



RONEO N°6 : CHRONOLOGIE ET MECANISMES IMPLIQUES DANS LA DIFFERENCIATION SEXUELLE PT.2



Date et heure : distanciel
Professeur : Pr. CHEVALIER
Nombre de pages : 10
Ronéiste : YE – relu par clemss

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
ronéo.c2n@gmail.com

SOMMAIRE

I – VARIATIONS DU DEVELOPPEMENT GENITAL - XX

- 1) Anomalies de la gonade
- 2) Excès d'androgènes
- 3) Autres anomalies

II – VARIATION DU DEVELOPPEMENT GENITAL - XY

- 1) Dysgénésie gonadique vraie
- 2) Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes
- 3) Autres



I. Variations du développement génital – 46XX

Dans ces anomalies 46XX, on a trois grandes familles :

- 1) Les anomalies de la gonade elle-même
- 2) Les excès d'androgènes
- 3) Les autres anomalies

Classification

VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH) - Maternel (lutéome) - Foeto-placentaire (déficit en aromatase)
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Agénésie müllérienne
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis	

1) Anomalies de la gonade

Ce sont des anomalies moléculaires **extrêmement précoces** en plus de l'ovotestis, vues dans le cours précédent. Finalement les VDG à orientation testiculaire avec un phénotype masculin avec un testicule et un caryotype 46XX. On aurait donc sûrement une **translocation de SRY sur un gonosome ou un autosome**. L'autre possibilité serait d'avoir une **duplication de SOX9 le plus souvent sur un autosome**. *Si on n'a pas SOX9 sur un garçon, on retrouvera un ovaire.*

2) Excès d'androgènes

Celles-ci sont les plus fréquentes car si on a des androgènes chez un individu de sexe féminin *in-utero*, on aura une persistance des dérivés wolffiens et une orientation du sinus uro-génital dans le sens masculin, celle-ci étant définie par la DHT.

Les causes liées par cet excès d'androgène par ordre de fréquence sont :

- **Le bloc en 21OH** avec une anomalie de synthèse des stéroïdes (vu après au niveau surrénalien).
- Il y a certaines **tumeurs** comme le lutéome de grossesse d'origine du corps jaune qui sécrètera des androgènes.
- Il y a parfois aussi un **déficit en aromatase** au niveau du placenta.

L'anomalie la plus fréquente reste le bloc en **21OH avec 50 naissances par an en France** dans sa forme classique. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui a une incidence de 1/25 ou même de 1/60 en fonction des régions du globe. C'est une **maladie extrêmement grave** car il y a un déficit en cortisol non compatible avec la vie et un excès d'androgènes pour laquelle on a tous été dépisté en néonatal par le test de Guthrie.

Une pathologie avec virilisation des OGE chez la fille :

l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.
= maladie autosomique récessive concernant environ 50 naissances /an en France (des 2 sexes) (HAS Avril 2011) dans sa forme classique.

Caractérisée par
• un déficit en cortisol,
• un excès d'androgènes
• +/- un déficit en aldostérone.

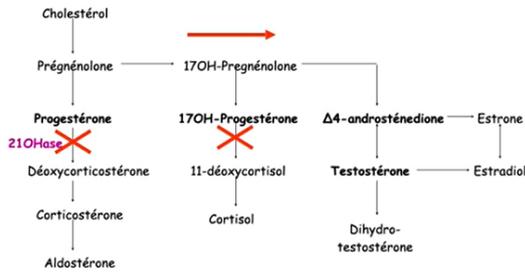
2 formes: « classique » ou sévère et « non classique » pour les formes plus modérées.

Classification

VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH) - Maternel (lutéome) - Foeto-placentaire (déficit en aromatase)
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Agénésie müllérienne
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis	

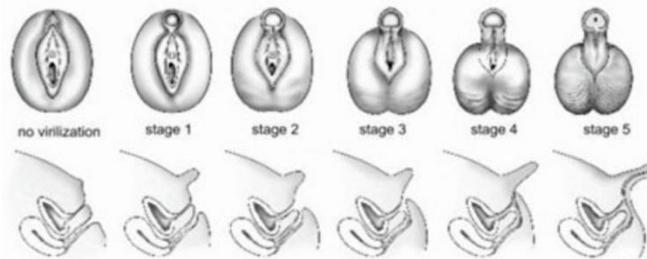
La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.

Bloc en 21-hydroxylase

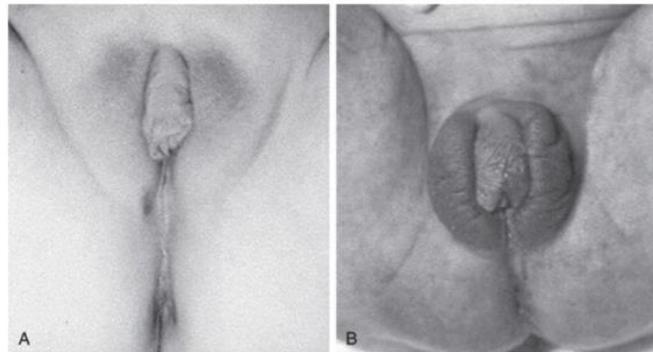
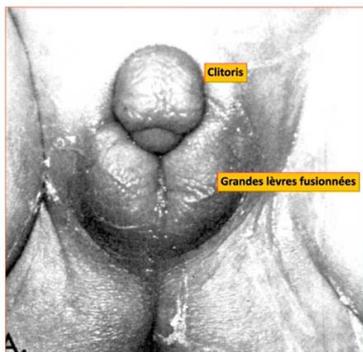


Au niveau enzymatique dans le bloc de la 21OH, si on n'a pas cette enzyme, on ne pourra pas créer de l'aldostérone ni du cortisol. Tous les précurseurs vont s'accumuler pour aller vers la **delta-4-androsténone** pour former des androgènes comme la testostérone. Ceci aura un impact au niveau du sinus uro-génital à cause de la DHT qui donneront des anomalies qui se cotent avec l'échelle de Prader. Plus on avance dans les stades, plus on voit un sinus virilisé et peut même être confondu à la naissance avec un garçon. Dans les stades avancés on a un même canal qui intègre l'orifice urétral et l'orifice vaginal qui s'abouche dans la verge.

Prader Scale

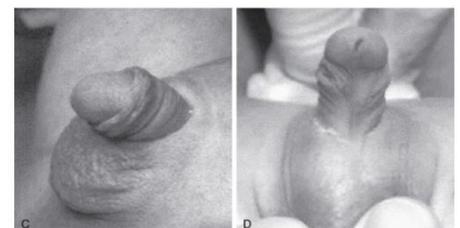


On a un exemple ci-dessous (à gauche) un exemple de stade 4 de Prader avec des grandes lèvres fusionnées sur la ligne centrale et un clitoris avec son capuchon clitoridien.

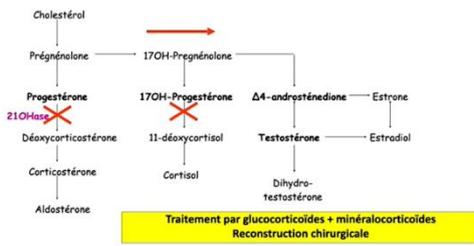


On a aussi en haut deux images avec des stades 3/4 pour la première avec une fusion sur la ligne médiane et un stade 5 pour celle de droite avec un aspect de scrotum.

On a enfin des photos avec des stades très avancés où l'on observe une verge normale avec un scrotum sans testicules, ce qui orientera l'infirmière ou la sage-femme à poser le diagnostic.



Bloc en 21-hydroxylase



On va prendre en charge ces patientes en leur substituant les hormones déficitaires avec des **glucocorticoïdes** (substituant du **cortisol**) et des minéralocorticoïdes (pareil mais pour l'aldostérone) dès les premiers jours de vie. On les accompagnera également au **niveau chirurgical** pour leur permettre d'avoir une vie sexuelle normale à l'âge adulte.

3) Autres

On observe des anomalies bien plus rares comme les anomalies syndromiques. **L'extrophie cloacale** est une anomalie de différenciation totalement complexe du sinus uro-génital avec une mise à nue du cloaque au niveau de la paroi abdominale où la paroi antérieure de la vessie viendra fusionner avec elle. Il faudra soigner ce syndrome chirurgicalement en plusieurs temps.

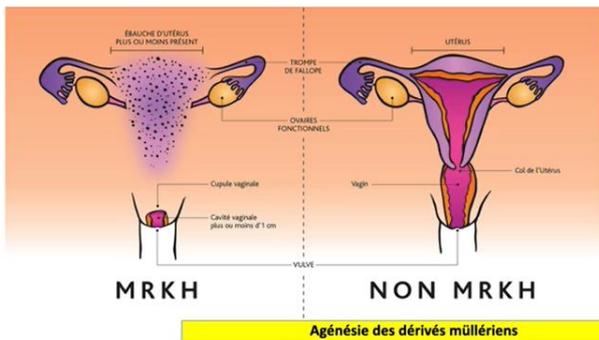
Classification

VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH) - Maternel (lutéome) - Foeto-placentaire (déficit en aromatase)
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Agénésie mullérienne
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis	



On peut aussi avoir une **agénésie des dérivés müllériens qui reste assez inexplicé** car ce ne sont pas des anomalies moléculaires. Ces patientes auront un développement pubertaire normal car elles ont des gonades, avec une puberté et un développement mammaire et une libido féminine. Elles auront une **aménorrhée primaire** alors qu'elles ont un développement pubertaire et on voit à l'échographie qu'il n'y a pas d'utérus.

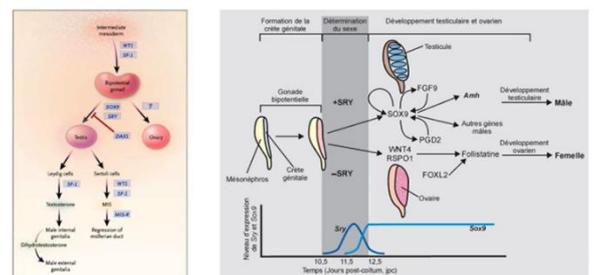
Syndrome de Rokitansky



Cette ébauche peut être plus ou moins absentes : c'est ce qu'on appelle le **syndrome de Rokitansky ou MRKH** (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser). Il y a plusieurs pistes moléculaires mais à ce jour il reste complètement inexplicé. La seule possibilité que l'on offre à ces patientes, avec un orifice vaginal court et une absence quasi-totale d'utérus ++, est la grossesse pour autrui / **GPA** (interdite en France) ou une **greffe d'utérus**. Elles pourront donc dans ce dernier cas avoir une grossesse avec leur ovocyte.

On peut avoir également aussi des anomalies moléculaires ponctuelles dans la cascade de différenciation ovarienne, qui est extrêmement complexe. Il y a **3 gènes fondamentaux : WNT4 ; RSP01 ; FOXL2**. La particularité de ces molécules est que si elles sont mutées, on n'aura pas de développement folliculaire : donc ni de la folliculogénèse, ni d'ovogénèse. Dans WNT4, on est très en amont de la différenciation avec une absence de dérivés müllériens associée.

Autres anomalies VDG 46, XX



On sera en général plutôt dans une absence de développement de follicules comme les anomalies de FOXL2. Ce gène permet de maintenir la différenciation ovarienne puisqu'il bloque l'expression de SOX9. **Si FOXL2 est absent, on aura une apparition de SOX9 dans le tissu ovarien avec une destruction progressive des follicules ovariens.** La particularité est qu'au niveau de l'ovaire, la structure histologique est totalement différente de celle qu'on a habituellement. Au niveau du phénotype, ces patientes auront des anomalies morphologiques :

Anomalies décrites

FOXL2

Forkhead/winged helix → facteur de transcription

Marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne +++

Bloque l'expression de SOX9

Participe au développement et à la maintenance de la réserve folliculaire ovarienne +++

Mutation de FOXL2: blépharophimosis - ptosis - épicanthus et insuffisance ovarienne précoce

est absent, on aura une apparition de SOX9 dans le tissu ovarien avec une destruction progressive des follicules ovariens. La particularité est qu'au niveau de l'ovaire, la structure histologique est totalement différente de celle qu'on a habituellement. Au niveau du phénotype, ces patientes auront des anomalies morphologiques : *blépharophimosis ; ptosis ; épicanthus ; insuffisance ovarienne précoce.*

Ces symptômes conforment le **syndrome BPES**, étant **autosomique dominant**. Le premier type a des anomalies oculaires associées avec une infertilité féminine et le deuxième n'a que des anomalies oculaires. On a un ptosis et un rétrécissement palpébral et une fermeture des paupières collées entre elles nécessitant une prise en charge chirurgicale. Ces jeunes filles ont fait leur diagnostic de blépharophimose bien avant leur insuffisance ovarienne. Elles seront vues secondairement pour leur insuffisance ovarienne.

Anomalies décrites

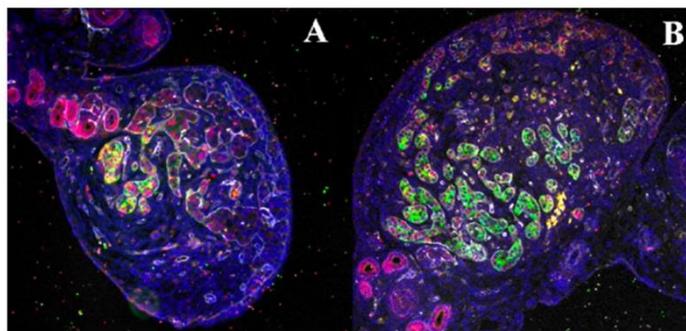
Syndrome BPES

Autosomique dominant (chromosome 3q22-23)

- Type I = BPES : Anomalies oculaires et infertilité féminine
- Type II : Anomalies oculaires isolées ?



Au niveau histologique, on a des gonades avec des pseudo-tubes séminifères dans leurs ovaires.



II. Variations du développement génital – 46XY

On retrouve la classification suivante :

Classification

VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX	VDG 46, XY
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis	Dysgénésie gonadique vraie (complète ou partielle) Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH) - Maternel (lutéome) - Foeto-placentaire (déficit en aromatase)	Anomalie de synthèse ou d'action des androgènes: - Déficit en 17 HSD, 5alpha-réductase, R-LH - PAIS / CAIS - Déficit en AMH
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Agénésie müllérienne	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Hypospadias isolé
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis		

1) Dysgénésie gonadique vraie

Dans les dysgénésies gonadiques vraies, le plus souvent on trouve **les testicules évanescents ou le syndrome des testicules qui ont disparus**. Ce sont des individus à caryotype 46XY avec un phénotype féminin +++ car il n'y a pas eu de détermination de la gonade (pas de sécrétion d'androgène ou d'AMH). On aura des patients avec des tractus génitaux féminins sans règles car il n'y aura pas de gonades fonctionnelles, donc pas d'imprégnation en œstrogène. Lorsqu'on fait l'histologie, les gonades sont en forme de bandelettes fibreuses avec un manque de structure. Les gènes responsables peuvent être : SRY sous forme absente ou mutée « faux sens » ; de manière plus ponctuelle CBX2 / DHH / DMRT1/2 / NR5A1.

Syndrome de Swyer

ou syndrome des « testicules évanescents »

Individu 46, XY

Phénotype strictement féminin (y compris OGE/OGI) en aménorrhée

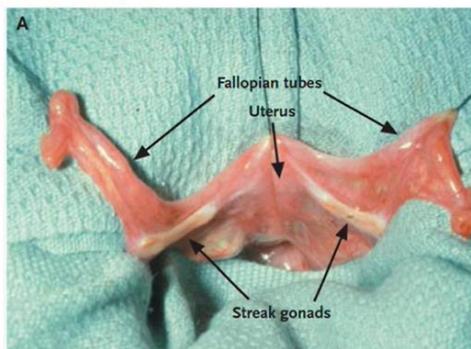
Car gonades réduites à des **bandelettes fibreuses** par non développement

Gènes responsables:

- **SRY** +++
- **CBX2**: chromobox homolog 2 (facteur transcriptionnel qui active la voie SOX9 et inhibe la voie Wnt4)
- **DHH, DMRT1/2, NR5A1**

Au niveau anatomique, on retrouve un utérus central, les trompes et les bandelettes fibreuses blanches qui n'ont pas du tout une forme de gonade.

Syndrome de Swyer



Syndrome de Swyer

Risque des gonades dysgénétiques

= **gonadoblastome** +++ (risque globale de 12%)

Carcinome *in situ* → dysgerminome

Risque si matériel Y +++

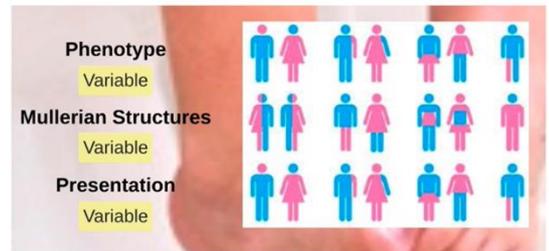
- 46 XX = rarissime
- 45 X0/46 XY: 20 à 25 %
- 46 XY: 15 à 50 %

Pourquoi on opère ces patients ? On les enlève car on sait qu'il y a du matériel du chromosome Y à l'intérieur et le risque est qu'il dégénère en **gonadoblastome** (*tumeur extrêmement agressive*). Comme ce risque vient du chromosome Y, **chez les individus à caryotype 46XY on les enlève systématiquement**. Chez les mosaïques 45X0/46XY, ce risque est présent et il faudra donc en discuter avec les parents.

2) Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes

Pour continuer, on va parler des **anomalies de synthèse ou d'action des androgènes sécrétés par les testicules**. Ce qu'il faut retenir est que le phénotype va être variable en fonction de la sévérité du déficit du compartiment d'atteinte : si on a tout le testicule ou juste une partie (leydigien ou sertolien). On n'a donc pas de description phénotypique extrêmement claire sauf un seul cas.

Classification



L'AMH et son récepteur

Hormone Anti-Müllérienne

- sécrétée par la cellule de Sertoli
- facteur de croissance de la famille du TGF bêta
- gène en 19p13

AMH Hormone Anti-Müllérienne	19p13	Hormone de régression des canaux de Müller	- Cellules de Sertoli (max à la régression des canaux de Müller) - Cellules de la granulosa	Mutation (hormone ou récepteur -gène en 12q13) chez homme: cryptorchidie bilatérale et présence d'un utérus
---------------------------------	-------	--	--	---

La mutation de l'AMH ou de son récepteur donne une persistance de dérivés müllériens chez le garçon. On verra donc un **homme à utérus** : des tractus génitaux internes masculins et féminins qui coexistent. Les gonades ne descendront pas au niveau scrotal car elles vont être accrochées à ce tractus génital féminin en intra-abdominal. On aura une cryptorchidie, une verge et un scrotum vide mais aussi un utérus absent dans l'enfance. Le diagnostic est souvent donné sur la cryptorchidie ou dans des **formes très avancés** à travers

d'hématuries cycliques (du sang dans les urines de manières mensuelle). Celles-ci sont des règles qui s'observent à cause de la testostérone aromatisée en œstrogènes qui réaliseront un cycle au niveau de l'endomètre menstruel.

Si on fait de la chirurgie, on retrouve ces structures müllériennes centrales comme ci-dessous. Dans les formes les plus avancées, on voit des trompes avec les canaux déférents qui sont collés aux trompes. Histologiquement on observe des tubes séminifères avec des cellules de Sertoli et non pas des follicules. Les gonades étant en intra-abdominale, on a un développement de la spermatogénèse très altérée, voir non aboutie. Ce cas est les plus exemplaire pour cette hormone.

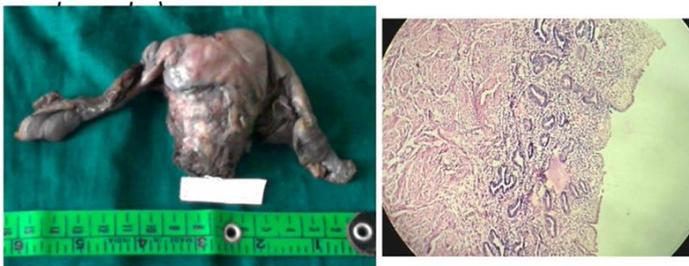
L'AMH et son récepteur

Mutation → **homme à utérus** (testicules non descendus)



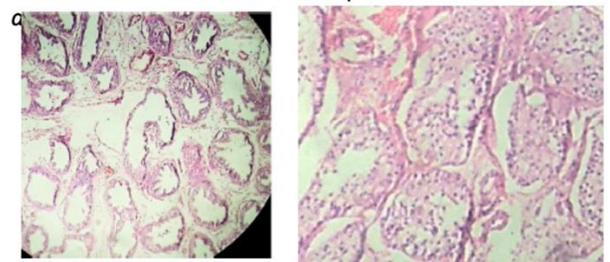
L'AMH et son récepteur

Mutation → **homme à utérus** (testicules non descendus)



L'AMH et son récepteur

Mutation → **homme à utérus** (testicules non descendus)



Si on regarde les androgènes, cela devient plus compliqué car ça dépend du moment auquel on va se situer dans le développement génital.

Si on n'a pas du tout de synthèse d'androgènes, il s'agit le plus souvent du bloc enzymatique (comme dans 21OH chez la fille). Pour que ce soit le cas, il faut qu'on soit bien plus haut dans la cascade car il faut qu'on ne puisse pas aller vers la voie qui permet de synthétiser des androgènes. Dans ce cas-là, on aura des **organes génitaux externes féminins car il n'y aura pas de testostérone**. En revanche grâce aux cellules de Sertoli fonctionnelles, on aura des **organes génitaux internes masculins avec l'AMH qui fonctionne**, avec un vagin borgne, un clitoris, des grandes lèvres et sans utérus. Comme il s'agit d'un *bloc enzymatique*, on aura une *insuffisance surrénalienne* associée comme dans le bloc 21OH.

Les androgènes – Absence de synthèse

Pas de synthèse

= blocs enzymatiques +++

phénotype féminin mais avec OGI masculins (car Sertoli !)
associé à une insuffisance surrénale

Gene (Locus)	Protein and Proposed Function	Mutant Phenotype
CYP17 (10q24-25)	17-Hydroxylase: 20-22 lyase	Male pseudohermaphroditism
CYP21 (6q21.3)	21-Hydroxylase	Congenital adrenal hyperplasia, female pseudohermaphroditism
HSD3B2 (1p13.1)	3β-Hydroxysteroid dehydrogenase type II	Congenital adrenal hyperplasia
CYP11B1 (8q24)	11β-Hydroxylase	Congenital adrenal hyperplasia
SOX9 (9p11.2)	Steroidogenic acute regulatory protein	Congenital lipoid adrenal hyperplasia

Les androgènes – Défaut du récepteur

Syndrome de résistance aux androgènes

= « testicule féminisant »

Récepteur muté (Xq11.12) avec inactivation partielle à complète

→ **testostérone élevée +++** avec gonadotrophines élevées

→ **phénotype féminin avec OGI masculins** dans la forme complète (CAIS) + vagin borgne

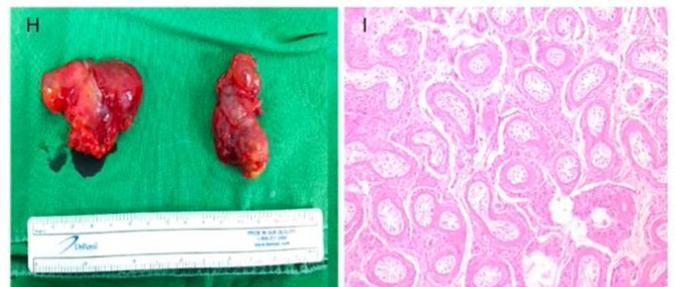
→ phénotype masculin hypovirilisé avec stérilité (PAIS)

L'autre anomalie possible des androgènes est le **récepteur ne soit pas fonctionnel**, donc pas assez de signalisation moléculaire pour avoir une différenciation génitale. On a longtemps parlé de « *testicule féminisant* », qui n'est pas capable de donner un garçon. Aujourd'hui on parle de **syndrome de résistance aux androgènes** car ce récepteur porte une mutation du chromosome X avec une inactivation **complète ou partielle** avec un fonctionnement androgénique possible et un phénotype beaucoup moins altéré.

Globalement, sur l'inactivation complète, on aura un phénotype féminin avec OGI masculins (CAIS) avec un vagin borgne. Dans la forme partielle, on aura un phénotype masculin hypovirilisé, avec une puberté non terminée, avec une stérilité (PAIS). **Les deux sont caractérisés par des niveaux très élevés de testostérone chez un individu d'aspect féminin**. Ces niveaux peuvent atteindre des **niveaux tumoraux** avec des gonadotrophines à FSH et LH en regard qui sont augmentés. Si on fait des prélèvements des gonades de ces patients, on a un aspect morphologique testiculaire avec un épидидyme au-dessus. On a même histologiquement des structures en tubes avec des spermatozoïdes.

Les androgènes – Défaut du récepteur

Syndrome de résistance aux androgènes



Phénotypiquement, ce n'est pas la statue d'hermaphrodite d'une petite fille avec un pénis et des testicules. Elles sont totalement normales. Le professeur met des photos de personnes ayant ce syndrome pour montrer qu'elles ont un aspect physique féminin, même si elles n'ont pas d'utérus car ni de règles car leurs androgènes ne sont pas du tout actifs. Elles ressemblent un peu aux gens atteints du syndrome de Rokitansky.

Les androgènes – Défaut du récepteur

Syndrome de résistance aux androgènes



Les androgènes – Défaut du récepteur

Syndrome de résistance aux androgènes



La dernière anomalie moléculaire, *plus complexe et plus rare que les antérieures*, est le **défaut de transformation des androgènes**. La différenciation du sinus uro-génital dépend des androgènes mais **surtout de la DHT**. Il faut qu'on soit capable de convertir la testostérone en DHT. Si on a une **anomalie de la 5-alpha-réductase**, on aura des **OGE intègrement masculins mais un sinus uro-génital féminin**. Le bloc en 5-alpha-réductase est rarement complet et lors de la puberté, avec des taux de testostérone beaucoup plus élevés que pendant l'enfance ou la vie *in-utero*, on aura progressivement une différenciation de OGE vers le sens masculin : **la virilisation secondaire**. Ce sont donc des jeunes filles qui se virilisent après la puberté.

Les androgènes – Défaut de transformation

Pas de conversion de la testostérone en DHT

OGE masculins dans leur intégralité (et fonctionnels !)

→ *pas de différenciation du sinus uro-génital*

donc OGE féminins

Mais bloc rarement complet donc production possible à la puberté → **virilisation secondaire +++**

On a une patiente avec un déficit en 5-alpha-réductase qui a une verge et un prépuce, un orifice périnéal qui est borgne, un scrotum vide avec des grandes lèvres non fusionnées et avec des testicules justes à l'orifice du canal inguinal.

Les androgènes – Défaut de transformation



Classification

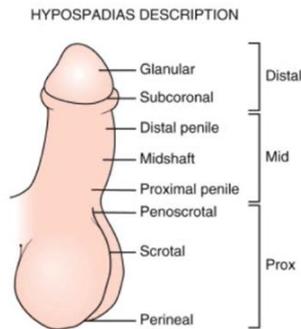
VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX	VDG 46, XY
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis	Dysgénésie gonadique vraie (complète ou partielle) Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH) - Maternel (lutéome) - Foeto-placentaire (déficit en aromatase)	Anomalie de synthèse ou d'action des androgènes: - Déficit en 17 HSD, 5alpha-réductase, R-LH - PAIS / CAIS - Déficit en AMH
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Agénésie müllérienne	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Hypospadias isolé
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis		

3) Autres

On va finir ce cours en parlant de l'**hypospadias**. C'est une anomalie de l'abouchement de l'urètre qui au lieu de se faire à l'extrémité de la verge se peut se faire à plusieurs endroits. **Plus l'abouchement est distal, moins le problème est compliqué à reconstruire +++.**

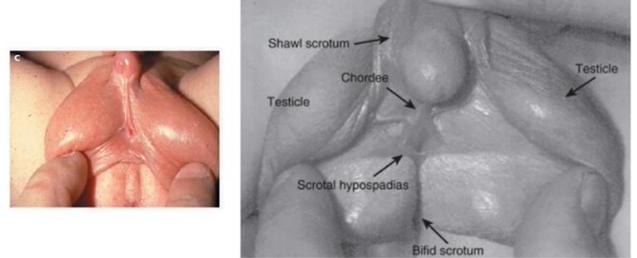
Hypospadias

Anomalie d'abouchement de l'urètre



Hypospadias

Anomalie d'abouchement de l'urètre



On voit ci-dessus un hypospade périnéal/raphé médian qui a deux orifices à retunnéliser.

Cryptorchidie

Non descente d'un ou des deux testicules

Contrôle anatomique

2 ligaments
-cranio-suspenseur
-gubernaculum

Contrôle hormonal

Insulin-like peptide 3
(inhibée par les estrogènes)

Testostérone

L'autre anomalie qui est la plus fréquente de toutes est la **cryptorchidie**, la non-descente d'un ou deux testicules. Elle se fait en deux phases : **1) la phase abdominale liée à la sécrétion d'INSL3 ; 2) la phase scrotale étant une phase de traction** par raccourcissement du gubernaculum testis sous l'effet de la testostérone qui va faire passer le testicule par l'orifice inguinal dans le scrotum à la fin de la grossesse.

Cryptorchidie

Non descente d'un ou des deux testicules (2 à 5% des naissances)

On voit ici une cryptorchidie unilatérale. Il s'agit de **2 à 5% des naissances chez le garçon** et la plupart se corrigeront pendant la première année de vie. Au-delà il faudra faire une intervention chirurgicale pour éviter des séquelles au niveau de la spermatogénèse et d'éviter un risque de cancérisation car le testicule en position intra-abdominale n'est pas à la bonne température.



merci mimi d'avoir été mon binôme de p1, d'avoir été tout au long de l'année delulu avec moi vu ce qu'on disait, la p1 nous rendait un peu folles, pourtant ce sont nos conversations bien longues à la bu remplies de gossips qui me manquent le plus je garde chaudement la place à côté de moi en attendant que t'arrives, je crois en toi <3