

## Les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig : à propos de quatre cas et revue de la littérature

### Leydig cell tumor of the testis: Report of four cases and review of the literature

M.F. Tazi · M. Ahsaini · A. Khalouk · M.J. Fassi · M.H. Farih

Reçu le 28 février 2010 ; accepté le 3 décembre 2010  
© SALF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** *Introduction* : Les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig (TTCL) 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. Ces tumeurs se développent le plus fréquemment (55 %) chez les sujets jeunes de 15 à 35 ans, mais elles peuvent se voir aussi chez les enfants lors de la première décennie (20 %) et chez les hommes après 50 ans (25 %). Le mode de révélation le plus fréquent chez l'adulte est la gynécomastie, par contre chez l'enfant, c'est la pseudopuberté 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. *Matériel et méthodes* : Nous rapportons quatre présentations différentes de cette pathologie dont les paramètres étudiés seront l'âge, le mode de révélation, le profil hormonal, le type de traitement et le mode évolutif. *Résultats* : L'âge moyen de nos patients était de 37 ans et demi. Le mode de révélation était deux fois sur quatre en rapport avec une grosse bourse unilatérale, une fois pour grosse bourse bilatérale, une fois en rapport avec une gynécomastie. Dans tous les cas, la testostérone était normale ou basse et l'estradiol normal ou élevé. Les quatre patients ont subi une orchidectomie associée à une énucléation contralatérale chez un seul des patients. L'évolution était favorable pour tous nos patients, avec un recul moyen de 15 mois. *Conclusion* : Le but de cette revue est de présenter, sur la base de quatre observations cliniques différentes et de l'analyse de la littérature, les différents aspects cliniques, biologiques, radiologiques pathologiques et thérapeutiques des TTCL. *Pour citer cette revue* : *Andrologie* 21 (2011).

**Mots clés** Testicule · Leydig · Infertilité · Tumeurs non germinales · Chirurgie conservatrice

**Abstract** *Introduction*: Leydig cell tumors of the testis are uncommon, and represent 1 to 3% of all testicular tumors, it's the most common of sex cord stromal tumors. They can be found in all age groups, but they mainly occur in subjects aged 15 to 50 years (50%), 25% occurring in older men and a little less than 20% in children aged 5 to 9 years. The most common revealing symptom is gynecomastia in adults, whereas in children it is isosexual pseudo-precocious puberty. They pose a problem during diagnosis, nonpalpable tumors, and during the choice of surgical treatment, because it is difficult to make a clear distinction between benign and malignant tumors. *Material and methods*: We describe four different presentations of this disease. The parameters studied were: age, revealing symptom, hormonal profile, type of treatment, and mode of evolution. *Results*: The average age of our patients was 37.5 years. The first revealing symptom was a unilateral increasing size of purse in two cases, a bilateral increasing size of purse in one case, and gynecomastia in the last one. In all cases testosterone was normal or low, and oestradiol was normal or elevated. Our four patients underwent an orchidectomy, associated with an enucleation of the contralateral testis in only one case. A favorable evolution was observed in every case for a mean follow-up of 15 months. *Conclusion*: On the basis of four different clinical observations and the analysis of the literature, the aim of this review is to present the various clinical, biological, radiological, pathological and therapeutic aspects of Leydig cell tumors of the testis. *To cite this journal*: *Andrologie* 21 (2011).

**Keywords** Testis · Leydig · Infertility · Non-germ cell tumor · Conservative surgery

### Introduction

Les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig (TTCL) représentent moins de 3 % de toutes les tumeurs testiculaires

M.F. Tazi (✉) · M. Ahsaini (✉) · A. Khalouk · M.J. Fassi · M.H. Farih  
Service d'urologie,  
CHU Hassan-II, Fès, Maroc  
e-mail : tazifadl@yahoo.fr, drahsaini@gmail.com

[1,2], elles concernent le tissu interstitiel du testicule et se rencontrent à tout âge. Elles font partie, avec les tumeurs à cellules de Sertoli, du groupe des tumeurs dites « des cordons sexuels et du stroma ». Elles se manifestent le plus souvent chez l'adulte par des signes d'hypogonadisme, chez l'enfant par une pseudopuberté précoce isosexuelle. L'élévation des taux sériques d'estradiol est inconstante, mais l'élévation du rapport estradiol/testostérone (E2/T) est en revanche constante. Le diagnostic préopératoire de ce type histologique de tumeurs est très difficile ; cependant, une image échographique hypoéchogène associée à des troubles hormonaux et des marqueurs tumoraux (alphafoetoprotéine [AFP], bêta-hormone chorionique gonadotrope [B-HCG], lactate déshydrogénase [LDH]) négatifs doivent faire suspecter ce type de tumeurs.

## Matériels et méthodes

### Observation n° 1

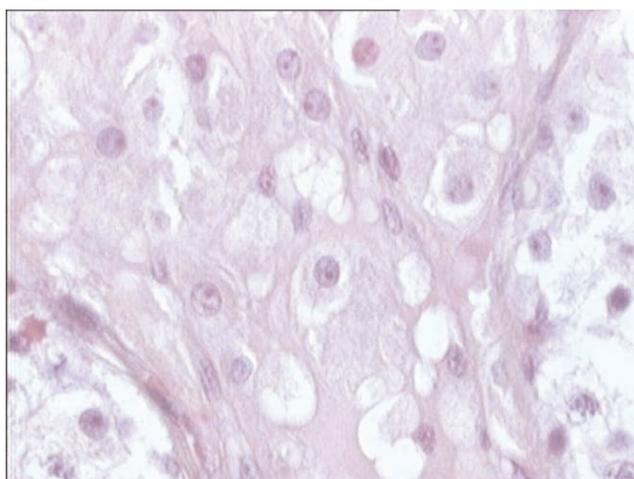
M. A.S., âgé de 17 ans, sans antécédents pathologiques notables, sans prise médicamenteuse, ayant débuté une puberté normale à l'âge de 13 ans, se présente pour une hypertrophie douloureuse de la glande mammaire droite depuis 12 mois (Fig. 1). L'examen clinique ne trouve pas de masse testiculaire, de syndrome tumoral (à part la gynécomastie) ni d'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 (T) à 4 ng/ml (taux normaux : 3–10 ng/ml), estradiol (E2) à 51 pg/ml (taux normaux : 20–60 pg/ml), folliculostimuline (FSH) à 7 mUI/ml (taux normaux : 1,5–8 mUI/ml), hormone lutéinisante (LH) à 5 mUI/ml (taux normaux : 1,5–5,8 mUI/ml), les marqueurs tumoraux (AFP et B-HCG) étaient normaux. Devant ce faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, le patient a subi une orchidectomie droite par voie inguinale. Les résultats anatomopathologiques trouvaient un nodule d'hyperplasie de cellules de Leydig (le nodule consiste en un large nombre de cellules de Leydig avec un aspect normal, des rares tubes séminifères contenant des cellules de Sertoli sans cellules germinales : Fig. 2). Aucune récidive locale ou à distance n'a été observée avec un recul de deux ans. La régression de la gynécomastie a été obtenue un an plus tard, d'où la réalisation d'une mammoplastie.

### Observation n° 2

M. K.R., âgé de 25 ans sans antécédents pathologiques notables, le déroulement des phases de la puberté ayant été sans anomalie, accusait depuis huit ans l'apparition et l'augmentation d'une masse testiculaire bilatérale. L'examen général a

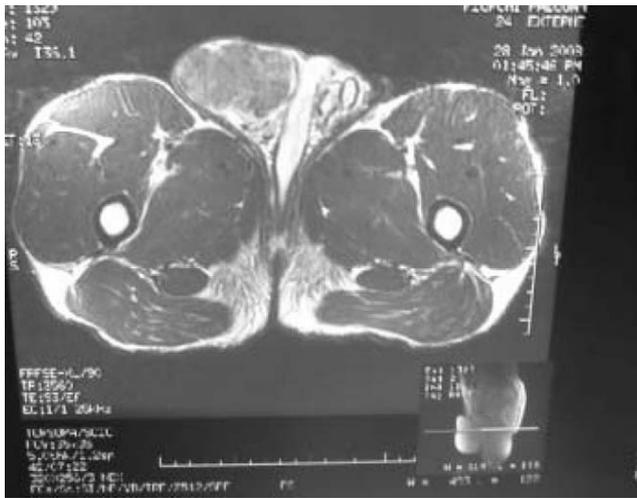


**Fig. 1** Gynécomastie unilatérale



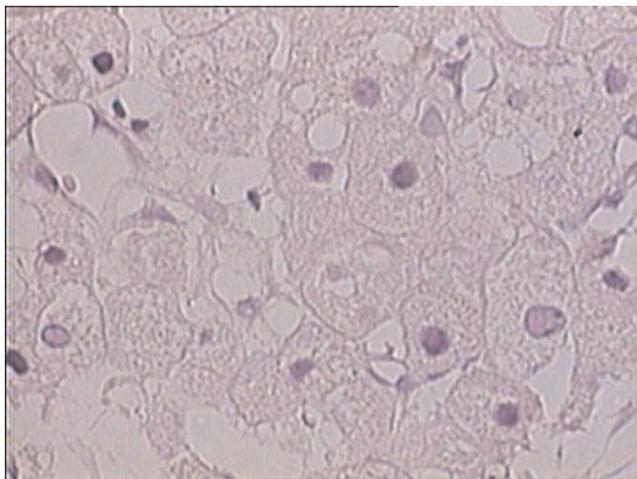
**Fig. 2** Tumeur à cellules de Leydig : nappes de cellules éosinophiles régulières à noyaux arrondis HES × 400

retrouvé un patient avec conservation de l'état général, un morphotype masculin et des caractères sexuels primaires et secondaires bien développés. À l'examen clinique, on trouvait deux testicules augmentés de volume, nodulaires, durs et indolores, la peau scrotale était non infiltrée, sans signes inflammatoires en regard. L'échographie scrotale trouvait deux testicules augmentés de taille, avec de nombreux nodules hypoéchogènes bilatéraux de taille variable. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) testiculaire a montré une importante tuméfaction des deux testicules englobant les épидидymes en isosignal T1 (Fig. 3) et hypersignal T2, rehaussés de manière hétérogène par le gadolinium. Ils mesurent 9 cm de grand axe chacun sans signes d'envahissement des structures de voisinage. Les marqueurs tumoraux (AFP et B-HCG) étaient normaux. L'exploration hormonale révélait une hypertestostéronémie à 13,9 ng/ml (taux normaux : 3–10 ng/ml), avec des taux bas de FSH à



**Fig. 3** Tumeur testiculaire bilatérale en isosignal T1

2,1 mUI/ml (taux normaux : 1,5–8 mUI/ml) et de LH à 0,7 mUI/ml (taux normaux : 1,5–5,8 mUI/ml). Le spermogramme a retrouvé une azoospermie. Devant ce faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, 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 et une tomodensitométrie thoracoabdominopelvienne (TAP) n'a révélé ni adénopathies rétropéritonéales ou médiastinales ni métastases hépatiques ou pulmonaires. Une orchidectomie droite par voie inguinale a été réalisée. Macroscopiquement, il s'agissait d'une tumeur testiculaire de 9 cm de grand axe, de contours bosselés, multinodulaire, englobant l'épididyme et de couleur brune. L'histologie a mis en évidence une TTCL sans atypies cellulaires et dépourvue de remaniement nécroticohémorragiques (Fig. 4). Un traitement conservateur



**Fig. 4** Tumeur à cellules de Leydig : cellules tumorales de grande taille polyédriques, noyaux arrondis nucléolés, cytoplasme abondant vacuolisé HES  $\times$  400

(tumorectomie) du testicule gauche a été réalisé, laissant une partie de la pulpe testiculaire dont l'examen anatomopathologique trouvait le même type histologique que celui du testicule droit. Le diagnostic d'une TTCL bilatérale a été retenu après avoir écarté un bloc en 21 hydroxylases devant la normalité des tests biologiques réalisés chez notre patient (dosage du 17 OH progestérone de base et après stimulation par l'ACTH dont les résultats normaux de 17 OH progestérone sont : 1,8–10 nmol/l, notre patient avait 2,4 nmol/l, n'ayant pas augmenté de façon pathologique sous stimulation par ACTH : 4,2 nmol/l) et la normalité du scanner TAP qui n'a pas retrouvé d'anomalie morphologique surrénalienne. Les suites opératoires étaient simples, et l'évolution après 18 mois de recul est bonne sans apparition de récurrence tumorale ou de localisation secondaire avec normalisation du taux de testostérone.

### Observation n° 3

M. M.B., âgé de 70 ans sans antécédents pathologiques notables, le déroulement des phases de la puberté ayant été sans anomalies, 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 était augmenté de volume, indolore, tendu, avec un test à la transillumination négatif, la peau scrotale en regard n'était pas infiltrée ; le testicule droit était de taille et de consistance normales, l'examen des aires ganglionnaires sans particularité. L'examen général retrouvait 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 intrascrotal gauche cloisonné avec un testicule légèrement augmenté de volume. Le patient a bénéficié d'une exploration chirurgicale par voie inguinale, ayant nécessité le recours à une orchidectomie complémentaire. L'examen macroscopique objectivait un épanchement sérohématique intratumoral de moyenne abondance avec une tumeur du testicule faisant à peu près 10 cm de grand axe englobant l'épididyme de consistance dure et de couleur brune.

Histologiquement, il s'agissait d'une TTCL sans signes de malignité, les marqueurs tumoraux (B-HCG, AFP, LDH) ainsi que les dosages hormonaux (T, E2, FSH, LH) réalisés en postopératoire étaient normaux. Les suites opératoires étaient simples. L'âge du patient, la taille de la lésion, ainsi que l'absence de sécrétion hormonale étaient des éléments de suspicion de malignité, raisons pour lesquelles le patient a bénéficié d'un scanner TAP préopératoire qui n'a pas révélé de localisation rétropéritonéale ou à distance, puis d'un rythme de surveillance rapproché tous les six mois incluant un examen clinique, un bilan hormonal et un scanner TAP pendant les deux premières années, puis annuel pendant 10 à 15 ans.

## Observation n° 4

M. S.K., âgé de 38 ans, marié et père de trois enfants, est suivi pour hypertension artérielle depuis deux ans, mis sous inhibiteur calcique avec bonne évolution, le déroulement des phases de la puberté ayant été sans particularité. Il présentait depuis une année une augmentation progressive du volume du testicule gauche, devenu douloureux depuis une semaine avant sa consultation ; par ailleurs, l'examen ne notait ni écoulement ni trouble de la miction, ni hématurie. L'examen général retrouvait un patient en bon état général avec un morphotype masculin et des caractères sexuels primaires et secondaires bien développés. À l'examen des organes génitaux externes, on trouvait une grosse bourse gauche d'allure tumorale, une bourse droite sans particularité, le reste de l'examen clinique était sans anomalie, notamment l'examen des aires ganglionnaires et l'examen abdominal. L'échographie du contenu scrotal objectivait un testicule gauche faisant 9,2 cm de grand diamètre d'échostructure hétérogène. Les marqueurs tumoraux (AFP, B-HCG, LDH) étaient normaux. Une orchidectomie gauche par voie inguinale a été réalisée. Macroscopiquement, le poids du testicule était de 936 g, ses mensurations de 17 × 11 × 9 cm (longueur, largeur et épaisseur). Histologiquement, il s'agissait d'une TTCL typique ne comportant pas, en dehors de la taille, de signes de malignité (absence d'effraction capsulaire, absence de nécrose, absence de mitoses). Les suites postopératoires étaient simples. Les dosages hormonaux (T, E2, FSH, LH) réalisés en postopératoire étaient normaux. Aucune récurrence locale ni métastase à distance n'ont été notées après réalisation d'un scanner TAP avec un recul de six mois. Vu la taille de la tumeur, sa croissance rapide, l'âge avancé du patient, nous avons classé cette tumeur comme à risque élevé de malignité et adopté la même stratégie de surveillance que celle du troisième patient.

## Discussion

C'est en 1895 que Sacci a décrit les TTCL [3]. Les cellules de Leydig normales sont situées dans les espaces péricapsulaires 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 interstitiels (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 estradiol au sein même des cellules de Leydig. Ces cellules commencent leur différenciation à partir de la huitième semaine de la vie embryonnaire ; leur origine embryologique est toujours controversée : certains auteurs considèrent qu'elles dérivent du mésonephros, qui est aussi à l'origine de cellules de la

glande surrénale, théorie qui supporte la présence des cellules surrénaliennes au niveau du tissu interstitiel du testicule ; pour d'autres auteurs, les cellules de Leydig appartiendraient au système neuroendocrine et dériveraient ainsi du neurectoderme [4–7]. Les TTCL 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 cinq et neuf 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 secondaire à l'hyperestrogénémie due à cette activité aromatasique des cellules de Leydig : gynécomastie bilatérale et souvent asymétrique, pouvant précéder de plusieurs années l'apparition clinique 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 [8] : les TTCL en produisant de l'estradiol 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 à expression endocrine.

À l'examen, la tumeur se présente comme une tuméfaction intratesticulaire dure et indolore ; le testicule opposé est normal, mais le volume des deux testicules peut être diminué. Parfois, il s'agit d'une découverte à l'échographie scrotale (examen de première intention devant les manifestations d'hyperestrogénémie) dont un tiers des tumeurs testiculaires non palpables correspond à des TTCL [9], habituellement sous la forme d'un nodule homogène hypoéchogène [10,11]. Dix 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 [8] : d'abord, elles ne produisent pas d'estradiol, sans doute en raison de la faiblesse de l'activité aromatasique dans les cellules de Leydig de l'enfant. Elles sont donc androgénosécrétantes et se manifestent par une pseudopuberté précoce isosexuelle. Lorsque la tumeur testiculaire n'est pas palpable, le diagnostic différentiel principal est alors l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). Enfin, les formes malignes n'existent pas chez l'enfant.

L'échographie scrotale, premier examen d'imagerie à demander, peut déceler des tumeurs ne dépassant pas 3 à 6 mm sous forme de nodules hypoéchogènes homogènes classiquement avasculaires et bien limités. Tal et al. [12], parmi 150 patients pris en charge sur dix ans, identifient 11 cas de tumeurs diagnostiquées, primaires ou secondaires, lors d'un bilan d'infertilité. Dans huit cas sur 11, il s'agissait d'une découverte échographique avec, dans trois cas, une tumeur à cellules de Leydig (33 % des cas). Le diagnostic différentiel s'avère néanmoins souvent difficile avec les

séminomes aux caractéristiques échographiques proches [13] ; l'échographie permet aussi d'explorer le testicule controlatéral et ainsi de mettre en évidence une atteinte bilatérale occulte [14].

L'IRM revêt toute son importance dans ces tumeurs, ainsi elle permet de mettre en évidence dans les formes malignes des signes d'envahissement des structures de voisinage, examen sollicité pour notre deuxième patient.

Biologiquement, le profil hormonal habituel chez l'adulte est le suivant : testostéronémie normale, et c'est le cas de trois de nos patients (observations n<sup>os</sup> 1, 3 et 4), ou basse ; estradiol normal, ou augmenté ; rapport T/E2 (testostérone sur estradiol exprimé en ng/100 ml) effondré (< 85) [15], ce dernier trouvant tout son intérêt en particulier en cas de tumeur testiculaire interstitielle non palpable, comme le patient présenté dans l'observation n<sup>o</sup> 2 chez lequel ce rapport était de 72 avec un taux d'estradiol à 0,19 ng/100 ml ; gonadotrophines (la FSH est plus facilement freinée que la LH par l'estradiol) abaissées. Les cellules de Leydig tumorales produisent bien en fait de la testostérone qui est immédiatement aromatisée en estradiol, l'activité aromatasase étant significativement augmentée par rapport aux cellules de Leydig normales [8]. L'élévation des taux sériques d'estradiol entraîne par rétrocontrôle négatif la diminution des gonadotrophines, ce qui explique la fréquence des azoospermies dues à une inhibition de la spermatogenèse selon un mécanisme endocrine (diminution des gonadotrophines), mais également paracrine (élévation locale d'estradiol), ce qui est le cas du patient présenté dans l'observation n<sup>o</sup> 2. Cependant, un taux normal, ce qui est le cas des patients présentés dans les observations n<sup>os</sup> 1, 3 et 4, ou élevé peut être observé.

Dans les formes atypiques, deux tests endocriniens sont très fortement évocateurs du diagnostic [8,16] : lors de l'administration d'HCG, on observe une ascension très exagérée de l'estradiol, et lors de l'administration de Gn-RH, on obtient une réponse faible de la FSH et une réponse normale de la LH.

Histologiquement, l'atteinte testiculaire peut être multinodulaire ou uninodulaire avec une taille variant entre 1 et 10 cm et un aspect lobulé rarement encapsulé [17]. La tumeur est de couleur classiquement jaune brunâtre [17,18]. Microscopiquement, la tumeur est composée de grosses cellules hexagonales à cytoplasme éosinophile granuleux contenant dans 40 % des cas des cristoïdes de Reinke [18,19]. Le noyau est petit, rond et nucléolé.

Les TTCL 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, caractérisés par la persistance, au sein de plages de cellules de Leydig, de tubes séminifères, qui ne contiennent le plus souvent que des cellules de Sertoli. De telles lésions ont

été décrites initialement chez des patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter avec une élévation des concentrations de LH endogène, ou chez des patients ayant reçu des injections d'HCG, ou encore ayant par ailleurs une tumeur germinale produisant de l'HCG. Tous ces éléments suggèrent que des concentrations élevées de LH ou d'HCG pourraient être la cause de l'hyperplasie leydigienne.

Le diagnostic différentiel des TTCL concerne surtout les formes bilatérales. Il se pose essentiellement chez l'enfant et l'adulte jeune devant des formes palpables ou non avec les tumeurs testiculaires induites par l'HCS dont l'origine est sujette à discussion : vestiges surrenaliens intratesticulaires, cellules de Leydig ou cellules pluripotentes. Les tumeurs testiculaires secondaires à une HCS dériveraient de cellules surrenaliennes ectopiques, ayant migré au cours du développement fœtal avec les cellules gonadiques primitives à partir du sinus urogénital [20]. Les tumeurs testiculaires secondaires à une HCS sont parfois également retrouvées, de façon exceptionnelle, dans la maladie d'Addison, la maladie de Cushing, le syndrome de Nelson et chez les patients qui présentaient une résistance aux glucocorticoïdes [21]. Ces tumeurs sont bilatérales dans 83 % des cas et régressent dans 75 % des cas sous corticothérapie [22]. Elles sont exceptionnellement malignes contrairement aux TTCL. Il est intéressant dans ce contexte de rappeler que le diagnostic différentiel peut être parfois très difficile sur le plan hormonal entre inclusions surrenaliennes et TTCL, parce que certaines inclusions surrenaliennes peuvent s'autonomiser et perdre leurs caractéristiques de réponse à l'ACTH et/ou présenter des réponses à LH/HCG, ce qui rend parfois le recours aux méthodes d'analyse moléculaire des marqueurs testiculaires tumoraux spécifiques obligatoire [23]. Chez l'adulte et le sujet âgé, le diagnostic différentiel des TTCL bilatérales est soulevé par la survenue d'une localisation secondaire synchrone ou métachrone d'une TTCL, quoique ce soit très rare, tout en sachant que moins de 0,2 % des TTCL malignes sont métastatiques, et que trois localisations secondaires synchrones au niveau du testicule controlatéral ont été décrites, et une localisation métachrone rapportée [24]. Concernant le patient de l'observation n<sup>o</sup> 2, cette éventualité a été éliminée par la réalisation d'un examen extemporané sur le testicule controlatéral revenu négatif, d'où la réalisation d'une tumorectomie controlatérale.

Enfin, les TTCL sont à différencier des tumeurs testiculaires à expression endocrine, essentiellement les tumeurs germinales non séminomateuses, sécrétant l'HCG, d'où la réalisation systématique du dosage des marqueurs tumoraux (B-HCG, AFP, LDH) dont la négativité peut orienter vers ce type de tumeurs, de la testotoxicose chez l'enfant, ou bien des tumeurs extratesticulaires sécrétrices d'HCG chez l'enfant et l'adulte. Ces dernières peuvent se développer dans des sites aussi variés que le système nerveux central, le médiastin, le tube digestif ou le rein [25].

La majorité des TTCL sont bénignes, les formes malignes sont décrites avec une fréquence de 10 % et touchent presque exclusivement l'adulte [14,17,26]. Il faut souligner le fait qu'il n'existe pas de limite nette entre tumeurs bénigne et maligne, mais il existe des critères présomptifs de malignité qui sont définis par : un âge avancé, la présence d'un bilan hormonal perturbé chez un patient asymptomatique, l'absence de décroissance hormonale en postorchidectomie, une taille tumorale supérieure à 5 cm, l'existence d'embolie vasculaire péri-tumoral, l'envahissement des structures avoisinantes, la nécrose et un index mitotique supérieur à trois mitoses/dix champs, l'absence des cristaux de Reinke, un polymorphisme nucléaire, un taux de p53 supérieur à 50 %, un taux de MIB-I (marqueur de prolifération cellulaire) supérieur à 20 %, une aneuploïdie en cytométrie de flux de l'ADN [17-19,27,28]. Ces données font que la distinction entre forme bénigne ou maligne, en se basant sur des critères cliniques et histologiques, n'est pas toujours facile, ce qui induit le mode de surveillance ultérieur.

Le traitement de référence des TTCL et de l'hyperplasie de cellules de Leydig est l'orchidectomie par voie inguinale. Cette conduite est préconisée 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 [16,29] : l'estradiolémie se normalise en 24 heures, la testostéronémie se normalise en dix jours environ, le volume du testicule controlatéral qui était réduit se normalise en 30 jours, les gonadotrophines et la spermatogenèse mettent plusieurs mois à se normaliser, la gynécomastie régresse habituellement au cours de la première année qui suit l'orchidectomie. Une gynécomastie persistante ne doit donc pas être opérée avant ce délai [30], notre patient (observation n° 1) a été opéré un an après l'orchidectomie.

L'énucléation ou la tumorectomie est une technique séduisante pour des patients bien sélectionnés avec bon contrôle cancérologique malgré le faible nombre de séries rétrospectives rapporté. Les indications se limitent aux patients qui présentent des tumeurs testiculaires bilatérales [31] (le cas de notre deuxième patient), ainsi qu'aux patients avec une tumeur sur testicule unique, et aux cas d'hypofécondité associée à une tumeur dont la taille est inférieure à 25 mm, nécessitant un histologiste expérimenté pour la réalisation d'un examen extemporané, des coupes réalisées après clampage du pédicule spermatique et un repérage de la lésion cliniquement ou à l'échographie [32]. Les résultats de cette technique sur la préservation de la fertilité ne sont pas encore prouvés, même si De Jong et al. ont rapporté la possibilité de conservation de la fertilité malgré une orchidectomie unilatérale associée à une tumorectomie controlatérale pour une TTCL bilatérale [33]. Elle offre toutefois l'avantage de conserver le schéma corporel, d'autant que l'infertilité est un motif de découverte de

plus en plus fréquent de ce type de tumeur, mais le prix de cette attitude thérapeutique est un suivi extrêmement étroit afin de dépister les récurrences et l'apparition de métastases [18,30,32,34].

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 (cisplatine, vinblastine, bléomycine, cyclophosphamide) et à la radiothérapie. La médiane de survie serait d'environ trois ans [35-37].

Le suivi des TTCL est le seul moyen certain et primordial de surveiller l'apparition éventuelle de métastases, puisqu'on ne dispose pas jusqu'à maintenant d'outils certains pour trancher de la bénignité ou de la malignité de ces tumeurs. Les métastases sont en premier lieu ganglionnaires rétropéritonéales, puis pulmonaires, osseuses et hépatiques, et peuvent survenir plusieurs années après l'orchidectomie [27,37,38].

Le rythme de surveillance ainsi que la durée de la surveillance sont toujours un sujet de controverse, en raison du faible nombre des séries réalisées dans ce sens. La progression de la maladie est rarement diagnostiquée par les symptômes cliniques ou les troubles hormonaux de la maladie, l'imagerie constitue le meilleur moyen pour le diagnostic des métastases. Carmignani et al. [39] recommandent de poursuivre la surveillance de la maladie pendant 10 à 15 ans après la chirurgie, car il existe toujours un risque de survenue de métastase tardive, avec un rythme de surveillance rapproché pour les TTCL à haut risque de malignité, avec réalisation tous les six mois d'un contrôle clinique et hormonal et d'un scanner TAP pendant les deux premières années, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans, conduite adoptée par notre institution pour les deux derniers patients.

La population des hommes atteints de TTCL est une population hypofertile avant le traitement de la tumeur. L'ablation de la tumeur améliore la spermatogenèse, mais trois patients sur dix restent infertiles après orchidectomie, ce qui conduit à recommander une prise en charge andrologique systématique dans cette population. Des mesures de conservation de sperme (information, évaluation et congélation de sperme, sauf en cas de refus du patient) sont une obligation de moyens. Les moyens d'améliorer la fertilité de ces patients doivent également être considérés, notamment les possibilités de chirurgie conservatrice [40].

## Conclusion

Les TTCL 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 pseudopuberté 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 malignes et bénignes. L'orchidectomie par voie inguinale est le traitement de référence ; toutefois, une tendance se développe vers un traitement conservateur, mais au prix d'une surveillance étroite et prolongée couvrant une longue période.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Kim I, Young RH, Scully RE (1985) Leydig cell tumors of the testis: a clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 9:177–92
- Gabrilove J, Nicolis GL, Mitty HA, Sohva AR (1975) Feminizing interstitial cell tumor of the testis: personal observations and review of the literature. *Cancer* 35:1184–202
- Sacci E (1895) Di un caso di gigantismo infantile (pedomacrosomia) con tumore del testicolo. *Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment* 21:149–61
- Davidoff M S, Schulze W, Middendorff R, et al (1993) The Leydig cell of the human testis — a new member of the diffuse neuroendocrine system. *Cell Tissue Res* 271:429–39
- Middendorff R, Mayer B, Holstein AF (1995) Neuroendocrine characteristics of human Leydig cell tumours. *Andrologia* 2:351–5
- Jeays-Ward K, Hoyle C, Brennan J, et al (2003) Endothelial and steroidogenic cell migration are regulated by WNT4 in the developing mammalian gonad. *Development* 130(16):3663–70
- Mayerhofer A, Seidl K, Lahr G, et al (1992) Leydig cells express neural cell adhesion molecules in vivo and in vitro. *Biol Reprod* 47:654–6
- Kuhn JM, Lefebvre H, Rieu M (2003) Aspect endocrinien des tumeurs testiculaires. In: *Endocrinologie masculine*. Coll Prog Androl Editions Doin, Paris, pp 299–313
- Carmignani L, Morabito A, Gadda F, et al (2005) Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. *J Urol* 174:1035–8
- Horstman WG, Haluszka MM, Burkhad TK (1994) Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound. *J Urol* 151:1263–5
- Houdelette P, Pierre C, Dumotier J, et al (1991) Incidentalome testiculaire. *Med Armées* 19:571–4
- Tal R, Holland R, Belenky A, et al (2004) Incidental testicular tumors in infertile men. *Fertil Steril* (82):469–71
- Houlgatte A, Iborra F (2006) Tumeurs non germinales du testicule. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC)*. 18-770-A-30
- Marsot-Dupuch K, Martin-Lalardie B, Conte J, et al (1985) Tumeurs à cellules de Leydig de l'adulte : intérêt de l'échotomographie : à propos de sept tumeurs. *J Radiol* 66:91–7
- Bercovici JP, Nahoul K, Tater D, et al (1982) Hormonal profile of Leydig cell tumors with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 59(4):625–30
- Caron PJ, Bennet AP, Plantavid M, et al (1994) Luteinizing hormone secretory pattern before and after removal of Leydig cell tumor of the testis. *Eur J Endocrinol* 131:156–9
- Mostofi FK, Price EB (1973) Tumors of the male genital system In *Atlas of tumor of pathology*, 2nd series, fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, pp 86–99
- Cheville JC (1999) Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol Clin North Am* 26:595–609
- Rich MA, Keating MA (2000) Leydig cell tumors and tumors associated with adrenal hyperplasia. *Urol Clin North Am* 27:519–28
- Dahl EV, Bahn RC (1962) Aberrant adrenal cortical tissue near the testis in human infants. *Am J pathol* 40:587–98
- Seidenwurm D, Smathers RL, Kan P, Hoffman A (1985) Intratesticular adrenal rests diagnosed by ultrasound. *Radiology* 155:479–81
- Stikkelbroeck N, Otten B, Pasic A, et al (2001) High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5721–8
- Fenichel P, Bstandig B, Roger C, et al (2008) Unilateral testicular tumour associated to congenital adrenal hyperplasia: failure of specific tumoral molecular markers to discriminate between adrenal rest and leydigioma. *Ann Endocrinol (Paris)* 69:453–8
- Sugimura J, Suzuki Y, Tamura G, et al (1997) Metachronous development of malignant Leydig cell tumor. *Hum Pathol* 28:1318–20
- Rieu M, Reznik Y, Vannetzel JM, et al (1995) Testicular steroidogenesis in adult men with human chorionic gonadotropin-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2404–9
- Danjou P, Cavois G, Gillot P, et al (1993) Tumeurs testiculaires à cellule de Leydig a priori bénignes : énucléation ou orchidectomie radicale ? *Prog Urol* 3:234–7
- Schwarzman MI, Rosso P, Bosl GJ, et al (1989) Hormone secreting metastatic interstitial cell tumor of the testis. *J Urol* 141:620–2
- McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, Banerjee SS (1998) Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumors. *Histopathology* 33(4):361–8
- Bercovici JP, Kerlan V, Monguillo P, et al (1994) Devenir à moyen et à long terme des tumeurs estrogéniques à cellules de Leydig. *Ann Endocrinol (Paris)* 55:181–4
- Gana BM, Windsor PM, Lang S, et al (1995) Leydig cell tumor. *Br J Urol* 75:673–85
- Heidenreich A, Bonfig R, Derschum W, et al (1995) A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors. *J Urol* 153:10–3
- Loeser A, Vergho DC, Katzenberger T, et al (2009) Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors. *Urology* 74:370–2
- De Jong Z, Pontonnier F, Plante P, et al (1988) Bilateral testicular Leydig cell tumor. Procedure to follow. *J Urol (Paris)* 94(4):217–21
- Kalfon A, Abram F, Kirschy-Noir F, et al (1999) Les tumeurs à cellules de Leydig. À propos de dix observations. *Prog Urol* 9:299–304
- Azer PC, Braumstein GD (1981) Malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 47:1251
- Bertram KA, Bratloff B, Hodges GF, et al (1991) Treatment of malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 68:2324–9
- Feldman PS, Kovacs K, Horvarth E, et al (1982) Malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 49:714–21
- Grem JL, Robins HI, Wilson KS, et al (1986) Metastatic Leydig cell tumor of the testis. Report of three cases and review of the literature. *Cancer* 58:2116–9
- Carmignani L, Colombo R, Gadda F, et al (2007) Conservative surgical therapy for Leydig cell tumor. *J Urol* 178:507–11
- Huyghe E, Nohra J, Vezzozi D, et al (2007) Fertilité avant et après traitement des patients présentant une tumeur à cellule de Leydig. *Prog Urol* 17:841–5