnelle sont issues du groupe de Lee et al. qui se succéderont de

1993 à 2000 [105–109]. Il ressort de ces études les données qui suivent.

Incapacité à avoir un enfant :

- antécédent de cryptorchidie bilatérale : 38 versus 6 % dans le groupe témoin ;
- antécédent de cryptorchidie unilatérale : 10,5 versus 5,4 % dans le groupe témoin.

L'antécédent de cryptorchidie, qu'il soit uni- ou bilatéral, est ainsi associé à un risque d'incapacité à avoir un enfant « naturellement » multiplié par deux et six respectivement.

Délai nécessaire pour concevoir (DNC) :

- antécédent de cryptorchidie bilatérale : DNC moyen de 33,9 versus 8,8 mois dans le groupe témoin ;
- antécédent de cryptorchidie unilatérale : DNC moyen de 11,1 versus 8,8 mois dans le groupe témoin, différence non significative.

Cependant, dans le cadre d'une cohorte de 361 hommes, la même équipe [97] a mené une enquête par questionnaire et en a retenu 320 qui avaient soit prouvé leur fertilité, soit essayé d'avoir un enfant depuis plus de 12 mois. À partir de ce seuil, il apparaît que 25 % des hommes avec antécédent de cryptorchidie unilatérale sont inféconds.

Ces données sont à rapprocher de la fréquence élevée des patients anciens cryptorchides consultant pour infécondité, qui représentent 2,5–10 % des hommes inféconds [83,93,110], un taux nettement plus élevé que le taux de cryptorchidie dans la population générale.

En conclusion, les données actuelles sont suffisamment robustes pour dire qu'un antécédent de cryptorchidie traitée dans l'enfance représente un risque pour la fertilité. Cet antécédent est, d'une part, associé à une incapacité à faire naturellement un enfant (stérilité) chez un tiers des cas où l'atteinte est bilatérale et chez un dixième en cas d'unilatéralité. D'autre part, le temps nécessaire pour faire naturellement un enfant va être supérieur à 12 mois pour 52 % des anciens cryptorchides bilatéraux et 25 % des unilatéraux.

Conclusion

La cryptorchidie isolée est une maladie complexe impliquant des altérations, d'une part, de l'ensemble des composantes cellulaires du testicule, que ce soit les cordons séminifères avec les cellules de Sertoli et les cellules germinales ou le compartiment interstitiel avec les cellules de Leydig, d'autre part, des hormones impliquées dans la reproduction, sans que l'on sache avec certitude si ces altérations hormonales sont à l'origine ou une conséquence des atteintes cellulaires.

Un défaut de maturation d'une proportion variable de cellules de Sertoli, démontré sur des critères morphologiques, est fréquemment décrit dans les testicules cryptorchides. L'incapacité de la cellule de Sertoli à faire sa maturation

fonctionnelle va la rendre inapte à supporter la survie et le développement des différentes cellules germinales qui apparaissent après la puberté.

En cas de cryptorchidie, il existe dans les cordons séminifères en période néonatale précoce un moindre nombre de cellules germinales présentes, une transformation réduite des gonocytes en spermatogonies Ad, puis ensuite une grande difficulté des cellules germinales à développer une spermatogenèse normale, sans que l'on sache si ces phénomènes sont intrinsèques aux cellules germinales, secondaires à un environnement inadéquat (cellules de Sertoli, de Leydig) ou le résultat de l'association des deux.

À l'âge adulte, un antécédent de cryptorchidie traitée dans l'enfance est associé à une moindre production quantitative de spermatozoïdes et à une fertilité plus réduite que dans une population non cryptorchide. Ces deux conséquences sont observées aussi bien en cas de cryptorchidie unilatérale que bilatérale, l'atteinte étant cependant plus sévère aux niveaux spermatique et fertilité en cas de bilatéralité (fréquence élevée de l'azoospermie) que d'unilatéralité.

Parmi les facteurs évoqués comme pouvant influencer la production quantitative de spermatozoïdes, tels que les positions initiale et finale du testicule, l'âge à l'orchidopexie et, lors de l'orchidopexie, le nombre total de cellules germinales ou le nombre de spermatogonies Ad, aucun ne permet de prédire actuellement avec certitude le retentissement sur la spermatogenèse et/ou la fertilité future.

Les anomalies testiculaires sont, de plus, associées dans un nombre non négligeable de cas à des anomalies du développement (morphologie, maturation, fonction) des voies excrétrices qui peuvent être sources d'obstruction de la voie excrétrice (rete testis) ou de défaut d'acquisition des capacités fécondantes des spermatozoïdes (canal épидидymaire). Ces anomalies associées de la voie excrétrice, très rarement prises en compte dans les études, constituent un biais potentiel de l'évaluation des effets à l'âge adulte de l'antécédent de cryptorchidie sur la quantité et la qualité de la production de spermatozoïdes.

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

1. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al (2007) Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 96:611–6
2. Tomiyama H, Sasaki Y, Huynh J, et al (2005) Testicular descent, cryptorchidism and inguinal hernia: the Melbourne perspective. *J Pediatr Urol* 1:11–25
3. Hutson JM, Hasthorpe S (2005) Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res* 322:155–8
4. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, et al (2003) Total calcium contents of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflect differences by programmed cell death. *Urol Int* 70:211–5

5. Husmann DA, Levy JB (1995) Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology* 46:267-76
6. Mackay S (2000) Gonadal development in mammals at the cellular and molecular levels. *Int Rev Cytol* 200:47-99
7. Josso N, di Clemente N, Gouedard L (2001) Anti-mullerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol* 179:25-32
8. Ivell R, Hartung S (2003) Molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 9:175-81
9. Adham IM, Agoulnik AI (2004) Insulin-like 3 signalling in testicular descent. *Int J Androl* 27:257-65
10. Krausz C, Quintina-Murci L, Fellous M, et al (2000) Absence of mutations involving the *INSL3* gene in human idiopathic cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 6:298-302
11. Tomboc M, Lee PA, Mitwally MF, et al (2000) Insulin-like 3/relaxin-like factor gene are associated with cryptorchidism. *Clin Endocrinol Metab* 85:4013-8
12. Lim HN, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, et al (2001) Genetic analysis of the *INSL3* gene in patients with maldescended testis. *Eur J Endocrinol* 144:129-37
13. Marin P, Ferlin A, Moro E, et al (2001) Different insulin-like 3 (*INSL3*) gene mutations are associated with human cryptorchidism. *J Endocrinol Invest* 14:13-5
14. Takahashi I, Takahashi T, Komarsu M, et al (2001) Ala/Thr60 variant of the Leydig insulin-like hormone is not associated with cryptorchidism in the Japanese population. *Pediatr Int* 43:256-8
15. Baker LA, Nef S, Nguyen MT, et al (2001) The *insulin-like 3* gene: lack of a genetic basis for human cryptorchidism. *J Urol* 167:2534-7
16. Grumbach MM (2005) Commentary: a window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3122-7
17. Winter JS, Faiman C, Hobson WC, et al (1975) Pituitary-gonadal relations in infancy I. Patterns of serum gonadotrophin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab* 40:545-51
18. Bergada I, Milani C, Bedecarras P, et al (2006) Time course of the serum gonadotropin surge. Inhibins and anti-mullerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 41:4092-8
19. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, et al (1998) Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 83:675-81
20. Rey RA, Belleville C, Nihoul-Fékété C, et al (1999) Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-mullerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 84:627-31
21. Lee MM, Misra M, Donahoe PK, McLaughlin DT (2003) MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Mol Cell Endocrinol* 21:91-8
22. Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA (1999) Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone and sperm count in adulthood. *Urology* 162:986-8
23. Lee PA, Coughlin MT (2001) Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res* 55:28-32
24. Longui CA, Arnhold IJ, Mendoca BB, et al (1998) Serum inhibin levels before and after gonadotropin stimulation in cryptorchid boys under age 4 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:687-92
25. De Muink Keizer-Schrama SM, Hasebroek FW, Drop SL, et al (1988) Hormonal evaluation of boys with undescended testes during their first year of life. *J Clin Endocrinol Metab* 66:159-64
26. Raivo T, Dunkel L (1999) Inverse relationship between serum inhibin B levels and FSH in prepubertal boys with cryptorchidism. *Pediatr Res* 46:496-500
27. Irkilata HC, Yildirim I, Onguru O, et al (2004) The influence of orchiopexy on serum inhibin B level: relationship with histology. *J Urol* 172:2402-5
28. Barthold JS, Manson J, Regan V, et al (2004) Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. *J Urol* 172:1736-41
29. Suomi AM, Main KM, Kaleva M, et al (2006) Hormonal changes in 3-months-old cryptorchid boys. *J Clin Endocrinol Metab* 91:953-8
30. Hamza AF, Elrahim M, Elnagar O, et al (2001) Testicular descent: when to interfere? *Eur J Pediatr Surg* 11:173-6
31. Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, et al (2002) Postnatal changes of T, LH and FSH in 46, XY infants with mutations in the *AR* gene. *J Clin Endocrinol Metab* 87:29-32
32. Raivo T, Toppari J, Kaleeva M, et al (2003) Serum androgen bioactivity in cryptorchid and noncryptorchid boys during postnatal reproductive hormone surge. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2597-9
33. Kaleva M, Virtanen H, Haavisto AM, et al (2005) Does variant luteinizing hormone (V-LH) predispose to improper testicular position in late pregnancy? *Pediatr Res* 58:447-50
34. Kubini B, Zachmann M, Albers N, et al (2000) Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 85:134-8
35. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE (2003) Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:888-91
36. Cortes D, Thorup J, Hodgall E, et al (2007) The relation of germ cells per tubule in testes, serum inhibin B and FSH in cryptorchid boys. *Pediatr Surg Int* 23:163-9
37. Prince FP (2001) The triphasic nature of Leydig cell development in humans, and comments on nomenclature. *J Endocrinol* 168:213-6
38. Gaskell TL, Esnal A, Robinson LL, et al (2004) Immunohistochemical profiling of germ cells within the fetal human testis: identification of three subpopulations. *Biol Reprod* 71:2012-21
39. Pauls K, Schorle H, Jeske W, et al (2006) Spatial expression of germ cell markers during maturation of human fetal male gonad: an immunohistochemical study. *Hum Reprod* 21:397-404
40. Anderson RA, Fulton N, Cowan G, et al (2007) Conserved and divergent patterns of expression of DAZL, VASA and OC in the germ cells of the human fetal ovary and testis. *BMC Dev Biol* 7:136-9
41. Mitchell RT, Gowan G, Morris KD, et al (2008) Germ cell differentiation in the marmoset (*Callithrix jacchus*) during fetal and neonatal life closely parallels that in human. *Hum Reprod* 23:2755-65
42. Hadziselimovic F, Thommen L, Girard J, Herzog B (1986) The significance of postnatal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. *J Urol* 136:274-6
43. Cortes D (1998) Cryptorchidism: aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 196:1-54
44. Hadziselimovic F, Herzog B (2001) The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 358:1156-7
45. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J (2001) 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* 55:21-7
46. Huff DS, Fenig DM, Canning DA, et al (2001) Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm Res* 55:11-7
47. Cortes D, Thorup JM, Petersen BL (2006) Testicular histology in cryptorchid boys: aspects of fertility. *J Ped Surg Special* 1:34-7
48. Rey RA, Musse M, Venara M, Chemes HE (2009) Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis:

- its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech*, DOI 10.1002/jemt.20754
49. Sharpe RM, McKinnel C, Kilvin C, Fisher JS (2003) Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 125:769–84
 50. Regadera J, Martinez-Garcia F, Gonzales-Peramato P, et al (2001) Androgen receptor expression in Sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:413–21
 51. Jégou B, Sharpe RM (1993) Paracrine mechanisms in testicular control. In: de Krester DM (ed) *Molecular biology of the male reproductive system*. Baillères, Academic Press, NY, pp 271–310
 52. Paniagua R, Martinez-Onsrube P, Santamaria L, et al (1990) Quantitative and ultrastructural alterations in the lamina propria and Sertoli cells in human cryptorchid testes. *Int J Androl* 13:470–87
 53. Nistal M, Riestra MI, Paniagua R (2002) Focal orchitis in undescended testes: discussion of pathogenic mechanisms of tubular atrophy. *Arch Pathol Lab Med* 126:64–9
 54. Nistal M, Paniagua R, Abaurrea MA, Santamaria L (1982) Hyperplasia and the immature appearance of Sertoli cells in primary testicular disorders. *Hum Pathol* 13:3–12
 55. Stosiek P, Kasper M, Karsten U (1990) Expression of cytokeratins 8 and 18 in human Sertoli cells of immature and atrophic seminiferous tubules. *Differentiation* 43:66–70
 56. Kliesch S, Behre HM, Hertle L, Bergmann M (1998) Alteration of Sertoli cell differentiation in the presence of carcinoma in situ in human testes. *J Urol* 160:1894–8
 57. Skakkebaek NE, Rajpert-de Meys E, Main KM (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972–78
 58. Nistal M, Paniagua R (2000) Correlation between testicular biopsies (prepubertal and postpubertal) and spermogram in cryptorchid men. *Hum Pathol* 31:1022–30
 59. Hadziselimovic F, Huff D (2002) Gonadal differentiation – normal and abnormal testicular descent. *Adv Exp Med Biol* 511:15–21
 60. Hadziselimovic F, Emmons LR, Buser M (2004) A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotrophic hypogonadism. *Swiss Med Wkly* 134:831–4
 61. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DTG, Emmons LR (2005) The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol* 174:1536–9
 62. Huhtaniemi I (2003) Gonadotrophin actions on the testis – genotypes and phenotypes of gonadotrophin and gonadotrophin receptor mutations. In: Söder O (ed) *The developing testis. Physiology and pathology*. Karger, Basel, pp 81–103
 63. Sharpe RM, Fraser HM, Brougham MHF, et al (2003) Role of neonatal period of pituitary-testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis. *Hum Reprod* 18:2110–7
 64. Hadziselimovic F, Dessouky N (2008) Differences in testicular development between 5 α -reductase 2 deficiency and isolated bilateral cryptorchidism. *J Urol* 180:1116–20
 65. Kim SS, Kolon TF, Casale P, et al (2008) The positive predictive value of prepubertal testis biopsy on adult sperm density in patients with bilateral undescended testes. *J Urol* 4:144–5
 66. Hadziselimovic F, Höcht B, Herzog B, Buser MW (2007) Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchiopexy. *Horm Res* 68:46–52
 67. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, et al (2003) Testis histopathology in boys with cryptorchidism correlates with future fertility potential. *J Urol* 169:659–62
 68. Seguchi H, Hadziselimovic F (1974) Ultramikroskopische untersuchungen am tubulus seminiferous bei Kindern von der Geburt bis zur pubertat. I. Spermatogonientwicklung. *Verh Anat Ges* 68:133–7
 69. Paniagua R, Nistal M (1984) Morphological and histometric study of human spermatogenesis from birth to the onset of puberty. *J Anat* 139:535–52
 70. Chemes HE (2001) Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl* 24:2–7
 71. Mengel W, Hienz HA, Sippe WGIII, Hecker WC (1974) Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. *J Ped Surg* 9:445–50
 72. Schindler AM, Diaz P, Cuendet A, Sizonenko PC (1987) Cryptorchidism: a morphological study of 670 biopsies. *Helv Paed Acta* 42:145–58
 73. Thorup J, Cortes D, Nielsen OH (1993) Clinical and histopathologic evaluation of operated maldescended testes after luteinizing hormone-releasing hormone treatment. *Pediatr Surg Int* 8:419
 74. Müller J, Skakkebaek NE (1984) Abnormal germ cells in maldescended testes: a study of cell density, nuclear size and deoxyribonucleic acid content in testicular biopsies from 50 boys. *J Urol* 131:730–3
 75. Cortes D, Thorup JM (1991) Histology of testicular biopsies taken at operation for bilateral maldescended testes in relation to fertility in adulthood. *Br J Urol* 68:285–91
 76. Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S (1996) Fertility potential after unilateral orchiopexy: simultaneous testicular biopsy and orchiopexy in a cohort of 87 patients. *J Urol* 155:1061–5
 77. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, et al (2009) Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features for cryptorchidism. *J Urol* 182:704–9
 78. Virtanen HE, Rajpert-de Meys E, Ritzen EM, et al (2007) Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatrica* 96:622–7
 79. Mieuisset R, Fouda PJ, Vaysse P, et al (1993) Increase in testicular temperature in case of cryptorchidism in boys. *Fertil Steril* 59:1319–21
 80. Bergh A, Söder O (2007) Studies of cryptorchidism in experimental animal models. *Acta Paediatrica* 96:617–21
 81. Ofordeme KG, Aslan AR, Nazir TM, et al (2005) Apoptosis and proliferation in human undescended testes. *BJU Int* 96:634–8
 82. Setchell BP (1998) The Parkes lectures: heat and the testis. *J Reprod Fertil* 114:179–84
 83. Mieuisset R, Bujan L, et al (1995) Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod* 10:613–9
 84. Mieuisset R, Bujan L (1995) Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl* 18:169–84
 85. Yalcin B, Komesli GH, Özgök Y, Ozan H (2005) Vascular anatomy of normal and undescended testes: surgical assessment of anatomic channels between testicular and deferential arteries. *Urology* 66:854–7
 86. Brennan J, Karl J, Capel B (2002) Divergent vascular mechanisms downstream of Sry establish the arterial system in the XY gonad. *Dev Biol* 244:418–28
 87. Andersson AM, Petersen JH, Jörgensen N, et al (2004) Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of fertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2873–9
 88. Andersson AM, Jörgensen N, Frydelund-Larsen L, et al (2004) Impaired Leydig cells function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertility controls. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3161–7
 89. Lee PA, Coughlin MT (2002) Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J Urol* 167:1824–7

90. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Møller C, Skakkebaek NE (1989) Prevalence of carcinoma in situ and other histopathologic abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 142:998–1001
91. Lipsultz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS, Snyder PJ (1976) Testicular function after orchiopexy for unilateral undescended testis. *N Engl J Med* 295:15–8
92. Puri P, Sparnon A (1990) Relationship of primary site of testis to final testicular size in cryptorchid patients. *Br J Urol* 66:208–10
93. Yavetz H, Harash B, Paz G, et al (1992) Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia* 24:2936–7
94. Taskinen S, Wikström S (1997) Effect of age at operation, location of testis and preoperative hormonal treatment on testicular growth after cryptorchidism. *J Urol* 158:471–3
95. Cendron M, Huff DS, Keating MA, et al (1993) Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. *J Urol* 149:570–3
96. Takihara H, Baba Y, Ishizu K, et al (1990) Testicular development following unilateral orchiopexy measured by a new orchidometer. *Urology* 36:370–2
97. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF (2000) Paternity and hormone levels after unilateral cryptorchidism: association with pre-treatment testicular location. *J Urol* 164:1697–701
98. Nistal M, Regadera J, Winitzky P, et al (2005) Granular changes in Sertoli cells in children and pubertal patients. *Fertil Steril* 83:1489–99
99. Moretti E, Di Cairano G, Capitani S, et al (2007) Cryptorchidism and semen quality: a TEM and molecular study. *J Androl* 28:194–9
100. De Miguel MP, Marino JM, Gonzalez-Peramato P, et al (2001) Epididymal growth and differentiation are altered in human cryptorchidism. *J Androl* 22:212–25
101. De Palma L, Carter D, Weiss RM (1988) Epididymal and vas deferens immaturity in cryptorchidism. *J Urol* 140:1194–6
102. Nistal M, Jimenez-Hefferman JA (1997) Rete testis dysgenesis: a characteristic lesion of undescended testes. *Arch Pathol Lab Med* 121:1259–64
103. Gilhooly PE, Meyers F, Lattimer JK (1984) Fertility prospects for children with cryptorchidism. *AJDC* 138:940–3
104. Fallon B, Kennedy TJ (1985) Long-term follow-up of fertility in cryptorchid patients. *Urology* 24:502–4
105. Lee PA, Bellinger MF, Songer NJ, et al (1993) An epidemiological study of paternity after cryptorchidism: initial results. *Eur J Pediatr* 152(Suppl2):S25–S7
106. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, et al (1995) Paternity after cryptorchidism: lack of correlation with age at orchidopexy. *Brit J Urol* 75:704–7
107. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, et al (1996) Paternity after unilateral cryptorchidism: a controlled study. *Pediatrics* 98:676–9
108. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, et al (1997) Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151:260–3
109. Coughlin MT, O'Leary LA, Songer NJ, et al (1997) Time to conception after orchidopexy: evidence for subfertility? *Fertil Steril* 67:742–6
110. Carizza C, Antiba A, Palazzi J, et al (1990) Testicular maldescent and infertility. *Andrologia* 22:285–8