

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 113/11

LES TUMEURS TESTICULAIRES À CELLULES DE LEYDIG (A propos de 04 cas et revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/06/2011

PAR

M. AKRAM EL ALAMI EL SABEH

Né le 07 Janvier 1982 à Krasnadar (Russie)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Testicule - Leydig - Infertilité - Tumeurs non germinales - Gynécomastie
Pseudo puberté précoce

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. EL FASSI MOHAMMED JAMAL.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. AJDI FARIDA.....	
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

PLAN

I. INTRODUCTION	3
II. RAPPEL HISTORIQUE	4
III. RAPPEL ANATOMIQUE	5
1- Les testicules	5
2- La voie spermatique	7
3- Enveloppes	8
4- Vascularisation	10
IV. RAPPEL HISTOLOGIQUE	15
1. Structure générale du testicule	15
2. Tubes séminifères	17
3. Tissu interstitiel	21
4. Barrière sang- testicule.....	23
V. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	24
1. Les androgens	24
2. Les œstrogènes	31
3. Facteurs de régulation	32
VI. ÉTIOPATHOGENIE	36
1. Chez l'animal	36
2. Chez l'homme	37
VII. PHYSIOPATHOLOGIE	39
1. Chez l'enfant	39
2. Chez l'adulte	39
VIII. CLINIQUE.....	42
1. Formes de l'enfant	42
2. Formes de l'adulte	44
IX. PARACLINIQUE	49
1. Imagerie	49
2. Biologie: Dosage hormonaux:.....	57

X. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	62
1. Aspect macroscopique	62
2. Structure histologique	62
3. Etude ultra structurale	67
XI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	70
1. Selon l'âge.....	70
2. Diagnostique différentiel histologique.....	75
XII. PRONOSTIC	77
1. Sur le plan clinique	77
2. Sur le plan biologique	78
3. Sur le plan histologique	78
XIII. TRAITEMENT	80
1. Traitement des tumeurs bénignes	80
2. Traitement des tumeurs malignes	80
XIV. EVOLUTION	81
1. Evolution des tumeurs -malignes	81
2. Evolution des tumeurs bénignes	82
XV.OBSERVATIONS	85
XVI. DISCUSSION	94
XVII. CONCLUSION.....	99
XVIII. RÈSUME.....	100
XIX. BIBLIOGRAPHIE	103

I. INTRODUCTION :

Les tumeurs à cellules de Leydig, également appelées tumeurs à cellules interstitielles, interstitiomes, leydigomes, ou leydigomes, sont des tumeurs non germinales du testicule.

Ces tumeurs résultent d'une prolifération des cellules normales du testicule endocrine. Elles se rencontrent chez l'adulte et chez l'enfant où elles donnent deux tableaux cliniques opposés.

Chez l'enfant la tumeur se manifeste par une pseudo-puberté précoce et n'est jamais maligne.

Chez l'adulte on note de façon inconstante un syndrome de féminisation et dans moins de 10% des cas la tumeur se révèle maligne (18, 23, 60).

La première difficulté de ces tumeurs est d'ordre diagnostique. En effet le caractère polymorphe des symptômes de la tumeur à cellules de Leydig, compte tenu de la rareté de la maladie, peut faire errer le diagnostic.

La seconde difficulté réside dans la quasi-impossibilité d'établir avec certitude la nature bénigne ou maligne de la lésion au moment de son diagnostic.

À partir de cinq cas de tumeur à cellules de Leydig et d'une revue de la littérature seront envisagés successivement un aperçu de l'étiologie de ces tumeurs, leurs aspects cliniques, histologiques, biologiques et radiologique, les problèmes diagnostiques qui se posent, l'aspect évolutif et les difficultés thérapeutiques rencontrées après le geste chirurgical.

II. RAPPEL HISTORIQUE :

Ces tumeurs ont été longtemps méconnues.

Elles ont été décrites pour la première fois par SACCHI en 1895 (73) pour ce qui concerne la tumeur de l'enfant et par CHEVASSU en 1906 (20) pour ce qui concerne les tumeurs post-pubertaires.

L'American Testicular Tumor Registry a recensé 3% de Leydigomes parmi 6000 tumeurs testiculaires étudiées.

L'Armed force Institute of Pathology (AFIP) en a recensé quant à elle, 1,2% sur 990 cas étudiés (68), et le British Testicular Tumor Panel, 1,6% sur 2739 tumeurs recensées (91).

Les deux premiers cas de formes malignes furent rapportés par MASSON en 1943. (133).

Depuis sa première description la tumeur à cellules de Leydig a été rapporté plus de 250 fois dans la littérature.

III. RAPPEL ANATOMIQUE : (122)

Les bourses forment un sac appendu au périnée antérieur, en dessous de la verge.

Elles sont formées par la paroi abdominale refoulée lors de la descente du testicule.

Elles contiennent les testicules, une partie de la voie spermatique jusqu'au déférent, inclus dans le cordon spermatique, et des vestiges embryonnaires.

1 - Les testicules : (figure C.1)

Situé normalement dans les bourses, le testicule gauche siège classiquement plus bas que le droit. Les testicules peuvent être arrêtés plus tôt dans leur migration.

De forme ovoïde, ils mesurent 4 à 5 cm de long, 2,5 cm d'épaisseur et 3 cm de hauteur.

La face interne est recouverte par la vaginale. Le bord supérieur et la face externe sont recouverts par l'épididyme. Les vaisseaux abordent le testicule par son bord supérieur. Le bord inférieur ainsi que la queue de l'épididyme donnent insertion au gubernaculum testis.

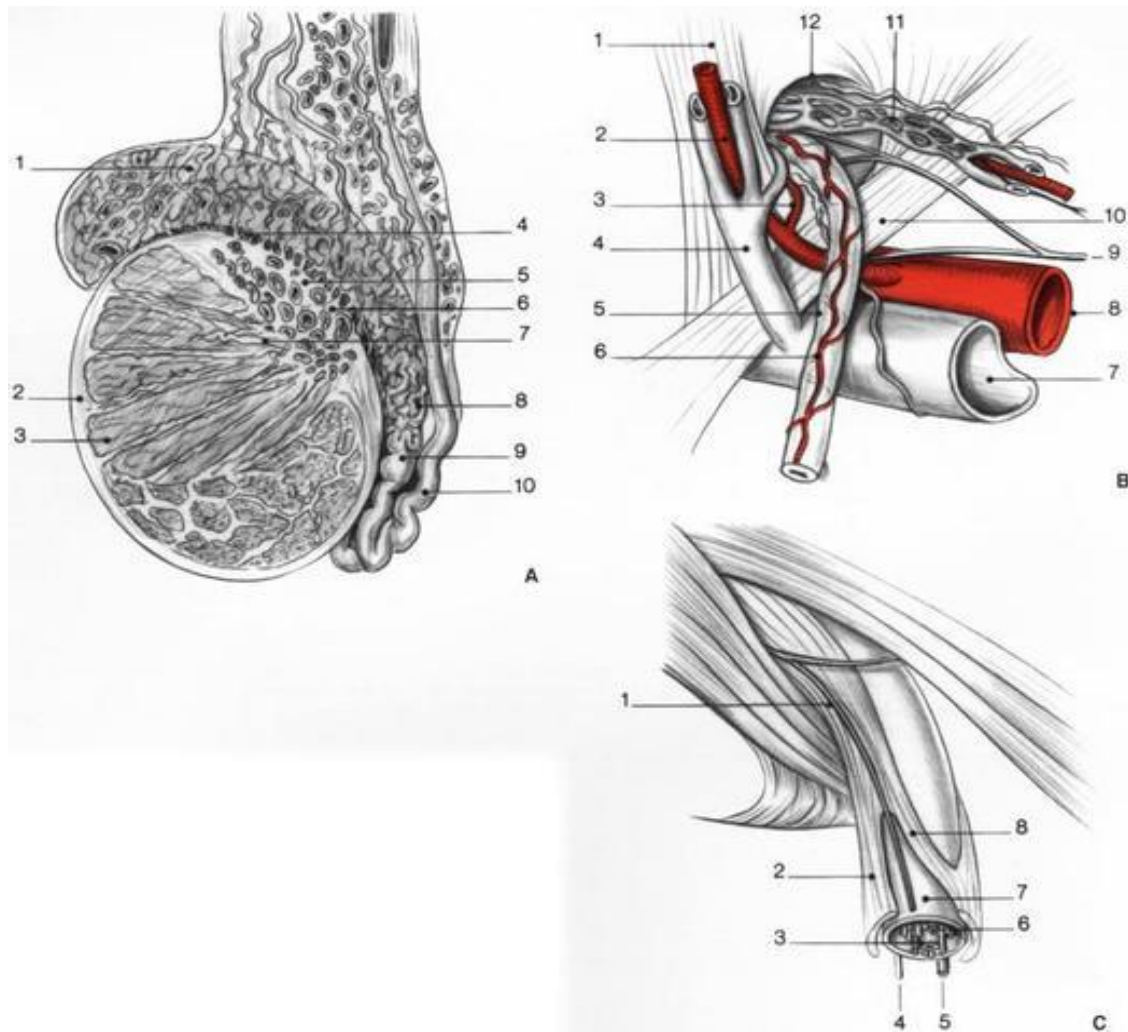


Figure C.1

A. Testicule : coupe longitudinale. 1. Tête de l'épididyme ; 2. tunica albuginea ; 3. tubes séminifères ; 4. Cônes efférents ; 5. rete testis ; 6. mediastinum testis ; 7. tubes droits ; 8. corps de l'épididyme ; 9. queue de l'épididyme ; 10. canal déférent.

B. Rapports de la portion iliaque du conduit déférent (anneau inguinal). 1. Ligament interfovéolaire ; 2. artère épigastrique inférieure ; 3. artère crémastérienne ; 4. veine épigastrique inférieure ; 5. conduit déférent ; 6. artère du conduit déférent ; 7. veine iliaque externe ; 8. artère iliaque externe ; 9. nerf génitifémoral ; 10. ligament inguinal ; 11. veine et nerf testiculaires ; 12. anneau inguinal profond.

C. Cordon spermatique. 1. Rameau génital du nerf ilio-inguinal ; 2. muscle crémaster (faisceau latéral) ; 3. conduit déférent et son artère ; 4. rameau génital du nerf génitifémoral ; 5. artère crémastérienne ; 6. artère testiculaire ; 7. fascia spermatique interne ; 8. muscle crémaster (faisceau médial).

2- La voie spermatique :

Véhicule le sperme testiculaire jusqu'à l'urètre et comporte plusieurs segments qui sont dans le sens antégrade :

--Les tubes droits, canaux excréteurs des canalicules séminipares de chaque lobule. Ces tubes droits se jettent dans un réseau anastomotique : le rete testis. Du rete testis partent en parallèle plusieurs (9 à 12) cônes efférents rejoignant le canal épидидymaire ;

--L'épididyme, placé sur le testicule à la manière d'un « cimier de casque». L'épididyme est constitué par le canal épидидymaire pelotonné sur lui même. Il présente trois portions : la tête, le corps et la queue. La tête et le corps sont recouverts par la vaginale et séparés du testicule par un sillon. Au niveau du corps, ce sillon est plus marqué, réalisant la fossette interépидидymotesticulaire. La queue de l'épididyme est unie à la face inférieure du testicule par du tissu fibreux. Son extrémité postérieure se poursuit avec le canal déférent ;

Le canal déférent présentant plusieurs portions : une épидидymodéférentielle extra vaginale, une funiculaire contenue dans le cordon spermatique ;

Le cordon spermatique comportant les éléments efférents ou afférents de la bourse : le canal déférent, l'artère spermatique, les plexus veineux, les vaisseaux lymphatiques, le ligament de Cloquet ou canal péritonéovaginal.

Contre le déférent et en arrière, descend l'artère déférentielle. Autour de lui, le plexus veineux spermatique postérieur et, en avant de lui, le ligament de Cloquet. En avant, se place l'artère spermatique entourée par le plexus spermatique antérieur. Tous ces éléments sont entourés par la fibreuse profonde ;

Dans le canal inguinal le déférent est encore situé dans le cordon. Hors de la fibreuse chemine en avant le rameau génital de l'abdominogénital, et en arrière le génito-crural et l'artère funiculaire.

3- Enveloppes (figure C.2)

Au nombre de huit, elles sont en continuité avec les différentes couches de la paroi abdominale. De la superficie à la profondeur :

Le scrotum est le seul élément commun aux deux testicules. Les bourses sont séparées ensuite par un raphé médian qui peut servir de moyen de fixation au testicule ;

- Ø Le dartos ;
- Ø La couche celluleuse sous-cutanée ;
- Ø La couche fibreuse superficielle ;
- Ø Le crémaster ;
- Ø La fibreuse commune ;
- Ø La vaginale.
- Ø L'albuginée.

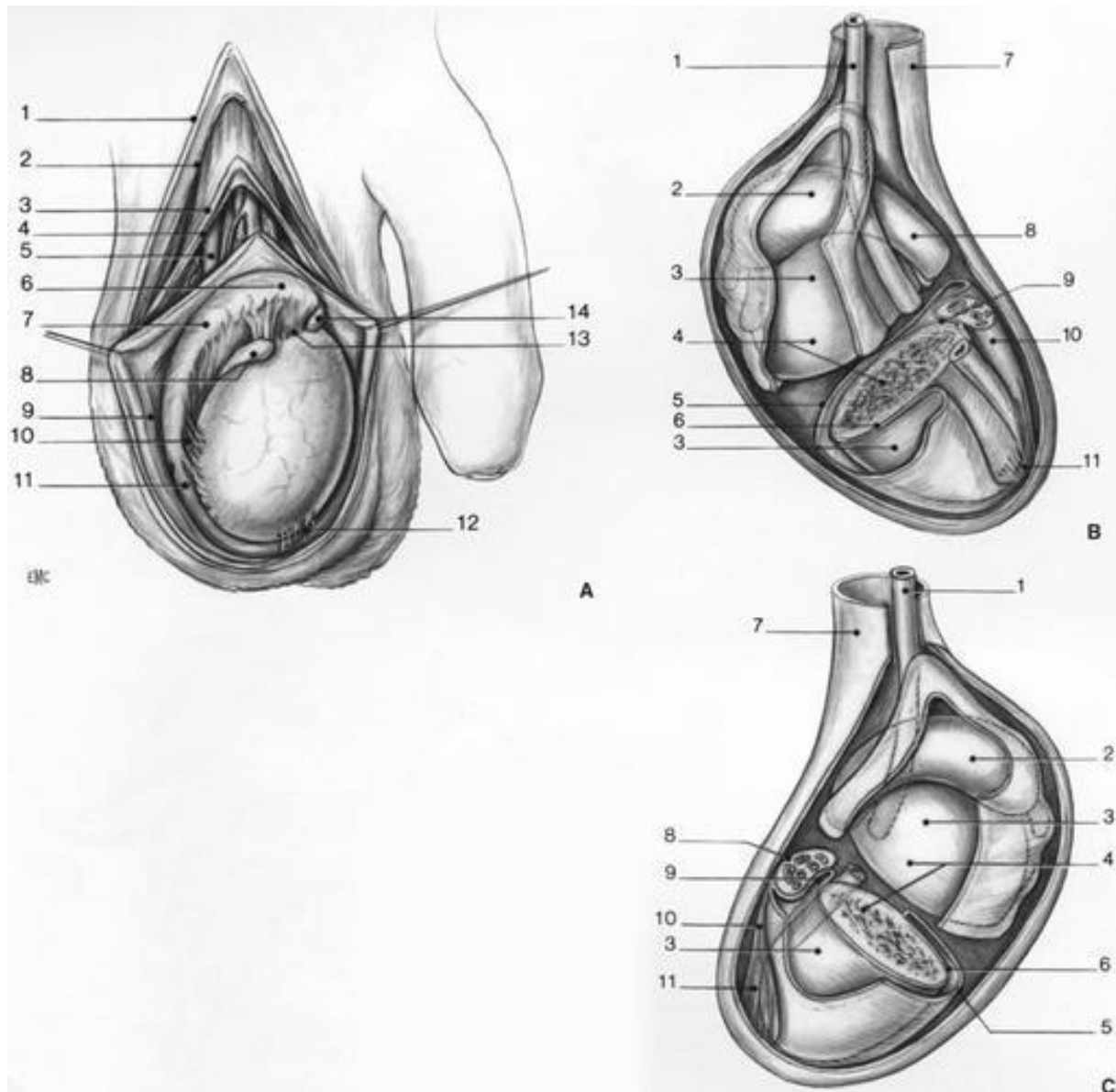


Figure C.2

A. Enveloppes du testicule et du cordon. 1. Peau ; 2. fascia spermatique externe ; 3. muscle crémaster ; 4. fascia spermatique interne ; 5. conduit déférent ; 6. tête de l'épididyme ; 7. corps de l'épididyme ; 8. hydatide ; 9. vaginale testiculaire ; 10. ligament épидидymaire inférieur ; 11. queue de l'épididyme ; 12. ligament scrotal ; 13. ligament épидидymaire supérieur ; 14. hydatide.

B. (vue latérale), C. (vue médiale). Vaginale testiculaire. 1. Canal déférent ; 2. tête de l'épididyme ; 3. cavité de la vaginale ; 4. testicule ; 5. lame pariétale ; 6. lame viscérale ; 7. fascia spermatique interne ; 8. corps de l'épididyme ; 9. sinus épидидymaire ; 10. queue de l'épididyme ; 11. ligament scrotal

4- Vascularisation (figure C.3)

a. Les artères :

La vascularisation artérielle des bourses est assurée par trois artères.

L'artère spermatique (ou testiculaire). Elle naît le plus souvent de la face antérolatérale de l'aorte, juste au-dessous de l'artère rénale. Parfois, elle peut naître de l'artère rénale ou de l'une de ses branches .

À droite, l'artère spermatique descend en avant du psoas et de la veine cave. Elle précroise l'uretère droit, le nerf génitofémoral et la portion pelvienne de l'artère iliaque externe, pour rejoindre le cordon spermatique à l'orifice inguinal profond.

À gauche, l'artère spermatique descend derrière l'artère mésentérique inférieure puis suit le même chemin.

Dans 10 % des cas, l'artère spermatique se divise haut dans le cordon en une artère spermatique inférieure et une interne nécessitant une dissection prudente lors d'une orchidopexie ou d'une cure d'ectopie testiculaire.

Ailleurs, elle donne une branche épидидymaire qui va s'anastomoser à l'artère déférentielle, et une branche testiculaire.

L'artère déférentielle (artère crémastérique) est une branche de la vésiculo-déférentielle. Elle suit le canal déférent dans tout son parcours.

L'artère funiculaire, branche de l'épigastrique, vascularise les enveloppes du testicule et peut s'anastomoser aux deux précédentes.

b. Les veines

Le drainage veineux est soumis à de nombreuses variations. Dans la plupart des cas, on peut distinguer un réseau superficiel et un réseau profond à plusieurs composantes.

- Réseau profond

- ü Composante antérieure :

Les veines émergent du testicule, s'anastomosent à d'autres veines issues d'un plexus situé sur la face antérieure de l'épididyme pour former le plexus pampiniforme.

Ce plexus a le même trajet que l'artère spermatique, en avant du canal spermatique, dans le cordon spermatique.

Les vaisseaux du plexus pampiniforme sont réduits à deux ou trois lorsqu'ils passent dans l'orifice inguinal profond, puis à un dans leur portion pelvienne lorsqu'ils longent l'artère spermatique.

À droite, la veine spermatique s'abouche dans la face antérieure de la veine cave inférieure. À gauche, la veine spermatique s'abouche au bord inférieur de la veine rénale en regard de la veine surrénalienne inférieure.

- ü Composante médiane

Elle est constituée par deux voies :

La veine funiculaire se jette dans la veine épigastrique inférieure et draine la partie postérieure de l'épididyme ;

La veine déférentielle comme l'artère du même nom accompagne le canal déférent.

- ü Composante postérieure

Elle est constituée par les veines crémastériennes.

- Réseau superficiel :

Les veines drainant le scrotum se jettent dans la veine honteuse interne (pudendal interne), branche de la veine saphène interne (grande veine saphène)

c. *Lymphatiques* :

Les canaux lymphatiques des testicules se réunissent en quatre à huit vaisseaux lymphatiques qui accompagnent le cordon spermatique. Après avoir croisé l'uretère, ils se séparent des vaisseaux pour rejoindre les relais précaves et aortiques.

À droite, les ganglions relais sont situés entre l'origine de la veine rénale et la bifurcation aortique.

À gauche, deux tiers des collecteurs se jettent dans les ganglions latéroaortiques. L'autre tiers rejoint les ganglions préaortiques.

Les collecteurs de la tête et du corps de l'épididyme suivent ceux des testicules. Ceux de la queue peuvent être satellites du déférent et rejoignent alors les relais iliaques externes.

Les enveloppes du testicule se drainent de la même façon que celles de la verge.

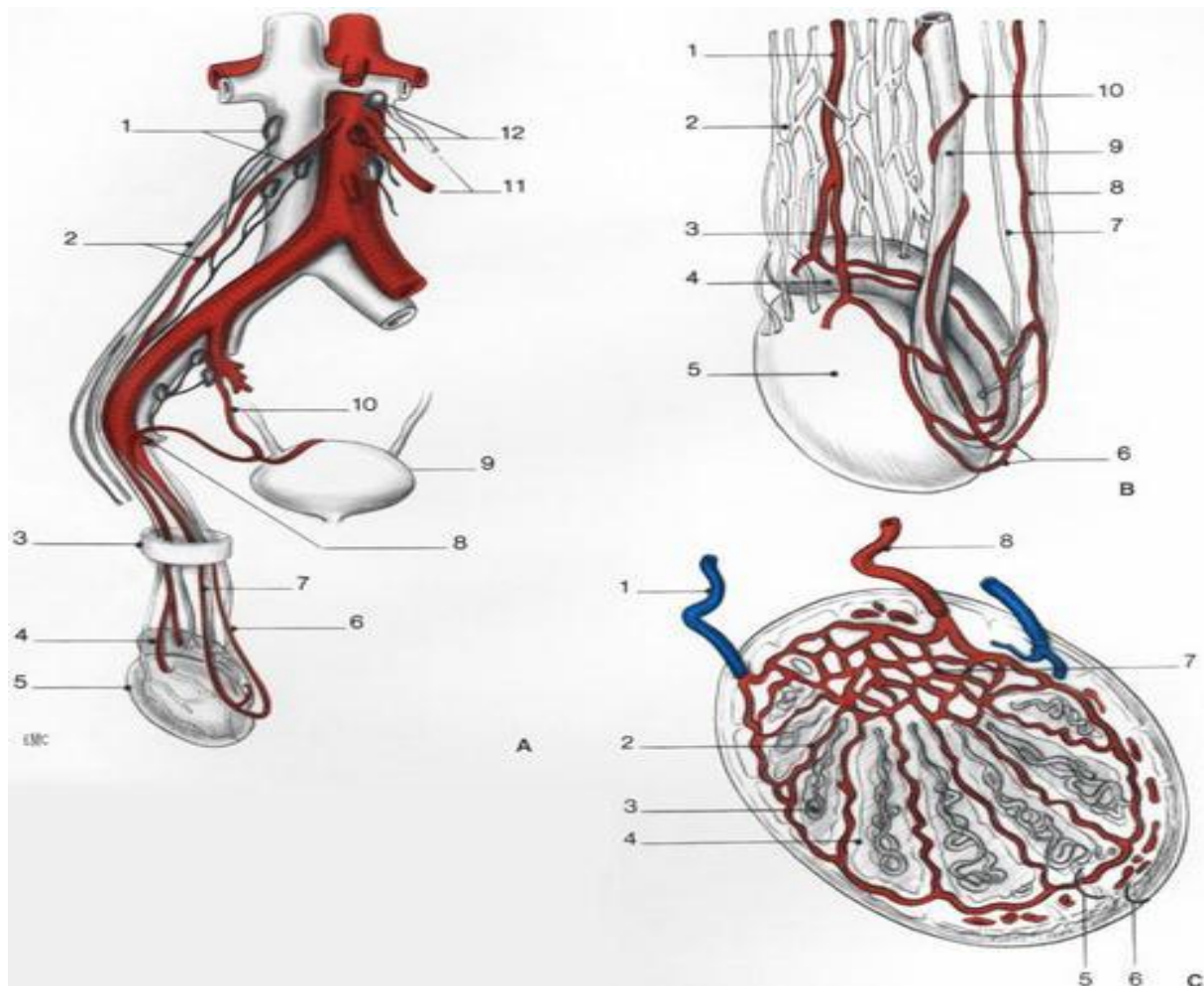


Figure C.3

A. Vascularisation du testicule (d'après Rouvière). 1. Noeuds lymphatiques prè- et latérocaves ; 2. artère et veine testiculaire droite ; 3. cordon spermatique ; 4. épiddyme ; 5. testicule ; 6. artère crémastérienne ; 7. artère du conduit déférent ; 8. artère épigastrique inférieure ; 9. vessie ; 10. artère du conduit déférent ; 11. artère et veine testiculaire gauches ; 12. noeuds lymphatiques pré et latéroaortiques.

B. Veine et artères du testicule et de l'épididyme. 1. Artère testiculaire ; 2. plexus pampiniforme ; 3. artère épiddymaire ; 5. épiddyme ; 6. testicule ; 7. anastomoses multiartérielles ; 8. veine de la queue de l'épididyme ; 9. artère crémastérienne ; 10. conduit déférent ; 11. artère du conduit déférent.

C. Vascularisation intratesticulaire. 1. Veine testiculaire ; 2. artère interlobulaire ; 3. lobule testiculaire ; 4. septum interlobulaire ; 5. tunique vasculaire ; 6. albuginée ; 7. réseau du médiastinum testis ; 8. artère testiculaire.

Remarque :

Curage rétropéritonéal et cancer du testicule : l'éjaculation est sous la dépendance du système sympathique, par la contraction des muscles lisses prostatiques et de vésicules séminales qui propulse le sperme, et par la fermeture du col vésical qui dirige le sperme vers l'urètre. Une lésion du sympathique peut entraîner soit l'absence de propulsion, soit une éjaculation rétrograde. Classiquement, il faut pratiquer à gauche une dissection englobant l'ensemble de la région aortique et l'espace interaorticocave de la région hilaire du rein gauche à la bifurcation artérielle iliaque gauche. À droite, la dissection comprendra la veine cave inférieure, l'espace interaorticocave du hile du rein droit à la bifurcation iliaque droite. Cette technique couvre 95 % des sites ganglionnaires métastatiques, mais entraîne une anéjaculation dans 22 % des cas à droite et dans presque 40 % des cas à gauche. Pour maintenir une éjaculation correcte, il paraît indispensable de respecter le plexus hypogastrique supérieur (nerfs présacrés) mais aussi l'intégrité de ses branches afférentes droites et gauches (fibres paraganglionnaires sympathiques) issues des trois premiers ganglions sympathiques lombaires latérorachidiens.

IV. RAPPEL HISTOLOGIQUE : (112)

1. Structure générale du testicule : (figure D.1)

Le testicule est revêtu par une capsule blanche, épaisse et résistante parcourue par les vaisseaux testiculaires l'albuginée. Cette structure est formée de tissu conjonctif riche en fibres de collagène, mais contient également des cellules musculaires lisses dans la région postérieure. À la partie supérieure du testicule, elle s'épaissit et s'enfonce comme un coin triangulaire dans la profondeur de l'organe pour former le corps de Highmore. Celui-ci est perforé par des formations canalaire qui constituent le rete testis. Entre l'albuginée et le corps de Highmore sont tendues les cloisons inter-lobulaires (septa) qui délimitent 200 à 300 lobules testiculaires, souvent inter-communicants. Chaque lobule contient 2 à 3 tubes séminifères très flexueux. Le nombre total des tubes est de l'ordre d'un millier. Leur longueur varie de 80 à 100 μm et le diamètre de 150 à 300 μm . Les tubes convergent vers le corps de Highmore où ils s'abouchent dans le rete testis par des segments rectilignes, les tubes droits .

Les espaces compris entre les tubes séminifères sont occupés par un tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux et en nerfs, au sein duquel sont disséminés des petits amas de cellules interstitielles ou cellules de Leydig. L'ensemble de ces cellules ne représente que 3,1 p. 100 du volume testiculaire global. Diverses cellules libres ou disposées en réseau sont également présentes dans les espaces interstitiels.

La vascularisation de chacun des testicules est assurée par les deux artères testiculaires, branches de l'artère spermatique qui chemine dans le cordon. Ces artères se divisent dans l'albuginée et les cloisons en rameaux terminaux qui convergent vers le corps de Highmore (réseau interlobulaire) . Les veines se

regroupent à la face interne du testicule avec les veines épididymaires pour former le plexus spermatique antérieur ou plexus pampiniforme

Les testicules sont innervés par des rameaux du plexus spermatique. Parmi les terminaisons nerveuses, on distingue deux types de fibres: des fibres efférentes motrices distribuées à la tunique fibreuse, aux vaisseaux et à la paroi des tubes séminifères, et des fibres afférentes sensibles.

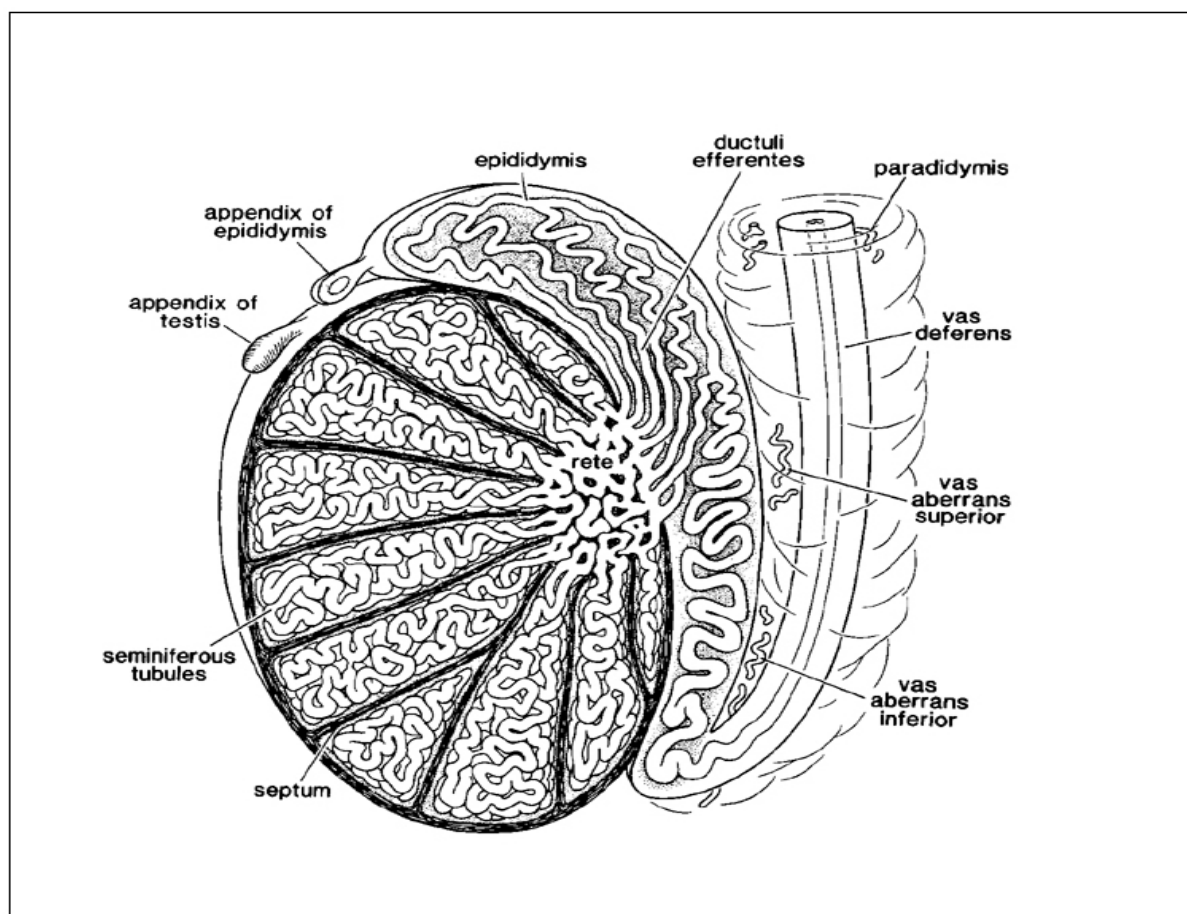


Figure D.1(109)

Schéma montrant le testicule, l'épididyme et la portion intra-scrotale du deferent

2. Tubes séminifères : (figure D.2)

Chaque tube séminifère est limité par une paroi propre, la gaine péri-tubulaire et renferme l'épithélium séminal constitué par les éléments de la lignée germinale et les cellules de Sertoli.

a. Gaine péri-tubulaire :

La gaine péri-tubulaire apparaît au microscope photonique comme une lame homogène de 3 à 5 µm d'épaisseur, ayant une affinité marquée pour les colorants acides. En fait, l'examen au microscope électronique révèle une structure hétérogène. Elle est formée par une membrane basale bien définie, entourée par plusieurs assises de cellules semblables à des cellules musculaires lisses, les cellules péri-tubulaires, entourées par des trousseaux de fibrilles de collagène. Elle est revêtue, sur son versant externe, par une fine couche de fibroblastes qui sont parfois en contact avec la paroi des capillaires sanguins et des vaisseaux lymphatiques.

b. Lignée germinale :

La spermatogenèse, mise en place à la puberté, est le processus de différenciation cellulaire qui, à partir des cellules souches, aboutit à la production des spermatozoïdes. Les cellules germinales sont disposées en couches superposées qui s'étendent entre la membrane basale et la lumière du tube séminifère. L'étude au microscope électronique a permis de préciser leurs caractéristiques cytologiques. Trois types de cellules germinales sont impliqués dans la spermatogenèse : les spermatogonies, les spermatocytes et les spermatides. À chaque type cellulaire correspond une phase du processus spermatogénétique.

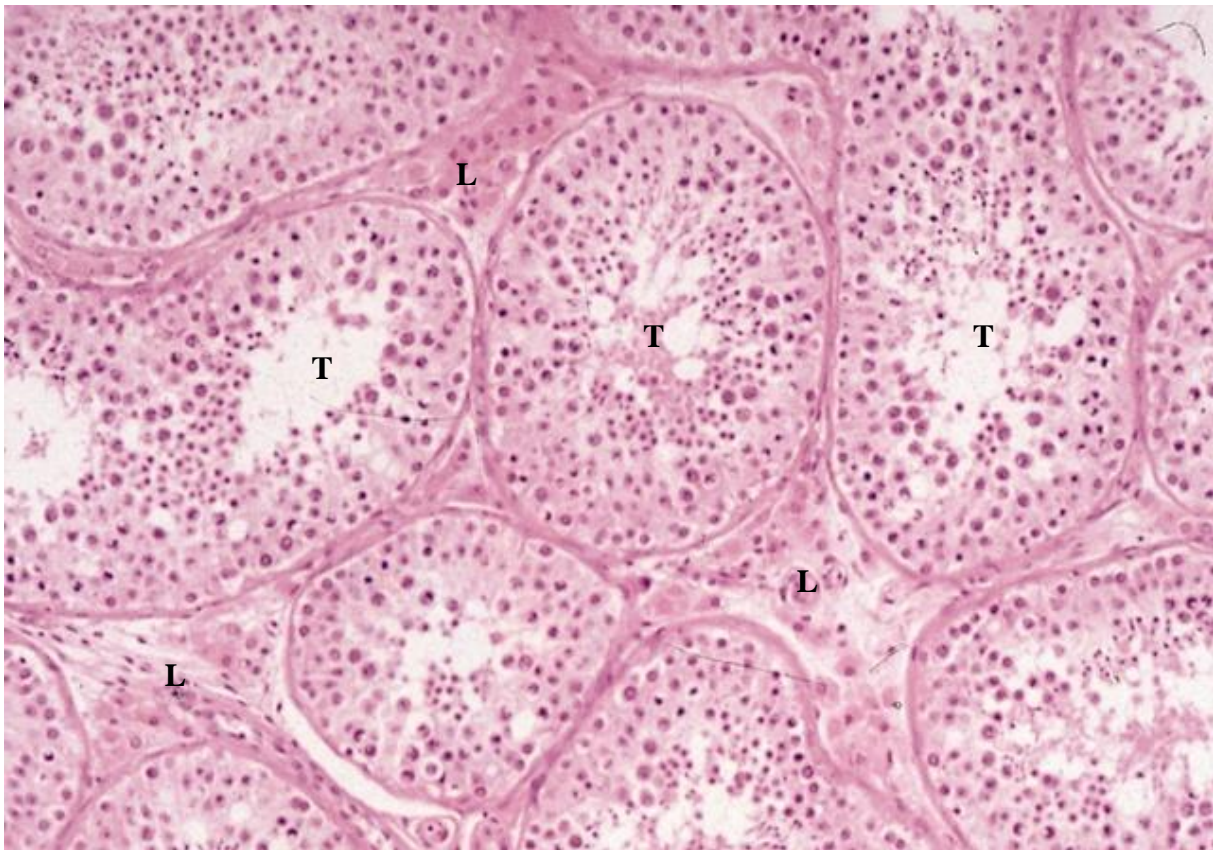


Figure D.2 (110)

Coupe histologique montrant des tubes seminifères (T) bordés par l'épithélium germinale et délimité par la tunica propria. Au niveau de l'interstitium on trouve des vaisseaux et des cellules de Leydig (L)

c. Cellule de Sertoli : (figure D.3)

Les cellules de Sertoli sont pyramidales et allongées. Elles s'intercalent avec les cellules de la lignée germinale. Leur base repose sur la membrane basale de la gaine péri-tubulaire, alors que l'apex atteint fréquemment la lumière du tube séminifère. Elles possèdent un noyau allongé ou polygonal de 9 à 12 µm de long, perpendiculaire à la paroi du tube qui contient une chromatine fine et des nucléoles polymorphes. Le cytoplasme aux limites peu visibles émet des prolongements entre les cellules germinales. Il renferme des vacuoles lipidiques et des inclusions fibrillaires ou cristalloïdes (formations de Charcot-Böttcher).

La microscopie électronique a révélé, en plus des organites habituels (REG, appareil de Golgi, REL, mitochondries), la présence de nombreux lysosomes, de microtubules, de micro filaments et de particules de glycogène. Elle a permis de mettre en évidence les différents types de différenciation de la membrane plasmique. Depuis la base jusqu'à l'apex des cellules de Sertoli, des complexes de jonction réunissent les membranes plasmiques des cellules de Sertoli adjacentes ou des cellules germinales avec les cellules de Sertoli. Ils sont constitués de jonctions serrées, de jonctions communicantes de type gap et de desmosomes. Seules les jonctions serrées continues qui entourent complètement les cellules de Sertoli dans leur tiers inférieur constituent une barrière anatomique dans l'espace intercellulaire. Deux compartiments se trouvent ainsi déterminés dans le tube séminifère le compartiment basal qui contient les spermatogonies et les spermatocytes jusqu'au stade préléptotène, et le compartiment adluminal qui contient les autres éléments de la lignée germinale .

Le démarrage de la spermatogenèse à la puberté n'est possible que si les cellules de Sertoli sont différenciées. Toutes leurs activités interviennent dans le déroulement et la régulation de la fonction gamétogène.

Spermatozoïde

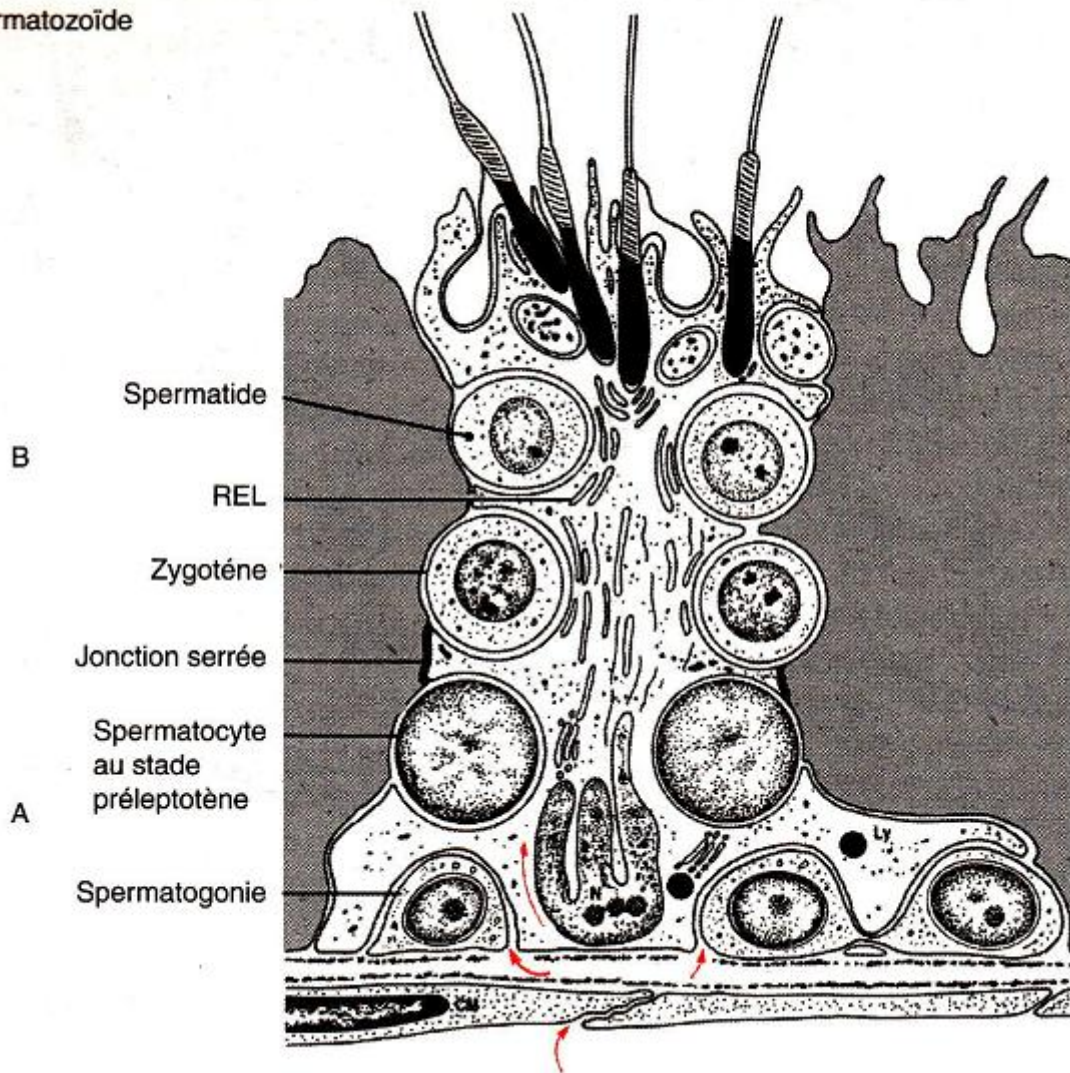


Figure D.3

Schéma de l'ultrastructure de la cellule de Sertoli et des deux compartiments intratubulaires : le compartiment basal (A) et le compartiment adluminal (B). L'oxygène et les métabolites transitent nécessairement par le cytoplasme sertolien (flèches) pour atteindre les cellules germinales situées au-delà des jonctions serrées. N : noyau ; REL : réticulum endoplasmique ; Ly : lysosome.

3. Tissu interstitiel :

Les espaces compris entre les tubes séminifères sont occupés par du tissu conjonctif des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs. Le tissu conjonctif renferme des fibroblastes, des lymphocytes, des mastocytes, des macrophages impliqués à des titres divers dans les interactions cellulaires intra-gonadiques. En outre, il contient un réseau de cellules fonctionnellement hétérogènes, connectées à la gaine péri-tubulaire, réparties dans la matrice extracellulaire et autour des vaisseaux et des cellules de Leydig. Ces cellules déterminent un compartimentage des espaces inter-tubulaires (Compartmentalizing cells, Co-cells).

Cellules de Leydig (figure D.4)

Les cellules de Leydig sont des éléments polyédriques de 15 à 20 μm de diamètre, au noyau arrondi avec un cytoplasme dense ou spongiocytaire. Elles contiennent diverses enclaves : lipidiques (lécithine, graisses neutres, stérols), pigmentaires (chromolipides) et protidiques qui, chez l'homme, ont un aspect cristallin (cristalloïdes de Reinke). Les méthodes histochimiques ont révélé la présence d'acide ascorbique, de phosphatase alcaline, de peptidases et des enzymes nécessaires à la synthèse de la testostérone, en particulier la 17 beta-hydroxystéroïde déshydrogénase.

Au microscope électronique, les cellules de Leydig présentent tous les caractères structuraux des cellules qui synthétisent des stéroïdes : un abondant réticulum endoplasmique lisse, des mitochondries à crêtes tubulaires et de volumineux liposomes. Les cellules de Leydig contiennent également des microtubules et des micro-filaments. Différents types de jonctions intercellulaires sont présents sur la membrane plasmique : jonctions de type gap, desmosomes

rudimentaires et plus rarement jonctions septées. Isolées ou en amas, les cellules de Leydig sont entourées par une lame basale discontinue.

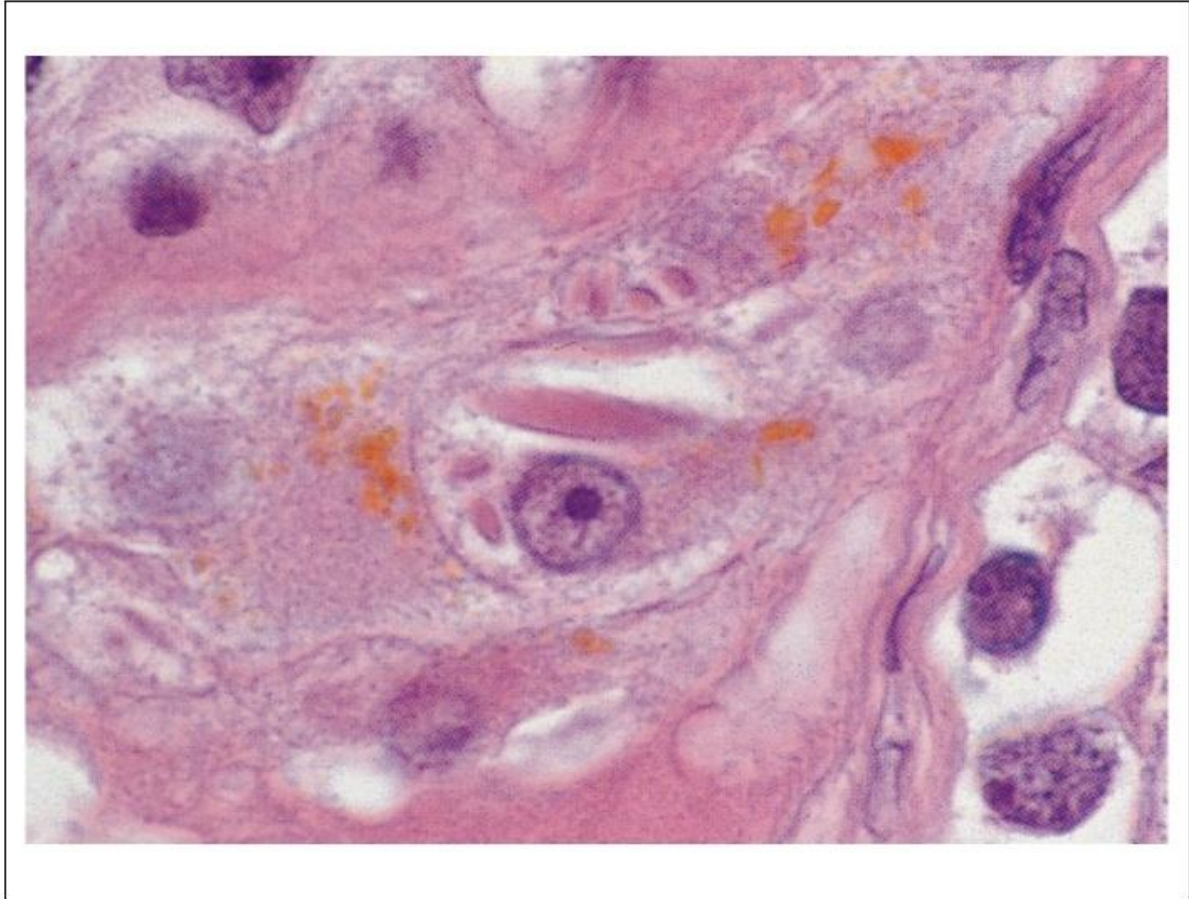


Figure D.4 (111)

Coupe histologique montrant une cellule de Leydig au niveau de l'interstitium testiculaire

4. Barrière sang- testicule

Les échanges entre les tubes séminifères (compartiment tubulaire) et les espaces interstitiels (compartiment interstitiel) sont sous le contrôle d'une barrière structurale interposée entre l'épithélium séminal et le sang : la barrière hémato - testiculaire. L'utilisation des traceurs intercellulaires tels que le nitrate de lanthane ou la peroxydase de Raifort a permis d'identifier au microscope électronique les composants structuraux de la barrière hémato testiculaire. Ils comprennent :

- L'endothélium des capillaires sanguins qui livre passage aux protéines plasmatiques, les grosses molécules étant arrêtées au niveau de la lame basale de l'endothélium;

- Les cellules péri tubulaires dont les espaces intercellulaires assurent la diffusion des molécules de taille réduite;

- Les jonctions serrées des cellules de Sertoli qui empêchent les traceurs de pénétrer dans les espaces intercellulaires du compartiment adluminal du tube séminifère.

La composition du liquide tubulaire est différente de celle du plasma sanguin. La barrière est perméable, aux acides aminés, aux ions carbonate, à l'eau et aux sucres. Elle empêche le passage de grosses molécules hydrophiles comme les protéines. Par la mise en jeu d'un mécanisme de diffusion facilitée, elle permet la pénétration intra tubulaire des stéroïdes. Le liquide tubulaire renferme plusieurs protéines spécifiques (ABP, inhibine) et des stéroïdes qui sont nécessaires à la maturation des cellules germinales post-méiotiques.

La barrière sang-testicule empêche la reconnaissance par le système immunitaire de l'organisme des protéines spécifiques de surface qui apparaissent sur les cellules germinales, dès le stade pachytène. Elle protège ainsi l'épithélium séminal contre une réaction auto-immune.

V. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

1. Les androgènes :

a. Biosynthèse de la testostérone : (figure E.1)

Le cholestérol est le précurseur de la testostérone comme de toutes les hormones stéroïdes.

Dans un premier temps, le cholestérol est transformé en pregnenolone grâce à un complexe enzymatique ayant une activité 20 alpha-hydroxylase, 22 hydroxylase et 20,22 lyase.

Deux voies existent alors à partir de la pregnenolone (33):

∅ la voie des delta 4 stéroïdes c'est-à-dire la voie de la progestérone.

La pregnenolone subit tout d'abord l'action de la 3 beta hydroxy-déshydrogénase puis de la delta 5,4-isomérase, donnant ainsi la progestérone.

Cette dernière, sous l'action d'une 17 alpha hydroxylase, se transforme en 17 alpha hydroxy-progestérone qui subit à son tour l'action de la 17-20 lyase qui coupe la chaîne latérale pour donner l'androstenedione.

Après action de la 17 beta hydroxy-déshydrogénase, l'androstenedione est transformée en testostérone.

∅ La voie des delta 5 stéroïdes où la pregnenolone subit directement l'action des 17 alphas hydroxylase qui la transforme en 17 alpha hydroxy-pregnenolone.

Celle-ci donne la dehydro-epi-androstérone sous l'action de la 17-20 desmolase, puis le delta 5 androstenediol sous l'action de la 17 ceto-réductase.

Ce dernier sera finalement transformé en testostérone par la 3 beta hydroxy-déshydrogénase.

STEROIDOGENESE DES ANDROGENES

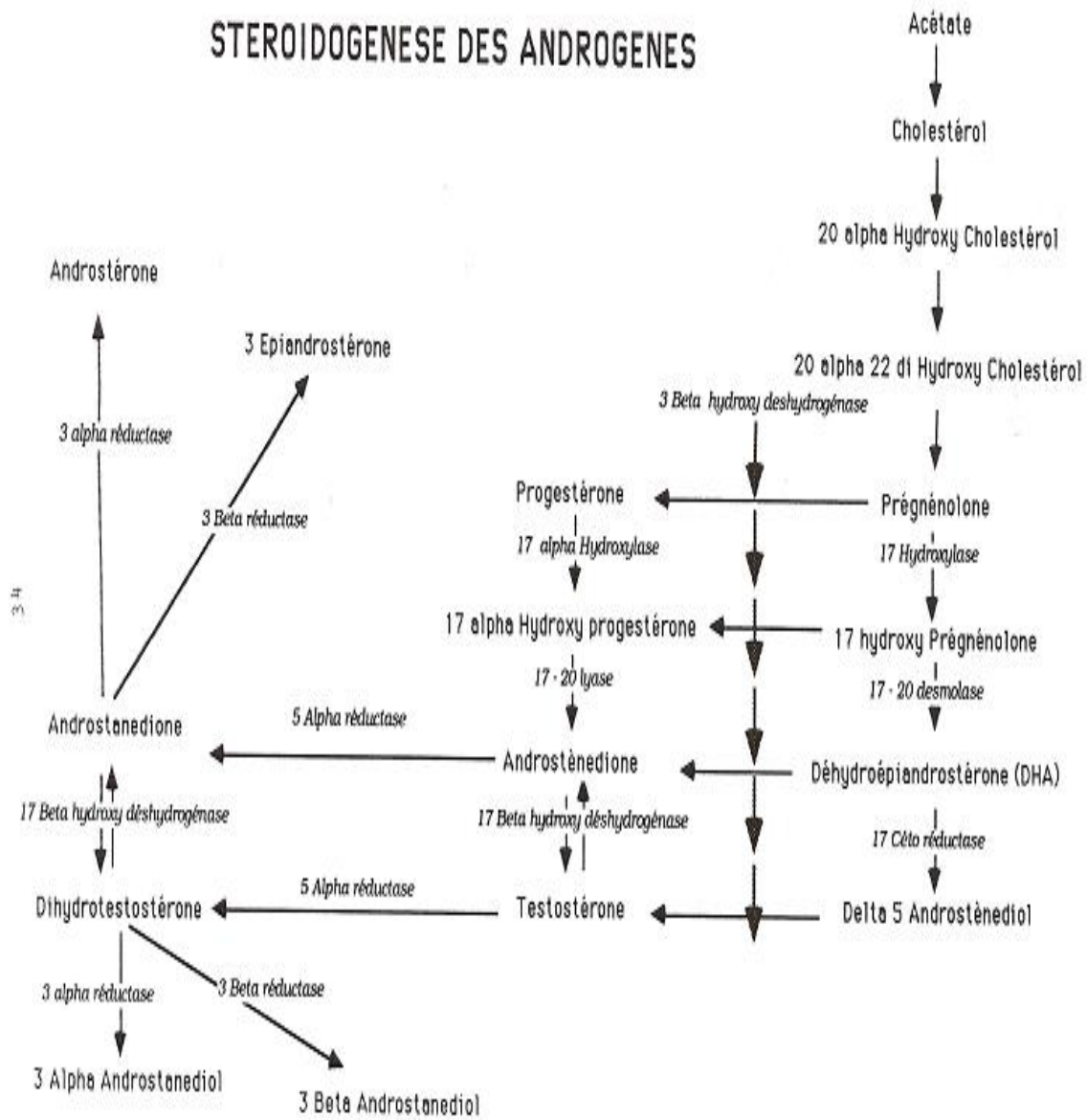


Figure E.1

Steroidogénèse des androgènes

À chaque niveau, la voie delta 4 peut rejoindre la voie delta 5 grâce à l'action d'une enzyme : la 3 beta hydroxy-déshydrogénase.

b. Secretion et mise en circulation :

La sécrétion quotidienne de testostérone est d'environ 7 mg et suit un rythme circadien avec un maximum matinal. 95% de cette sécrétion est d'origine leydigienne, le reste étant obtenu par conversion périphérique de précurseurs de la testostérone au niveau du foie et de certains organes cibles.

La majeure partie de la testostérone plasmatique est liée de façon réversible à des protéines dont la principale est une beta globuline : la TeBG (Testostérone Œstradiol Binding Globulin), qui fixe également les autres androgènes actifs et l'oestradiol.

La fraction libre ne représente que 0,5 à 3% de la testostérone circulante, or elle seule pénètre dans les cellules cibles et y exerce ses effets physiologiques,

c. Catabolisme :

La testostérone est épurée pour moitié au niveau du foie et pour moitié au niveau des organes cibles.

Au bout de la chaîne des delta 4 stéroïdes, la testostérone est en équilibre avec l'androstenedione grâce à l'action de la 17 beta hydroxy-déshydrogénase.

Le catabolisme hépatique correspond alors à la voie des 17 cétosteroides. Cette voie est prédominante. Une 5 alpha réductase transforme l'androstenedione en androstanedione qui subit soit une 3 alpha réduction pour donner de l'androstérone, soit une 3 beta réduction pour donner de la 3 epiandrosterone.

CATABOLISME DES ANDROGENES

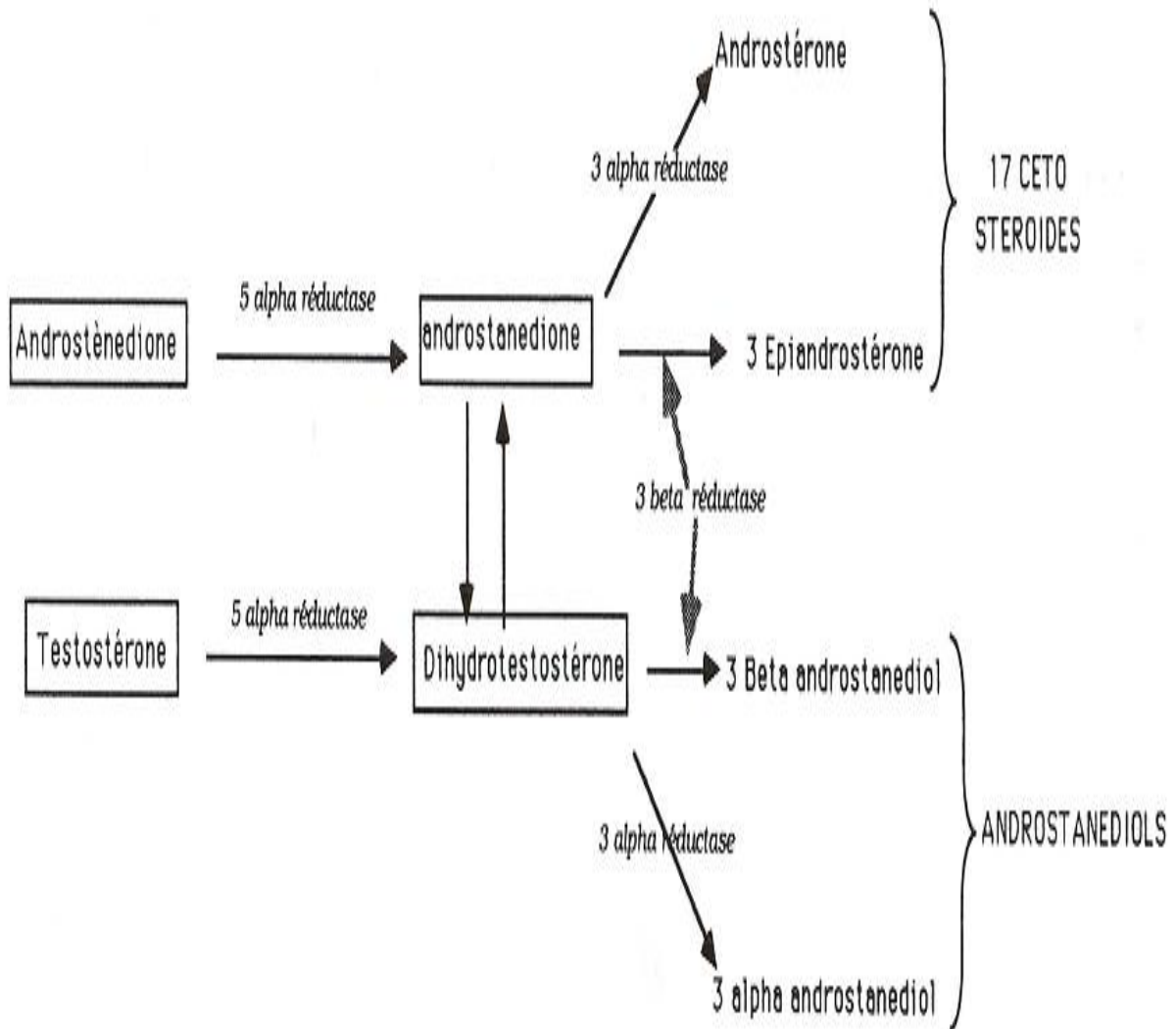


Figure E.2

Catabolisme des androgènes

Le catabolisme au niveau des organes cibles correspond à la voie 17 beta hydroxylée ou la 5 alpha réductase transforme la testostérone en DHT (dihydrotestosterone) qui subit une 3 alpha ou une 3 beta réduction produisant un androstenediol (3 alpha ou 3 beta).

d. Action physiologique : (figure e.3)

La testostérone est douée de trois propriétés essentielles :

- Ø Action virilisante,
- Ø Action anabolisante,
- Ø Action spermato génétique.

Son action au niveau des récepteurs sexuels est déterminante pendant deux périodes critiques de l' évolution : la phase fœtale et la puberté.

Au cours de la vie fœtale, les cellules de Leydig se différencient entre les tubes séminifères et deviennent fonctionnelles aux alentours de la neuvième semaine.

Les hormones androgènes fœtales secrétées par ces cellules assurent l'organogenèse du tractus génital, initiant ainsi la différenciation masculine du phénotype génital interne et externe : migration testiculaire et développement des organes génitaux externes.

En leur absence, l'orientation phénotypique se fait spontanément dans le sens féminin.

Puis vers le cinquième mois de la vie fœtale, les cellules de Leydig commencent à involuer pour disparaître totalement quelques jours après la naissance laissant place à un tissu conjonctif lâche comportant des éléments mésenchymateux et fibroblastiques.

À la puberté, à l'instigation d'un signal encore inconnu, les cellules de Leydig réapparaissent, se différenciant à nouveau, probablement à partir des cellules mésenchymateuses.

La sécrétion androgénique est alors à l'origine de cinq phénomènes essentiels :

-Maturation des caractères sexuels primaires avec accroissement de la verge, étirement du scrotum qui se plisse et se pigmente, augmentation du volume de la prostate et des vésicules séminales.

- Apparition progressive des caractères sexuels secondaires :

Développement de la pilosité pubienne et axillaire puis de la face, du tronc et des membres, mue de la voix, saillie du cartilage thyroïde, apparition de séborrhée et d'acné, diminution du rapport adipo-musculaire.

-Poussée de croissance d'environ 15 cm en 2 ans avec allongement des membres et élargissement du diamètre bi acromial qui devient supérieur au diamètre bi trochantérien. La soudure des cartilages de conjugaison survient vers 18 ans, entraînant un arrêt définitif de la croissance.

-Modification du psychisme et éveil de la libido

-Initiation et maintien de la spermatogenèse avec l'aide de la FSH

Si la maturation leydigienne fait défaut, on se trouve en présence d'un tableau d'impubérisme caractérisé par un infantilisme génital, une absence de caractères sexuels secondaires et un aspect eunuchoïde avec macroskelie par retard de soudure des cartilages de conjugaison.

Chez l'adulte, cette carence se manifeste par un ralentissement de l'activité sexuelle, une régression des caractères sexuels secondaires et une oligo ou azoospermie du fait du rôle spermato génétique de la testostérone.

LE TESTICULE ENDOCRINE

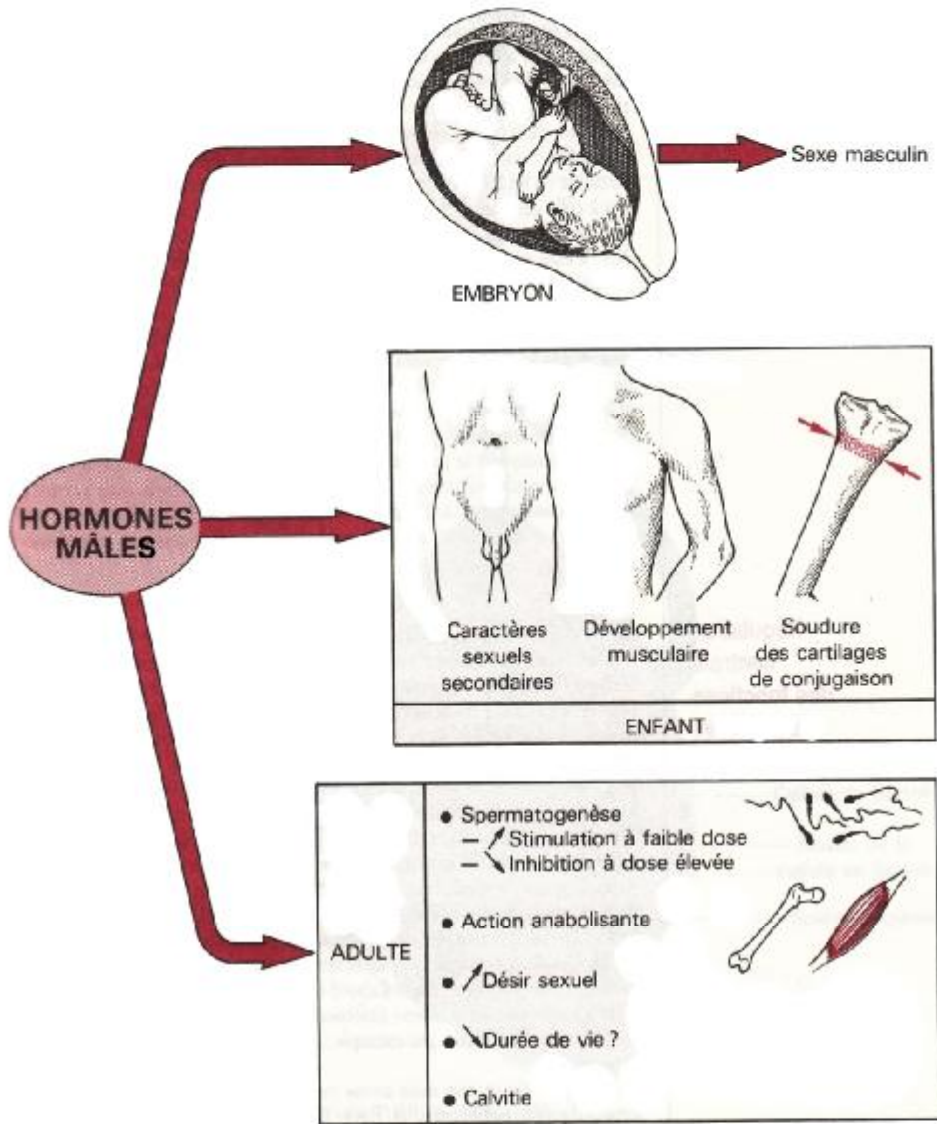


Figure E.3 (115)

Différents rôles de la testostérone

2. Les œstrogènes :

Chez l'homme, les œstrogènes (œstradiol et œstrone) proviennent de l'aromatation des androgènes, la testostérone donnant l'œstradiol et l'androstanedione donnant l'œstrone.

L'origine des œstrogènes est triple : sécrétion surrénalienne directe, sécrétion testiculaire directe et pour la majeure partie aromatisation périphérique.

Origine surrénalienne :

Chez le malade gonadectomisé, l'ACTH augmente la production d'œstrogènes tandis que la dexaméthazone la diminue.

Chez le malade non gonadectomisé, l'ACTH augmente le taux d'œstrone sans modifier le taux d'œstradiol tandis que la dexaméthasone, au contraire, diminue la production d'œstrone sans modifier le taux d'œstradiol.

La mesure des concentrations d'œstrogènes dans la veine surrénalienne montre une production d'œstrone qui augmente sensiblement en cas d'injection d'ACTH, sans production d'œstradiol.

La corticosurrénale secrète donc de façon directe des œstrogènes sous forme d'œstrone exclusivement.

Origine testiculaire :

La castration entraîne une diminution des œstrogènes urinaires. L'injection d'HCG augmente les œstrogènes urinaires et le taux plasmatique d'œstrogènes, l'augmentation portant de façon préférentielle sur l'œstradiol (58).

La sécrétion testiculaire d'œstradiol est plus importante que celle de l'œstrone.

L'augmentation de l'élimination urinaire des œstrogènes après administration prolongée d'HCG est contemporaine d'une hyperplasie des cellules de Leydig.

Le principal site d'aromatation intra-testiculaire serait le tissu interstitiel, ce que confirme l'existence de tumeurs à cellules de Leydig sécrétant d'importantes

quantités d'œstrogènes. Cependant, différents travaux ont évoqué la possibilité pour les cellules de Sertoli d'aromatiser également les androgènes (15, 31).

Origine extra-glandulaire :

La plus grande partie des œstrogènes est issue de l'aromatation périphérique des androgènes. Cette aromatisation semble se faire essentiellement dans le système splanchnique.

En résumé :

En ce qui concerne l'oestradiol, son origine est exclusivement testiculaire:

- * 25% sont secrètes de façon directe

- * 75% sont obtenus par conversion périphérique de la testostérone

En ce qui concerne l'estrone, son origine est testiculaire pour 10% et surrénalienne pour 90%. Pour ce qui est de l' estrone surrénalienne :

- * 20% sont secrétés de façon directe

- * 80% sont obtenus par aromatisation périphérique de l'androstenedione.

3. Facteurs de régulation : (figure e.4)

Les fonctions gonadiques sont soumises au contrôle permanent des centres hypothalamo-hypophysaires. De son côté, le testicule, par ses sécrétions endocrines, exerce un rétrocontrôle négatif sur l' axe hypothalamo-hypophysaire

a. Contrôle hypothalamo-hypophysaire :

Après la puberté, le testicule endocrine est sous la dépendance des gonadotrophines antéhypophysaires :

- La LH : elle stimule la cellule de Leydig grâce à un récepteur lipoprotéique spécifique situé sur la membrane cellulaire. Elle assure ainsi l'activité du tissu interstitiel et la production d'androgènes par ce dernier, entraînant donc une augmentation plasmatique de la testostérone et de l'oestradiol.

- La FSH : elle favorise le développement des tubes séminifères et stimule la spermatogenèse. En se fixant au niveau d'un récepteur spécifique sur la membrane de Sertoli, elle provoque la synthèse de l'ABP (Androgen Binding Protein), protéine vectrice des androgènes, qui, secrétée dans les espaces intercellulaires, assure au niveau des cellules germinales la haute concentration d'androgènes nécessaire à leur maturation.

La FSH et la LH antéhypophysaires sont sous la dépendance de la LH-RH d'origine hypothalamique.

La prolactine potentialise l'action de la LH sur les récepteurs à LH des cellules de Leydig, augmentant ainsi la sécrétion de testostérone. De plus, il semblerait qu'il existe des récepteurs spécifiques de la prolactine sur la membrane des cellules de Leydig.

b. Rétrocontrôle négatif :

§ Au niveau hypothalamique :

La LH-RH subit un rétrocontrôle négatif court de la part des hormones antéhypophysaires FSH et LH.

Elle subit un rétrocontrôle négatif plus long par l'intermédiaire de la testostérone, de l'oestradiol et de l'inhibine testiculaires.

§ Au niveau hypophysaire :

La testostérone exerce une freination de la sécrétion de LH par rétrocontrôle négatif.

En cas d'altération des cellules de Leydig, la diminution de la testostéronémie provoque une augmentation de la sécrétion de LH qui se corrige par administration de testostérone exogène.

Il semble que la testostérone et les androgènes en général aient également une action régulatrice sur la FSH par le biais du rétrocontrôle négatif de la production de LH-RH (62).

L'œstradiol exerce également un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire.

À des doses physiologiques, le rétrocontrôle de l'œstradiol ne s'exerce que sur la FSH.

À des doses importantes, l'œstradiol inhibe également la sécrétion de LH. Ce rétrocontrôle négatif sur la LH semble être lié à une diminution de la réponse des cellules gonadotropes à la LH-RH. Du fait de la présence de récepteurs œstrogéniques au niveau hypothalamique, certains auteurs ont également évoqué la possibilité d'un effet direct des œstrogènes à ce niveau (74).

L'inhibine, hormone protéique non stéroïde sécrétée par les cellules de Sertoli, exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH (38).

§ Au niveau gonadique :

Il semblerait qu'il existe une régulation intra testiculaire.

En effet, la testostérone, grâce à des récepteurs spécifiques (de la testostérone ou de la DHT) situés sur la membrane des cellules de Leydig, inhiberait directement les enzymes de la stéroïdogénèse (32).

De même, les œstrogènes produits au niveau testiculaire par aromatisation de la testostérone affecteraient la synthèse de celle-ci par inhibition de certaines enzymes indispensables à la stéroïdogénèse des androgènes, grâce à la présence de récepteurs protéiques situés sur la membrane des cellules de Leydig (86).

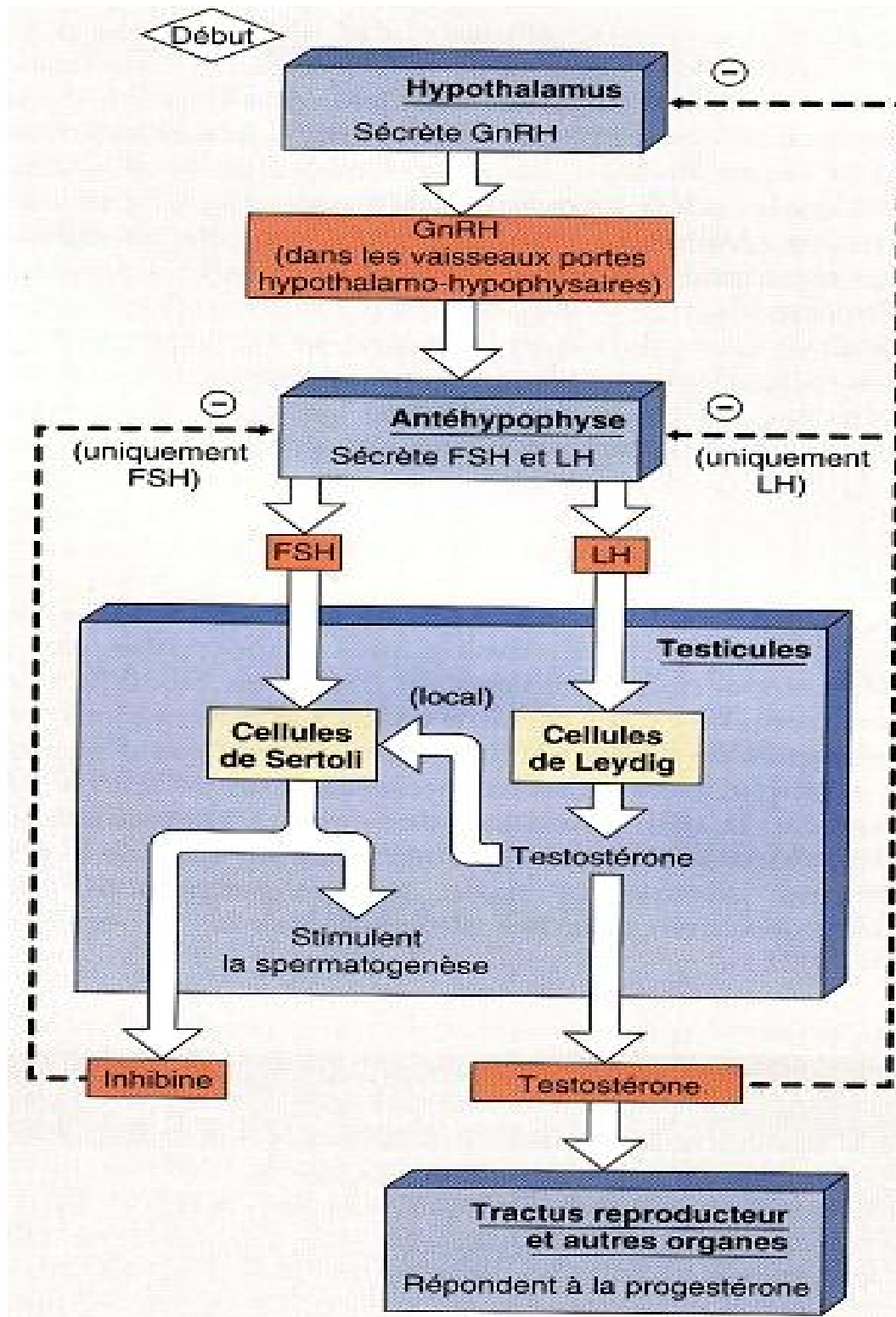


Figure E.4 (113)

Sécrétion de la testostérone, contrôle hypothalamo-hypophysaire et rétrocontrôle négatif

VI. ÉTIOPATHOGENIE :

3. Chez l'animal

Les tumeurs à cellules de Leydig surviennent spontanément, elles ont aussi été obtenues expérimentalement chez de nombreux animaux : chiens, chevaux, taureaux, rats, souris, oiseaux.

Chez la plupart des vieux chiens, on observe une hyperplasie des cellules de Leydig, et à un âge avancé, une tumeur à cellules de Leydig est retrouvée dans environ 80% des cas (68, 90).

L'hyperplasie des cellules interstitielles est également retrouvée dans les testicules cryptorchides des chevaux, des chiens et des lapins (14).

Expérimentalement, chez le rat adulte, l'irradiation des testicules provoque dans près de 19% des cas l'apparition d'une tumeur à cellules de Leydig alors que dans le groupe témoin non irradié on ne retrouvera la tumeur que dans 11% des cas. Dans cette expérience, il semblerait que les cellules de Leydig radiorésistantes secrètent de façon réduite les androgènes d'où une stimulation de la production des gonadotrophines hypophysaires et une hypertrophie du tissu interstitiel par rétroaction.

De même, une injection sous-cutanée unique de sels de cadmium, qui entraîne une nécrose complète des tubes séminifères et du tissu interstitiel par lésion sélective des vaisseaux nourriciers, fait apparaître dans 70 à 80% des cas une tumeur à cellules interstitielles évidente, lors de la régénération tissulaire (9,14, 68).

L'administration d'oestrogènes chez la souris entraîne un arrêt de la spermatogenèse suivi d'une atrophie des tubes séminifères et du développement d'une hyperplasie interstitielle puis d'une tumeur.

Certains travaux réalisés sur des souris tendent à prouver que la cryptorchidie joue un rôle important dans l'induction de la tumeur à cellules de Leydig.

En effet, l'administration d'œstrogènes sur un lot de souris porteuses d'une cryptorchidie réalisée expérimentalement, fait apparaître une tumeur à cellules de Leydig macroscopique dans 72 à 82% des cas.

La même administration d'œstrogènes sur un lot témoin de souris (sans cryptorchidie) ne fait apparaître que 33% de tumeurs.

Le troisième lot, quant à lui, constitué de souris sur lesquelles était réalisée la cryptorchidie mais auxquelles aucune administration d'œstrogènes n'a été effectuée, présentait des tumeurs interstitielles à cellules de Leydig dans 44% des cas (30).

4. Chez l'homme :

Il semble en fait que comme chez l'animal, toutes les situations susceptibles d'entraîner une atrophie ou une hypotrophie du tissu germinal s'accompagnent d'une augmentation du nombre des cellules de Leydig, voire d'une hyperplasie ou même d'une tumeur à cellules de Leydig.

L'atrophie peut être due (83) :

- À une infection : orchite
- À une ischémie : torsion du testicule
- À une ambiguïté sexuelle (50)
- Plus fréquemment à un traumatisme
- Et surtout à une cryptorchidie (50)

Il est à noter que le testicule porteur de la tumeur n'est pas toujours celui qui présentait l'anomalie (83).

D'autre part, il semble que des modifications du climat hormonal puissent être en partie responsables du développement des tumeurs à cellules de Leydig.

En effet, des taux élevés d'HCG et d'œstrogènes dans le sang maternel et fœtal durant la gestation entraînent une hyperplasie des cellules de Leydig chez le nouveau-né (68, 90).

Chez l'homme, on note une hyperplasie des cellules de Leydig après administration de gonadotrophines chorioniques et de gonadotrophines hypophysaires.

La plupart des auteurs s'accordent à penser que le développement des tumeurs du testicule à cellules interstitielles serait en partie dû à des facteurs hormonaux tels qu'une hypersécrétion de gonadotrophines hypophysaires en particulier de LH qui est l'hormone de stimulation des cellules interstitielles (59).

VII. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Chez l'enfant :

Dans ce cas, la testostérone donne constamment un tableau de virilisation précoce qui s'explique aisément par l'excès de sécrétion androgénique autonome par les cellules tumorales.

2. Chez l'adulte :

En post-pubertaire, le tableau endocrinien n'est présent que dans 30% des cas environ et il s'agit paradoxalement d'un syndrome de féminisation qui s'explique par une sécrétion accrue d'œstrogènes.

a. Origine de l'hyperoestrogenie :

Le cathétérisme sélectif des veines spermatiques, objectivant des taux abaissés de testostérone et des taux très élevés d'œstradiol du côté du testicule tumoral par rapport au côté sain et aux normes habituelles indique que cette hypersécrétion ostrogénique provient du testicule tumoral lui-même. La sécrétion se fait donc de manière autonome (40).

Deux hypothèses ont été formulées quant à l'origine de cette hyperoestrogenie :

- Certains auteurs s'accordent à penser que la tumeur secrète une grande quantité d'œstradiol à l'origine d'un rétrocontrôle négatif sur la LH qui expliquerait le taux effondré de testostérone (14, 77).

La mise en évidence d'une augmentation nette de la progestérone contrastant avec une baisse des métabolites des étapes suivantes suggérerait soit un bloc enzymatique partiel des 17 hydroxylase, soit une augmentation de synthèse de la progestérone avec existence d'une voie métabolique anormale vers les œstrogènes.

- D'autres s'orientent vers une hypersécrétion tumorale de testostérone dont la majeure partie serait aromatisée en œstradiol soit par la cellule tumorale elle-même qui posséderait une activité d'aromatisation accrue (44, 19), soit par la cellule de Sertoli

b. Effet de l'hypersécrétion ostrogénique :

- Sur l'hypothalamus : il existe un rétrocontrôle négatif direct des œstrogènes sur la sécrétion de LH-RH. Certains auteurs ont démontré l'existence de récepteurs oestrogéniques sur la membrane des cellules hypothalamiques (74).

- Sur l'hypophyse : à dose physiologique, l'œstradiol entraîne une diminution significative de FSH sans modification de LH. À doses élevées, l'œstradiol entraîne une diminution couplée de FSH et LH (38). Il semble que les œstrogènes produits en excès induisent au niveau de l'hypophyse soit une diminution de la synthèse des gonadotrophines, soit une diminution de la sensibilité des cellules gonadotropes au LH-RH.

- Sur le testicule : les œstrogènes diminuent la synthèse de la testostérone par un mécanisme d'inhibition enzymatique. D'autre part, ils exercent une action inhibitrice sur la spermatogenèse à la fois par l'intermédiaire de la dépression de FSH qu'ils induisent et par l'intermédiaire du déficit en testostérone précédemment cité (42).

- Sur le tissu mammaire

Chez l'homme, le tissu mammaire n'est constitué que de quelques canaux galactophores avec un épithélium uni stratifié, d'acini pratiquement inexistant, et de tissu conjonctif lâche.

Ce tissu est sensible aux hormones stéroïdes

* les œstrogènes stimulent le développement des canaux galactophoriques

* Les androgènes freinent l'action des œstrogènes

* la progestérone stimule la croissance des acini

Dans les formes féminisantes des tumeurs à cellules de Leydig, l'augmentation du rapport œstrogènes/androgènes explique l'apparition de la gynécomastie (90).

Ces gynécomasties sont, en règle, exemptes de sécrétion glandulaire mais leur exceptionnelle présence pourrait être en rapport avec l'augmentation du taux de progestérone (42).

L'absence de gynécomastie (28), son unilatéralité ou sa prédominance d'un côté (9, 10, 11, 85) pourraient s'expliquer par la variabilité de la réceptivité hormonal du tissu mammaire.

La rareté des Signes de féminisation dans les formes malignes de tumeur à cellules de Leydig viendrait de la sécrétion exagérée d'androgènes par ces tumeurs, ces androgènes inhibant l'effet des œstrogènes sur le tissu mammaire.

VIII. CLINIQUE :

Il existe deux formes cliniques des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig :

-Les formes pré-pubertaires ou formes de l'enfant qui sont virilisantes et entraînent une pseudo-puberté précoce.

-Les formes post-pubertaires ou formes de l'adulte dont la symptomatologie endocrinienne est inconstante, réalisant quand elle existe une féminisation dont le signe le plus caractéristique est la gynécomastie.

1. Formes de l'enfant

a. Fréquence et âge d'apparition :

Ce sont des formes rares représentant moins du tiers de l'ensemble des tumeurs à cellules de Leydig du testicule.

Elles s'échelonnent de 2 ans à 8 ans mais l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes se situe aux alentours de 5 ans (45, 49).

b. Tableau clinique :

Il réalise une pseudo-puberté précoce ou virilisme prématuré. Le leydigome entraîne une sur-imprégnation androgénique de l'organisme à l'origine d'une macrogénitosomie (1, 13, 16). Chez ces enfants apparaissent en effet trop vite la croissance staturo-pondérale et la différenciation sexuelle (18, 49, 90). On retrouve cliniquement de façon quasiment constante une tumeur testiculaire.

La tumeur :

Bien que facilement révélée par la palpation, la tumeur est rarement le premier signe. C'est le plus souvent une découverte d'examen, qui peut parfois n'être évidente que plusieurs mois ou années après la découverte des signes endocriniens.

Il s'agit le plus souvent d'une augmentation de volume modérée, indolore, touchant habituellement une seule glande. Les dimensions testiculaires ne

dépassent pas en général le double des dimensions normales mais la tumeur peut parfois atteindre les dimensions d'une prune. Elle est en général en position centrale ou moins fréquemment polaire. Elle est rarement multi nodulaire et exceptionnellement bilatérale.

À ce jour, aucune tumeur maligne à cellules de Leydig n'a été décrite chez l'enfant (49).

Les signes endocriniens :

Ils passent le plus souvent au premier plan

▼ **Poussée staturo-pondérale :**

Elle représente habituellement le signe révélateur de la tumeur (45). La taille est excessive pour l'âge avec une brachyskelie. L'âge osseux est en avance sur l'âge chronologique avec soudure précoce des cartilages de conjugaison. On note un excès de développement musculaire et une légère obésité. La dentition se développe prématurément.

▼ **Pré maturation sexuelle :**

La verge est nettement hypertrophiée avec possibilité d'érections et d'éjaculations sans spermatozoïdes (50).

On note un développement de la pilosité ambo-sexuelle et de la barbe (90).

On peut observer, plus rarement :

- Une modification de la voix (50)
- Des modifications acnéiques et séborrhéiques de la peau
- Une prostate légèrement hypertrophiée
- Une psychologie sexuelle précoce (8)

Rarement, l'évolution germinative sera poussée jusqu'à l'émission de spermatozoïdes (89).

Exceptionnellement, on a pu noter une gynécomastie coexistant avec les signes de virilisation. Elle est alors bilatérale et relativement importante, bien différente de celle de la puberté.

2. Formes de l'adulte :

a. Formes bénignes :

i. Fréquence et âge d'apparition :

Elles représentent environ les 2/3 des tumeurs à cellules de Leydig.

Elles s'observent à tout âge de 15 ans à 80 ans avec un pic de fréquence entre 25 et 35 ans (29).

Il est à noter qu'en règle générale, le malade consulte plus de 3 ans après l'apparition du premier symptôme (83).

ii. Tableau clinique :

▼ La tumeur :

La tumeur est isolée dans plus de 70% des cas. Elle est constante et le premier signe à apparaître mais n'est souvent décelée qu'après la gynécomastie quand celle-ci existe.

Lorsqu'elle ne s'accompagne pas de signes de féminisation, c'est généralement l'augmentation du volume testiculaire qui constitue le motif de la consultation.

Toutefois, Il peut également s'agir de douleurs testiculaires ou plus rarement d'hydrocèle amenant le malade à consulter.

Enfin, exceptionnellement, la tumeur est découverte à l'occasion d'une consultation pour stérilité (50, 60, 84).

Il existe du côté tumoral

- Soit un nodule franchement individualisable
- Soit une augmentation de volume globale
- Soit une simple zone de consistance anormale
- Soit enfin un examen clinique normal

La tumeur, quand elle est décelable, est le plus souvent arrondie, dure, lisse, régulière et habituellement indolore. Son diamètre varie de 1,5 à 5 cm mais elle est en règle générale de volume modéré (environ 3 cm), souvent même si petite que seule une palpation très soignée du testicule permet de la mettre en évidence.

Dans la moitié des cas, la tumeur se présente sous la forme d'une tuméfaction globale du testicule lui conférant un aspect ferme et dur. Sinon, c'est un nodule siégeant préférentiellement au pôle supérieur du testicule.

La tumeur est rarement bilatérale (3, 29, 36, 83). Cependant certains auteurs fixent le pourcentage de bilatéralité à environ 10% des cas (23, 60). Mais le plus souvent le testicule controlatéral est petit, mou, voire atrophique (45).

Enfin, dans environ 20% des cas, on note la présence d'une hydrocèle qui peut être discrète ou très volumineuse.

La douleur spontanée est très rare : les patients décrivent alors une douleur testiculaire sourde avec irradiation funiculaire et inguinale.

La douleur provoquée par la palpation, est, elle, beaucoup plus fréquente. Enfin, exceptionnellement, il a pu être noté des phénomènes inflammatoires aigus (59).

▼ Les signes endocriniens :

ü La gynécomastie :

- Fréquence : elle varie considérablement selon les auteurs mais la majorité s'accordent à penser qu'elle est présente dans un tiers à un quart des cas (29, 56, 60).

- Date d'apparition : en théorie, il y a un temps de latence entre le développement de la tumeur et l'apparition de la gynécomastie. Le plus souvent c'est cette hypertrophie mammaire qui est à l'origine de la découverte de la tumeur puisqu'elle constitue le plus souvent le motif de la consultation (43, 50). Parfois cependant la gynécomastie ne se développera que postérieurement à l'apparition des premiers signes testiculaires.

- Caractéristiques : en règle générale, la gynécomastie est bilatérale, symétrique, modérée, homogène, et s'est développée progressivement (50).

Le patient signale parfois une sensibilité à la pression et des phénomènes de picotements, de démangeaison, et de tension mammaire.

Dans de rares cas, la gynécomastie peut prédominer d'un côté de façon nette (50) ou exceptionnellement être strictement unilatérale.

L'importance de la gynécomastie est variable. Le plus souvent c'est une simple augmentation de volume de la glande qui ne s'accompagne que très rarement d'un suintement galactophorique (34).

Mais on peut aussi trouver des mamelons très développés avec des aréoles élargies et hyper pigmentées.

La mammographie, lorsqu'elle est pratiquée, montre un aspect de glande mammaire pre lactante.

- Devenir : le plus souvent, après ablation de la tumeur testiculaire, l'hypertrophie mammaire régresse ou disparaît totalement dans un délai allant de 15

jours à 3 ans. Cependant, dans un certain nombre de cas, elle demeure inchangée (50). Exceptionnellement, on a pu noter une poussée de gynécomastie après la castration.

ü Troubles associés :

Les autres symptômes de féminisation sont beaucoup plus inconstants

-Diminution ou perte de la libido : dans la plupart des cas, la libido reste normale (11, 29, 48). Cependant l'interrogatoire a parfois retrouvé une diminution ou une perte de la libido (50, 83). Dans ces cas-la, elle redevient normale en postopératoire dans 70% des cas (40).

-Dysfonctionnement érectile : elle est plus exceptionnelle, rarement complète, et disparaît en postopératoire dans la majorité des cas (50, 83).

-Variation du volume de la prostate

-Régression de la pilosité faciale et pubienne (barbe rare, pilosité pubienne diminuée ou de type féminin) : elle peut s'accompagner d'une obésité de type gynoïde, d'une modification de la voix qui devient plus aigue voire d'une féminisation psychique avec réduction de l'activité et caractère plus doux et émotif. Mais le morphotype (autre la gynécomastie), la voix et le comportement sont en règle inchangés.

Tous ces signes disparaissent après l'orchidectomie sauf dans certains cas la gynécomastie.

b. Les formes malignes :

C'est chez l'adulte que se rencontrent les quelques tumeurs malignes attestées par la survenue de métastases. En effet, à l'heure actuelle, il n'a jamais été enregistré de tumeur maligne chez l'enfant.

La malignité des tumeurs interstitielles du testicule est rare. La plupart des auteurs s'accordent à penser que l'incidence se situe un peu en dessous de 10% (45, 57, 78, 79).

L'âge des patients présentant une tumeur maligne s'échelonne environ de 30 à 80 ans avec un pic de fréquence aux alentours de 60 ans. Il est donc à noter que contrairement aux tumeurs malignes germinales qui surviennent habituellement entre 20 et 40 ans, les tumeurs malignes à cellules de Leydig atteignent préférentiellement l'homme âgé.

Les circonstances de découverte sont en général similaires bien que parfois la tumeur ait été révélée par une métastase.

Sur le plan clinique, rien ne permet à priori de les distinguer des tumeurs bénignes. Les signes de féminisation sont cependant moins fréquents et apparaissent souvent lors du développement d'une métastase.

Le testicule est augmenté de volume, dur et insensible. On retrouve parfois une adénopathie inguinale.

En l'absence de métastases lors du diagnostic de tumeur à cellules de Leydig, il est extrêmement difficile de porter un diagnostic de certitude quant à la malignité sur la pièce d'orchidectomie. L'apparition d'une métastase reste le seul élément de certitude.

IX. PARACLINIQUE :

1. Imagerie

a. Echographie:

Les tumeurs à cellules de Leydig sont souvent de petite taille et par conséquent difficilement accessibles à l'examen clinique.

Par ailleurs, le syndrome clinique endocrinien est inconstant chez l'adulte.

L'échographie, méthode diagnostique permettant d'obtenir à l'aide d'ultrasons des coupes tomographiques des différents organes, est une exploration non invasive donc à même d'être répétée, qui permet de mettre en évidence l'existence de tumeurs testiculaires à partir de 2 à 3 mm de diamètre. C'est dire tout l'intérêt de cette méthode dans le diagnostic des tumeurs à cellules de Leydig.

i. Aspect échographique normal du testicule : (figure I.1)

Le testicule a une structure fine, homogène, d'une densité comparable à celle du parenchyme thyroïdien. Ses contours sont bien réguliers et de limite nette.

Il mesure 3 à 5 cm de long, 2 à 3 cm d'avant en arrière et 2 à 3 cm de large.

Rarement, et essentiellement chez le sujet âgé, on peut mettre en évidence des septa fibreux intra testiculaires venant interrompre l'homogénéité de l'échostructure de la glande.

Le corps de Highmore apparaît comme une ligne échogène s'étendant vers le bas à partir du pôle supérieur de la glande en coupe longitudinale et localisée à une des extrémités du plan équatorial en coupe transversale.

L'image échographique du corps de Highmore est variable, probablement en fonction de la quantité de tissu graisseux et fibreux.

Au dessus du pôle antérieur du testicule, on distingue nettement la tête de l'épididyme sous la forme d'une petite image ovale ou arrondie d'environ un centimètre de diamètre, d'échostructure presque identique à celle du testicule,

classiquement plus échogène mais qui apparaît souvent isoechogène voire hypoechogène avec les transducteurs de haute fréquence en temps réel.

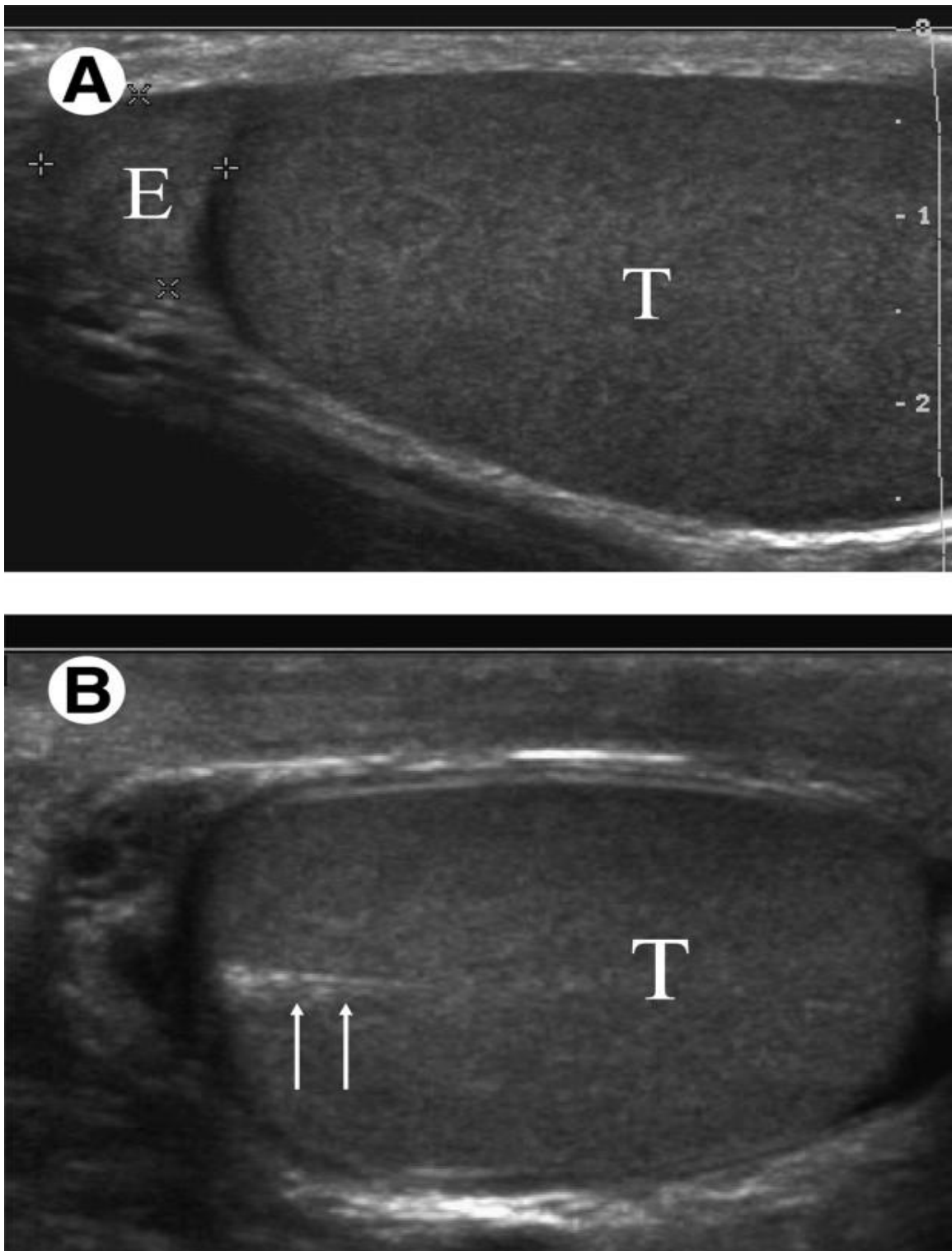


Figure I.1 (114)

Testicule et epididyme normal. (A) Coupe Longitudinale et (B) coupe transversale montrant un testicule normal (T), epididyme (E), et la partie moyenne du testicule (flèches).

Le corps et la queue sont visualisés en haut et en arrière, légèrement sur la face externe.

Une ligne hypoechogène, probablement due au revêtement vaginal, permet souvent de repérer le bord de l'organe. Cependant, la limite entre testicule et épiddidyme est mieux identifiable lorsqu'une hydrocèle décolle l'épiddidyme au niveau du cul-de-sac vaginal.

Le déférent se présente en coupe transversale comme une zone circulaire hypoechogène le long de la face postéro-interne de chaque testicule.

La vaginale normale peut être visualisée sous forme d'une ligne hypoechogène entourant les testicules.

Le feuillet viscéral de la vaginale envoie entre le corps de l'épiddidyme et le testicule un prolongement : la fossette inter-epiddidymo-testiculaire qui se termine en cul-de-sac le long du bord interne de l' épiddidyme. A ce niveau, il est fréquent de voir une fine lame d'hydrocèle.

Les parois scrotales forment une couche solide sphérique, régulière, de 3 à 4 mm d'épaisseur, de structure homogène comme tous les tissus sous-cutanés, bordée de deux lignes fines hypoechogène en surface et en profondeur.

En coupe transverse, le raphé médian est visualisé sous la forme d'une bande hypoechogène.

ii. Aspect échographique des tumeurs à cellules de Leydig : (figure I.2 et I.3)

La structure échographique homogène des testicules et leur surface lisse et régulière font qu'une détection de faibles lésions est possible.

Avec la haute résolution moderne, il est possible de détecter des lésions testiculaires très petites (2 mm selon MUDDE), bien avant qu'elles ne soient palpables.

L'aspect échographique des tumeurs à cellules de Leydig semble présenter une certaine constance (60) : la tumeur est homogène, de taille variable, bien limitée, hypoéchogène, sans absorption postérieure.

Elle donne en général peu de syndrome de masse et souvent le contour testiculaire est sans déformation.

La trame architecturale adjacente est respectée, la plupart du temps, on ne note pas de calcifications.

La présence d'une hydrocèle, qui coexiste parfois avec la tumeur, ne gêne en rien l'examen échographique puisque les ultrasons traversent sans atténuation les formations liquidiennes.

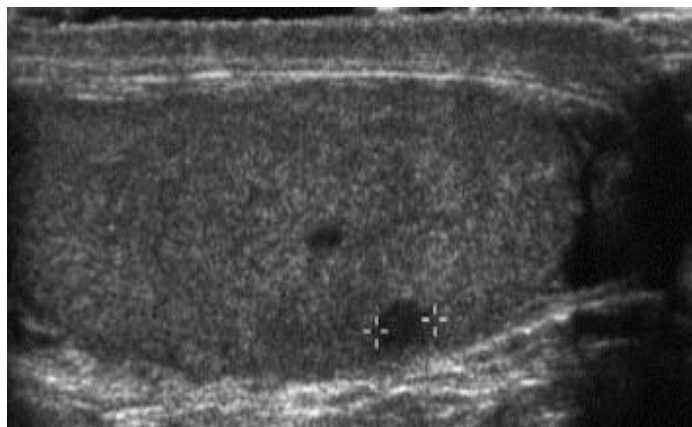


Figure 1.2

Petit nodule hypoéchogène

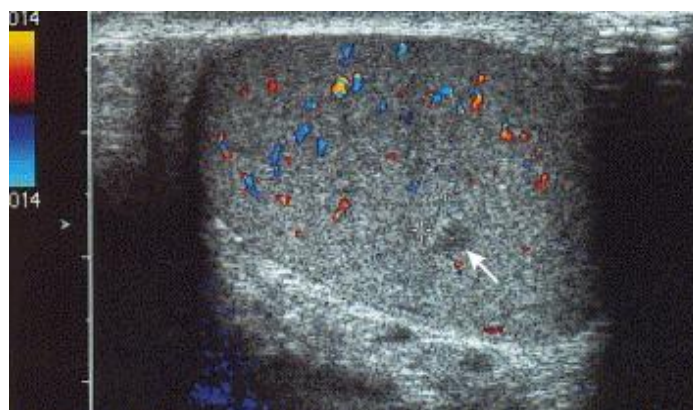


Figure 1.3

Nodule hypoéchogène avasculaire.

L'échographie permet en outre la recherche :

- D'une localisation bilatérale

- De signes d'extension locaux : épaissement des enveloppes, hydrocèle, augmentation du volume de l'épididyme et du cordon, rupture de l' albuginée

- De métastases abdominales

iii. Interet et limite de la methode :

C'est une technique sans risque, non traumatique, non douloureuse, sans limite d'âge.

Elle ne nécessite aucune préparation et peut se répéter aussi souvent que nécessaire.

Bien entendu, lorsque l'examen clinique révèle une masse palpable, l'échographie ne pourra que confirmer cet examen et préciser la nature liquidienne ou non de la masse sans présumer de sa nature histologique. Par contre, l'échographie devient indispensable quand la tumeur n'est pas décelable à l'examen clinique, ce qui, selon certains auteurs, semble être relativement fréquent (23, 29, 66, 69). Dans notre revue de la littérature, en effet, le diagnostic est échographique dans la moitié des cas environ, l'examen clinique testiculaire s'étant révélé strictement normal.

À l'heure actuelle, il semble ressortir que toute gynécomastie dont la preuve étiologique n'a pas été faite doit imposer une échographie testiculaire même et surtout si l'examen clinique est normal (29, 60).

La découverte d'une masse testiculaire infra clinique grâce au pouvoir de résolution de l'échographie permettra une intervention chirurgicale plus précoce qui apportera seule la preuve histologique.

L'échographie ne peut en aucun cas affirmer ou infirmer la nature maligne d'une lésion tumorale (sauf, bien entendu, en cas d'envahissement capsulaire et de

découverte de métastases). Cependant, elle peut du moins permettre un diagnostic beaucoup plus précoce sur une tumeur qui peut se révéler être une tumeur maligne à cellules de Leydig ou même un choriocarcinome.

b. IRM:

i. Aspect normal du testicule en IRM (116) (figure I.4 et I.5)

En pondération T1, le testicule normal a un signal homogène, d'intensité intermédiaire, comparable à celui du pénis, mais moins intense que la graisse environnante. En pondération T2, le signal est hyper-intense, comparable ou plus intense que le signal du corps spongieux. L'albuginée est facilement reconnaissable sous la forme d'un fin liseré de moins de 1 mm, en hypo-signal pondéré en T1 ou T2 .

Le médiastin, en hypo-signal comme l'albuginée, est reconnaissable au hile, et de fines striations en hypo-signal sont souvent observées à l'intérieur du testicule.

Le rete testis est parfois visible lorsqu'il est ectasique: les multiples ectasies tubulaires bénignes donnent un signal hypo-intense en pondération T1 et hyper-intense, caractéristique, en pondération T2.

Le liquide séreux (1 à 2ml) péri-testiculaire produit un signal hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2



Figure I.4

Testicule adulte normal, IRM, coupe longitudinale. séquence pondérée en T1. Testicule et cordon en hyposignal.

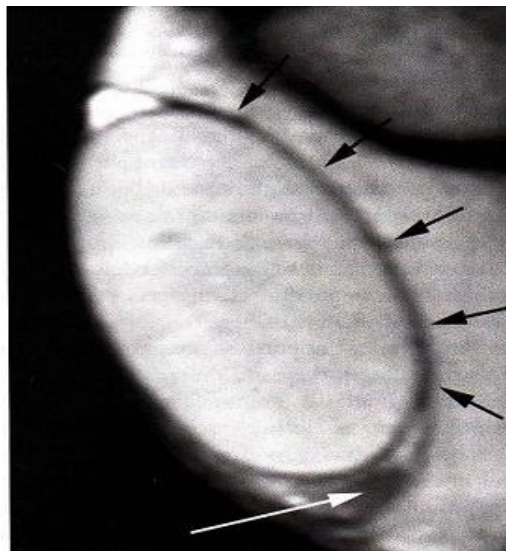


Figure I.5

Testicule adulte normal. IRM, coupe longitudinale. séquence pondérée en T2. Testicule en hypersignal, albuginée en hypo-signal (flèches noires), tête épидidymaire en hyposignal (flèche blanche).

ii. Aspects IRM des tumeurs à cellule de Leydig (117) (figure I.6) :

La résonance magnétique est une technique d'imagerie très sensible pour la mise en évidence d'une tumeur testiculaire.

Pour la détection d'une tumeur testiculaire, elle reste cependant une technique de deuxième intention, venant après les ultrasons. Elle peut être utile dans les cas difficiles où l'échographie est en difficulté, particulièrement après injection de gadolinium. Ainsi peut-elle différencier une orchite, hyper-intense en T2, d'une tumeur hypo-intense en T2.

L'IRM peut être utile pour démontrer la présence d'une tumeur de Leydig, surtout quand la clinique et l'échographie sont non contributives.

La tumeur à cellules de Leydig est généralement homogène, iso-intense en T1, hypo-intense en T2, lorsqu'elle contient des foyers hémorragiques et de nécrose, elle est hétérogène, iso- ou discrètement hyper-intense en T2.

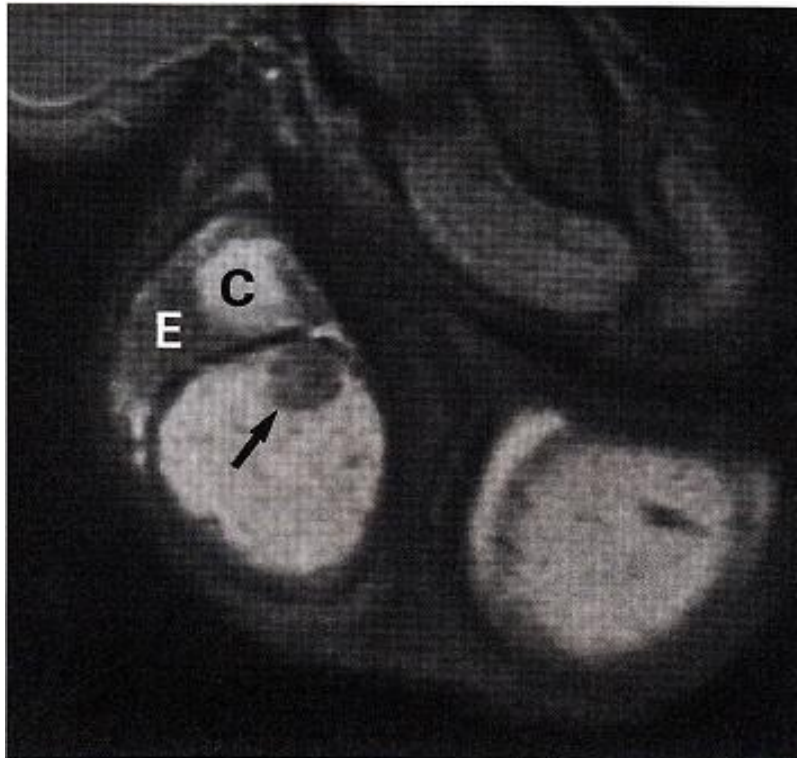


Figure I.6 (118)

Coupe IRM frontale en T2 montrant une tumeur à cellule de Leydig (flèche), hétérogène, bien limitée

2. Biologie: Dosage hormonaux:

a. Dosages plasmatiques :

i. Les œstrogènes :

Rarement, il a été noté une élévation du taux d'œstrone ou d'oestriol mais celle-ci est tout à fait inconstante.

Par contre, on observe classiquement une augmentation du 17 beta œstradiol. Dans la littérature, ce taux est élevé 9 fois sur 10. Cette élévation peut se voir même s'il n'existe pas de syndrome de féminisation.

Cependant, une valeur normale du 17 beta œstradiol plasmatique ne peut en aucun cas éliminer le diagnostic de tumeur à cellules de Leydig et ceci d'autant plus que la sécrétion du leydigiome fluctue dans le temps.

Il faudra donc savoir répéter les dosages afin d'éliminer les éventuels creux de sécrétion.

ii. La testostérone :

Dans la Littérature, la testostérone est classiquement diminuée (dans 80% des cas environ).

Ceci serait probablement secondaire d'une part au feed-back négatif de l'oestradiol sur le système hypothalamo-hypophysaire et d'autre part à l'action directe de l'oestradiol sur les cellules de Leydig qui entraîne une inhibition de certains enzymes importants pour la synthèse de la testostérone.

La testostéronémie se rétablit le plus souvent après le geste chirurgical.

Cependant, comme pour l'oestradiol, la valeur normale de la testostéronémie ne peut en aucun cas éliminer le leydigiome.

iii. Le rapport testostérone / œstradiol :

Selon certains auteurs (6), le rapport testostérone / 17 beta œstradiol serait abaissé de façon quasi constante et son étude serait beaucoup plus fiable que les valeurs séparées de testostérone et de 17 beta œstradiol plasmatique.

iv. Les gonadotrophines hypophysaires :

- La FSH : la plupart des auteurs s'accordent à dire que le taux de FSH plasmatique est diminué (6). Cependant, des taux normaux peuvent être retrouvés dans certains cas. Ce dosage ne semble donc pas être un bon critère diagnostique.

- La LH : elle sera souvent normale mais peut être diminuée en réponse aux valeurs élevées d'œstrogènes. Dans ce cas, elle se normalisera rapidement après l'intervention.

v. L'HCG :

Un taux normal d'HCG permet d'éliminer un choriocarcinome

vi. La progestérone :

Elle peut être tantôt normale, tantôt augmentée. Il est donc difficile d'étayer par ce dosage l'hypothèse physiopathologique précédemment envisagée.

b. Les dosages urinaires :

i. Les œstrogènes totaux :

Les œstrogènes totaux sont classiquement augmentées. C'est l'anomalie biologique la plus couramment rencontrée dans les leydigiomes.

Elle est le reflet de l'hyperœstrogenie. De même que les œstrogènes plasmatiques, les œstrogènes urinaires sont toujours augmentés dans les leydigiomes malins, qu'il s'agisse ou non de formes féminisantes.

L'évolution postopératoire se fait la plupart du temps vers un retour à des taux normaux.

ii. Les 17 ceto stéroïdes :

Se sont les métabolites urinaires des androgènes

Chez l'enfant atteint de tumeur à cellules de Leydig, les 17 cetosteroides sont classiquement élevés (39).

Chez l'adulte atteint de leydigiome, les 17 cetosteroides sont le plus souvent normaux en cas de tumeur bénigne et augmentées en cas de tumeur maligne (39). On constate dans tous les cas une élévation considérable des 17 cetosteroides lors de l'apparition de métastases.

iii. Le prégnandiol :

On doit donc admettre qu'un taux de 17 cetosteroides supérieur à la normale représente chez l'adulte un élément de présomption de malignité et qu'un taux plusieurs fois supérieur à la normale affirme en pratique l'existence de métastases.

Ce métabolite de la progestérone a parfois été dosé dans les formes féminisantes et les résultats en sont variables. En effet, le pourcentage d'élévation du prégnandiol urinaire va, selon les auteurs, de 35 à 85%.

c. Les épreuves dynamiques :

i. Le test au LH-RH :

Ce test permet d'apprécier la fonction hypophysaire et la réserve en gonadotrophines.

L'absence de réponse des gonadotrophines à la LH-RH, témoignant du rétrocontrôle négatif par la sécrétion tumorale d'œstradiol, semble, selon certains auteurs, quasi constante(55).

Cependant, d'autres auteurs retrouvent des gonadotrophines parfaitement stimulables par la LH-RH (58, 2), ceci va donc à l'encontre de la notion d'une sécrétion autonome de testostérone et d'œstradiol à des taux suffisants pour exercer une freination gonadotrope complète.

Il subsisterait néanmoins une freination partielle des gonadotrophines par les stéroïdes tumoraux malgré la présence de taux normaux, ceci étant objectivé par l'élévation de ces taux (basiques et pics de réponse à la LH-RH) après l'intervention.

En conclusion, la réponse des gonadotrophines à l'administration de LH-RH n'apparaît pas être un élément discriminatif dans le diagnostic du leydigiome.

ii. Test de stimulation par le HCG :

Le test de stimulation testiculaire par les HCG permet d'étudier les possibilités sécrétoires du testicule puisque l'action de l'HCG peut être considérée comme identique à celle de la LH, hormone hypophysaire de stimulation physiologique de la cellule de Leydig.

Ce test semble représenter un élément diagnostique intéressant puisqu'il induit, de façon quasi constante chez les patients porteurs d'un leydigiome, une réponse exagérée et prolongée de l'oestradiol, celle de la testostérone n'étant pas significativement différente de celle des sujets normaux (7, 58).

En effet, le pic de réponse de l'oestradiol à la 24^{ème} heure est très supérieur à celui des sujets normaux. De plus, cette réponse est très prolongée puisque le taux continue à s'élever à la 36^{ème} et à la 48^{ème} heure (7).

iii. TEST DE FREINATION PAR LA DIHYDROTESTOSTERONE :

Chez le sujet normal, l'administration de DHT freine la sécrétion de LH, entraînant une baisse de la testostérone et de l'oestradiol plasmatiques.

La tumeur à cellules de Leydig étant autonome, l'administration de DHT ne peut donc en théorie pas freiner sa sécrétion.

Or, certains auteurs ont noté une diminution des taux plasmatiques d'oestradiol et de testostérone.

Bien qu'il ne soit pas exclu que ce soit la sécrétion du testicule non tumoral qui soit freinée, cette diminution de la sécrétion testiculaire ne fait pas de ce test un bon élément discriminatif pour établir le diagnostic.

d. Les dosages veineux spermatiques :

Du côté de la tumeur, on retrouve des taux d'œstradiol parfois considérable, atteignant jusqu'à vingt fois la valeur normale, et des taux de testostérone régulièrement abaissés.

Dans la veine controlatérale, l'œstradiol est au contraire proche du taux observé dans les veines périphériques, et la testostérone est effondrée dans tous les cas.

Sur le plan pratique, cette mesure confirme le diagnostic et désigne le côté à opérer lorsque la tumeur n'a pas été mise en évidence par la palpation.

e. Le spermogramme :

Malheureusement cet examen n'est pas pratiqué de façon systématique surtout en préopératoire.

Sur l'ensemble des spermogrammes effectués, on rencontre dans plus de 60% des cas une oligospermie voire une azoospermie.

Ceci s'explique par la dépression conjointe de sécrétion de FSH et de testostérone induite par l'hyperoestrogenie. Cependant, dans bien des cas, le spermogramme peut demeurer normal.

X. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Les tumeurs à cellules de Leydig se développent à partir des cellules interstitielles du testicule.

1. Aspect macroscopique :

Ce sont des masses tumorales fermes, nodulaires, le plus souvent uniques et unilatérales.

Leur diamètre peut varier de quelques millimètres à une dizaine de centimètres mais la moyenne se situe en général entre deux et quatre centimètres.

À la coupe, elles sont homogènes, de consistance molle, et de couleur caractéristique variant du jaune chamois au brun acajou (50) en fonction du taux de lipides et de lipofuscine intracellulaires (46).

Bien que certains auteurs (50, 88) en retrouvent jusqu'à 25%, on rencontre rarement des zones d'hémorragie, de nécrose ou des calcifications, plus souvent des zones de fibrohyalinose.

Ces tumeurs sont presque toujours enchâssées dans le parenchyme, plus ou moins encapsulées et ont une tendance spontanée à l'énucléation lorsqu'on incise le testicule.

2. Structure histologique :

a. Limitation de la tumeur :

Elle est moins nette à l'examen histologique qu'elle ne l'était macroscopiquement. L'aspect macroscopique de tumeur encapsulée correspond en fait à une pseudo-capsule réalisée par le reste de la glande normale laminée. Dans un cas sur deux seulement on retrouve une véritable capsule de tissu conjonctif.

Au sein de la prolifération cellulaire on ne retrouve aucune structure séminifère contrairement aux hyperplasies adenomateuses (9).

Le tissu péri tumoral est refoulé par la tumeur. Au voisinage de la tumeur les structures séminifères sont comprimées et atrophiques (figure J.2), et la lignée spermatique présente des troubles constants de la maturation.

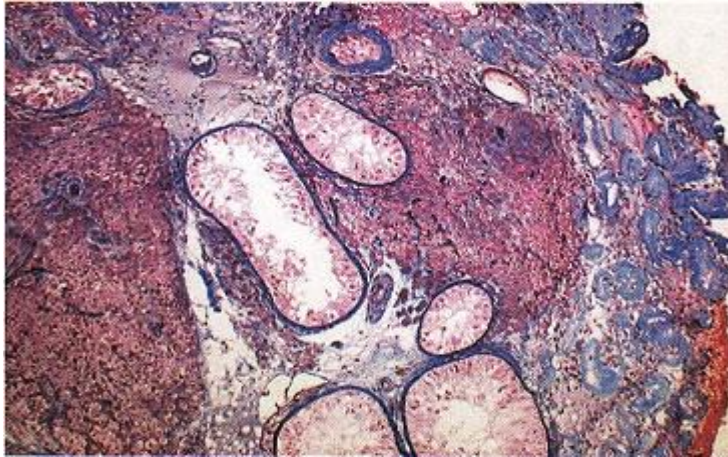


Figure J.2 (119)

Syndrome de Klinefelter associé a une hyperplasie nodulaire des cellules de Leydig, les tubules séminifères étant atrophiques

Agencement cellulaire :

La prolifération adopte des aspects variables volontiers compacts :

- Massifs volumineux, denses, d'aspect endocrinien avec des travées épaisses de cellules séparées les unes des autres par un riche réseau de capillaires sanguins sinusoïdes comparable à la structure trabeculaire hépatique (63).

- Ilots cellulaires situés en plein tissu conjonctif reproduisant en miniature les massifs denses évoquant l' aspect pseudo-acineux de la corticosurrénale.

- cordons uni ou pluricellulaires séparés par des septas fibreux homogènes (80).

Le stroma est délicat, fibreux, parfois hyalinisé, parfois oedematié.

Le réseau vasculaire est le plus souvent riche, constitué de capillaires sinusoides de type endocrine.

b. LES CELLULES TUMORALES :

Les cellules tumorales ressemblent aux cellules de Leydig normales (26, 63) (figure J.3). Ce sont le plus souvent des cellules polygonales régulières de taille légèrement supérieure à celle des cellules de Leydig normales (18, 56).

Le cytoplasme est en général abondant, éosinophile, entouré d'une membrane très mince, présentant le plus souvent de petites vacuoles arrondies chargées en lipides (56).

Le noyau est unique, arrondi, excentré, avec un fin réseau de chromatine et un nucléole central basophile en règle unique (56).

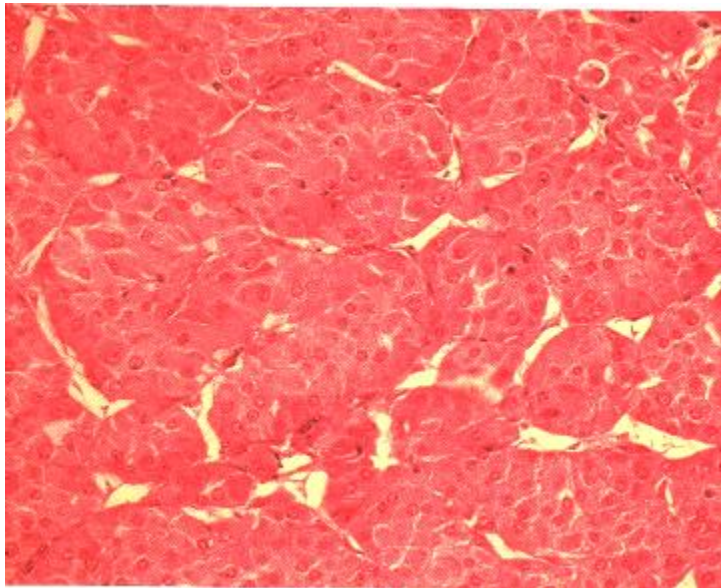


Figure J.3 (121)

Tumeur bénignes à cellules de Leydig, la morphologie des cellules tumorales est identique à celle du tissu normal

On ne retrouve que dans environ 40% des tumeurs à cellules de Leydig les inclusions intra cytoplasmiques habituellement présentes dans les cellules de Leydig normales : les cristalloïdes de REINKE (21, 25, 27, 45, 90).

Certains auteurs en rencontrent en abondance (21, 85), d'autres au contraire en notent l'absence (63).

Il semble en fait que cette variabilité dépend du mode de fixation utilisé. En effet, la conservation de ces cristalloïdes est délicate et certains fixateurs les font disparaître.

La signification de ces cristalloïdes est discutée. Aucune preuve de leur caractère fonctionnel et de leur support hormonal n'a été apportée.

Il semblerait plutôt s'agir de produits de dégradation cellulaire d'autant qu'il a été observé une augmentation de leur nombre et de leur taille parallèlement à l'âge dans les cellules de Leydig du testicule normal (52).

Les caractères histologiques de la tumeur ne permettent pas de trancher avec certitude entre bénignité et malignité.

Les atypies cellulaires, l'augmentation de l'index mitotique, la nécrose, les envahissements locorégionaux (figure J.4) et l'activité sécrétoire intense sont classiquement des critères de malignité.

Cependant, seule l'apparition de métastases ganglionnaires ou viscérales est un critère formel de malignité et permet de parler de tumeur maligne à cellules de Leydig.

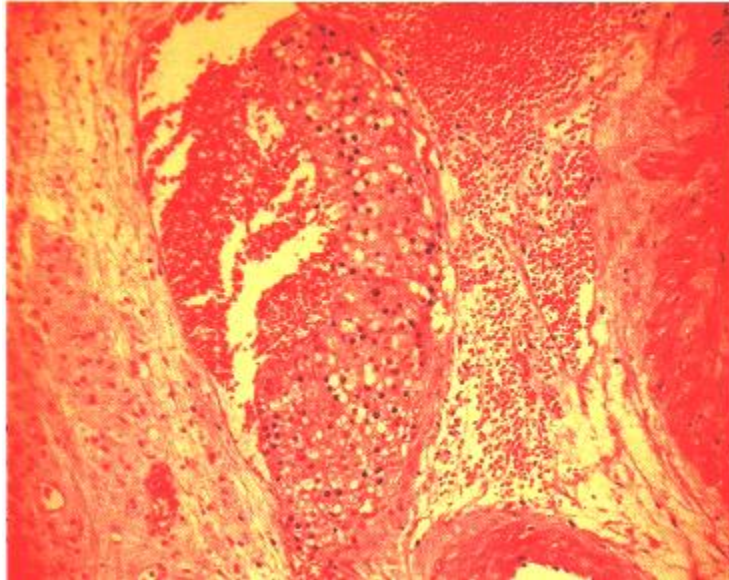


Figure J.4 (120)

Tumeur a cellule de Leydig envahissant les vaisseaux au contact suggérant sa
malignité

c. Le tissu testiculaire juxta tumorale :

Le reste du testicule présente très peu d'altérations morphologiques.

Cependant, la spermatogenèse n'est normale que dans 20% des cas. Le plus souvent les tubes séminifères et la lignée germinale sont en état d'involution plus ou moins accentuée.

Au voisinage de la tumeur, les tubes séminifères sont le siège d'atrophie avec épaissement et fibrose de leur paroi. On note parfois une hyperplasie sertolienne discrète.

La spermatogenèse est le plus souvent bloquée. Le stade de spermatide n'est quasiment jamais atteint et les spermatocytes II sont rares (50).

Parallèlement, les cellules de Leydig sont en nombre réduit (9, 40).

Ces altérations décroissent au fur et à mesure que le tissu étudié est éloigné de la tumeur. L'atrophie du tissu germinal péri-tumoral serait donc due, en partie du

moins, à un facteur mécanique de compression lié au développement même de la tumeur (55).

Cependant, il est intéressant de noter que ces lésions sont bilatérales bien que prépondérantes du côté de la tumeur (10, 40).

3. Etude ultra structurale :

a. Le réticulum endoplasmique lisse :

Il est abondant, composé de vésicules granulaires distendues entre lesquelles se regroupent les rosettes de ribosomes. Par endroit, les vésicules endoplasmiques contiennent un matériel faiblement éosinophile qui représenterait selon certains auteurs le premier stade de stockage des substances lipidiques (25). L'abondance de ce réticulum serait donc en relation avec l'activité sécrétoire de la cellule.

b. L'appareil de golgi :

Constitue de saccules lisses, de microvésicules et de vacuoles, il est le plus souvent retrouvé en position juxta-nucléaire. Ses éléments sont souvent dilatés mais toujours vides et la plupart des auteurs s'accordent à penser que l'appareil de Golgi n'intervient pas dans la sécrétion (4, 26, 54).

c. Les mitochondries :

Elles sont très nombreuses, étirées, filamenteuses, avec des crêtes tubulaires. On leur décrit un aspect tigroïde caractéristique de l'adénome leydigien (26, 53) du fait de l'inversion de la densité au niveau des crêtes et de la matrice.

d. Les vacuoles lipidiques :

Elles sont très nombreuses, disposées en chapelet et leur importance dépend de l'activité sécrétoire de la cellule.

e. Les cristalloïdes de reinke :

Ce sont des prismes hexagonaux de 2 à 10 microns constitués par des filaments de 50 Å. Comme nous l'avons déjà précisé, leur présence est inconstante et leur signification discutée. Il semblerait qu'il s'agisse de produits de dégradation cellulaire.

f. Les grains de lipofuscine :

Ils sont observés de façon constante dans les glandes qui élaborent des substances stéroïdes ce qui amène à penser que le pigment est produit au cours de la biosynthèse des hormones stéroïdes (25).

g. La membrane plasmique :

Son aspect est remanié, avec des spires (65) qui pour certains auteurs ne seraient que des artefacts (80).

h. Répartition des différents organites :

Elle est irrégulière et permet de distinguer deux types cellulaires d'adénome leydigien :

- L'adénome leydigien à cellules claires : l'aspect de ces cellules est lié à l'existence de rares mitochondries et d'un réticulum endoplasmique distendu avec dans ses mailles des vacuoles limitées par une double membrane. Pour certains auteurs, il s'agirait de cellules peu différenciées.

- L'adénome leydigien à cellules sombres : la forte densité de ces cellules est due à la richesse du cytoplasme en organites et en particulier à l'accumulation de mitochondries autour de vacuoles lipidiques groupées dans un réticulum endoplasmique très serré.

Ces deux types cellulaires ne seraient en fait que l'expression de différents stades de sécrétion.

Certains auteurs estiment que l'abondance des organites intra cytoplasmiques témoignent d'une forte activité sécrétoire hormonale (25, 35), tandis que d'autres s'accordent à penser au contraire que l'étude ultra structurale ne permet pas d'établir une corrélation entre l'anatomie microscopique constatée et la capacité cellulaire d'élaboration hormonale (80).

i. Conclusion :

La structure des cellules de l'adénome leydigien répond aux critères morphologiques propres aux cellules qui secrètent des substances stéroïdes. Cependant, aucun élément morphologique particulier ne permet de différencier de manière formelle une cellule de Leydig tumorale d'une cellule de Leydig normale, à l'exception, peut-être, de l'aspect tigroïde des mitochondries.

XI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. Selon l'âge

Chez l'enfant, c'est le problème des pubertés précoces et des tumeurs du testicule.

Chez l'adulte, c'est le problème d'un gros testicule et d'une gynécomastie.

a. Chez l'enfant :

i. Diagnostic différentiel des pubertés précoces :

La tumeur à cellules de Leydig est à l'origine d'une pseudo-puberté précoce qu'il faudra différencier d'une puberté précoce vraie c'est-à-dire d'origine centrale.

La puberté précoce d'origine centrale est due à une sécrétion précocement augmentée de gonadotrophines qui entraîne une maturation gonadique et se manifeste donc cliniquement par une augmentation significative du volume des deux testicules de façon symétrique.

À l'inverse, la pseudo-puberté précoce est due à une sécrétion d'androgènes par la gonade ou la corticosurrénale en dehors de toute stimulation hypothalamo-hypophysaire.

Dans le cas d'une tumeur à cellules de Leydig, on aura donc une augmentation de volume qui ne touchera qu'un seul testicule et des taux de gonadotrophines qui ne seront pas élevés.

Cependant, des cas de tumeurs leydigienne bilatérales ont été rapportés (72, 82) et d'autre part, il a été décrit des tumeurs à cellules de Leydig avec des taux de gonadotrophines élevés (28).

De plus, la grande variabilité des taux circulants de gonadotrophines peut rendre le diagnostic difficile sur un prélèvement isolé.

Le second diagnostic différentiel réside dans les pseudo-pubertés précoces d'origine surrénalienne provoquées soit par une tumeur surrénalienne, soit par une hyperplasie surrénalienne congénitale.

La tumeur surrénalienne n'est en règle, pas palpable. Elle sera donc diagnostiquée sur l'urographie, l'échographie, voire éventuellement l'artériographie.

Les 17 céstéroïdes urinaires sont élevés et ne sont pas freinés par la dexaméthazone. Ils comportent essentiellement de la déhydro épiandrosterone.

Le problème est plus délicat s'il s'agit d'une hyperplasie surrénalienne congénitale, surtout s'il existe une inclusion ectopique surrénalienne en intra-testiculaire.

Le diagnostic est alors extrêmement difficile, même histologiquement et il existe des cas étiquetés comme leydigomes où le diagnostic n'a pu être redressé qu'après la castration bilatérale sur la découverte des inclusions surrénaliennes ectopiques (28, 75).

Or le problème est d'importance car si le traitement du leydigiome est chirurgical, celui de l'hyperplasie surrénalienne congénitale est médical consistant en une corticothérapie (43, 67).

Dans l'hyperplasie surrénalienne congénitale, les deux testicules sont augmentés de volume et le syndrome biologique est accessible à la stimulation par l'ACTH et au freinage cortisonique.

ii. Diagnostic différentiel des tumeurs du testicule :

Les tumeurs germinales très communes chez l'adulte (seminomes, carcinomes embryonnaires, teratocarcinomes, choriocarcinome) sont extrêmement rares voire absentes chez l'enfant.

Chez l'enfant, les tumeurs germinales, qui constituent environ 75% des tumeurs testiculaires, sont essentiellement représentées par les tératomes et les tumeurs vitellines, beaucoup plus fréquentes que chez l'adulte.

Les tumeurs non germinales sont essentiellement représentées par les tumeurs à cellules de Sertoli dans 15% des cas, les tumeurs à cellules de Leydig dans 40% des cas environ, et les sarcomes dont le plus fréquent est le rhabdomyosarcome (12).

La pseudo-puberté précoce manque généralement dans les autres types de tumeurs et la symptomatologie se résume alors à une augmentation unilatérale du volume testiculaire. Le diagnostic se fait alors toujours par l'examen histologique de la pièce d'orchidectomie qui sera réalisée par voie inguinale haute.

Le pronostic dépendra de la nature bénigne ou maligne de la lésion

b. Chez l'adulte :

i. Diagnostic différentiel d'une augmentation de volume testiculaire :

Un simple examen clinique permettra de reconnaître une hydrocèle, une éventuelle hématoçèle post-traumatique précoce, un kyste de l'épididyme, ou une orchiepididymite.

Par contre, il sera plus difficile de mettre en évidence certaines affections d'allure tumorale : orchiepididymite chronique, hématoçèle vieillie, plus rarement tuberculose ou syphilis secondaire. L'échographie testiculaire permettra souvent de trancher mais parfois seul le geste chirurgical permettra d'affirmer le diagnostic.

La découverte d'une tumeur testiculaire, quel que soit le tableau clinique qui l'accompagne, doit avant tout faire redouter une tumeur germinale et aboutir à une orchidectomie par voie inguinale haute qui seule permettra de définir le type histologique et par la-même, de fixer le pronostic.

Les principaux diagnostics différentiels sont ici :

- Le choriocarcinome en ce qui concerne les tumeurs germinales. Qu'il soit pur ou en association avec d'autres types histologiques, il s'accompagne souvent d'une gynécomastie. Il atteint surtout le sujet jeune et l'HCG est élevée.

-La tumeur à cellules de Sertoli qui entraîne une gynécomastie dans 25% des cas environ. Elle survient plus fréquemment sur des cryptorchidies testiculaires, elle est souvent bilatérale, rarement maligne et peut s'associer à une tumeur à cellule de Leydig. Dans certaines de ses formes histologiques, le diagnostic différentiel peut être particulièrement malaisé.

- Le Lymphome malin de localisation testiculaire surtout dans certaines formes atypiques.

ii. Diagnostic différentiel d'une gynécomastie :

L'étiologie la plus fréquente des gynécomasties est une modification du rapport androgènes/œstrogènes dans le sens d'une hyperoestrogenie. L'augmentation des œstrogènes peut être de nature endogène ou exogène. La diminution des androgènes peut être due soit à une diminution de leur synthèse, soit à l'utilisation d'anti androgènes.

▼ L'hyperoestrogenie :

L'hyperoestrogenie d'origine exogène est essentiellement constituée par les traitements par les œstrogènes, par les inducteurs de l'ovulation, et par certains médicaments qui se comporteraient comme des précurseurs des œstrogènes (Digitaline).

L'hyperoestrogenie d'origine endogène peut, quant à elle, avoir des étiologies diverses

- une sécrétion testiculaire accrue par d'autres tumeurs germinales (choriocarcinome et plus rarement seminome) ou non germinales (tumeur à cellules de Sertoli).

- une sécrétion testiculaire accrue du fait d'une augmentation des gonadotrophines induite par le carcinome bronchogénique.

- une sécrétion oestrogénique d'origine surrénalienne : ces hypercorticismes oestrogéniques sont encore plus rares que les tumeurs à cellules de Leydig.

Ils sont en règle d'origine tumorale et atteignent surtout l'homme jeune. La tumeur est presque toujours un volumineux carcinome, palpable une fois sur deux. Elle a généralement une activité sécrétoire autonome.

La gynécomastie en est le signe majeur, le plus précoce. Elle s'accompagne le plus souvent d'une atrophie testiculaire. Il peut s'y associer une perte de la libido, voire une raréfaction de la pilosité.

Une hypertension artérielle et d'autres signes d'hypercorticisme peuvent être retrouvés.

- une augmentation de la production d'œstrogènes par augmentation de l'aromatisation dans les maladies hépatiques (cirrhose, hépatome).

Une dénutrition, une hyperthyroïdie où le mécanisme est mal connu.

▼ Hypo androgénie :

La diminution de la synthèse des androgènes peut être due à diverses étiologies :

- Les maladies congénitales telles le syndrome de Klinefelter, l'anorchidie, certaines maladies neurologiques comme la myotonie atrophique de Steinert ou un éventuel défaut de synthèse des androgènes d'origine enzymatique.

- Les maladies acquises comme les orchites virales, les insuffisances rénales sévères.

- Certaines thérapeutiques ayant une action anti androgène soit par inhibition de la synthèse de la testostérone (ketoconazole, anticancéreux), soit par inhibition de l'action de la testostérone (spironolactone, anti androgènes, cimétidine).

▼ Autres mécanismes :

- L'hyperprolactinémie : la prolactine à elle seule ne provoque pas de gynécomastie mais une galactorrhée. Cependant, on peut observer une gynécomastie dans l'adénome à prolactine, ainsi que lors des traitements neuroleptiques qui entraînent une augmentation de la prolactine par inhibition du système dopaminergique.

Certaines affections thoraciques : Tuberculose, bronchectasies, traumatisme.

- Certaines affections neurologiques : méningo-encéphalites, atteintes médullaires, zona, maladie de Guillain-Barré, maladie de Parkinson.

Certaines thérapeutiques médicamenteuses telles l'isoniazide, les amphétamines, les antidépresseurs tricycliques, la penicillamine, le diazépam ...

2. Diagnostic différentiel histologique:

a. Hyperplasie :

À un stade précoce, l'hyperplasie est beaucoup plus diffuse et ne présente pas le caractère focal de la prolifération tumorale.

À un stade avancé, seule la présence de structures séminifères enchâssées dans la prolifération permettra de poser le diagnostic de l'hyperplasie.

b. Localisation surrénalienne :

Il peut effectivement exister au niveau testiculaire des cellules d'origine surrénalienne essentiellement au niveau du rete testis ou du cordon spermatique. Leur présence s'explique par la proximité des ébauches surrénaliennes et gonadiques lors de l'embryogenèse.

La découverte de cristoalloïdes de REINKE permettra, entre autres critères, de différencier une cellule de Leydig d'une cellule surrénalienne.

c. Tumeur à cellule de sertoli :

Les cellules de Sertoli représentent les cellules nourricières du tissu germinal. Comme les cellules de Leydig, elles ont une fonction endocrine puisqu'elles secrètent l'inhibine. Dans le testicule normal, ce sont elles qui assurent l'aromatisation de la testostérone en œstradiol.

Les tumeurs à cellules de Sertoli font partie des tumeurs non germinales du testicule. Il faudra donc éliminer cette possibilité.

Il est à noter qu'il existe des tumeurs mixtes constituées par les deux types cellulaires.

XII. PRONOSTIC :

Tous les histologistes ont insisté sur les difficultés d'interprétation des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig.

En effet, les critères habituels de malignité peuvent manquer dans des formes qui se révéleront par la suite extrêmement envahissantes alors qu'il peut exister des mitoses et des atypies cellulaires dans des cas où l'évolution se révélera totalement bénigne à long terme.

Certains auteurs ont cependant tenté de préciser les différents éléments susceptibles de permettre de suspecter plus particulièrement une tumeur maligne. Ces éléments sont de trois ordres : cliniques, biologiques et histologiques.

1. Sur le plan clinique :

La tumeur maligne touche plus fréquemment le sujet âgé (50). Le pourcentage des formes malignes augmente avec l'âge. Il importe de rappeler qu'aucune forme maligne n'a été rapportée chez l'enfant.

En ce qui concerne la taille de la tumeur, plus de 70% des tumeurs malignes atteignent ou dépassent 5 cm tandis que le pourcentage chute à 14% pour les formes bénignes. La dimension moyenne du leydigome malin se situe entre 6 cm et 6,5 cm tandis que celle du leydigome bénin se situe aux alentours de 3 cm (50).

La présence d'une hydrocèle se rencontre, deux fois plus souvent dans les formes malignes que dans les formes bénignes. Plus de la moitié des formes malignes s'accompagnent d'une hydrocèle (71).

Les signes de féminisation sont rares en cas de tumeur maligne (50). La gynécomastie est inhabituelle et son apparition doit faire craindre une dissémination métastatique (45).

2. Sur le plan biologique :

Plus de la moitié des tumeurs maligne étudiées sur le plan hormonal ont à la fois une sécrétion ostrogénique et une sécrétion androgénique élevées.

Cependant, c'est surtout l'importante élévation de l'élimination urinaire des 17 cétosteroides, présente dans plus de 60% des cas, qui permet de suspecter une lésion maligne et un taux plusieurs fois supérieur à la normale doit faire rechercher des métastases.

3. Sur le plan histologique :

La présence d'une capsule péri-tumorale est plutôt en faveur d'une lésion bénigne.

La présence de nodules funiculaires individualisés, d'un envahissement capsulaire ou d'emboles cellulaires veineux est un signe de probable malignité (50).

Des adénopathies inguinales sont palpables dans la moitié des cas de tumeurs malignes alors qu'elles ne sont retrouvées que dans 2 à 3% des cas de tumeurs bénignes.

L'absence ou la rareté des figures de mitose est plutôt en faveur d'une lésion bénigne alors que leur fréquence est plutôt le fait d'une forme maligne, de même que le polymorphisme nucléaire (50).

Les atypies cellulaires se retrouvent deux fois plus souvent dans les formes malignes.

Par contre, la présence de zones de nécrose, d'hémorragies ou de calcifications ne permet pas de présumer du caractère bénin ou malin de la lésion.

Les corpuscules de REINKE ont été visualisés dans les deux formes mais il existe une nette prépondérance dans les formes bénignes (50).

Cependant, seule l'apparition de métastases permettra d'affirmer le caractère malin de la tumeur (50). La fréquence de malignité de ces tumeurs se situe en dessous de 10% mais la possible apparition extrêmement tardive de métastases impose une surveillance attentive de ces tumeurs après intervention.

XIII. TRAITEMENT :

1. Traitement des tumeurs bénignes :

Le traitement est avant tout chirurgical. Il consiste en une orchidectomie unilatérale avec ligature haute du cordon spermatique et du paquet vasculo-nerveux.

D'autres auteurs, plus rares, pratiquent une simple énucléation de la tumeur, opération facilitée par le fait que celle-ci est souvent bien encapsulée. Cette technique est cependant formellement contre-indiquée chez le sujet âgé.

2. Traitement des tumeurs malignes :

L'orchidectomie est systématique le curage ganglionnaire n'est pratiqué qu'après l'orchidectomie et examen histologique.

La chimiothérapie (OP'DDD et antimitotiques): a été appliquée par de nombreux auteurs sans résultat satisfaisant : dans le cas de l'OP'DDD, sa toxicité semble supérieure à sa maigre efficacité et en ce qui concerne les antimitotiques, aucune amélioration n'a pu être notée.

La radiothérapie (cobaltothérapie) semble, de même, inefficace sur ce type de tumeur. Elle ne semble pas empêcher l'envahissement ganglionnaire et les métastases restent à priori insensibles.

Le seul traitement réel reste donc avant tout chirurgical, ces tumeurs paraissant peu sensibles à la radiothérapie comme à la chimiothérapie à l'exception peut-être de l'OP'DDD qui pourrait amener dans certains cas une amélioration transitoire mais dont la toxicité reste un problème préoccupant.

XIV. ÉVOLUTION :

1. Évolution des tumeurs - malignes :

L'évolution se fait vers la dissémination métastatique par voie lymphatique et par voie sanguine.

- Locale :

Il s'agit alors d'une propagation de cellules tumorales le long du cordon, de l'épididyme, dans le rete testis, l'albuginée, ou d'embolies veineuses.

- À distance :

Les métastases sont essentiellement ganglionnaires, la tumeur étant très lymphophile.

Les premiers relais envahis sont les ganglions inguinaux puis lombo-aortiques, latéro-aortiques à gauche, inter-aortico-caves et pré-caves à droite.

Puis l'envahissement gagne les chaînes médiastinales et sus-claviculaires par le canal thoracique.

Par voie sanguine, les métastases les plus fréquentes sont des métastases pulmonaires, puis hépatiques et osseuses (crâne, rachis, côtes, sternum, bassin, fémur) (50).

Plus rarement, on peut retrouver des métastases péritonéales, pleurales, rénales, surrénaliennes ou péricardiques.

Les métastases surviennent dans un délai pouvant aller jusqu'à 9 ans après l'intervention (63). Cette survenue tardive doit toujours faire réserver le pronostic d'une tumeur à cellules de Leydig (9). Cependant, dans la plupart des cas, la survenue est relativement rapide. Dans la série de GREM (41), 22% des patients présentent des métastases au moment du diagnostic, et 19% en développent dans la première année suivant le diagnostic.

L'évolution postopératoire est extrêmement variable puisque certains patients sont encore en vie après 10 ans d'évolution.

Cependant, le pronostic vital est le plus souvent sévère puisque le décès survient dans plus de la moitié des cas au cours de la première année. Il survient le plus souvent peu après l'apparition des métastases.

Dans la série de KIM (50), le décès survient en moyenne 22 mois après l'intervention chirurgicale, et dans celle de GREM (41), en moyenne 20 mois après le diagnostic de la tumeur.

L'exérèse des métastases pulmonaires, osseuses et ganglionnaires, lorsqu'elle est possible, peut, semble-t-il, permettre une survie prolongée.

2.Évolution des tumeurs bénignes :

a. Chez l'enfant :

Après ablation du testicule tumoral, on assiste cliniquement à une régression incertaine des signes pubertaires.

Les organes génitaux externes ne reprennent qu'exceptionnellement un aspect infantile mais les signes pubertaires régressent en général sans disparaître.

Dans environ 30% des cas cependant, on ne note aucune modification des caractères sexuels secondaires (28).

La gynécomastie disparaît en général mais il arrive qu'elle persiste.

Sur le plan staturo-pondéral, ces enfants gardent en général une petite taille en dépit de la castration car, d'une part celle-ci intervient souvent tardivement et d'autre part la fusion des cartilages de conjugaison se fait précocement.

En fait, après la castration, si la croissance osseuse se ralentit, on peut espérer la survenue de la puberté à un âge normal, et une taille définitive très acceptable.

Par contre, si la croissance osseuse se poursuit au même rythme, la soudure des cartilages de conjugaison, précoce, confèrera à l'enfant une petite taille.

Sur le plan biologique, on assiste, dans un délai allant de 10 jours à 10 mois, à une normalisation des éliminations stéroïdes suivie de la récupération du contrôle gonadotrophique (45).

Enfin, sur le plan vital, le pronostic est excellent puisqu'il n'a jamais été rapporté de tumeur maligne chez l'enfant.

b. Chez l'adulte :

Sur le plan clinique, après ablation testiculaire, la gynécomastie régresse dans les 3/4 des cas et disparaît dans plus de la moitié des cas de façon complète.

Le reste du temps, elle demeure inchangée. Exceptionnellement, on a noté quelques cas de poussée gynécomastique postopératoire.

Cette régression s'effectue dans un délai allant d'une semaine à un an, ce qui amène à penser qu'une éventuelle mastectomie de réduction ne doit être réalisée qu'au moins un an après l'orchidectomie.

En ce qui concerne l'activité sexuelle, s'il existait une diminution de la libido, celle-ci réapparaît dans la plupart des cas.

Lorsque ce signe n'avait pas été noté initialement, l'interrogatoire retrouve, dans la période de surveillance postopératoire, une augmentation de la libido.

L'examen clinique de surveillance note une augmentation de volume du testicule restant dans la plupart des cas.

En ce qui concerne la fertilité, les modifications postopératoires semblent difficiles à apprécier dans la mesure où peu de spermogrammes ont été demandés, notamment en préopératoire.

Cependant, les spermogrammes effectués en postopératoire montrent le plus souvent des anomalies à type d'hypospermie et les grossesses désirées par les

parents n'ont pu s'installer que rarement. Il semble donc à priori que les anomalies du spermogramme ne soient que très rarement corrigées par l'intervention.

En ce qui concerne l'évolution hormonale, on note une normalisation relativement rapide des taux d'œstradiol et de testostérone après orchidectomie :

- L'œstradiol sanguin diminue rapidement dans la majorité des cas et peut se normaliser dans les 24 heures après l'intervention. En règle générale, le taux d'œstradiol est revenu à la normale dix jours après l'intervention.

- La testostérone chute de moitié dans les 24 heures après l'intervention mais l'étiologie en est probablement le stress puisqu'on note également le phénomène lors d'une exploration chirurgicale testiculaire ou lors d'une perforation d'ulcère gastrique (5, 17).

Par contre, son taux se normalise entre 3 et 10 jours après l'intervention dans la majorité des cas. Et cette normalisation est, cette fois, totalement imputable à l'orchidectomie (5, 40, 77), probablement grâce à l'augmentation de LH. La production testiculaire de testostérone, semble alors être maximale car la réponse à l'HCG est très réduite à ce stade.

En ce qui concerne les taux de gonadotrophines, la plupart des auteurs constatent une augmentation de leurs taux dans les jours qui suivent l'intervention. Cette augmentation peut être expliquée par deux mécanismes :

- Stimulation du testicule restant qui, de petit, revient à une taille normale. Mais cette hypothèse ne peut expliquer qu'une augmentation transitoire des taux puisque le testicule restant récupère une taille normale en 30 jours environ.

- Hypogonadisme hypergonadotrophique secondaire à une lésion irréversible du tissu testiculaire du fait d'une trop longue imprégnation oestrogénique. Malheureusement, il y a un manque d'information dans la littérature concernant les valeurs plasmatiques des gonadotrophines à long terme pour corréler cette hypothèse.

XV. OBSERVATIONS :

Observation 1 :

Mr A.S âgé de 17 ans, sans antécédents pathologique notables, sans prise médicamenteuse, pubère à l'âge de 13ans se présente pour une hypertrophie douloureuse de la glande mammaire droite (figure O.1).



Figure O.1 (123):

Adolescent de 17 ans se présentant avec une gynecomastie unilaterale

L'examen clinique ne trouve pas de masse testiculaire, de syndrome tumoral (à part la gynécomastie), ni autres signes endocriniens. L'échographie testiculaire trouve un nodule testiculaire droit homogène ovalaire et échogène faisant 6 mm de diamètre. Les dosages hormonaux sont normaux : testostéronémie à 4 ng/ml (taux normal : 3-10 ng/ml), œstradiol à 51pg/ml (taux normal : 20-60 pg/ml), folliculostimuline (FSH) à 7 mU/ml (taux normal : <8 mU/ml), l'hormone lutéinisante (LH) à 5 mU/ml (taux normal : < 5,8 mU/ml), les marqueurs tumoraux (alpha-foetoprotéine et bêta-HCG) étaient normaux. Devant ce faisceau d'arguments cliniques et para cliniques le patient a bénéficié d'une orchidectomie droite par voie inguinale. Les résultats anatomo-pathologiques trouvaient un nodule

d'hyperplasie de cellules de Leydig (le nodule consiste à un large nombre de cellules de Leydig avec un aspect normal des rares tubes séminifères contenant des cellules de Sertoli sans cellules germinales : (figure O.2). Aucune récurrence locale ou à distance n'a été observée avec un recul de quatre ans. Le patient a bénéficié d'une mastectomie un an après l'acte opératoire (Figure O.3).

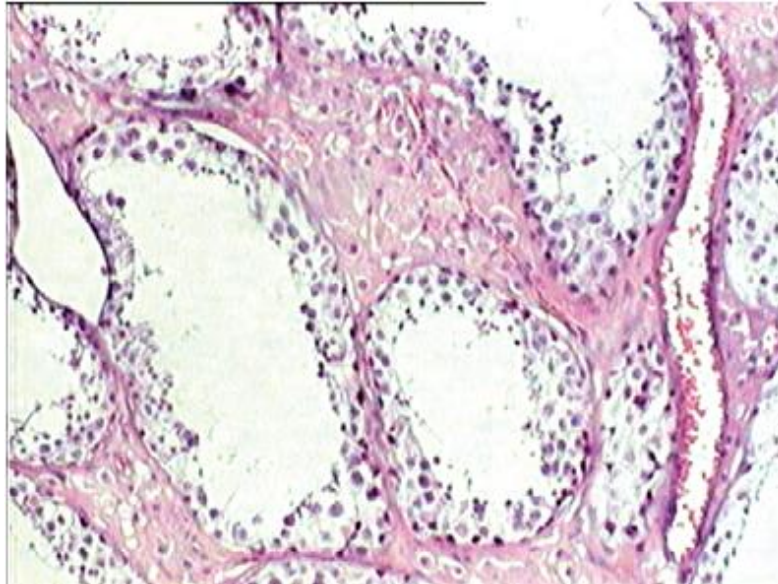


Figure O.2 (124)

Elargissement interstitielle par des nappes et des cordons de cellules de Leydig hyperplasique .
Hemotoxylin-éosine, grossissement original x100



Figure O.3 (125)

Le même patient après mastectomie

Observation 2 :

Mr K.R âgé de 25ans sans antécédents pathologiques notables, pubère à l'âge de 13ans et qui accusait 8ans avant son admission l'apparition et l'augmentation de la masse testiculaire bilatérale (Figure O.4), le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général, à l'examen clinique les deux testicules sont augmentés de volume, nodulaires, dures et indolores, la peau scrotal n'est pas infiltrée et il n'y aucun signe inflammatoire. L'examen général trouve un patient en bon état général, un morphotype masculin et des caractères sexuels primaires et secondaires bien développés.



Figure O.4 (126)

Augmentation du volume des deux testicules

L'échographie scrotale trouvait deux testicules augmentés de taille, avec de nombreux nodules hypoéchogènes bilatéraux de taille variable. Une IRM avait montré une importante tuméfaction des deux testicules englobant les épидидymes en iso signal T1 (figure O.5) et hyper signal T2 (Figure O.6), rehaussés de manière hétérogène par le Gadolinium (Figure O.7). Ils mesurent 9cm de grand axe chacun sans signes d'envahissement des structures de voisinages.

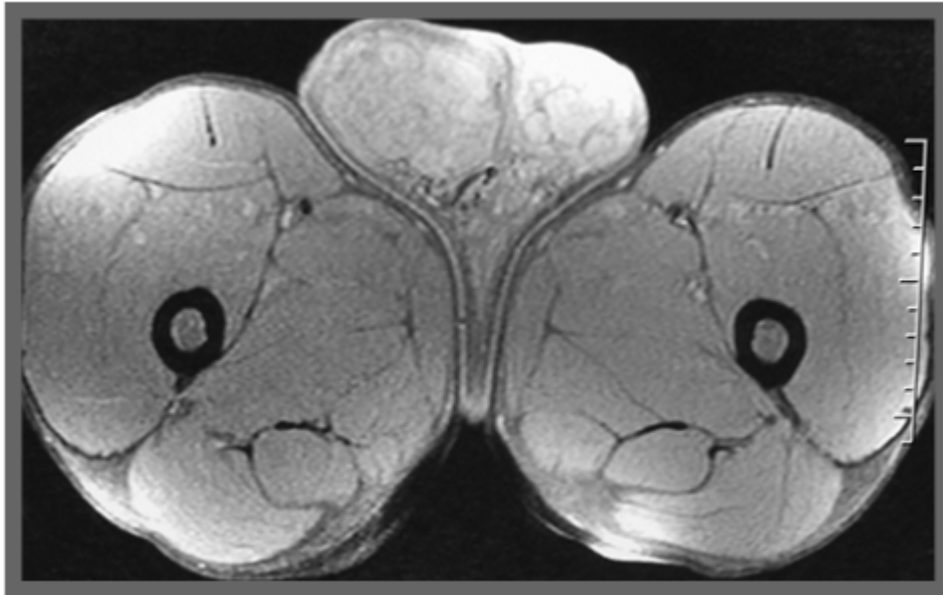


Figure O.5 (127)

Tumeur testiculaire bilatérale en isosignal T1

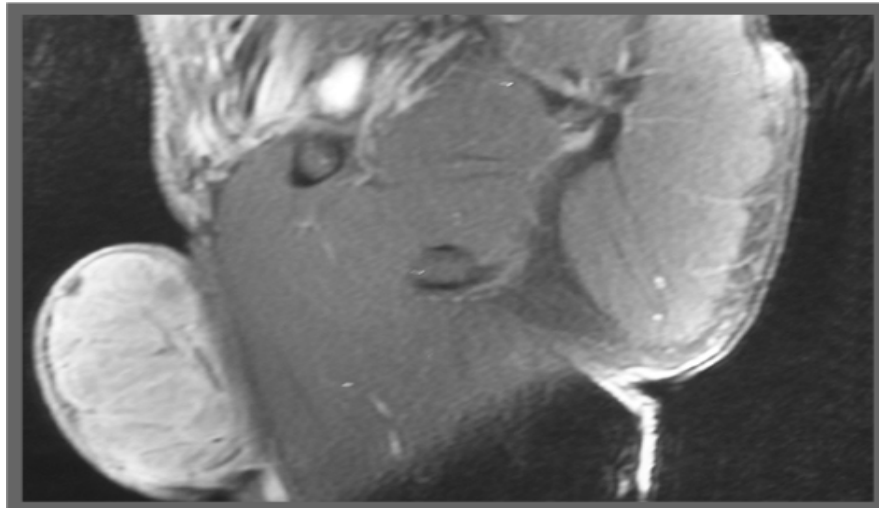


Figure O.6 (128)

Tumeur testiculaire bilatérale en hypersignal T2

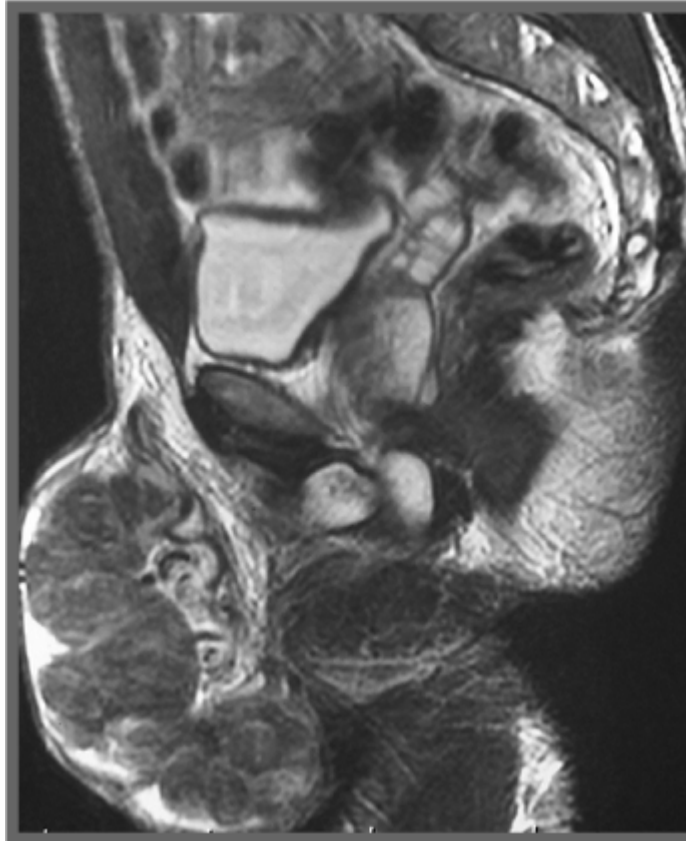


Figure O.7 (129)

Rehaussement hétérogène de la tumeur après injection de gadolinium

Les marqueurs tumoraux (alpha-foetoprotéine et bêta-HCG) étaient normaux. L'exploration hormonale révélait une hyper-testostéronémie à 13,9 ng/ml, avec des taux bas de (FSH) folliculostimuline à 2,1 mUI/ml et de l'hormone lutéinisante (LH) à 0,7 mUI/ml, quant au spermogramme, il avait retrouvé une azoospermie. Devant ce faisceau d'arguments cliniques et para cliniques le diagnostic de tumeur testiculaire sécrétante a été évoqué. Le caractère bénin ou malin ne pouvant être connu, un bilan d'extension comprenant une échographie abdominale, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ont été faite ne révélant ni adénopathies rétro-péritonéales ou médiastinales ni métastases hépatiques ou pulmonaires. Une orchidectomie droite par voie inguinale a été réalisée. Macroscopiquement, c'était une tumeur testiculaire de 9 cm de grand axe, de contours bosselés, multi nodulaire, englobant l'épididyme et de couleur brune (Figure O.8).

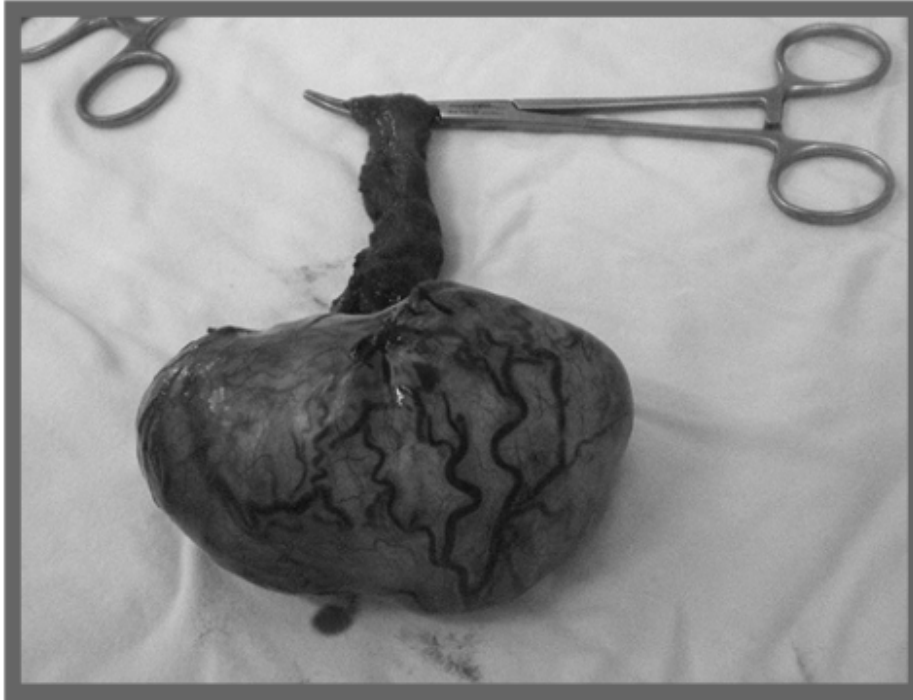


Figure O.8 (130)

Aspect macroscopique de la pièce d'orchidectomie

Histologiquement il s'agissait d'une tumeur à cellules de Leydig sans atypies cellulaires, Il n'y avait pas de remaniement nécrotico-hémorragiques (Figure O.9 et Figure O.10).

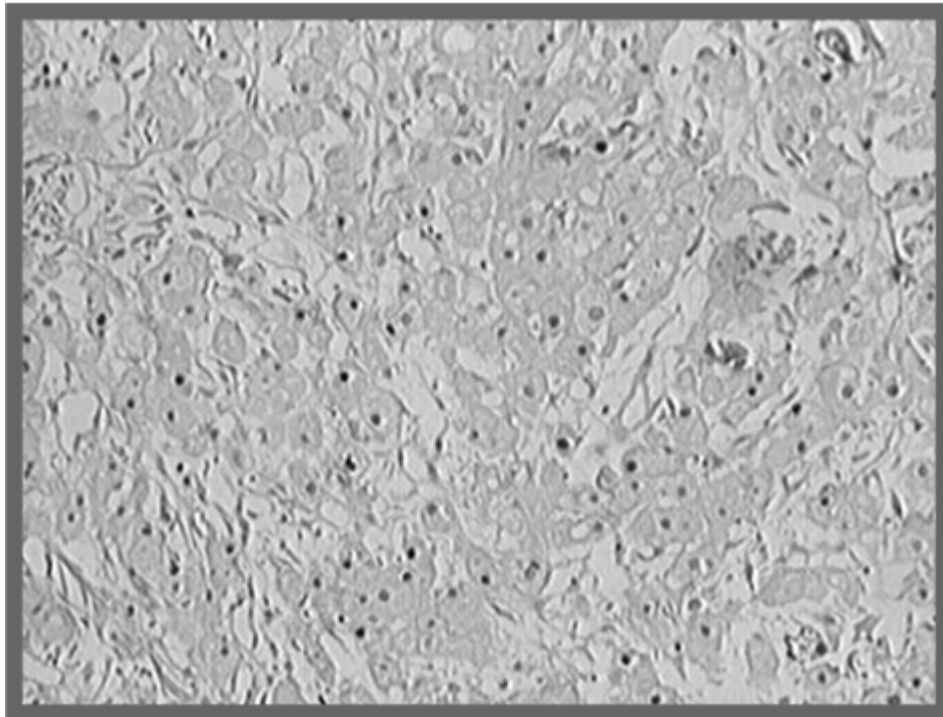


Figure O.9 (131)

Tumeur à cellules de Leydig : nappes de cellules éosinophiles régulières à noyaux arrondis (HES x 100)

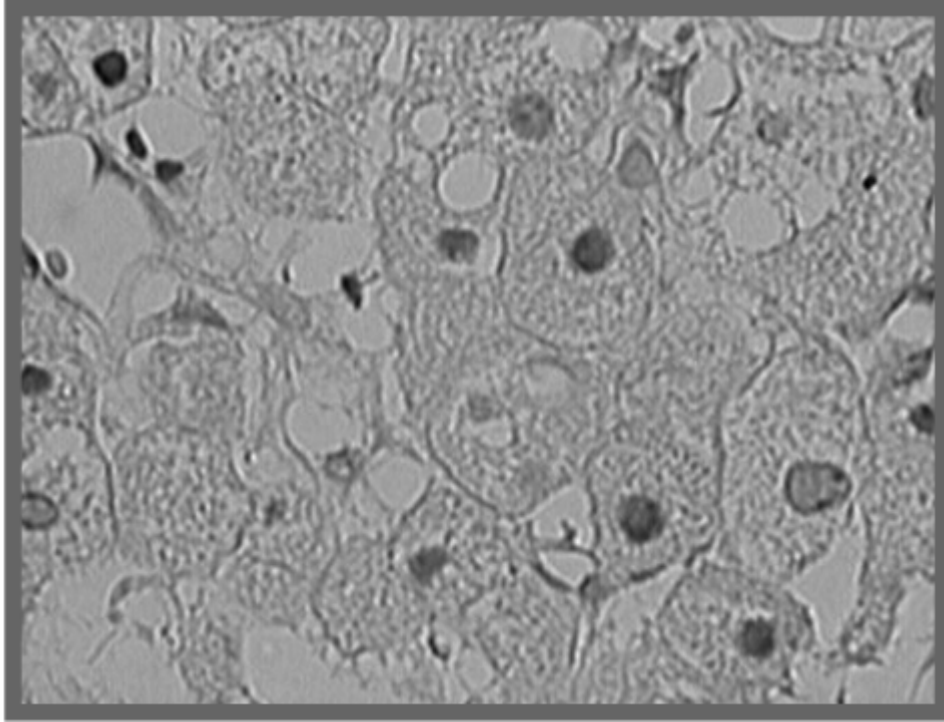


Figure O.10 (132)

Cellules tumorales de grande taille polyédriques, noyaux arrondis nucléolés, cytoplasme abondant vacuolisé (HES x 400)

Un traitement conservateur du testicule gauche avait été réalisé laissant une partie de la pulpe testiculaire. L'examen histologique trouvait le même aspect que celui du testicule droit. Les suites opératoires étaient simples et l'évolution après trois ans de recul est bonne sans apparition de masse tumorale ou de localisation secondaire avec normalisation du taux de la testostérone.

Observation 3 :

Mr M.R âgé de 70 ans sans antécédents pathologiques notables, pubère à l'âge de 12 ans et qui présentait depuis une année une augmentation progressive du volume testiculaire gauche, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. À l'examen clinique le testicule gauche est augmenté de volume indolore, tendue, avec un test à la transillumination négatif, la peau scrotale en regard n'est pas infiltrée, le testicule droit est de taille et de consistance normale, l'examen des aires ganglionnaires était sans particularité. L'examen général retrouve un patient en bon état général avec un morphotype masculin et des caractères sexuels primaires et secondaires bien développés. L'échographie scrotale trouvait un épanchement intra-scrotal gauche cloisonné avec un testicule légèrement augmenté de volume. Le patient a bénéficié d'une exploration chirurgicale par voie inguinale, ayant mis en évidence un épanchement séro-hématique intra-scrotal gauche de moyen abondance avec un testicule gauche augmenté de volume faisant à peu près 10 cm de grand axe englobant l'épididyme de consistance dure et de couleur brune. Devant l'aspect très suspect du testicule, une orchidectomie gauche a été faite

Histologiquement il s'agissait d'une tumeur à cellules de Leydig sans signes de malignité, les marqueurs tumoraux (β -HCG, α -foeto-protéine, LDH) ainsi que les dosages hormonaux (testostéronémie, œstradiol E2, FSH, LH) réalisés en postopératoire sont normaux. Les suites opératoires étaient simples et le suivi à deux ans de recul ne note pas de récurrence locale ou de métastase à distance.

Observation 4 :

Mr S.K âgé de 38 ans, marié et père de trois enfants, suivi pour hypertension artérielle depuis deux ans mis sous traitement, pubère à l'âge de 12 ans et qui présente depuis une année une augmentation progressive du volume du testicule gauche devenant douloureux depuis une semaine motivant sa consultation, par ailleurs on ne note pas d'écoulement urétral ni de trouble de la miction ni hématurie, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. À l'examen clinique on trouve une grosse bourse gauche d'allure tumorale, la bourse droite est sans particularité, le reste de l'examen clinique est sans anomalie notamment l'examen des aires ganglionnaires, l'examen abdominal ainsi que l'examen général qui a retrouvé un patient en bon état général avec un morphotype masculin et des caractères sexuels primaires et secondaires bien développés. L'échographie du contenu scrotal objective un testicule gauche augmenté de volume faisant 9.2 cm d'échostructure hétérogène. Les marqueurs tumoraux (alfa-fœtoprotéine, bêta-HCG, LDH) étaient normaux. Une orchidectomie gauche par voie inguinale a été réalisée. Macroscopiquement on note un poids de 936 gramme et mesurant 17*11*9 cm. Histologiquement il s'agit d'une tumeur à cellules de Leydig typique ne comportant pas, en dehors de la taille, de signes de malignité (absence d'effraction capsulaire, absence de nécrose, absence de mitoses). Les dosages hormonaux (testostéronémie, œstradiol E2, FSH, LH) réalisés en postopératoire étaient normaux, ainsi que les suites postopératoires, le patient a été revu six mois, puis un an plus tard, aucune récurrence locale ou de métastase à distance n'avait été notée.

XVI. DISCUSSION :

C'est en 1895 que SACCI a décrit les tumeurs de cellules de Leydig (73). Les cellules de Leydig normales sont situées dans les espaces péri tubulaires du testicule et sécrètent la testostérone sous l'influence de la LH (elles ne possèdent pas en revanche de récepteurs à la FSH). Cette testostérone diffuse à la fois vers les capillaires présents dans les espaces péri tubulaires (fonction endocrine) et vers les tubes séminifères où elle est captée par les cellules de Sertoli (fonction paracrine). Une faible partie de la testostérone est aromatisée en œstradiol au sein même des cellules de Leydig. Ces cellules ont la même origine embryologique que la corticosurrénale, et pour certains auteurs elles feraient partie du système neuroendocrine (92,93). Les tumeurs à cellules de Leydig surviennent dans 75% des cas environ chez l'adulte (le plus souvent entre 20 et 50 ans) et dans 25% des cas chez l'enfant (le plus souvent entre 5 et 9 ans). Elles font partie, avec les tumeurs à cellules de Sertoli, du groupe des tumeurs dites "des cordons sexuels et du stroma". Chez l'adulte, le mode de révélation habituel est le plus souvent des signes d'hypogonadisme due au fait de cette activité aromatase des cellules de Leydig avec une hyper-oestrogénémie secondaire : gynécomastie bilatérale et souvent asymétrique, pouvant précéder de plusieurs années l'apparition de la tumeur, insuffisance érectile avec souvent une baisse de la libido, infertilité avec oligo- ou azoospermie. Notons que deux types seulement de tumeurs du testicule peuvent avoir une expression endocrine (94) : les tumeurs à cellules de Leydig en produisant de l'œstradiol et de la testostérone, et les tumeurs germinales non séminomateuses, en produisant de l'hCG, d'où l'intérêt de la réalisation des marqueurs tumoraux pour éliminer un cancer testiculaire avant de conclure à ces tumeurs endocriniens.

Parfois la découverte fortuite en échographie, habituellement sous la forme d'un nodule homogène hypoéchogène (95, 96). Beaucoup plus rarement la palpation

isolée d'une tumeur testiculaire. À l'examen la tumeur se présente sous forme d'une tuméfaction intra-testiculaire dure et indolore; le testicule opposé est normal mais le volume des deux testicules peut être diminué. 10 à 15% de ces formes de l'adulte sont des formes malignes, plus spécialement chez les sujets âgés.

Les formes pédiatriques diffèrent de celles de l'adulte par deux points essentiels (94) : d'abord elles ne produisent pas d'œstradiol, sans doute en raison de la faiblesse de l'activité aromatasé dans les cellules de Leydig de l'enfant. Elles sont donc androgénosécrétantes et se manifestent par une pseudo-puberté précoce iso sexuelle. Lorsque la tumeur testiculaire n'est pas palpable, le diagnostic différentiel principal est alors l'hyperplasie congénitale des surrénales. Enfin les formes malignes n'existent pas chez l'enfant.

Biologiquement le profil hormonal habituel chez l'adulte est le suivant : testostéronémie normal c'est le cas de nos trois patients (observation 1, 3 et 4) ou basse, œstradiol normal ou augmenté, rapport T/E2 (testostérone sur œstradiol) effondré (< 85) c'est le cas du patient (observation2), gonadotrophines (LH et FSH) abaissées. Les cellules de Leydig tumorales produisent bien en fait de la testostérone, qui est immédiatement aromatisée en œstradiol, l'activité aromatasé étant significativement augmentée par rapport aux cellules de Leydig normales (94). L'élévation des taux sériques d'œstradiol entraîne par biofeedback négatif la diminution des gonadotrophines ceci explique la fréquence des azoospermies due à une inhibition de la spermatogénèse selon un mécanisme endocrine (diminution des gonadotrophines) mais également paracrine (élévation locale d'œstradiol) c'est le cas du patient (observation 2), cependant un taux normal c'est le cas des trois patients (observation 1, 3 et 4) ou élevé peut être observé.

Dans les formes atypiques, deux tests endocriniens sont très fortement évocateurs du diagnostic (97,94) : lors de l'administration d'hCG : on a une

ascension très exagérée de l'œstradiol, et lors de l'administration de Gn-RH : on a une réponse faible de la FSH et une réponse normale de la LH.

L'échographie scrotale, premier examen d'imagerie à demander permet ainsi la découverte de petits nodules hypoéchogènes homogènes classiquement avasculaires et bien limités de 2 à 6 mm de diamètre. Le diagnostic différentiel s'avère néanmoins souvent difficile avec les séminomes aux caractéristiques échographiques proches (98), l'échographie permet aussi d'explorer le testicule controlatéral et ainsi mettre en évidence une atteinte bilatérale occulte (60).

L'IRM revêt toute son importance dans les tumeurs bilatérales (observation du deuxième patient), ainsi elle permet de mettre en évidence dans les formes malignes des signes d'envahissement des structures de voisinages, c'est le cas de notre deuxième patient.

Histologiquement, l'atteinte testiculaire peut être multi nodulaire ou uni nodulaire avec une taille variant entre 1 et 10 cm et un aspect lobulé rarement encapsulé (68) :c'est le cas du deuxième patient. La tumeur est de couleur classiquement jaune brunâtre (99,68). Microscopiquement, la tumeur est composée de grosses cellules hexagonales à cytoplasme éosinophile granuleux contenant dans 40% des cas des cristoïdes de Reinke (68,100). Le noyau est petit, rond et nucléolé.

Les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig sont des tumeurs de petit volume, constituées uniquement de cellules de Leydig monomorphes, avec des anomalies cytonucléaires rares. Elles doivent donc être bien distinguées des nodules d'hyperplasie leydigienne, où il persiste des tubes séminifères au sein des plages de cellules de Leydig. Ces tubes ne contiennent le plus souvent que des cellules de Sertoli, distinction le plus souvent difficile d'où l'intérêt de notre mise au point.

La majorité des tumeurs à cellules de Leydig sont bénignes, les formes malignes sont décrites avec une fréquence de 10% et touchent presque exclusivement l'adulte (68, 60, 101). Il faut souligner le fait qu'il n'existe pas de limite nette entre tumeur bénigne et maligne, mais il existe des critères présomptifs de malignité qui sont définies par : la taille de la tumeur supérieure à 5 cm, une infiltration lymphatique ou vasculaire, une atypie nucléaire importante, un taux de mitose supérieur à 3 par 10 champs à fort grossissement, la présence de foyers de nécrose ou d'hémorragie, et enfin l'envahissement des structures avoisinantes (99, 68, 100, 102).

Le suivi de ces tumeurs est donc primordial afin de surveiller l'apparition éventuelle de métastases. Celles-ci sont en premier lieu ganglionnaires rétro-péritonéales puis pulmonaires, osseuses et hépatiques et peuvent survenir plusieurs années après l'orchidectomie (35, 41, 102).

Le traitement de référence des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig et de l'hyperplasie de cellules de Leydig est l'orchidectomie par voie inguinale en raison de l'absence de critères histologiques formels de bénignité et de l'absence de traitement de rattrapage efficace en cas de malignité. L'évolution après l'orchidectomie est habituellement la suivante (103, 97) : l'estradiolémie se normalise en 24 heures, la testostéronémie se normalise en 10 jours environ, Le volume du testicule controlatéral qui était réduit se normalise en 30 jours, les gonadotrophines et la spermatogénèse mettent plusieurs mois à se normaliser, la gynécomastie régresse habituellement au cours de la première année qui suit l'orchidectomie. Une gynécomastie persistante doit donc ne pas être opérée avant ce délai (104), notre patient (observation 1) a été opéré un an après l'orchidectomie.

L'énucléation ou la tumorectomie est pratiquée par certaines équipes surtout chez les patients présentant une tumeur sur testicule unique ou dans les

localisations bilatérales comme chez notre patient (observation2), ou par la nécessité de préserver la fertilité ultérieure des patients, d'autant que l'infertilité est un motif de découverte de plus en plus fréquent de ce type de tumeur surtout en occident mais au prix d'un suivi extrêmement étroit afin de dépister les récives et l'apparition de métastases (105,100,106).

Le traitement des formes malignes n'est pas codifié, aucun protocole n'ayant fait la preuve de son efficacité. Il fait appel à la chirurgie des masses ganglionnaires, à la chimiothérapie (Cis-platinium, vinblastine, bléomycine, cyclophosphamide) et à la radiothérapie. La médiane de survie serait d'environ 3 ans (107, 108, 35].

XVII. CONCLUSION:

Les tumeurs à cellules de Leydig sont des tumeurs rares du testicule. Elles se manifestent le plus souvent chez l'adulte par des signes d'hypogonadisme, chez l'enfant par une pseudo-puberté précoce. L'exploration des troubles de la fertilité chez l'homme et l'avènement de l'échographie ont fait augmenter le mode de révélation de ces tumeurs. La principale difficulté diagnostique est la distinction entre les formes maligne et bénigne, l'orchidectomie par voie inguinale est le traitement de référence, mais actuellement il ya une tendance de plus en plus vers un traitement conservateur (énucléation) mais au prix d'une surveillance étroite et prolongée couvrant une longue période.

XVIII. RÉSUMÉ

Les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig sont rares, Elles représentent entre 1 et 3 % de l'ensemble des tumeurs testiculaires, ce sont les plus fréquentes des tumeurs des cordons sexuels et du stroma. Elles peuvent être retrouvées dans toutes les tranches d'âges, mais intéressent avec prédilection l'adulte jeune entre 15 et 50 ans (50%), 25 % chez l'homme plus âgé et un peu moins de 20 % chez l'enfant entre 5 et 9 ans. Le mode de révélation le plus fréquent chez l'adulte est la gynécomastie, par contre chez l'enfant c'est une pseudo-puberté précoce isosexuelle. Elles posent le problème de leur diagnostic biologique devant des formes non palpables et du choix de leur traitement chirurgical en raison de la difficulté diagnostique entre les formes bénignes et malignes.

Le but de notre thèse est de présenter, sur la base de quatre observations cliniques et de l'analyse de la littérature, les différents aspects cliniques, biologique, radiologique pathologique et thérapeutiques des tumeurs a cellules de Leydig.

ABSTRACT

The Leydig cells tumor of testicular is uncommon, it represent between 1 to 3% of all testicular tumors, the most common of sex cord stromal tumors. It can be found in all age groups, but it frequently in young adults between 15 and 50 years (50%), 25% in the older man and a little less than 20% in children between 5 and 9 years. The most common mode of revelation in adults is gynecomastia; for children is a pseudo-precocious puberty iso-sexual. They pose the problem of biological diagnosis for nonpalpable tumors and choice of surgical treatment because of difficult diagnosis between benign and malignant forms.

The object of this work is to present, on the basis of four clinical observations and analysis of the literature, various clinical, biological, radiological, pathological and therapeutic Leydig cells tumor of testicular.

ملخص

إن أورام خلايا الخصية لا يديغ غير شائعة ، فهي تمثل ما بين 1 إلى 3 ٪ من جميع أورام الخصية، والأكثر شيوعا من حيث أورام حبل الجنس والستروما ويمكن العثور عليها في جميع الفئات العمرية ، لكنها تكون غالبا لدى البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 15 و 50 عاما (50 ٪) ، و 25 ٪ لدى الرجال الأكبر سنا و أقل قليلا من 20 في المائة لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 5 و 9 سنوات. إن نمط الظهور الأكثر شيوعا لدى البالغين هو التثدي و بلوغ شبه مبكر لدى الأطفال و هي تطرح مشكلة تشخيصها البيولوجي أمام الأورام غير الملموسة و مشكلة اختيار العلاج الجراحي بسبب صعوبة التشخيص بين الأشكال الحميدة والخبيثة.

الهدف من هذه الأطروحة هو تقديم ، بناء على أربع ملاحظات سريرية ومراجعة الأدبيات، مختلف الجوانب السريرية والبيولوجية والإشعاعية والمرضية والعلاجية لأورام خلايا لا يديغ.

XIX. BIBLIOGRAPHIE :

- 1 - ALLIBONE E.C., ANDERSON C.K., ARTHURTON M.W.
Macrogenitosomia praecox due to interstitial cell tumour of testis.
Arch. Dis. Child., 1969, 44, 84.
- 2 - ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F., DUMAS J.P., VENOT J., VINCENT D.,
LAROUMAGNE G., LAUBIE B.
Tumeur a cellules de Leydig. Interet diagnostique de l'echographie testiculaire.
Press. Med. 1985 Sep. 14, 14, 30, 1613.
- 3 - BAINES G.H., BROOKES V.S., HALLEY J.B.W.
Three cases of interstitial cell tumour of the testicle.
Br. J. Surg., 1962, 49, 539.
- 4 - BEALS T.F., PIERCE G.B., SCHROEDER C.F.
The ultrastructure of human testicular tumors interstitial cell tumors.
J. Urol., 1965, 93, 64.
- 5 - BERCOVICI J.P., NAHOUL K., DUCASSE M., TATER D., KERLAN V., SCHOLLERR.
Leydig cell tumor with gynecomastia : further studies, the recovery after
unilateral orchidectomy.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 61, 5, 957.
- 6 - BERCOVICI J.P., NAHOUL K.
Hormonal profile of Leydig cell tumors with gynecomastia.
Prog. Clin. Biol. Res. 1985, 203, 17, 503.
- 7 - BERCOVICI J.P., NAHOUL K.
Caracteristiques hormonales des tumeurs interstitielles du testicule secretant
des œstrogènes.
Press. Med. 1988, 14, 17-18, 891.
- 8 - BISHOP P.M.F., VAN MEURS D.P., WILLCOX D.R.C., ARNOLD D.
Interstitial cell tumor of the testis in a child. Report of a case and a review of
the literature.
Br. Med. J., 1960, 1, 238.
- 9 - BOCCON-GIBOD L., BRICAIRE H., LUTON J.P., ADJIMAN M., GALIAN Ph., STEG A.
Les tumeurs à cellules de Leydig du testicule. A propos de deux nouvelles
observations.
Ann. Urol., 1970, 4, 187.

- 10 - BRICAIRE H., LUTON J.P., VALCKE J.C.
Les tumeurs feminisantes du testicule.
Acta Endocrinol., Expansion Ed., Paris 1971, 1529.
- 11 - BROGARD J.M., MAURER C., PHILIPPE E.
Gynécomastie et tumeur à cellules de Leydig.
Presse Med. Mai 1967, 76, 1253.
- 12 - BROSMAN S.A.
Testicular tumors in prepubertal children.
Urology 1979, 13, 581.
- 13 - CABANNE F., BLANC R., BEYSSAC L., DESSEREY A.
Tumeur testiculaire des cellules de Leydig à pseudo-puberté précoce chez un gargon de quatre ans .
Arch. Anat. Pathol. Mars 1960, 8, n02, 176.
- 14 - CALDAMONE A.A., ALTEBARMAKIAN V., FRANK I.N., LINKE C.A.
Leydig cell tumor of testis.
Urology 1979, 14, 39.
- 15 - CAMERON D., MARKWALD R., WORTHINGTON W.C.
Ultrastructural and histochemical effects of FSH on Sertoli cells of prepubertal rats.
Anat. Rec. 1972, 172, 284.
- 16 - CAMINA J., DORFMAN R.I., MAC DONALD, ROSENTHAL I.M.
Interstitial cell tumor of the testis in a seven years old child.
Amer. J. Dis. of Child. 1960, 100, 389.
- 17 - CARSTENSEN H., AMER I., WIDE L., AMER B.
Plasma testosterone IH et FSH during the first 24 hours after surgical operations
J. Steroid. Bioch. 1973, 4, 605.
- 18 - CASTLEW. N., RICHARDSON J. R. Jr.
Leydig cell tumor and metachronous Leydig cell hyperplasia : a case associated with gynecomastia and elevated urinary estrogens.
J. Urol. 1986, 136,6, 1307.
- 19 - CHEN K.T., SPAULDING R.W., FLAWM.S., BRIITIN G.M.
Malignant interstitial cell tumor of testis.
Cancer 1982, 49, 3, 547.

- 20 - CHEVASSUM.
Tumeurs du testicule.
These Med. Paris 1906, n° 193.
- 21 - CHOMEITE G., DELCOURTA., AURIOLM.
Non germinal tumors of the testis.
Prog. Clin. Biol. Res. 1985, 203, 26, 35.
- 22 - CONWAY G.S., MACCONNEI T., WEISS G., SLATERS D.
Importance of scrotal ultrasonography in gynecomastia.
B.M.J. 1988 Nov 5, 297, 1176.
- 23 - CORRIE D., NORBECK J.C., THOMPSON I.M., RODRIGUEZ F., TEAGUE J.L., ROUNDER J.B., SPENCE C.R.
Ultrasound detection of bilateral Leydig cell tumors in palpable normal testes.
J. Urol. 1987, 137, 4, 747.
- 24 - CZERNOBILSKY H., CZERNOBILSKY B., SCHNEIDER H.G., FRANKE W.W., ZIEGLER R.
Characterization of a feminizing testicular Leydig cell tumor by hormonal profile, immunocytochemistry and tissue culture.
Cancer 1985 Oct 1, 56, 7J 1667.
- 25 - DADOUNE J.P., ABELANET R., DELARUE J.
A propos de l'étude ultrastructurale des cellules de Leydig du testicule d'un pseudo-hermaphrodisme male et d'un adenome leydigien.
Ann. Anat. Pathol. Paris 1966, 11, 369.
- 26 - DADOUNE J.P., GALIAN Ph, STEG AJ, GANTER P., ABELANET R.
Adenome du testicule à cellules de Leydig. Etude histologique, ultrastructurale, histoenzymatique et biochimique d'un cas.
Sem. Hop. Paris, Arch. Anat. Cytol. Pathol. 1967, 15, 322.
- 27 - DAMJANOV I.J., KATZ S.M., JEWETT M.A.
Leydig cell tumors of the testis.
Ann. Clin. Lab. Sci. 1979, 9, 157.
- 28 - DAVID M., FLORET D., TOURAILLE P., AGUERCIF M., FREYCON F., JEUNEM.
Adenome testiculaire à cellules de Leydig chez l'enfant. A propos d'une observation.
Pediatrie 1976, 31J 457.

- 29 - DEJONGZ., PONTONNIERF.,PLANTEP.,BENNETA, ESCOURROUG., MANSAT A
Tumeur testiculaire bilaterale à cellules de Leydig. Conduite à tenir.
J. Urol. 1988, 94, n °4, 217.
- 30 - DESHMUKH A.S.
Leydig cell tumor in undescended testis.
Urology 1982, 20, 543.
- 31 - DORRINGTONJ.H., FRITZLB.,ARMSTRONGD.T.
Site at wich FSH regulates estradiol 17 beta biosynthesis in Sertoli cell
preparation in culture.
Mol. Cell. Endocrinol. 1976, 6, 117.
- 32 - DROSOOWSKY M.A
Effets des androgènes sur le testicule.
In "Les androgènes". XVème réunion des endocrinologistes de langue française.
Athenes 1979. Masson Ed., p45 .
- 33 - DROSDOWSKYM.A, MAHOUDEAUJ.A
Physiologie et exploration de la fonction endocrine du testicule.
Encycl. Med. Chir. Paris, Glandes 10032 A' 10, 1 - 1980.
- 34 - EBRI TORNE B., CAROCEBRIAN C., USED AZNAR M., UCAR TERREN A, MUNOZY
FERNANDEZ J.
Tumor testicular de celulas de Leydig.
Rev. Clin. Esp. 1986, 178, 5, 246.
- 35 - FELDMANP.S.,KOVACSK.,HORVATHE.,ADELSONG.L.
Malignant Leydig cell tumor : clinical, histological and electron microscopic
features.
Cancer 1982, 49, 4, 714.
- 36 - FLYNNP.T.,SEVERANCEAO.
Bilateral interstitial cell tumors of the testis.
Cancer 1951, 4, 817.
- 37 - FRANCHIMONTP.
Régulation hypophysaire de la sécrétion des androgènes par le testicule .
In "Les androgène". XVème réunion des endocrinologistes de langue française.
Athenes 1979. Masson Ed.

- 38 - FRANCHIMONT P., DEMOULINA, BOURGUIGNO J.P., SANTEN R.
 La régulation de la sécrétion des gonadotrophines chez l'individu de sexe masculin.
 Ann. Endoc. 1980, 41, 231.
- 39 - FREEMAN D.A.
 Steroid hormone-producing tumors in man.
 Endoc. Rev. 1986, 7, 2, 204.
- 40 - GABRILOVE J.L., NICOLIS G.L., MITTY H.A, SOHVAL AR.
 Feminizing interstitial cell tumor of the testis personal observations and a review of the literature.
 Cancer 1975, 35, 1184.
- 41 - GREM J.L., ROBINSON I., WILSON K.S., GILCHRIST K., TRUMP D.L.
 Metastatic Leydig cell tumor of the testis. Report of three cases and review of the literature.
 Cancer 1986 Nov 1, 58, 9, 2116.
- 42 - GUILLAUSSEAU C.
 A propos d'une observation de tumeur testiculaire a cellules de Leydig de l'adulte .
 These Med. Paris ouest Rene Descartes 1980.,
- 43 - GUINET P.
 Les tumeurs endocriniennes du testicule.
 Rev. Prato 1979, 29, 965.
- 44 - HOPKINS G.B.
 Interstitial cell tumor profile of hormone producing tumor.
 Urology 1978, 11, 283.
- 45 - HUGUES F.C., CARON M.
 Les tumeurs leydigiennes. Etude générale a propos d'une observation.
 Sem. Hop. Paris 1976, 52, n018-19, 1157.
- 46 - JEMERIN E.E., EDWARD E.
 Hyperplasia and neoplasia of the interstitial cells of the testicle.
 Arch. Surg. 1937, 35, 967.

- 47 - JORION J.I., DE COO MAN S.E., DARDENNE A.N., GOSSEYE S., WESE F.X., VAN CANGH P.J.
Leydig Gell tumor of the testis. Four new cases.
Acta Urol. Belg. 1986, 54, 4, 450.
- 48 -JOUIN-CAURIER D., CHIMENES H ., KLOTZ H P.
Gynecomastia indicative of an unsuspected testicular tumor (one case of seminoma, one of Leydig cells tumor)
Ann.endoc.Mai 1968 , 29, 385
- 49 -KAPLAN G W., CROMIE W J., KELALIS P P., SILBER I., TANK E S Jr.
Gonadal stromal tumors : a report of the prepubertal testicular tumor registry
J.Urol . 1986, 136, 300
- 50 - KIM I., YOUNG RH., SCULLY R.E
Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature.
Am. J. Surg. Pathol. 1985, 9, 3, 177.
- 51 - KUHN J.M., MAHOUDEAU J.A., BILLAUD L., JOLY J., RIEU M., GANCEL A., ARCHAMBEAUD MOUVEROUX F., STEG A., LUTON J.P.
Evaluation of diagnostic criteria for Leydig cell tumours in adult men revealed by gynaeomastia.
Clin. Endocrinol. 1987, 26, 4, 407.
- 52 - KURMAN R.H.,ANDRADE D., GOBELSMANN U.,TAYLOR C.R.
An immunohistological study of steroid localization in Sertoli Leydig tumors of the ovary and testis.
Cancer 1978, 42, 1772.
- 53 - LEHTONEN T., MAKINEN J., NICKELS J., PERMI J.
Leydig cell tumour with gynecomastia. Report of a case with electron microscopy.
Eur. Urol. 1980, 6, 6, 364.
- 54 - LEUNG T.K., LESBROS F., FEROLDI J.
Etude ultra structurale de la cellule de Leydig. A propos d'un adenome leydigien et d'un testicule feminisant.
Arch. Anat. Pathol. Paris 1971, 19, 303.

- 55 - LUBETZKI J., GUILLOSSEAU P.J., GALIAN A., GUILLOSSEAU C., PIEL-DESRUISSEAU J.L., CEDARD L., WASSEF M., MOSSE M., EVARD D.
Tumeur testiculaire à cellules de Leydig de l'adulte : (un cas avec études clinique, biologique, anatomo-pathologique (optique et ultrastructurale).
Ann. Med. Interne 1980, 131,3, 157.
- 56 - MAC CLELLAN D.S., ROSCHER A.
Intrascrotal tumors in the older male.
Int. Surg. 1986, 71, 1,51.
- 57 - MAHON F.G.Jr., GOSSET F., TRINITY R.G., MADSEN P.O.
Malignant interstitial cell tumor.
Cancer 1973, 31, 1208.
- 58 - MAHOUDEAU J.A., VALKE J.C., BRICAIRE M.
Dissociated responses of plasma testosterone and estradiol to human chorionic gonadotropin in adult men.
J. Clin. Endoc. Metab. 1975, 41, 13.
- 59 - MARSHALL F.F., KERR W.S., KLIMAN B., SCULLY- R.E.
Sex cord-stromal (gonadal stromal) of the testis a report of five cases.
J. Urol. 1977, 117, 180.
- 60- MARSOT-DUPUCH K., MARTIN-LALARDRIE S., CONTE J., TUBIANA J.M.,LELLOUCHEAZAN M.
Tumeurs à cellules de Leydig de l'adulte. Intérêt de l'échotomographie. A propos de 7 tumeurs.
J. Radial. 1985, 66, 2, 91.
- 61 - MARTINEZ TORRES J. L., TORRES RAMIREZ C., DE LA FUENTE SERRANO A., CEVERINO P., NAVARRO A., MOUAFFAK N., JIMENEZ VERDEJOJ., ZULUAGAGOMEZA.
Tumores de células de Leydig. Aportación de dos casos.
Arch. Esp. Urol. 1985, 38, 5, 468.
- 62 - MARYNICK S.P., LORIAUX D.L., SHERINS R., PITA J.C., LIPSETT M.B. ,"
Evidence that testosterone acts as both an androgen and an estrogen in suppressing pituitary gonadotropin secretion in men.
J. Clin. Endoc. Metab. 1978.

- 63 - MASSONP.
Deux cancers leydigiens de l' homme. Leur comparaison avec les tumeurs interstitielles expérimentales de la souris.
Rev. Can. Biol. 1943, 2, 168.
- 64 - MINEURP.,DECOOMANS., HUSTINJ., VERHOEVENG., DEHERTOGH R
Feminizing testicular Leydig cell tumor.: hormonal profile before and after unilateral orchidectomy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 64, 4, 686..
- 65 - MIKUZG., SCHWARTZS., HOPFELKREINERI.,GREBERF.
Leydig cell tumor of the testis. Morphological and endocrinological investigations in two cases.
Eur. Urol. 1980, 6, 5, 293.
- 66 - MISKIN M., BUCKSPAN M., BAIN J.
Ultrasonographic examination of scrotal masses.
J. Urol. Feb 1977, 117, 185.
- 67 - MOREAUL.
Les tumeurs a cellules de Leydig.
Vie Med. 1970, 51, 388.
- 68 - MOSTOFI F.K.,PRICEE.B.Jr.
Tumors of the male genital system.
Atlas of tumor pathology 2nd series, Fsc 8. Armed Forces Institute of Pathology Ed, Firminger (H.I.). Ed Washington 1973.
- 69-MUDDEAH., HAAKA, KRUYT R.H.
Ultrasoni.c detection of occult patients with gynaecomastia.
Neth. J. Med. 1987, 31, 72.
- 70 - NAVARROFOS S., VERA SEMPERE F.J.,CLAR F., SOLSONA NARBON E.,LLOMBARTBOSCHA
Tumor de celulas de Leydig de testiculo : .estudio histologico, inmunohistoquimico y ultraestructural de dos casos.
Arch. Esp. Urol. 1986, 39, 6, 403.
- 71 - PAGANOS.A, MEAZZAA, MARZORATIG.,GREGORIOP.
Revue de la littérature. Tumeur des cellules interstitielles de Leydig. A propos d'un cas.
J. Urol. Paris 1980, 86, 3, 219-221.

- 72 - REZEK Ph., HARDIN H. C.
Bilateral interstitial cell tumor of the testicle. Report of one case observed fourteen years.
J. Urol. 1955, 74, 628.
- 73 - SACCHI E.
Di un caso di gigantismo infantile con tumore del testicolo. Riv. Sper. Freniat
1895, 21, 149.
- 74 - SANTEN R. J.
Is aromatisation of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men.
J. Clin. Invest. 1975, 56, 1555.
- 75 - SCHOENE J., DIRAIMONDO V., DOMINGUEZ Av.
Bilateral testicular tumors complicating congenital adrenocortical hyperplasia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1961, 21, 518.
- 76 - SCHOLLER R., NAHOULK., GRENIER J., CHARLES J. F., NEITER A.
Concentration de 7 stéroïdes dans la veine spermatique de l'homme. Comparaison aux taux périphériques.
Ann. Endocrinol. 1975, 36, 353.
- 77 - SELVAGGI P., YOUNG R. T., BROWN R., DICK A. L.
Interstitial cell tumor of the testis in adults reports.
J. Urol. 1973, 109, 436.
- 78 - SHORT M., COE J. I.
Malignant interstitial cell tumor of the testis a case report.
J. Urol. 1963, 89, 851.
- 79 - SILVERBERG S. G., THOMPSON J. W., HIGASHI G., BASKIN A. M.
Malignant interstitial cell tumor of the testis : case report and review.
J. Urol. 1966, 96, 356.
- 80 - SOHVAL A. R., CHURCH J., SUZUKI Y., KATZ N., GABRILOVE J.
Effects of a feminizing testicular Leydig cell tumor on non tumorous testicular tissue : an ultrastructural study.
Clin. Endocrinol. 1977, 6, 127.
- 81 - SOHVAL A. R., CHURCH J., SUZUKI Y., KATZ N., GABRILOVE J.
Electron microscopy of a feminizing Leydig cell tumor of the testis.
Hum. Pathol. 1977, 8, 621.

- 82 - STAUBITZW.J., OBERKIRCHERO.J., BLICK M.S.
Precocious puberty in a case of bilateral interstitial cell tumor of the testis.
J. Urol. 1953, 69, 562.
- 83 - STEGA, FRILEUXP., DEBRES., DESLIGNERESS., LUTONJ.P.
Leydig cell tumours in adults. A report of 13 cases.
Prog. Clin. Biol. Res. 1985, 203, 26, 643. .
- 84 - STOLL S., GOLDFINGER M., ROTHBERG R., BUCKSPAN M.B., FERNANDES B.J., BAINJ.
Incidental detection of impalpable testicular neoplasm by sonography.
A.J.R. 1986, 146, 2, 349.
- 85 - SUHLERA., BLANCHARDJ., BENKOEL L., GHNASSIAJ.P.
Tumeur testiculaire a cellules de Leydig avec syndrome endocrinien.
J. Urol. Nephrol. Paris 1976, 82, 201.
- 86 - TCHOLAKIANR.K., CHOWDHURYM., STEINBERGERE.
Time of action of estradiol 17 beta on luteinizing hormone and testosterone.
J. Endocrino. 1974, 63, 411.
- 87 - TIRJER H.J., GRIMALDI AM., ATHENS AT.
Leydig cell tumor of the testis : report of a case.
J. Am. Osteopath. Assoc. 1985, 85, 12, 802.
- 88 - YOUNGR.H., TALERMANA
Testicular tumors other than germ cell tumors.
Semin. Diagn. Pathol. 1987, 4, 4, 342.
- 89 - WEILL A, REINHARDTW., BOUCHETP., CEDARDL., BOLLACKC.
Tumeurs testiculaires à cellules de Leydig à propos de deux observations à expressions sexuelles opposees.
Nouv. Press. Med. 15 Avril 1978, 7, n° 15, 1273.
- 90 - ZEIN T.A., KHAULI A.B., KRAMER H.C.
Interstitial Leydig cell tumor of testis.
Urology 1985, 26, 6, 590.
- 91 - PUGH R.C.B
Testicular tumours-Introduction.
Pathology of The Testis, R.C:B. Pugh, Ed, Blackwell'
Scientific Publications, Oxford, 1976, 139-159'

- 92- DAVIDOFF M.S., SCHULZE W., MIDDENDORFF R., HOLSTEIN A.F.
The Leydig cell of the human testis - a new member of the diffuse neuroendocrine system. *Cell Tissue Res.*, 1993, 271, 429-439.
- 93- MIDDENDORFF R., DAVIDOFF M.S., MAYER B., HOLSTEIN A.F. 303 A. Kalfon et coll.,
Neuroendocrine characteristics of human Leydig cell tumours.
Andrologia, 1995, 2, 351-355. *Progrès en Urologie* (1999), 9, 299-304
- 94- KUHN J.M., LEFEBVRE H., RIEU M.
Aspect endocrinien des tumeurs testiculaires.
In : *Endocrinologie masculine*. Coll. Prog. Androl. Paris, Editions Doin, 299-313.
- 95- HORSTMAN W.G., HALUSZKA M.M., BURKHARD T. K .
Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound.
J. Urol., 1994, 151, 1263-1265.
- 96- HOUDELETTE P., PIERRE C., DUMOTIER J., DUBAYLE P., NUN P, GISSEROT O.
Incidentalome testiculaire.
Méd. Armée, 1991, 19, 571-574.
- 97- CARON P.J., BENNET A.P., PLANTAVID M., LOUVET J.P.
Luteinizing hormone secretory pattern before and after removal of Leydig cell tumor of the testis. *Eur. J. Endoc.*, 1994, 131, 156-159.
- 98- A. HOULGATTE, F. IBORRA.
Tumeurs non germinales du testicule.
EMC. 18-770-A-30.
- 99- CHEVILLE JC.
Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors.
Urol Clin North Am. 1999; 26:595-609.
- 100- RICH MA, KEATING MA.
Leydig cell tumors and tumors associated with adrenal hyperplasia.
Urol Clin North Am 2000;27:519-28.
- 101- DANJOU P, CAVROIS G, GILLOT P, RICOT JM, MAEZEMAN E.
Tumeurs testiculaires à cellule de Leydig a priori bénignes : énucléation ou orchidectomie radicale ? *Prog Urol* 1993;3:234-7.

- 102-SCHWARZMAN MI, ROSSO P, BOSL GJ, WHITE MORE WF.
Hormonesecreting metastatic interstitial cell tumor of the testis.
J Urol 1989; 141:620-2.
- 103- BERCOVICI J.P., KERLAN V., MONGUILLOU P., FOURNIER G., NAHOUL K.
Devenir à moyen et à long terme des tumeurs oestrogéniques à cellules de
Leydig.
Ann. Endocrinol. (Paris), 1994, 55, 181-184.
- 104-GANA B.M., WINDSOR P.M., LANG S., MACINTYRE J., BAXBY K.
Leydig cell tumor. Br.
J. Urol., 1995, 75, 673-685.
- 105-KALFON A, ABRAM F, KIRSCH-NOIR F, TCHOLVELIDIZE C, ARVIS G.
Les tumeurs à cellules de Leydig. À propos de 10 observations.
Prog Urol 1999;9:299-304.
- 106-HEIDENREICH A, BONFIG R, DERSCHUM W, VIETSCH HV, WILBERT DM.
A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors.
J Urol 1995; 153:10-3.
- 107-AZER P.C., BRAUMSTEIN G.D.
Malignant Leydig cell tumor.
Cancer, 1981, 47, 1251.
- 108-BERTRAM K.A., BRATLOFF B., HODGES G.F., DAVIDSON H.
Treatment of malignant Leydig cell tumor.
Cancer, 1991, 68, 2324- 2329.
- 109-TSTACEY E.MILLS
Histology for pathologists
LWW 2007 p944
- 110-ALLN STEVENS JAMES LOWE
Human histology
MOSBY 1997 Ch16 FIG 16-4
Cancer, 1991, 68, 2324- 2329.
- 111-TSTACEY E.MILLS
Histology for pathologists
LWW 2007 p949

- 112-JEAN PIERRE DADOUNE
Histologie
Flammarion 2000 P 229-241
- 113-E.P WIDMAIER, H.RAFF, K.T STRANG
Physiologie humaine
Malloine 2009 P 703
- 114- Monica Smith Pearl MDa and Michael C. Hill MB
Ultrasound of the Scrotum
Seminars in Ultrasound, CT, and MRI Volume 28, Issue 4, August 2007, Pages
225-248
- 115-B.Seguy
Physiologie
Malloine 1996 P 357
- 116-Henri Nahum sous la direction de Olivier Hélénon
Imagerie de l'appareil génito-urinaire volume2
Flammarion 2005 P 1064-1065
- 117-Henri Nahum sous la direction de Olivier Hélénon
Imagerie de l'appareil génito-urinaire volume2
Flammarion 2005 P 1082
- 118-David D.Stark, William G.Bradley, Jr
Magnetic resonance imaging volume1
Mosby 1999 ,P 640
- 119- Gregor Mikuz
Clinical Pathology of Urologic Tumors
Informa 2007 P190 fig 6.58
- 120- Gregor Mikuz
Clinical Pathology of Urologic Tumors
Informa 2007 P191 fig 6.59
- 121- Gregor Mikuz
Clinical Pathology of Urologic Tumors
Informa 2007 P189 fig 6.56
- 122- JP Bailleul ,B Mauroy
Anatomie du testicule, des voies spermatiques et des bourses
EMC 1999

- 123-Mohamed Fadl Tazi, MD, Soufiane Mellas, MD, Mohamed Jamal El Fassi, Moulay Hassan Farih
Leydig Cell Hyperplasia Revealed by Gynecomastia
REVIEWS IN UROLOGY VOL. 10 NO. 2 2008 Figure 1
- 124-Mohamed Fadl Tazi, MD, Soufiane Mellas, MD, Mohamed Jamal El Fassi, Moulay Hassan Farih
Leydig Cell Hyperplasia Revealed by Gynecomastia
REVIEWS IN UROLOGY VOL. 10 NO. 2 2008 Figure 2
- 125-Mohamed Fadl Tazi, MD, Soufiane Mellas, MD, Mohamed Jamal El Fassi, Moulay Hassan Farih
Leydig Cell Hyperplasia Revealed by Gynecomastia
REVIEWS IN UROLOGY VOL. 10 NO. 2 2008 Figure 3
- 126-Y. AHALLAL, M.F. TAZI, K. ZNATI, L. CHBANI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH
TUMEUR TESTICULAIRE BILATERALESYNCHRONE A CELLULES DE LEYDIG (A PROPOS D'UN CAS)
J Maroc Urol 2008 ; 15 : 0 Figure 1
- 127-Y. AHALLAL, M.F. TAZI, K. ZNATI, L. CHBANI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH
TUMEUR TESTICULAIRE BILATERALESYNCHRONE A CELLULES DE LEYDIG (A PROPOS D'UN CAS)
J Maroc Urol 2008 ; 15 : 0 Figure 2
- 128-Y. AHALLAL, M.F. TAZI, K. ZNATI, L. CHBANI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH
TUMEUR TESTICULAIRE BILATERALESYNCHRONE A CELLULES DE LEYDIG (A PROPOS D'UN CAS)
J Maroc Urol 2008 ; 15 : 0 Figure 3
- 129-Y. AHALLAL, M.F. TAZI, K. ZNATI, L. CHBANI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH
TUMEUR TESTICULAIRE BILATERALESYNCHRONE A CELLULES DE LEYDIG (A PROPOS D'UN CAS)
J Maroc Urol 2008 ; 15 : 0 Figure 4
- 130-Y. AHALLAL, M.F. TAZI, K. ZNATI, L. CHBANI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH
TUMEUR TESTICULAIRE BILATERALESYNCHRONE A CELLULES DE LEYDIG (A PROPOS D'UN CAS)
J Maroc Urol 2008 ; 15 : 0 Figure 5

131-Y. AHALLAL, M.F. TAZI, K. ZNATI, L. CHBANI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH
TUMEUR TESTICULAIRE BILATERALESYNCHRONE A CELLULES DE LEYDIG (A
PROPOS D'UN CAS)

J Maroc Urol 2008 ; 15 : 0 Figure 6

132-Y. AHALLAL, M.F. TAZI, K. ZNATI, L. CHBANI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH
TUMEUR TESTICULAIRE BILATERALESYNCHRONE A CELLULES DE LEYDIG (A
PROPOS D'UN CAS)

J Maroc Urol 2008 ; 15 : 0 Figure 7

133- MASSON P.

Deux cancers leydigiens de l'homme et leur comparaison avec les tumeurs
interstitielles expérimentales de la souris.

Rev.Can. Biol., 1943, 2, 168-243.