



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**L'échostructure testiculaire dans le syndrome de Klinefelter
(à propos de 141 patients)**

**Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2012
Par Sébastien BIERENT**

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent LEMAÎTRE
Assesseurs : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM
Madame le Docteur Brigitte MARTIN-LEROY
Monsieur le Docteur Alain GELLER
Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marc RIGOT

SOMMAIRE

I Introduction	2
II Le syndrome de Klinefelter	3
1. Définition	3
2. Origine	3
3. Diagnostic	4
4. Anomalies testiculaires	5
III L'échographie testiculaire et sa place dans l'infertilité	9
1. L'échographie testiculaire normale	9
1.1 Technique	9
1.2 Résultats	9
2. L'échographie testiculaire dans l'infertilité	12
2.1 L'infertilité masculine: définition et étiologies	12
2.2 Rôle de l'échographie testiculaire dans l'infertilité	13
3. Anomalies mises en évidence dans l'infertilité	14
IV L'échographie testiculaire dans le syndrome de Klinefelter	20
V Présentation de l'étude et de ses résultats	24
1. Objectifs	24
2. Matériels et méthodes	24
3. Résultats	26
VI Discussion	41
VII Conclusion	55
VIII Références bibliographiques	56
IX Index des figures	61

I. Introduction

Dans le bilan de l'infertilité masculine, l'échographie testiculaire tient une place fondamentale.

En plus des renseignements apportés par l'examen clinique ainsi que par les bilans biologiques, l'échographie testiculaire apporte des éléments essentiels lors du bilan étiologique de l'infertilité, de sa classification ainsi que dans le suivi du sujet infertile. Examen simple, reproductible, non irradiant et peu coûteux, l'échographie testiculaire doit aussi être connue du médecin généraliste confronté aux interrogations de l'homme infertile quand à sa pathologie, dans son évaluation, son traitement et son suivi.

Parmi les causes d'infertilité, le syndrome de Klinefelter occupe une place particulière. Relativement fréquent, de l'ordre de 1/500 à 1/800 naissances d'enfant masculin (1,2), ces dernières années ont vu un regain d'intérêt le concernant suite à la naissance d'enfants issus de procréation médicalement assistée, ayant pour père un homme porteur de ce syndrome, alors que ces derniers étaient jusqu'à il y a une quinzaine d'années considérés comme définitivement infertiles.

De même, avec l'augmentation des performances de l'échographie, les anomalies structurales du parenchyme testiculaire comme les nodules et les microlithiases sont de mieux en mieux mises en évidence. Le syndrome de Klinefelter, de par les anomalies du tissu testiculaire qui l'accompagnent, pose également la question du risque de cancer testiculaire comme chez nombre d'hommes infertiles.

Au travers de notre étude, portant sur 141 patients suivis dans le service d'Andrologie du CHRU de Lille depuis 2001 jusqu'à 2011, nous étudierons les caractéristiques échographiques du testicule dans le syndrome de Klinefelter, et nous essaierons de déterminer s'il existe une augmentation de l'incidence des cancers testiculaires parmi cette population.

II. Le syndrome de Klinefelter

1) Définition

Ce syndrome, décrit en 1942 par Klinefelter, Reifenstein et Albright (3), comporte plusieurs caractéristiques : hypotrophie testiculaire, eunuchoïdisme, gynécomastie et azoospermie.

Relativement fréquent, de l'ordre de 1/500 à 1/800 nouveau-né masculin selon les séries, il constitue la plus fréquente des anomalies liées aux chromosomes sexuels (1). Dans ce syndrome, la formule chromosomique est 47 XXY dans 85 % des cas, causée par la présence d'un chromosome X supplémentaire. Dans 15% des cas environ, existe un caryotype en mosaïque 47, XXY / 46, XY, présentant un phénotype variable. D'autres formules chromosomiques sont décrites, comportant un chromosome X supplémentaire; ces formules peuvent être 48 XXXY ou 49 XXXXY. Il existe une formule chromosomique 48 XXYY. Leur fréquence est très inférieure, et la présentation clinique est différente (4).

Le syndrome de Klinefelter est présent chez au moins 3% des hommes infertiles, et chez plus de 10 % des hommes présentant une azoospermie (5).

D'après Bojesen, seuls 25 % environ des patients Klinefelter seraient diagnostiqués au cours de leur vie (5)

2) Origine

L'origine du syndrome est une non-disjonction chromosomique survenant lors de la méiose maternelle (53 % des cas) primaire ou secondaire, ou lors de la méiose paternelle (47 % des cas) primaire. D'après certains auteurs, l'âge maternel avancé serait un facteur de risque. L'anomalie chromosomique peut également résulter d'une non-disjonction mitotique chez le zygote (4).

3) Diagnostic

a) Orientation clinique

Le diagnostic est suspecté devant un faisceau d'arguments cliniques, présents dès l'enfance et surtout l'adolescence. Durant l'enfance, le diagnostic est parfois porté devant la présence d'anomalies non spécifiques telles qu'un hypospadias, un micropénis ou une cryptorchidie (4).

Lors de la petite enfance, peuvent être mis en évidence un retard modéré du langage, des difficultés d'apprentissage, ou des troubles du comportement (1,4). Le quotient intellectuel est généralement normal, excepté dans les formes présentant plus de deux chromosomes X.

A l'adolescence le syndrome peut être diagnostiqué devant une puberté retardée ou incomplète, accompagnée d'eunuchoidisme, de gynécomastie et d'un faible volume testiculaire pour l'âge. Si la puberté peut sembler débiter correctement, par la suite les caractères sexuels secondaires ne se développent pas complètement, expliquant l'aspect eunuchoid ainsi que les autres signes cliniques de virilisation incomplète comme la faible masse musculaire.

Chez l'adulte, alors que la plupart des sujets étaient dépistés en France lors de la visite médicale d'incorporation au service militaire, le diagnostic est aujourd'hui le plus souvent porté lors d'un bilan pour infertilité. Le seul signe clinique constant est la faible taille des testicules. Peuvent être constatés une gynécomastie, une faible pilosité, une taille supérieure à la normale avec des bras et des jambes de longueur également légèrement supérieures à la normale [fig 1p.6] Il est à noter qu'il est très probable qu'un grand nombre de patients Klinefelter ne soient jamais diagnostiqués de par la grande variabilité des phénotypes.

b) Diagnostic biologique

Le diagnostic de certitude est biologique, par mise en évidence du caryotype

anormal réalisé sur lymphocytes circulants du sujet; ou par diagnostic prénatal, lors d'un prélèvement de cellules amniotiques ou trophoblastiques pour analyse génétique. Dans ce cas de figure les parents doivent bénéficier lors de l'annonce des résultats d'une consultation spécialisée de conseil génétique, afin de disposer d'informations précises et complètes sur ce syndrome. Dans la pratique, en France, une majorité de parents décide de poursuivre la grossesse; néanmoins cette proportion est variable selon les pays, la qualité des informations délivrées aux parents étant un facteur important dans cette décision (7).

2) Anomalies testiculaires

- Cliniques :

À l'examen clinique, les testicules sont petits (le volume bitesticulaire moyen est de 4,7 ml en moyenne) (8), relativement fermes et insensibles. Une cryptorchidie peut être associée. On recherchera la présence d'une masse palpable, d'une varicocèle. La taille du pénis est généralement normale. L'hypospadias, parfois associé, sera recherché également.

- Anatomopathologiques :

Les testicules sont petits, durs, avec une pulpe hétérogène et hypotrophique. Sur les coupes histologiques, il existe une fibrose des tubes séminifères accompagnée de hyalinose. Les tubes séminifères sont hypoplasiques.

Les îlots d'hyperplasie à cellule de Leydig sont très fréquents, avec parfois constitution de nodules visibles macroscopiquement [fig 5], conséquence de l'hyperstimulation par la LH (hormone lutéinisante). Les cellules de Leydig, situées au niveau du tissu intertubulaire du testicule, apparaissent chez l'embryon à la fin de la mise en place des cordons sexuels. Elles sécrètent la testostérone sous l'influence de la LH, qui active également leur multiplication. Elles sont activées dès après la différenciation sexuelle, et subissent une vague de multiplication importante lors de la puberté, alors

qu'elles se transforment en cellules de type adulte (9).Elles sont activées par la LH, d'autres hormones comme le TGF, l'IGF1 ainsi que par les cellules de Sertoli.

Des microcalcifications sont également souvent observées, résultant probablement de la dégénérescence de cellules intratubulaires; elles sont constituées d'un corps central dense calcifié, entouré de couches concentriques de débris cellulaires, de glycoprotéines et de collagène, à l'intérieur des tubes séminifères et dans l'interstitium. (7,10)

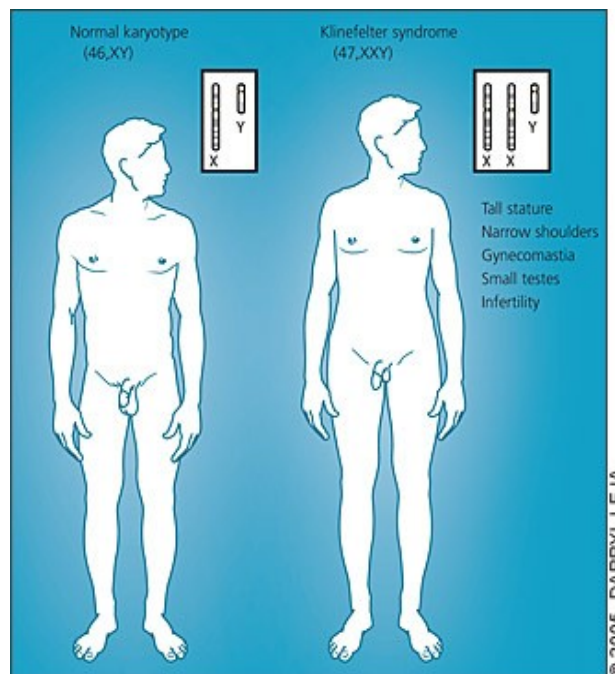


Figure 1: Différences du morphotype entre l'homme normal et le syndrome de Klinefelter: grande taille, diminution de la distance bi-acromiale, gynécomastie, testicules de faible volume
réf p.61

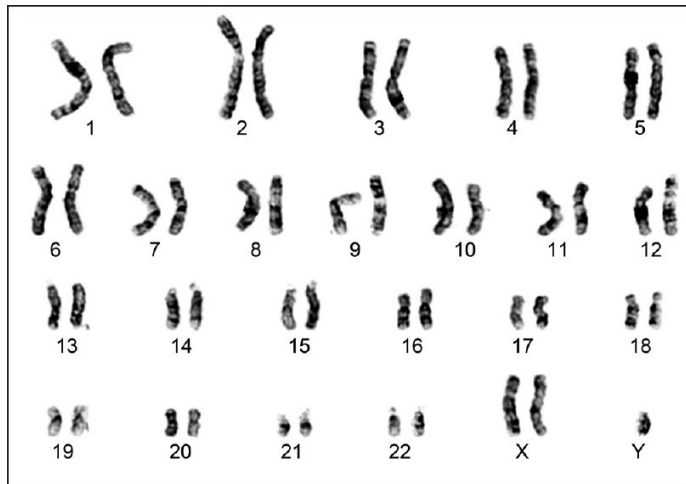


Figure 2: Caryotype XXY, chromosome X surnuméraire réf p61

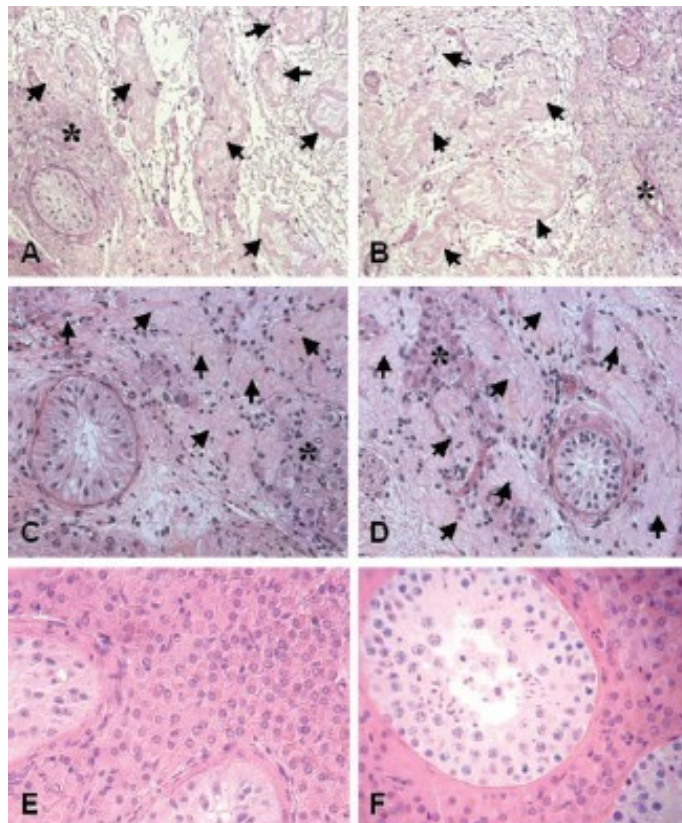
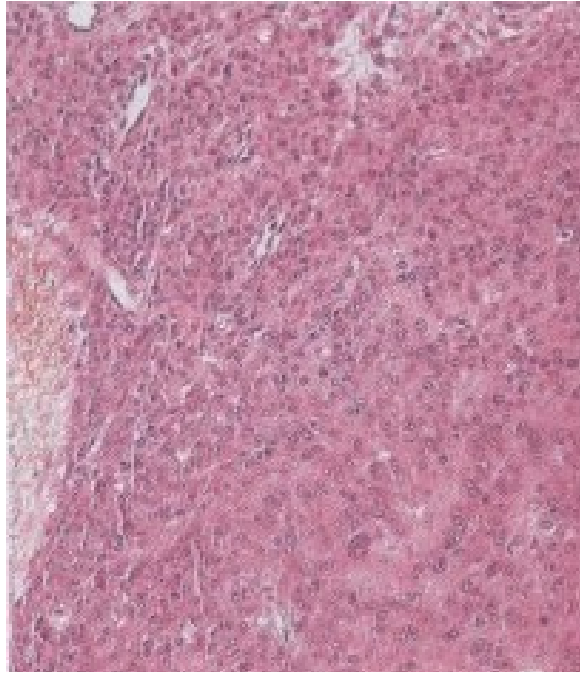
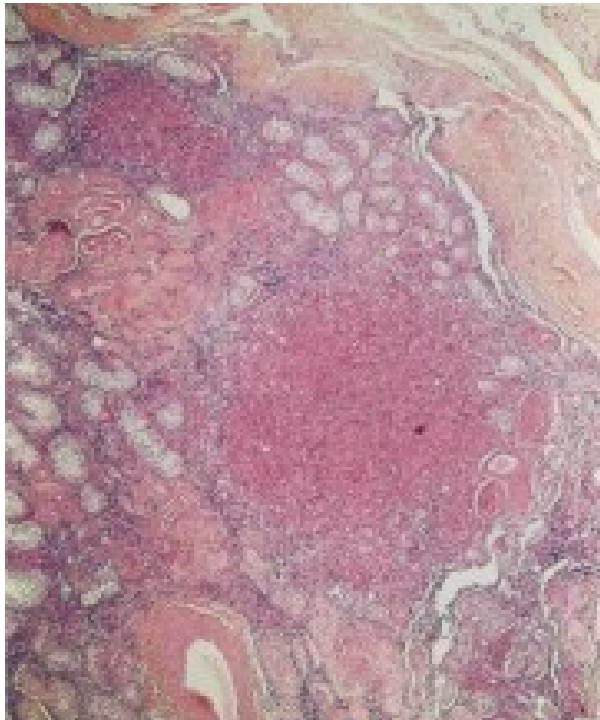


Figure 3 : Histologie chez un adulte Klinefelter. A,B: tubules atrophiés et hyalinisés (flèches), îlots de cellules de Leydig (asterisques); C,D: tubules avec cellules de Sertoli; E: hyperplasie leydigienne; F: jeune adulte: tubule avec spermatogénèse conservée réf p.61



*Figure 4: Tumeur à cellules de Leydig:
nappes de cellules éosinophiles, régulières, à
noyaux arrondis vacuolés réf p.61*



*Figure 5: Hyperplasie nodulaire des cellules
de Leydig réf p.61*

III. L 'échographie testiculaire et sa place dans l'infertilité

1) L'échographie testiculaire normale

L'échographie testiculaire est une technique radiologique devenue incontournable dans l'étude morphologique des testicules. Elle permet, dans le cadre du bilan initial, de compléter l'examen clinique et d'apporter des éléments d'orientation étiologiques.

1.1) Technique

Idéalement, l'appareil utilisé doit être récent, l'étude du contenu scrotal se fait à l'aide d'une sonde linéaire haute fréquence, afin d'utiliser des gammes de fréquence de 7 à 15 Mhz. L'étude se fait en mode B (échographie bidimensionnelle), en effectuant un balayage longitudinal et transversal, puis en mode doppler couleur et pulsé (11,12). L'étude de la vascularisation nécessite un appareil permettant la détection des flux lents. La vascularisation testiculaire sera étudiée à l'aide de l'index de résistance IR, qui est un indicateur de la perfusion testiculaire. Pour certains auteurs l'élévation de l'index de résistance est corrélée à des perturbations de la spermatogénèse (12).

L'examen doit se dérouler dans une ambiance calme. Le patient est placé en position allongée, un champ sous les testicules. L'examen étudie le testicule dans ses différents diamètres, ainsi que l'épididyme et le cordon. Une analyse comparative des deux testicules est effectuée.

1.2) Résultats

Les testicules ont un grand axe d'au moins 45 à 50 mm, leur forme est ovoïde. Les testicules sont examinés successivement, et l'opérateur précise leur position (intrascrotale ou au contraire cryptorchide), leur volume. Le volume normal du testicule est compris entre 15 et 30 ml; en-deçà, on parle d'hypotrophie, et d'atrophie en-deçà de 6 ml (13).

L'échostructure est analysée comparativement des deux côtés, et qualifiée d'homogène ou d'hétérogène, avec présence ou non de plages hypoéchogènes.

La présence de kyste(s), développé(s) à l'intérieur de la glande ou au niveau de l'albuginée, est précisée. Arrondi(s), anéchogènes, limité(s) par une paroi fine, dessinant une image à l'emporte-pièce, ils sont à différencier des tumeurs kystiques du testicule, comportant une zone tissulaire, une vascularisation, et des contours irréguliers (14).

Est signalée la présence de nodules, pour lesquels seront précisés la taille, le nombre, l'échostructure, les caractéristiques des contours, la vascularisation, à l'aide du doppler adapté aux flux lents.

La présence de microlithiases, présentes dans 0,6 à 5,6 % des cas chez l'homme normal (14,15,12), est précisée. Elles sont visibles sous formes de spots hyperéchogènes sans ombre acoustique (16). Plus fréquentes chez l'homme infertile et en cas de pathologie néoplasique testiculaire, elles seront décrites dans le chapitre suivant.

Les épидидymes sont mesurées, on recherche une dilatation évoquant une obstruction, des kystes (à contenu séreux ou spermatique), des tumeurs adénomatoïdes.

Les canaux déférents sont étudiés, leur absence unilatérale fait rechercher une anomalie du haut appareil urinaire associée. Une agénésie uni ou bilatérale des canaux déférents ou épидидymes doit faire rechercher une mutation du gène ABCC7 dans le cadre de la mucoviscidose (17).

Les enveloppes testiculaires seront également étudiées, à la recherche d'hydrocèle ou d'anomalies des tuniques.

Une varicocèle, présente chez 20% des individus normaux, sera recherchée, en décubitus puis en orthostatisme, puis avec la technique de Valsalva (11)

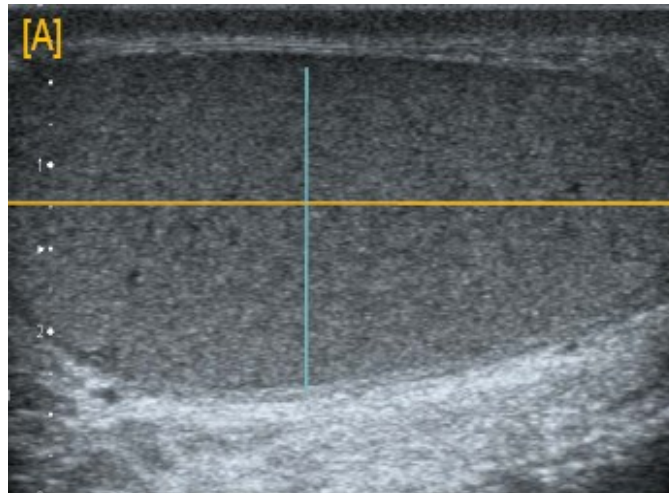


Figure 6: A: coupe longitudinale médiotesticulaire:voie scrotale, sonde superficielle, volume testiculaire normal réf p.61

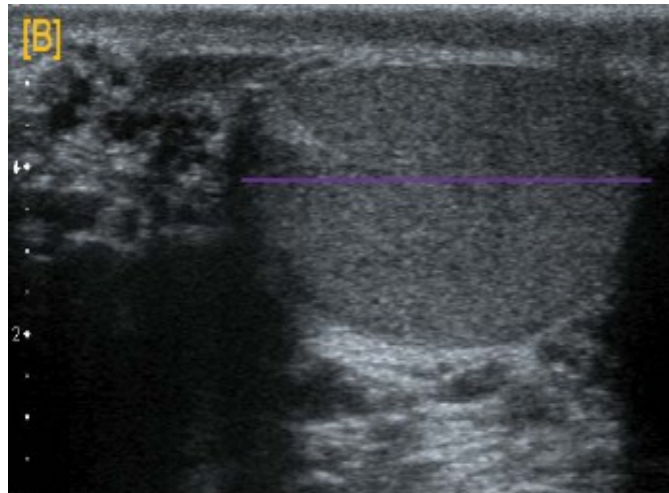


Figure 7: B:coupe transversale médiotesticulaire, échostructure homogène, volume testiculaire normal réf p.61

2) L'échographie testiculaire dans l'infertilité

2.1) L'infertilité masculine: définition et étiologies

- **Définition:** L'infertilité est définie par l'incapacité pour un couple sexuellement actif et n'utilisant pas de contraception d'obtenir une grossesse sur une année. Environ 15 % des couples ne parviennent pas à débuter une grossesse avant un an de rapports non protégés. Un facteur masculin, presque toujours marqué par des anomalies du spermogramme, est à lui seul responsable d'environ 20 % des infertilités de couple et contribue à l'infertilité dans 30 à 40 % des couples (17). Les principales anomalies du spermogramme sont: l'oligospermie (moins de 20 millions de spermatozoïdes par millilitre), l'azoospermie (absence totale de spermatozoïdes dans le sperme), l'asthénospermie (moins de 50 % de mobilité parmi les spermatozoïdes), la tératospermie (pourcentage de formes normales inférieur à 30 %) (13)

- **Etiologies:** on distingue les origines obstructives (ou excrétoires), pour lesquelles il existe un obstacle à l'acheminement des spermatozoïdes sur les voies séminales, des origines sécrétoires, pour lesquelles il existe le plus souvent une anomalie de la production des spermatozoïdes par les testicules. Les principales étiologies sont:

a) **origines obstructives:**

. **causes congénitales:** correspondant à une anomalie du développement des voies excrétrices, elles comptent: l'agénésie épидидymo-déférentielle, l'agénésie bilatérale des canaux déférents.

. **causes infectieuses:** séquelles d'urétrites, prostatites, prostato-

vésiculites, orchi-épididymites, responsables d'obstructions au trajet du sperme. D'autres infections, comme la tuberculose uro-génitale peuvent être mises en cause.

. causes iatrogènes : lésions accidentelles des canaux déférents lors d'intervention pour chirurgie inguino-scrotale, les antécédents de vasectomie.

b) origines sécrétoires : le déficit ou l'absence de spermatogénèse sont causés par une pathologie primitivement testiculaire, ou par une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui n'exerce pas son action de stimulation testiculaire.

. causes endocriniennes : atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaire, insuffisances gonadotropes dans les hyperprolactinémies, déficit en 5 α réductase...

. causes testiculaires : la cryptorchidie, la varicocèle, les séquelles d'infections virales.

. causes génétiques : le syndrome de Klinefelter, les microdélétions du chromosome Y, le syndrome des cils immobiles.

. causes toxiques : les médicaments gonado-toxiques dont les chimiothérapies anticancéreuses, les radiations ionisantes, les métaux lourds, la chaleur, le tabac..

2.2) Rôle de l'échographie testiculaire dans l'infertilité

Si, jusqu'au début des années 1980, l'examen du scrotum se limitait à l'examen clinique des bourses et à la transillumination, ces dernières décennies ont vu l'échographie scrotale devenir un examen incontournable dans la prise en charge de l'infertilité. Elle permet la confirmation des anomalies cliniquement perçues, la découverte de lésions difficilement palpables et infracliniques, le dépistage de lésions suspectes et d'état précancéreux chez cette population à risque (18,19).

Le bilan échographique scrotal permet dans un grand nombre de cas d'établir un diagnostic étiologique. Il permet d'étudier la morphologie de tout le contenu scrotal. Ce bilan est surtout indiqué chez l'homme infertile lorsque l'examen clinique est normal (recherche de lésions non palpables, infracliniques) ou s'avère difficile (hydrocèle, rétraction du scrotum, testicule cryptorchide). Lorsque l'examen clinique est difficilement interprétable, le bilan échographique scrotal est indispensable et apporte fréquemment des réponses sans ambiguïté (20).

3) Anomalies mises en évidence dans l'infertilité :

a) Au niveau testiculaire :

-Les hypotrophies testiculaires, pouvant passer inaperçues cliniquement, ce qui peut être expliqué par un examen difficile, la rétraction du scrotum chez des sujets anxieux, l'ascension testiculaire au niveau de l'anneau inguinal, l'épaisseur du scrotum, l'association à une varicocèle homolatérale, sont dépistées par l'échographie.

Les dimensions, le volume testiculaire de l'homme infertile sont en moyenne inférieurs à la normale. La mesure du volume testiculaire est donc essentielle et est déterminée par la formule suivante (12,21): longueur * largeur * épaisseur * 0,71. Le volume testiculaire moyen est de 9 à 15 ml chez les sujets infertiles (13).

Le volume testiculaire a un caractère prédictif de la production de spermatozoïdes (23,12), par exemple, en cas d'atrophie bilatérale, 90 % des patients sont azoospermes.

-Les anomalies de position: cryptorchidie, définie par l'absence d'un ou des deux testicules dans les bourses, par suite d'un arrêt de migration en un point donné de son trajet normal; les ectopies testiculaires, qui correspondent à un testicule en position aberrante, situé en dehors de

son trajet de migration physiologique.

-Les microlithiases : anomalies rares du parenchyme testiculaire (de 0,8 à 9,5 % dans la population infertile) (12), correspondant à des dépôts de calcosphérites localisées dans les tubes séminifères ainsi que dans l'interstitium .Elles sont classiquement retrouvées dans les cryptorchidies, l'atrophie testiculaire, l' hypofertilité, le syndrome de Klinefelter, les cancers testiculaires (15).

Au plan échographique, les microlithiases correspondent à des spots hyperéchogènes inférieurs à 2 mm, sans cône d'ombre postérieur, répartis généralement dans le parenchyme des deux testicules.

Elles répondent à la classification suivante (11,12): plus de 5 dans le même testicule, avec trois grades.Le grade 1 correspond à de rares microlithiases réparties en périphérie des testicules, le grade 2 décompte entre 10 et 20 microlithiases par champ d'exploration, le grade 3 correspond à des microlithiases innombrables.

-Tumeurs et nodules testiculaires :

-tumeurs testiculaires : chez l'homme infertile, population à risque comme nous l'avons rappelé, le diagnostic de tumeur testiculaire peut se faire lors du bilan initial, à l'occasion de l'examen clinique si la tumeur est palpable, au décours de l'échographie testiculaire réalisée dans le cadre du bilan initial, lors du suivi du patient, ou lorsque celui-ci découvre de lui-même une masse scrotale par l'autopalpation.

.La pratique systématique de l'échographie scrotale a nettement fait augmenter la fréquence de découverte de tumeurs non palpables du testicule.

Les types anatomopathologiques de tumeurs les plus souvent retrouvées chez ces patients infertiles sont les leydiomes (30 à 50 % environ), les séminomes (25 à 30 %).Sont également retrouvés à une fréquence moindre les tératomes, les tumeurs à cellules de Sertoli, les *burned out* tumeurs ou

tumeurs consumées (involution d'un séminome suite aux dépassement des possibilités nourricières des néovaisseaux tumoraux) (18,12,24).

-nodules testiculaires : ces lésions infracliniques à la différence des tumeurs palpables sont de découverte fréquente lors d'un bilan d'infertilité. L'inquiétude résulte quant à leur nature, bénigne ou maligne. En effet, 0,5 % des hommes infertiles développent un cancer testiculaire soit une fréquence 20 fois supérieure à la population générale (14). L'analyse sémiologique d'un nodule doit donc être précise et complète, en précisant son échogénicité, sa taille, ses formes et limites, sa vascularisation, son siège, le parenchyme testiculaire, le nombre de nodules et l'existence d'anomalies controlatérales.

Les éléments péjoratifs (19) comportent une taille supérieure à 5 mm, ou une taille croissante sur plusieurs examens successifs, ainsi qu'une hypervascularisation mise en évidence au doppler.

Il faut différencier ces nodules de lésions pseudo-tumorales, comme la dilatation du rete testis, la varicocèle intra-testiculaire, le kyste testiculaire, les inclusions surrenaliennes...

-la varicocèle : elle est définie par la dilatation anormale des veines du cordon spermatique le plus souvent due à une incompetence valvulaire de la veine spermatique gauche. Elle aboutit à un mauvais drainage veineux du scrotum en orthostatisme et lors de la manoeuvre de Valsalva (utilisée pour les varicocèles de petite taille ou infra-cliniques).

Elle est présente chez 15 à 20 % des hommes (à gauche dans 90 % des cas), et est bilatérale dans 10 % des cas. Le diagnostic de varicocèle est clinique, avec la palpation d'une masse scrotale pelotonnée, l'échographie permet d'identifier dans des cas difficiles des reflux permanents, appelés « varicocèles infra-cliniques ». Il existe des varicocèles intra-testiculaires.

L'examen échographique couplé au doppler mettra en évidence des structures tubulaires

serpigineuses du cordon, péri-testiculaires et à la partie supérieure du scrotum, correspondant au plexus pampiniforme, dont le diamètre est supérieur à 3 mm.

b) Au niveau des épидидymes :

La tête de l'épididyme peut être augmentée de taille dans les infertilités d'origine obstructives. Des kystes peuvent être mis en évidence, ainsi que des anomalies de l'échostructure épидидymaire évoquant des séquelles infectieuses.

-Au niveau des canaux déférents : l'agénésie déférentielle, fréquemment bilatérale, responsable d'une azoospermie excrétoire, et liée dans 20 % des cas à une anomalie rénale. L'agénésie déférentielle peut être unilatérale et s'associer à une agénésie ou une hypoplasie des vésicules séminales. L'agénésie uni ou bilatérale des déférents ou épидидymes doit faire rechercher une mutation du gène ABCC7 responsable de la mucoviscidose (17).



Figure 8: atrophie testiculaire, coupe longitudinale et axiale, volume du testicule estimé à 1,90cc réf p.61

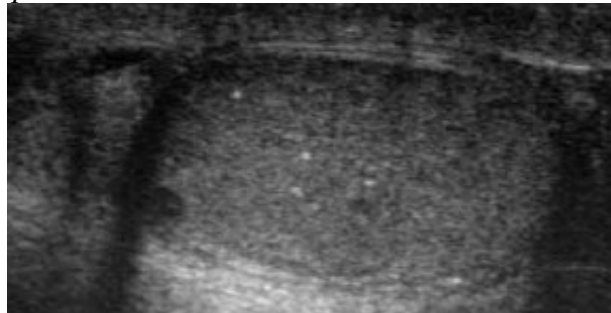


Figure 9: microlithiases de grade I: moins de 10 par champ d'exploration réf p.61

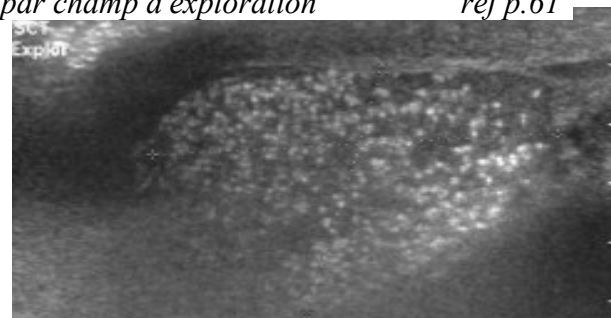


Figure 10: microlithiases de grade III (plus de 30 par champ d'exploration); antécédent de cryptorchidie réf p.62

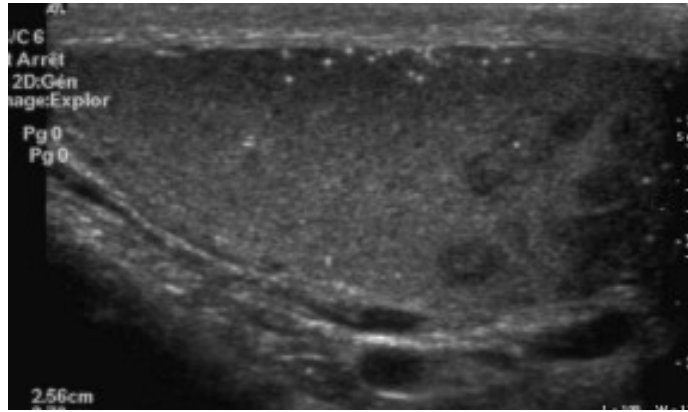


Figure 11: lésion hypoéchogène centimétrique du pôle inférieur, microlithiases de grade III; anatomopathologie: séminome réf p.62

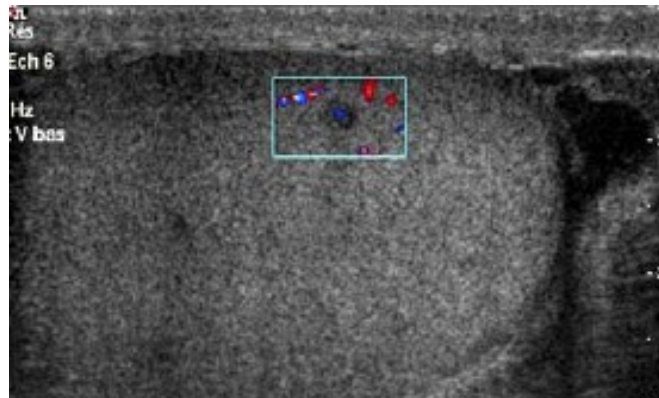


Figure 12: nodule hypoéchogène de taille inférieure à 5 mm, normovasculaire réf p.62

IV L' échographie testiculaire dans le syndrome de Klinefelter

L'hypotrophie testiculaire est un signe constant dans le syndrome de Klinefelter.

Lorsque le diagnostic est suspecté, à l'occasion d'une consultation initiale pour infertilité, gynécomastie ou insuffisance de virilisation, l'échographie testiculaire mettra en évidence sans ambiguïté cette l'hypotrophie. Le dysfonctionnement testiculaire majeur impose la réalisation de l'échographie lors du bilan initial, lors du suivi de nodules testiculaires ou de microlithiases s'ils sont présents, enfin pour guider le traitement s'il existe une ou des lésions suspectes.

Si les mécanismes physiopathologiques responsables des anomalies du fonctionnement gonadique ne sont pas totalement élucidés, certains éléments permettent d'expliquer l'anormalité du tissu testiculaire et son atrophie :

- l'atteinte leydigienne, caractérisée sur le plan histologique par une hyperplasie des cellules de Leydig, est secondaire à l'insuffisance endocrine testiculaire et à son corollaire, l'augmentation de la LH (ou hormone lutéinisante).

- l'atteinte des tubes séminifères, résultant en une hyalinisation de ceux-ci en presque totalité, serait secondaire à l'altération fonctionnelle des cellules de Sertoli. L' atteinte des tubes séminifères débute chez le fœtus, s'accélère pendant l'enfance et se termine à la fin de la puberté, comme l'attestent les biopsies testiculaires réalisées chez de jeunes patients atteints du syndrome (6). Ces données sont confortées échographiquement par l'aspect anormal du parenchyme testiculaire à la puberté, qui devient inhomogène, avec l'existence de zones hypoéchogènes(7).

L' échographie testiculaire évaluera la position des testicules, leur volume. L'échostructure sera décrite, avec la description du caractère homogène ou hétérogène du parenchyme. Seront recherchés des nodules, leur caractère vasculaire précisé. Les microlithiases

seront recherchées et leur grade quantifié.

L'examen précisera l'aspect des enveloppes, l'aspect des épididymes et des canaux déférents, une varicocèle sera également recherchée.

-nodules testiculaires : reflets de l'hyperstimulation par la LH, ils sont fréquemment présents (25,26). Ils correspondent très majoritairement à des leydigiomes, ou tumeurs à cellules de Leydig [fig 4, p.8]. Fréquemment multiples, ils peuvent être hypo ou hyperéchogènes, hétérogènes ou homogènes. Plus rarement, il n'existe qu'un nodule unique.

Ces nodules sont souvent mal limités. Il est important de souligner qu'il n'existe pas de critère échographique discriminant par rapport à une lésion séminomateuse, dont la signification et surtout le pronostic sont différents.

Certains éléments péjoratifs doivent attirer l'attention, évoquant une potentielle tumeur maligne (11,19):

- nodule hypoéchogène
- la taille: supérieure à 5 mm
- une hypervascularisation
- les contours festonnés
- une lithiase dans le nodule

La présence d'un ou plusieurs de ces éléments conduira, après réunion multi-disciplinaire, à la décision de l'acte chirurgical, conduisant à la tumorectomie ou à l'orchidectomie (cf infra).

-les microlithiases : elles sont particulièrement fréquentes dans le syndrome de Klinefelter, ce qui est probablement en rapport avec l'importante dégénérescence des cellules spermatiques et épithéliales au niveau des tubules séminifères, aboutissant à la formation des concrétions calciques et des débris cellulaires(27,11). Concernant le syndrome de Klinefelter, leur

fréquence est peu quantifiée dans la littérature. Non spécifiques au syndrome de Klinefelter ni à l'infertilité, elles sont également décrites dans la cryptorchidie, la macro-orchie, et dans certains cancers testiculaires.

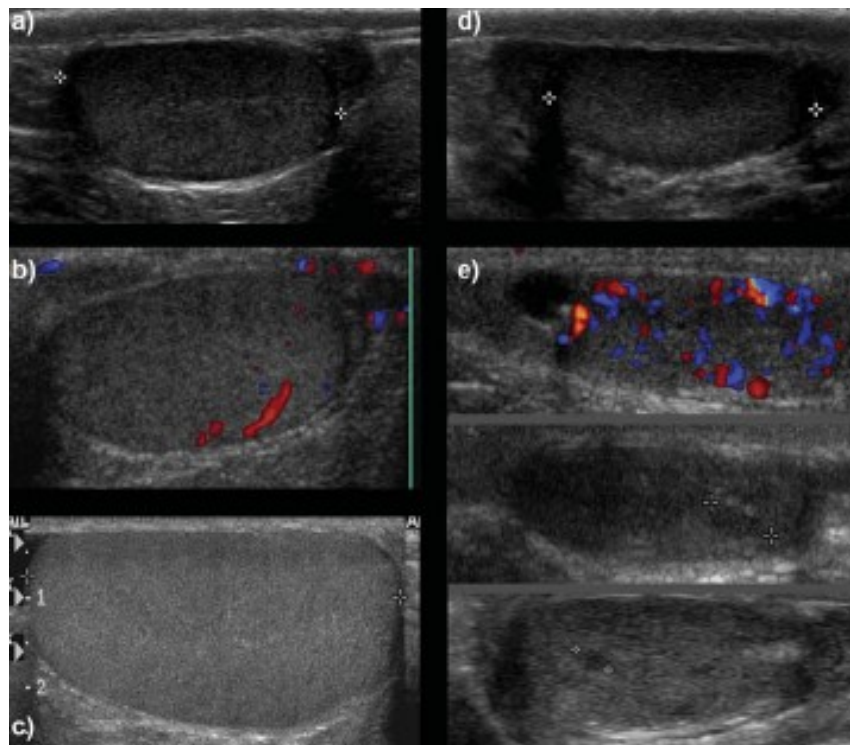


Figure 13: Aspect échographiques du testicule pendant le développement pubertaire. A gauche parenchyme normal(a,b,c), à droite parenchyme des patients Klinefelter; le parenchyme testiculaire prépubertaire est identique(d), lors de la puberté chez l'adolescent normal le volume testiculaire s'accroît et l'échogénicité rejoint celle du testicule adulte(c); dans le syndrome de Klinefelter apparaît l'échostructure hétérogène avec l'aspect multi-nodulaire(e) réf p.62

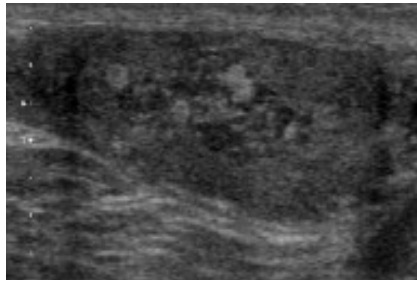


Figure 14: syndrome de Klinefelter: aspect multinodulaire avec nodules hypo et hyperéchogènes réf p.62

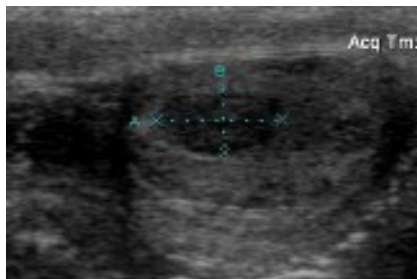


Figure 15: syndrome de Klinefelter: nodule de dimensions 6,3x3,4 mm; anatomopathologie: tumeur bénigne à cellules de Leydig réf p.62

V Présentation de l'étude et de ses résultats

1) Objectifs

L'objectif principal de notre étude, à l'aide d'une population importante de patients, est de déterminer et de décrire les principales anomalies échographiques et leur évolution, particulièrement chez les patients à risque. Les facteurs de risque classiquement reconnus sont les nodules, les microlithiases, les cryptorchidies.

2) Matériels et méthodes

a) Population

Entre les années 2000 et 2011, 149 patients consultant pour infertilité dans le service d'Andrologie de monsieur le Docteur Rigot au CHRU de Lille se sont vus posé le diagnostic de syndrome de Klinefelter. Cent quarante-cinq ont consulté pour infertilité primaire du couple, quatre étaient déjà connus depuis l'enfance. Chaque patient a bénéficié d'une exploration échographique dans le cadre du bilan initial. Nous avons retenu 141 échographies exploitables dans le but de notre étude.

b) Méthodologie

Les échographies testiculaires ont été réalisées soit dans le service d'Uro-Radiologie de Monsieur le Professeur Lemaître à l'Hôpital Huriez au CHRU de Lille, soit dans des centres de radiologie extérieurs au CHRU. Lorsque les patients ont bénéficié d'un suivi échographique les examens ont été réalisés dans le service d'Uro-radiologie du CHRU.

Les compte-rendus ont été analysés et les critères suivants étudiés: volume testiculaire, échostructure testiculaire, présence de microlithiases; concernant les nodules: présence, nombre, échogénicité, taille; nombre de patients cryptorchides, présence de varicocèles, suivi échographique, évolution pendant ce suivi, nombre d'interventions chirurgicales avec leurs résultats anatomopathologiques.

Des dosages hormonaux de LH, FSH, testostérone totale, oestradiol ont été réalisés chez tous les patients. Les normes au CHRU de Lille sont les suivantes :FSH 1,5 à 12,4 UI/l (dosage par chimiluminescence); LH: 0,95 à 5,60 UI/l (chimiluminescence); testostérone totale: 2,3 à 6,7 ng/ml (homme adulte, dosage par radioimmunoessay); oestradiol: 9 à 62 pg/ml (radioimmunoessay).

c) Méthode statistique

Les données ont été exprimées sous forme de pourcentage, moyenne, médiane et écart-type. Le test du Khi-deux a été utilisé pour comparer les variables entre deux groupes de sujets. Les différences étaient considérées comme statistiquement significative lorsque la valeur de p était inférieure à 5 %.

3) Résultats

-Age des patients (au moment de la prise en charge): l'âge moyen au moment de la prise en charge est de 31,8 ans [8-48].

-Volume testiculaire (tableau 1) :

Le volume testiculaire moyen total est de 3,9 cc [1,1-15], médiane 3,3cc, reflétant l'importante hypotrophie testiculaire. Dans une série de 19 patients, Westlander et Al (28) présente une valeur moyenne de 3,2 cc (1,2-5,2). Pour rappel, l'atrophie correspond pour un testicule à un volume inférieur à 6 cc.

	VOLUME TESTICULAIRE (en cc)		
	DROIT	GAUCHE	TOTAL D+G
MOYENNE	1,9	2	3,9
MEDIANE	1,7	1,8	3,3
ECART-TYPE	[0,5-7,5]	[0,6-7,5]	[1,1-15]

Tableau 1: Volume testiculaire en cc

-Echostructure testiculaire (tableau 2) :

- L'échostructure testiculaire, homogène chez l'homme normal, est fréquemment hétérogène dans le syndrome de Klinefelter. L'hétérogénéité testiculaire est caractérisable dans 33,8 % des cas à droite (35 % à gauche) dans notre série. Ces fréquentes anomalies de l'échostructure sont expliquées par le nombre important de nodules et de microlithiases.

- Les plages hypoéchogènes sont présentes chez 12 % des patients (n=17).

	ECHOSTRUCTURE TESTICULAIRE				PLAGES HYPO ECHOGENES
	DROIT		GAUCHE		DROITE OU GAUCHE
	HOMOGENE	HETEROGENE	HOMOGENE	HETEROGENE	
TOTAL (nombre de patients)	90	46	89	48	17
%	66,1	33,8	65	35,8	12

Tableau 2: Anomalies de l'échostructure parenchymateuse

-Microcalcifications (tableau 3) :

Les microcalcifications sont mises en évidence chez 32,6 % des patients dans notre

série. Elles sont uniques (ou limitées soit inférieures à 5) dans 12,7 % des cas et multiples dans 19,8 % des cas. Lorsqu'un patient est porteur de microcalcifications, elles sont multiples dans 60,8 % des cas et uniques dans 39,1 % des cas.

Un nombre important de compte-rendus d'échographie n'utilisant pas la classification en grade celle-ci ne peut s'appliquer dans notre série. Les microcalcifications uniques correspondent donc dans notre série aux grade I, les microcalcifications multiples correspondent aux grades II et III (nombre de microcalcifications supérieures à 10 et à 20 par champ d'exploration).

Les macrocalcifications sont présentes chez 2,1 % des patients de notre série. Elles sont considérées chez l'homme normal comme pouvant succéder à une *burned-out* tumeur ou tumeur consumée. Cette éventualité n'a pas été retenue après suivi des patients de notre série, aucun patient n'ayant été atteint de tumeur germinale.

	MICROCALCIFICATIONS			MACROCALCIFICATIONS
	UNIQUES	MULTIPLES	TOTAL (uniques ou multiples)	UNIQUES
TOTAL (nombre de patients porteurs)	18	28	46	3
% (parmi patients porteurs)	39,1	60,8	100	100
% (parmi total des patients)	12,7	19,8	32,6	2,1

Tableau 3: Fréquence des micro et macrocalcifications

-Nodules (tableaux 4 et 5) :

Les nodules testiculaires sont mis en évidence dans 39,7 % des cas dans notre série (56 patients porteurs) (tableau 4)

Le nombre total de nodules décrits est de 158 pour 56 patients porteurs soit en moyenne 2,8 nodules par patient [1-9].

Les nodules sont bilatéraux dans 20,8 % des cas(n=20). Ils sont présents à droite dans 37,5 % des cas (n=36) et à gauche dans 41,6 % des cas(n=40) (tableau 6)

PATIENS PORTEURS	56
NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	141
%	39,7

Tableau 4: Pourcentage de patients porteurs de nodules

NOMBRE TOTAL DE NODULES			
	DROITE	GAUCHE	TOTAL
TOTAL	77	81	158
%	48,7	51,2	100

Tableau 5: Répartition del'ensemble des nodules

	LOCALISATION DES NODULES			
	DROITE	GAUCHE	BILATERAUX	NODULES PRESENTS A DROITE A GAUCHE OU BILATERAUX
PATIENTS AYANT DES NODULES	36	40	20	96
%	37,5	41,6	20,8	100

Tableau 6: Localisation des nodules

-Echogénicité nodulaire (tableau 7) :

Les nodules sont hypoéchogènes dans 95,5 % des cas, hyperéchogènes dans 1,9 % des cas et hétérogènes dans 2,5% des cas.

Les nodules présentent une vascularisation visible dans 10,1 % des cas, sous forme de vascularisation périphérique ou de spot vasculaire. Sur les 16 nodules présentant une vascularisation, 9 étaient des Leydigomes (56,2 %).

ECHOGENICITE NODULAIRE				
	HYPOECHOGENE	HYPERECHOGENE	HETEROGENE	TOTAL
NON VASCULARISES	136	3	3	142
VASCULARISES	15	0	1	16
TOTAL	151	3	4	158
%	95,5	1,9	2,5	100

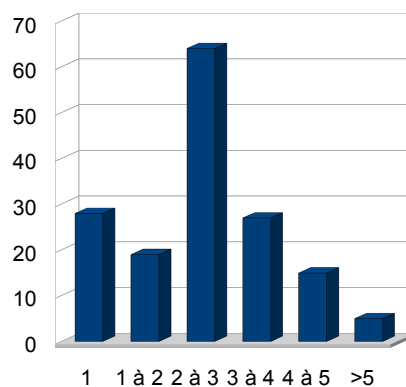
Tableau 7: Echogenicité et vascularisation des nodules

-Taille des nodules en mm (tableau 8, graphique 1) :

La taille moyenne des nodules est de 2,4 mm [1-10], médiane 2 mm.

TAILLE DES NODULES EN MM							
	1	1 à 2	2 à 3	3 à 4	4 à 5	>5	TOTAL
TOTAL	28	19	64	27	15	5	158
%	17,7	12	40,5	17	9,5	3,1	100

Tableau 8: Repartition de la taille des nodules exprimée en pourcentage



Graphique 1: Nombre de nodules en fonction de la taille en mm

- Suivi échographique (tableau 9) :

Sur les 141 patients de notre étude, 42 (29,7 %) ont bénéficié d'un suivi. Les critères de suivi étaient les patients porteurs de nodules et de plages hypoéchogènes. Une surveillance échographique régulière a été appliquée avec échographies tous les 6, 12 mois puis tous les ans. Les nodules présentant des éléments péjoratifs et mesurant plus de 5 mm ont été opérés d'emblée. Sur les 42 patients, 16 (38 %) ont présenté une évolution (soit 11,3 % de l'ensemble des patients Klinefelter). Quatre patients (9,5 %) ont eu une augmentation de taille d'un ou plusieurs nodules, 12 (28,5 %) ont eu une augmentation du nombre de leurs nodules. (tableau 9)

SUIVI ECHOGRAPHIQUE				
	NOMBRE DE PATIENTS SUIVIS	EVOLUTION	AUGMENTATION DE TAILLE	AUGMENTATION DE NOMBRE
TOTAL	42	16	4	12
% (patients suivis)	100	38	9,5	28,5
% (tous les patients)	29,7	11,3	2,8	8,5

Tableau 9: évolution des nodules chez les patients suivis

- durée du suivi (tableaux 10 et 11) :

La durée du suivi était disponible pour 11 patients opérés d'hyperplasie leydigienne ou de Leydigomes sur 12. La durée moyenne du suivi de ces patients était de 55,1 mois [5-137]. Pour les patients opérés, la durée moyenne entre le début de la prise en charge et l'intervention était de

25,7 mois [5-128].

Pour les 16 patients ayant présenté une évolution (augmentation du nombre de nodules ou de taille d'un nodule), la durée moyenne de suivi était de 58,6 mois [6-168].

Chez les 42 patients suivis la durée moyenne a pu être calculée chez 35 d'entre eux; elle était de 38,8 mois [4-168].

	DUREE TOTALE DU SUIVI (mois)
PATIENS AYANT EU UNE EVOLUTION (16)	58,6 [6-168]
PATIENS OPERES (12)	55,1 [5-137]
TOUS PATIENS SUIVIS (42)	38,8 [4-168]

Tableau 10: délai moyen de suivi

	DELAI ENTRE LE DEBUT DE LA PRISE EN CHARGE ET ORCHIDECTOMIE (mois)
PATIENS OPERES DE LEYDIGIOMES OU HCL	25,7 [5-128]

Tableau 11: Délai moyen entre début du suivi et intervention chirurgicale

-Interventions chirurgicales (tableau 12) :

Sur l'ensemble des patients, 12 (8,5 %) ont été opérés. L'intervention a consisté en une orchidectomie totale pour 10 d'entre eux (83,4 %) et en une orchidectomie partielle pour 2 patients (16,6 %).

	CHIRURGIE		
	OUI	ORCHIDECTOMIE PARTIELLE	ORCHIDECTOMIE TOTALE
TOTAL	12	2	10
% (patients opérés)	100	16,6	83,4
% (tous les patients)	8,5	1,4	7,1

Tableau 12: nombre de patients opérés et type d'orchidectomie

-Anatomopathologie (tableau 13):

Sur les 12 patients opérés, 5 (41,6 %) étaient porteurs de formes bénignes de tumeurs de Leydig, 7 (58,3 %) étaient porteurs d'hyperplasie à cellules de Leydig.

Il n'a pas été mis en évidence d'autres types histologiques de tumeur, en particulier de tumeurs malignes comme les tumeurs germinales (tableau 13). Il est à noter que dans la littérature le syndrome de Klinefelter est classiquement associé au cancer testiculaire, néanmoins les données publiées sont discordantes: l'incidence du cancer testiculaire dans le Klinefelter serait de 1 à 2 % pour Aguirre(6), tandis que Bojesen et Gravholt estiment que l'incidence n'est pas augmentée par rapport à la population générale (1).

ANATOMOPATHOLOGIE					
	LEYDIGIOME	HYPERPLASIE	TGNS	SEMINOME	AUTRE
TOTAL	5	7	0	0	0
%	41,6	58,3	0	0	0

Tableau 13: type et fréquence histopathologique des nodules

-Dosages biologiques (tableaux 14 ,15,16) :

Les dosages hormonaux de FSH, LH, testostérone totale et oestradiol ont été réalisés dès le début de la prise en charge chez l'ensemble des patients, chez les patients sans et avec nodules, chez les patients opérés d'hyperplasie à cellules de Leydig ou de tumeur à cellules de Leydig. Les taux de LH sont élevés chez la quasi-totalité des patients. Les taux de testostérone sont normaux chez une grande proportion de patients. Il existe une corrélation entre taux normal de testostérone et présence de nodules ($p < 0,05$); par contre il ne semble pas y avoir de corrélation entre taux augmenté de la LH et la présence de nodules ($p > 0,05$). Concernant les leydigiomes et les hyperplasies les données sont insuffisantes dans notre série pour conclure. Le taux moyen de FSH est élevé en rapport avec l'azoospermie. Les taux d'oestradiol sont normaux.

	TAUX MOYEN DE LH (UI/l)	PATIENTS AVEC LH NORMALE (N: 0,95-5,60 UI/l)	PATIENTS AVEC LH AUGMENTÉE (sup à 5,6 UI/l)	TAUX MOYEN DE TESTOSTERONE TOTALE (ng/ml)	PATIENTS AVEC TESTOSTERONE TOTALE BASSE (inf à 2,3 ng/ml)	PATIENTS AVEC TESTOSTERONE TOTALE NORMALE (N: 2,3-6,70 ng/ml)
	MEDIANE			MEDIANE		
ENSEMBLE DES PATIENTS	17,41 (4,4-34,7)	3 (2,65 %)	109 (97,3 %)	3,1 (0,11-7,27)	30 (26,7 %)	82 (73,2 %)
	17,3			2,91		
PATIENTS AVEC NODULES	18,44 (5,7-32,1)	0 (0 %)	49 (100 %)	3,18 (1,54-7,24)	8 (16,3%)	41 (83,6%)
	17,9			2,95		
PATIENTS SANS NODULES	16,62 (4,4-34,7)	3 (4,7%)	60(95,2 %)	2,97 (0,11-7,27)	22 (34,9 %)	41 (65%)
	16,35			2,83		
PATIENTS OPERES (HCL ET LEYDIGIOMES)	22,29 (13,2-32,1)	0 (0 %)	11 (100 %)	2,49 (1,6-3,5)	3 (27,2 %)	8 (72,7 %)
	22,5			2,5		

Tableau 14: Pourcentage de patients ayant une LH augmentée ou normale, et une testostérone totale normale ou basse, en fonction de la présence de nodules

	MOYENNE FSH (N: 1,5-12,4UI/l)	MOYENNE OESTRADIOL (N: 9-62 pg/ml)
	MEDIANE	MEDIANE
ENSEMBLE DES PATIENTS	36,49(11,78-120)	23,63(7-43)
	34,95	23
PATIENTS OPERES (HCL ET LEYDIGIOMES)	42,16(28,5-56,8)	20,78(10-29)
	43,2	22,15

Tableau 15: Dosages des moyennes et médianes FSH et d'oestradiol, chez l'ensemble des patients et chez les patients opérés.

	LH ELEVEE	TAUX NORMAL DE TESTOSTERONE
PRESENCE DE NODULES	P>0,05	P<0,05

Tableau 16: Corrélation (test du Khi-deux) entre la présence de nodules, la LH élevée; le taux normal de testostérone totale

-Cryptorchidies (tableau 17) :

Sur les 141 patients, 23 (16,3 %) présentaient une cryptorchidie, unilatérale dans 13 cas (56,5 %) et bilatérale chez 10 patients (43,5 %). 21 des 23 (soit 91,3 %) patients cryptorchides avaient été opérés avant la prise en charge dans le service d'Andrologie.

Chez l'homme infertile, la fréquence des cryptorchidies est de 8 à 10 %. Chez l'homme ne souffrant pas d'infertilité elle est de 2,5 % (29), dans le syndrome de Klinefelter la fréquence est de 14 %, comparable à notre série (5).

	CRYPTORCHIDIES			
	PATIENTS	UNILATERALE	BILATERALE	OPEREES
TOTAL	23/141	13	10	21
% (patients cryptorchides)	100	56,5	43,5	91,3
% (tous les patients)	16,3	9,2	7	14,9

Tableau 17: nombre de patients porteurs de cryptorchidies

-Cas des cryptorchidies: présence des microlithiases et des nodules :

-microlithiases (tableau 18) :

Dans notre série de patients Klinefelter, en cas de cryptorchidie la fréquence des microlithiases est de 39,2 %. Parmi les hommes infertiles cette fréquence est de 0,8 à 9,5 % (12), parmi la population générale de 0,6 à 5,6 % selon les études (12,14,15). Dans la littérature les données sont peu nombreuses concernant les patients Klinefelter; dans la série de Rocher (25), 10 patients sur 30 (33 %) présentaient des microlithiases, le grade n'était pas précisé.

Il existe donc une fréquence importante de microlithiases chez ces patients, probablement en rapport avec l'importante dégénérescence intratubulaire des cellules de la lignée spermatocytaire.

Il n'y a pas d'association entre la présence de microlithiases et la cryptorchidie ($p > 0,05$)

	PRESENCE DE CRYPTORCHIDIE	ABSENCE DE CRYPTORCHIDIE
PRESENCE DE MICROLITHIASES	9 (39,2 %)	36 (30,5 %)
ABSENCE DE MICROLITHIASES	14 (60,8 %)	82 (69,5 %)
TOTAL	23 (100 %)	118 (100 %)

Tableau 18: fréquence des microlithiases en cas de cryptorchidie

-nodules (tableau 19,20) :

Dans notre série, les patients Klinefelter et cryptorchides présentent des nodules dans 34,8 % des cas contre 40,7 % des patients non cryptorchides. Il n'y a pas cependant d'association entre la présence de cryptorchidie et la fréquence des nodules ($p > 0,05$)

	PRESENCE DE CRYPTORCHIDIE	ABSENCE DE CRYPTORCHIDIE
PRESENCE DE NODULES	8 (34,8 %)	48 (40,7 %)
ABSENCE DE NODULES	15 (65,2 %)	70 (59,3 %)
TOTAL	23 (100 %)	118 (100 %)

Tableau 19: fréquence des nodules en cas de cryptorchidie

	CRYPTORCHIDIE	ABSENCE DE CRYPTORCHIDIE	VALEUR DE P
NODULES TESTICULAIRES	8(34,8%)	48(40,7%)	P>0,05
MICROLITHIASES	9(39,2%)	36(30,5%)	P>0,05

Tableau 20: association entre la cryptorchidie, les nodules et les microlithiases (test du Khi deux)

-Varicocèles (tableau 21) :

Onze patients de notre série (soit 7,8 %) présentaient une varicocèle cliniquement significative et confirmée par l'échographie. La varicocèle est présente uniquement à gauche dans 72,7 % des cas, uniquement à droite dans 27,3 % des cas, bilatérale dans 27,3 % des cas. Chez l'homme infertile la fréquence du varicocèle est de 30 à 40 % des cas, chez l'homme ne souffrant pas d'infertilité de 15 à 20 % des cas.

	VARICOCELES			
	PATIENTS	DROIT	GAUCHE	BILATERALES
TOTAL	11	3	8	3
% (patients atteints)	100	27,3	72,7	27,3
% (tous les patients)	7,8	2,1	5,7	2,1

Tableau 21: Varicocèles: fréquence et caractère uni ou bilatéral

VI DISCUSSION

-Volume testiculaire :

Dans notre série, le volume testiculaire moyen total (testicule droit+gauche) des patients est de 3,9 cc (1,1-15). Dans une série de 19 patients Westlander et Al (28) présente une valeur de 3,2 cc (1,2-5,2) . Dans une série de 30 patients, Rocher (25) trouve une valeur de 1,9 cc (0,7-3,4) par testicule. Les résultats de notre série sont conformes à ces valeurs; il est à noter que les patients présentant une forme mosaïque ont un volume testiculaire très légèrement supérieur.

Le faible volume testiculaire est un signe constant dans le syndrome de Klinefelter. Rappelons que chez le sujet infertile, le volume testiculaire moyen est généralement abaissé également; il est en moyenne de 9 à 15 ml (13,22). Cette baisse du volume testiculaire est alors secondaire notamment à une cryptorchidie, une varicocèle ou à d'autres mécanismes comme une torsion testiculaire ou des séquelles infectieuses.

Il est à noter que chez l'enfant atteint du syndrome de Klinefelter, le volume testiculaire est plus faible que chez l'enfant normal(26). A l'adolescence, le volume testiculaire augmente jusqu'à un volume moyen approximatif de 4 à 6 cc au moment de la puberté, qui intervient au même moment que chez les autres adolescents. Le volume testiculaire décroît ensuite à l'âge adulte jusqu'à un volume prépubertaire de moins de 4 cc (26).

Le faible volume testiculaire est expliqué par la baisse du nombre des spermatogonies, qui débute dès l'enfance; par la suite avec le début de la puberté apparaissent la hyalinisation des tubules séminifères, la dégénérescence des cellules de Sertoli, l'hyperplasie des cellules de Leydig (1,26). Au plan génétique, parmi les gènes impliqués dans l'altération du volume et de la fonction testiculaire figurent le gène AR codant pour le récepteur aux androgènes (1) ainsi que le gène promoteur XIST (26). Néanmoins, les mécanismes exacts à l'origine des différentes anomalies du

fonctionnement gonadique sont loin d'être totalement élucidés.

-Echostucture testiculaire :

Dans notre série, l'échostucture testiculaire est homogène dans 66,1 % des cas à droite (65 % à gauche), hétérogène dans 33,8 % des cas à droite (35 % à gauche).

Peu d'auteurs ont étudié de larges séries de patients Klinefelter afin de décrire les spécificités de l'échostucture testiculaire dans ce syndrome. Von Eckarstein et al décrivent l'échostucture testiculaire dans un sous-groupe de 26 patients Klinefelter parmi 1701 patients pris en charge pour infertilité, quelqu'en soit l'origine (27). Dans ce sous-groupe, l'échostucture est qualifiée d'homogène dans 65,4 % des cas (n=17) et d'inhomogène dans 26,9 % des cas (n=7). Dans un groupe de 30 patients, Rocher (25) décrit une échostucture grossière chez 40 % (n=14) des patients.

Nous constatons que ces pourcentages ne sont pas tous concordants; en effet, certains auteurs dans la littérature anglo-saxonne décrivent une échostucture selon une classification en score de 1 à 6 (Behre et Al , 1995)(27) selon la description suivante: score 1: échostucture homogène, 2: échostucture inhomogène sans microlithiases, score 3: zones hypodenses suspectes d'être tumorales, 4: kystes testiculaires, 5: moins de 5 microlithiases par image, 6: microlithiases .

Le parenchyme testiculaire présente à l'état normal une structure très homogène. Chez l'homme infertile les facteurs pouvant donner un aspect hétérogène au parenchyme sont les plages hypoéchogènes, les microcalcifications testiculaires, les nodules testiculaires. Pour Westlander (30), il apparaît clairement que dans le syndrome de Klinefelter l'échostucture très inhomogène est le reflet des anomalies histopathologiques.

Dans notre série, 12 % des patients (n=17) présentent des plages hypoéchogènes. Dans une série de 240 patients infertiles ayant bénéficié d'une échographie-doppler scrotale, Goullet (31)

trouve un pourcentage de 2,5 % (n=6). Ces plages hypoéchogènes sont interprétées comme faisant suite à des lésions séquellaires infectieuses, des anomalies inflammatoires chroniques ou des lésions traumatiques; par ailleurs elles peuvent être difficile à différencier de nodules hypoéchogènes bénins ou non. Leur présence doit donc être surveillée.

-Microcalcifications :

Dans notre série, 32,6 % des patients présentent des microcalcifications. Celles-ci sont uniques (ou limitées soit inférieures à 5, correspondant au grade 1) dans 12,7 % des cas. Elles sont multiples (correspondant dans notre série aux grades 2 et 3) dans 19,8 % des cas.

Dans une série de 30 patients Klinefelter, Rocher (25) présente une fréquence de 33,3 % de patients porteurs de microlithiases de grade 1; le pourcentage de microlithiases de grade 2 et 3 n'était pas précisé. Dans une série de 26 patients, Von Eckardstein (27) présente une fréquence de 7,8 % (n=2) de microcalcifications multiples correspondant aux grades 2 et 3. Les différences de pourcentages entre ces différentes séries sont peut-être expliquées par un choix différent concernant le grade de classification, ainsi que par l'utilisation d'échographes de sensibilités différentes.

Chez l'homme infertile, la fréquence des microcalcifications, variable suivant les études, est de 0,8 à 9,5 % (12,15), plus élevée que chez l'homme normal où elle est de 0,6 à 5,6 % (12,14,15).

La littérature associe fréquemment le syndrome de Klinefelter aux microlithiases, sans préciser la fréquence de cette association sur de larges séries. L'association entre microlithiases et de nombreuses situations cliniques comme l'infertilité, la cryptorchidie, les troubles de la différenciation sexuelle, les cancers testiculaires ont conduit certains auteurs comme Skakkebaek (32) à incriminer une agression tubulaire au cours du stade embryonnaire, aboutissant à un syndrome de dysgénésie

testiculaire , résultant en une nécrose cellulaire, une atrophie tubulaire, la formation de micro-lithiases et le développement de carcinome in situ (12).

Dans notre série, 2,1 % (n=3) des patients ont des macrolithiases. Les macrolithiases peuvent être secondaires à des traumatismes testiculaires, des séquelles infectieuses ou des tumeurs consumées (*burned-out* tumeurs). Cette dernière éventualité n'a pas été retenue dans notre série où aucun patient n'a été atteint de tumeur germinale pendant la durée du suivi.

-Nodules testiculaires :

Dans notre série, 39,7 % (n=56) des patients sont porteurs de nodules testiculaires. Ces nodules sont bilatéraux dans 20,8 % des cas, présents uniquement à droite dans 37,5 % des cas, à gauche dans 41,6 % des cas. Concernant le nombre de nodules, chaque patient porteur présente en moyenne 2,8 nodules [1-9]. Dans une série de 30 patients Klinefelter, Rocher (25) présente une fréquence de 46,6 % (n=14) des patients porteurs de nodules. Le nombre de nodules par patients n'était pas précisé. Dans une série de 19 patients, Westlander et Al (28) signale la découverte fortuite de 2 tumeurs testiculaires non palpables (une tumeur à cellules de Leydig et une tumeur à cellules de Sertoli).

L'échostructure multinodulaire est classique dans le syndrome de Klinefelter. On rencontre un aspect multimicronodulaire, comportant plus de 5 nodules de très petite taille (environ 1 mm), hypoéchogènes, et un aspect multimacronodulaire où les nodules sont plus gros, jusqu'à 3 mm, hypo ou hyperéchogènes (11).

Dans le syndrome de Klinefelter ces nodules correspondent le plus souvent à des foyers d'hyperplasie Leydigienne ou à des tumeurs bénignes à cellules de Leydig .

-Les foyers d'hyperplasie leydigienne sont souvent bilatéraux et multifocaux. Leur taille est le plus souvent inférieure à 5 mm. Les cellules de Leydig se présentent en nappes diffuses, s'infiltrant entre les tubules séminifères ou en îlots diffus. Il existe une hyperplasie des cellules, avec de petits nodules multifocaux, des mitoses fréquentes et peu d'atypies cellulaires(28,32,33).

-Les tumeurs bénignes à cellules de Leydig(ou TTCL, ou leydigiomes), sont souvent palpables. Leur taille est le plus souvent supérieure à 5 mm, pouvant aller jusqu'à plusieurs centimètres. Ces tumeurs sont bénignes dans 90 % des cas, elles auraient un potentiel malin dans 10 % des cas; des cas métastatiques ont été décrits (34). Ces tumeurs peuvent sécréter de l'oestradiol responsable de manifestations cliniques. Elles s'accompagnent de puberté précoce chez l'enfant, chez l'adulte d'une gynécomastie, d'une baisse de la libido, d'une infertilité. Au plan histopathologique la tumeur efface l'architecture testiculaire et comprime le parenchyme testiculaire adjacent(28,32). La coexistence de nodules d'hyperplasie leydigienne et de tumeurs bénignes à cellules de Leydig est possible; de même il existe une incertitude quant à la transformation maligne de ces lésions leydigiennes.

Chez l'homme infertile en général, il existe une fréquence augmentée des tumeurs testiculaires, palpables ou non palpables (19,35,36). Dans une série de 3000 patients, Haddad (35) signale une fréquence de 0,83 %, contre une proportion de 4,82 hommes pour 100 000 habitants chez l'homme normal.

-Taille des nodules :

Dans notre série, la taille moyenne des nodules est de 2,4 mm [1-10].

Dans une série de 30 patients Klinefelter, Rocher (25) décrit la taille moyenne des nodules comme étant de 2 à 3 mm [1-7].

-Echogénicité et vascularisation des nodules :

Dans notre série les nodules sont hypoéchogènes dans 95,1 % des cas, hyperéchogènes dans 2 % des cas, hétérogènes dans 2,7 % des cas. Les nodules présentent une vascularisation visible dans 11 % des cas. Sur les 16 nodules présentant une vascularisation, 10 (62,5 %) étaient des Leydigomes.

Chez l'homme infertile en général, les nodules uniques, de taille inférieure à 5 mm, hypoéchogènes, aux bords bien limités et non vascularisés sont considérés comme bénins et nécessitant une surveillance mais non une exérèse d'emblée. Avec l'augmentation de la sensibilité des sondes d'échographie et la généralisation de l'échographie testiculaire dans l'exploration de l'infertilité leur découverte est de plus en plus fréquente.

Les nodules de taille supérieure à 5 mm, hypoéchogènes, vascularisés ou non nécessitent une biopsie-exérèse d'emblée, de part la possibilité de cancer particulièrement chez le patient présentant des facteurs de risque: cryptorchidie, hypogonadisme, azoospermie, antécédent de tumeur contralatérale. La majorité de ces nodules sont des Leydigomes bénins ou des hyperplasies à cellule de Leydig.

Les nodules uniques, de taille supérieure à 1cm, hypoéchogènes, palpables ou non, vascularisés, sont toujours suspects de malignité et sont opérés systématiquement.

Les nodules uniques, hyperéchogènes, de petite taille, sont fréquemment retrouvés après biopsie testiculaire, le foyer hyperéchogène correspondant à la cicatrice fibreuse.

-Leydigomes: taille, échogénicité et vascularisation :

Dans notre série, douze patients (8,5 % des patients) ont bénéficié d'une orchidectomie. Dans 5 cas (3,5 % des patients) il s'agissait de tumeurs bénignes à cellules de Leydig ou leydigiome, dans 7 cas d'hyperplasies à cellules de Leydig (HCL). La taille moyenne de ces nodules est de 4,5 mm [3-8].

Chez 10 de ces patients l'échogénicité nodulaire est précisée : 90 % (n=9) des nodules sont hypoéchogènes, 10 % (n=1) isoéchogènes. 1 nodule de 8 mm de diamètre est entouré d'un halo hypoéchogène.

Concernant l'échostructure, 80 % des nodules sont décrits comme homogènes, 20 % (n=2) sont hétérogènes.

Chez 9 patients la vascularisation est précisée: 33,3 % (n=3) des nodules sont hypervascularisés, 22,2 % (n=2) présentent une vascularisation faible visible en périphérie, 44,4 % (n=4) présentent une vascularisation dont le caractère n'est pas décrit.

Les tumeurs à cellule de Leydig représentent 1 à 3% des tumeurs testiculaires dans la population générale, et plus de la moitié des tumeurs des cordons sexuels (37). Concernant les nodules et tumeurs chez l'homme infertile, la proportion des Leydigomes est d'environ 31 %; les autres tumeurs fréquemment rencontrées sont les séminomes (25 %), les tumeurs non séminomateuses (14,5 %), les tumeurs à cellule de Sertoli (4,5 %), les tumeurs bénignes comme les tumeurs adénomateuses et les hyperplasies leydigiennes (25 %) (12,24). Dans notre étude il existe donc une fréquence importante de Leydigomes ou d'hyperplasies à cellules de Leydig.

Haddad (35) décrit dans une série de 3000 patients infertiles, 26 tumeurs testiculaires opérées pour 25 patients. La taille des nodules était comprise entre 4 et 30 mm. L'examen anatomopathologique trouvait 15 tumeurs à cellules de Leydig. Les autres tumeurs comportaient 8 séminomes, 1 tératome mature, 1 tumeur à cellules de Sertoli, 1 *burned out* tumeur. Cent pour cent des nodules étaient hypoéchogènes. Parmi les tumeurs bénignes dont les Leydigomes, 75 % présentaient une vascularisation; parmi les tumeurs malignes, 80 % présentaient une vascularisation.

Rocher (38) décrit dans une série de 800 patients infertiles d'étiologies diverses présentant des nodules de 1 à 27 mm, 14 patients ayant des nodules infracentimétriques. Sur ces 14 patients, 12 ont été opérés, 9 présentant des tumeurs à cellules de Leydig; toutes ces tumeurs étaient hypoéchogènes et présentaient une vascularisation visible en périphérie.

Les aspects des nodules leydigiens dans le syndrome de Klinefelter semblent donc ne pas différer sur le plan échographique des autres patients infertiles: les nodules sont presque toujours hypoéchogènes. Lorsque leur taille croît, un aspect hétérogène peut apparaître dans le nodule. La vascularisation inconstamment visible initialement est détectable avec la croissance du nodule, sous forme de vascularisation coronaire ou périphérique, ou de vascularisation intranodulaire. Ces constatations sur l'échostructure des Leydigomes sont en accord avec une série de Maizlin (37) comportant 9 patients (dont 3 patients infertiles) atteints de tumeurs bénignes à cellules de Leydig. La série comportait 10 tumeurs. 90% étaient hypoéchogènes, 10% étaient d'aspect hétérogène. Une vascularisation périphérique circonférentielle ou ponctiforme était visible pour 7 nodules; pour 1 nodule, chez un patient Klinefelter, il existait une vascularisation interne au nodule. L'examen histologique des nodules montrait peu de vaisseaux intratumoraux mais une importante vascularisation autour de la lésion.

Seuls des leydigiomes ou des nodules d'hyperplasie à cellules de Leydig ont été mis

en évidence dans notre série. D'autres types de tumeurs testiculaires comme des tumeurs germinales ont été décrits dans le syndrome de Klinefelter, mais les données sont discordantes quant au fait que leur fréquence soit augmentée ou non par rapport à la population générale. Dans la cohorte danoise de 696 hommes Klinefelter (39), aucun cancer testiculaire n'a été diagnostiqué (mais il n'y a pas eu d'échographie testiculaire systématique). De rares cas de tératomes et séminomes ont été décrits (40).

-Suivi échographique: modalités, durée, objectifs :

Sur les 141 patients de notre série, 29,7 % (n=42) ont bénéficié d'un suivi échographique. Les patients suivis étaient ceux porteurs d'un ou plusieurs nodules ou de plages hypoéchogènes. Une reconvoction était donnée aux patients 6 mois après la première échographie, puis tous les ans (11,41,42). Les cas suivis ont eu au moins 3 échographies.

Sur les 42 patients suivis, 38 % (n=16) ont présenté une évolution (soit 11,3 % des patients de la série). 9,5% (n=4) ont eu une augmentation de taille d'un ou plusieurs nodules, 28,5 % (n=12) ont eu une augmentation du nombre des nodules.

Concernant les nodules opérés, la durée du suivi a pu être calculée pour 9 patients sur 12. La durée moyenne du suivi est de 55,1 mois [5-137]. La durée moyenne entre le début de la prise en charge et la (ou les) intervention(s) chirurgicale(s) est de 27,9 mois [5-112].

Le suivi de ces patients porteurs de nodules s'étend donc sur la durée, plus de 13 ans pour un patient de notre série. Il est justifié quand à l'incertitude concernant la possibilité de transformation maligne de leydigiomes initialement bénins ainsi qu'à l'apparition d'autres types de

tumeurs, dont l'éventualité bien que rare n'est pas à exclure.

L'imagerie initiale constitue un bilan de référence indispensable, devant comporter un compte-rendu complet, comportant l'analyse sémiologique du ou des nodules(22): échogénicité, taille, vascularisation, formes et limites, nombre, siège, aspect du parenchyme testiculaire, présence d'anomalies controlatérales. Les patients sont informés de la nécessité de ce suivi. L'archivage des images (ex: système PACS) est un élément important pour la comparaison des clichés. Des réunions pluridisciplinaires, régulières, sont organisées dans l'optique d'une éventuelle sanction chirurgicale.

-Interventions chirurgicales et résultats anatomopathologiques:

Sur l'ensemble des patients, 12 (8,5 %) ont été opérés. Les interventions ont consisté en une orchidectomie totale pour 10 d'entre eux (83,4 %) et en une orchidectomie partielle pour 2 patients (16,6 %).

Les patients ont été opérés lorsqu'il existait un nodule de taille supérieure à 5 mm, lorsqu'il existait une augmentation significative de taille d'un nodule sur deux échographies successives, ou en cas d'augmentation du nombre de nodules.

Il semble se dégager un consensus concernant la prise en charge des nodules de taille supérieure à 5 mm (19,41,43). Un algorithme décisionnel a été proposé par Eifler et al, où l'exérèse chirurgicale par voie inguinale est retenue en cas de taille lésionnelle supérieure à 5 mm, d'une lésion hypervascularisée ou de positivité des marqueurs tumoraux. Concernant les nodules inférieurs à 5 mm, avec vascularisation non visible et marqueurs tumoraux négatifs, une surveillance par échographie de contrôle de 3 à 6 mois est recommandée.

Les 12 patients opérés dans notre série étaient porteurs de formes bénignes, il s'agissait de tumeurs bénignes à cellules de Leydig ou d'hyperplasie à cellules de Leydig.

Dans tous les cas, les marqueurs tumoraux (alpha-foetoprotéine, LDH, HCG) étaient négatifs.

Dans notre série, 10 patients ont bénéficié d'une orchidectomie totale, bien que les tumeurs étaient bénignes. En cas d'orchidectomie partielle, le faible volume testiculaire restant rend difficile la surveillance clinique et échographique; en outre la faible fonction endocrinienne du parenchyme restant ne justifie pas sa préservation.

-Aspects biologiques :

Dans notre série, chez l'ensemble des patients les taux sériques de LH et FSH sont élevés, en accord avec la série de 85 patients de Kamischke(8).

Les taux de testotérone totale sont normaux dans 74,1 % des cas, également en accord avec la littérature (2,6). On notera que quand les patients ont des nodules, la testostérone est normale, ce qui peut-être interprété comme la réponse à la stimulation par la LH.

Les taux d'oestradiol dans notre série sont normaux (6,8).

Dans le syndrome de Klinefelter, la LH est constamment élevée, confirmant l'insuffisance fonctionnelle leydigienne. Il existe en effet des anomalies fonctionnelles des cellules de Leydig (anomalies des récepteurs aux androgènes, anomalies de la stéroïdogénèse) (44). Il a été suggéré que les cellules de Leydig ont un syndrome de résistance à la LH dans le syndrome de Klinefelter(6). D'après Bojesen (1), l'augmentation des gonadotrophines serait une des causes de l'hyperplasie des cellules de Leydig.

La FSH, comme chez nombre d'hommes infertiles, est anormalement élevée. Cette augmentation est le reflet de la dégénérescence tubulaire (6). La FSH stimule les cellules de Sertoli, qui exercent une action sur les cellules germinales et les cellules de Leydig. Chez l'homme normal,

la FSH possède des effets mitogéniques sur les cellules de Sertoli (33).

D'après Lanfranco, les taux sériques de testostérone chutent sous la normale dans 65 à 85 % des cas dans le syndrome de Klinefelter.(45).Il est intéressant de noter que si l'hypogonadisme est systématiquement associé au syndrome dans la littérature, certains patients présentent un développement quasiment normoandre.L'hypogonadisme est donc plus relatif qu'absolu chez ces patients.Dans notre série, la majorité des patients ne présentent pas de déficit androgénique.Cela est probablement dû au recrutement de nos patients; en effet ceux-ci consultent pour infertilité, exceptionnellement pour hypoandrisme.Les grandes séries de patients Klinefelter étudiées comportent souvent des adolescents pris en charge pour impubérisme, ou des patients traités pour un déficit androgénique.

Dans notre série les taux d'oestradiol sont normaux.Des taux sériques d'oestradiol modérément élevés ont parfois été décrits dans le syndrome de Klinefelter (1,44).Il existerait une perturbation de l'activité de l'enzyme aromatase dans le testicule Klinefelterien, avec une forte transformation de la testostérone en oestradiol (2,44).Ainsi le déséquilibre entre FSH, LH, testostérone et oestradiol mèneraient à un déficit en testostérone biodisponible.L' altération de l'expression du gène récepteur aux androgènes AR et de l'aromatase mèneraient également au déficit androgénique (44).

Dans notre série, 5 leydigiomes bénins ont été identifiés par l'examen anatomopathologique.Tous les patients avaient des taux normaux d'oestradiol.Le profil hormonal des tumeurs à cellules de Leydig, en dehors du syndrome de Klinefelter ,associe une élévation inconstante de l'oestradiol..Néanmoins les gonadotrophines sont alors généralement basses, en dehors d'un contexte d'infertilité (47).

-Varicocèles :

Dans notre série, 7,8 % des patients présentent une varicocèle. Chez l'homme infertile la fréquence de la varicocèle est de 30 à 40 %; sa fréquence est de 15 à 20 % dans la population masculine générale (11). Si la varicocèle est une étiologie curable d'infertilité, son traitement dans le syndrome de Klinefelter ne présente bien entendu que peu d'intérêt, les patients étant généralement azoospermes de par les anomalies constitutionnelles des testicules.

-Cas des cryptorchidies: nodules et microlithiases :

Sur les 141 patients de notre série, 23 (16,3 %) présentent une cryptorchidie, unilatérale dans 13 cas (56,5 %) et bilatérale chez 10 patients (43,5 %). 21 des 23 (soit 91,3 %) patients ont bénéficié d'une orchidopexie avant la prise en charge dans le service d'Andrologie. Dans une série de 166 patients, Aksglaede (5) décrit une fréquence de cryptorchidie de 14 %, avec une bilatéralité dans 57,1 % des cas. Dans une série de 84 patients Klinefelter, Kamischke (8) décrit une fréquence de 17 %, en accord avec les résultats de notre série.

Chez l'homme infertile en général, la fréquence de la cryptorchidie est de 8 à 10 %. Chez l'homme normal, sa fréquence est évaluée à 2,5 % (29).

D'après Ferlin (5) le syndrome de Klinefelter est l'anomalie génétique la plus fréquemment détectée dans les cryptorchidies isolées. La cryptorchidie est plus fréquente chez l'enfant Klinefelter que chez l'enfant normal dans le registre danois du syndrome de Klinefelter (5).

Microlithiases : dans notre série, les patients Klinefelter cryptorchides présentent des microlithiases dans 39,2 % des cas, alors que pour les patients non cryptorchides ce pourcentage est de 30,5 % (32,6 % pour l'ensemble des patients). Nous avons vu que la fréquence des microlithiases

était importante dans le syndrome de Klinefelter. De même, dans les cryptorchidies, les microlithiases sont plus fréquentes que chez l'homme normal: De Gouveia et al (47) évalue la fréquence des microcalcifications testiculaires bilatérales à 13,3 % . La conjonction des deux facteurs, anomalies du parenchyme testiculaire propres au syndrome de Klinefelter, associés au facteur cryptorchidie, semble expliquer la fréquence importante de ces microlithiases chez le patient Klinefelter cryptorchide. Cependant, il n'y a pas d'association entre la fréquence des microlithiases et la cryptorchidie, dans notre série ($p > 0,05$).

Nodules : dans notre série les patients cryptorchides présentent des nodules dans 34,8 % des cas, contre 40,7 % en l'absence de cryptorchidie. Seul 1 patient cryptorchide sur les 23 a présenté un leydigiome.

Dans un groupe de 18 patients infertiles cryptorchides, Robin (29) décrit 3 patients porteurs de nodules soit 16 % . Sur une série de 36 patients infertiles cryptorchides, Goulet (3) signale chez 3 patients (8 %) des nodules ou plages hypoéchogènes. Le risque de développer des tumeurs testiculaires, en particulier des séminomes, est multiplié par 35 chez le patient cryptorchide. La fréquence importante de nodules dans notre série de patients cryptorchides est probablement liée aux anomalies du testicule Klinefelterien. Il n'y a pas d'association entre la présence de nodules et la cryptorchidie dans notre série ($p > 0,05$).

VII CONCLUSION

L'échographie testiculaire bidimensionnelle couplée au doppler couleur est un examen simple et non irradiant, devenu incontournable dans l'analyse anatomique précise du testicule chez le patient Klinefelter, comme chez l'homme infertile en général. Couplée aux examens spermio-logiques et biologiques elle permet l'évaluation initiale du patient et s'avère indispensable pour son suivi, permettant de dépister des anomalies comme des nodules testiculaires avant leur expression clinique. Les sondes échographiques à haute résolution permettent de dépister de plus en plus d'anomalies testiculaires. Parmi celles-ci, les tumeurs à cellules de Leydig et les nodules d'hyperplasie leydigienne sont particulièrement fréquents chez l'homme Klinefelter. Le suivi des patients nécessite une collaboration multi-disciplinaire et il nous paraît important compte-tenu du pourcentage non négligeable de patients ayant une évolution par rapport aux examens initiaux. La possibilité de découvrir des lésions comme des cancers infra-cliniques nous paraît faible par rapport à ce qui est classiquement admis, mais cette éventualité ne peut être exclue.

D'autres techniques échographiques sont en cours d'évaluation, comme l'échographie de contraste, qui pourrait permettre une meilleure étude du parenchyme testiculaire et de sa vascularisation et la sono-élastographie, pour la caractérisation des tumeurs testiculaires.

VIII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anders Bojesen and Claus H Gravholt. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol*. 2007; Vol. 4, n° 4, p 192-203
2. Darius A. Paduch, Ronnie G. Fine, Alexander Bolyakov and Joseph Kiper. New concepts in Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol*. 2008; 18:621-627
3. Klinefelter H et al. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a Leydigism and increased secretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1942; 2:615-622
4. Jeannie Visootsak and John M Graham Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1:42
5. Bojesen A, Juul S, Hojbjerg Gravholt C. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:622-6
6. Patrick Fenichel, Sylvie Hiéronimus, Bettina Bständig, Marie-Béatrice Galand-Portier. *Syndrôme de Klinefelter: des habits neufs pour un vieux syndrome*. *Mt Médecine de la reproduction*. 2007; 9(5):337-43
7. A.F Radicioni, E. De Marco, D. Gianfrilli, S. Granato, L. Gandini, A.M Isidori et al. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*; 2010; Vol. 16, N° 6 pp. 434-440
8. Axel Kamischke, Arthur Baumgardt, Jürgen Horst, and Eberhard Nieschlag. Diagnostic features of patients with suspected Klinefelter Syndrome. *J Androl*. 2003; Vol. 24, N° 1
9. Lise Aksglaede, Niels E Skakkebaek, Kristian Almstrup, Anders Juul. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr*. 2011; 100, pp. 793-806
10. M. Holm, S. Lenz, E.R. De Meyts and N. E. Skakkebaek. Microcalcifications and carcinoma

- in situ of the testis. *BJU Int.* 2001; 87, 144-149
11. O. Hélénon. *Imagerie des testicules et du contenu scrotal. Collection d'imagerie médicale-Diagnostic*, 2007
 12. T. Puttemans. *Imagerie et fertilité, quelles conséquences pour l' andrologue ? Imagerie du scrotum vue par le radiologue.* *Androl.* 2009; 19:191-196
 13. World health organisation. *WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male.* Cambridge University Press, 2004
 14. Quelle place pour l'échographie scrotale ? Brigitte Martin. *Prog Urol.* 2003; 13, 1249-1254
 15. Robert I. Aizenstein, MD, David Didomenico, MD, Andrew C. Wilbur, MD, Howard K. O'Neil, MD. *Testicular microlithiasis: association with male infertility.* *J Clin Ultrasound.* 1998; 26:195-198
 16. L. Lemaître, D Matter. *Séméiologie élémentaire ultrasonore.* *J Radiol.* 2002; 83: 1877-1887
 17. E. Huyghe, V. Izard, J.-M. Rigot, J.-L. Pariente, J. Tostain, les membres du Comité d' andrologie de l'association française d'urologie (CCAFU). *Evaluation de l'homme infertile : recommandations AFU 2007.* *Prog Urol.* 2007; 18, 95-101
 18. C. Butruille, F. Marcelli, T. Ghoneim, L. Lemaître, P. Puech, X. Leroy, J.-M. Rigot. *Prise en charge des nodules testiculaires dans une population de patients infertiles.* *Prog Urol.* 2012; 22, 45-52
 19. John B. Eifler, Jr., Peggy King and Peter N. Schlegel. *Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively.* *J Urol.* 2008; Vol. 180, 261-265
 20. Emmanuel Goulet, Jean-Marc Rigot, Nicolas Blois, Laurent Lemaître, Etienne Mazeman. *Intérêt de l'échographie scrotale systématique dans la prise en charge de l'homme infertile : étude prospective de 609 cas.* *Prog Urol.* 2000; 10, 78-82
 21. Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H. *Testicular volume measurements using Prader*

- orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. *Urology*.2007; 69(1): 158-62
22. M Ben Haj Amor, G. Lefebvre, P. Puech, F. Marcelli, JM. Rigot, L. Lemaître. Imagerie du testicule, séméiologie interactive et revue des pathologies fréquentes. Société Française de Radiologie. Lille Congrès 2009
23. Hideo Sakamoto, Takatoshi Yajima, Masakazu Nagata, Taisuke Okumura, Kohta Suzuki and Yoshio Ogawa. Relationship between testicular size by ultrasonography and testicular function: Measurement of testicular length, width and depth in patients with infertility. *Int J Urol*.2008; 15, 529-533
24. Carmignani L, Morabito A, Gadda F, et al. Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. *J Urol*.2005; 174(3):1035-8
25. L. Rocher, A. Giuria, V. Izard, S. Ferlicot, Y. Menu. Syndrome de Klinefelter: résultats de l'écho-doppler testiculaire chez 30 patients. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle*.2007; volume 88, n°10, p 1449
26. Lise Aksglaede, Anne M. Wikström, Ewa Rajpert-De Meyts, Leo Dunkel, Niels E. Skakkebaek and Anders Juul. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*.2006; Vol. 12, N° 1 pp.39-48
27. Sigrid Von Eckardstein, Georgios Tsakmakidis, Axel Kamischke, Claus Rolf, and Eberhard Nieschlag. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl*.2001; 22:818-824
28. Göran Westlander, Erling Ekerhovd, Seth Granberg, Lars Hanson, Charles Hanson, and Christina Bergh. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril*.2001; Vol. 75, N° 6
29. Robin G. Azoospermie et antécédent de cryptorchidie : prise en charge andrologique d'une population de 180 patients. Th Méd, Université du droit et de la santé-Lille 2; 2008

30. Erling Ekerhovd and Göran Westlander. Testicular sonography in men with Klinefelter syndrome shows irregular echogenicity and blood flow with high resistance. *J Assist Reprod Genet.* 2002; Vol. 19, N° 11
31. Emmanuel Goullet. Le bilan échodoppler testiculaire systématique de l'homme infertile. Mémoire du Diplôme Universitaire d'Andrologie. Université du droit et de la santé-Lille 2; 1997
32. Skakkebaek NE, Holm M, Hoei-Hansen C, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E. Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: evidence from 20 adult patients with signs of maldevelopment of the testis. *APMIS.* 2003; 111(1):1-9
33. C.K. Naughton, R.B. Nadler, J.W. Basler and P.A. Humphrey. Leydig cell hyperplasia. *Br J Urol.* 1998; 81, 282-289
34. Soria J.C, et al. Malignant Leydig cell tumor of the testis associated with Klinefelter's syndrome. *Anticancer Res.* 1999; 19(5C), 4491-4
35. Olivier Haddad, Xavier Leroy, Laurent Lemaître, Jacques Biserte, Jean-Marc Rigot. Infertilité et tumeur du testicule: à propos de 25 patients. *Prog Urol.* 2005, 15, 6, 1096-1100
36. Pierik F.H., Dohle G.R., Van Muiswinkel J.M., Vreeburg J.T., Weber R.F. Is routine ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol.* 1999; 162: 1618-1620
37. Zeev V. Maizlin, Alexander Belenky, Myriam Kunichzky, Judith Sandbank, Simon Strauss. Leydig cell tumors of the testis. *J Ultrasound Med.* 2004; 23:959-964
38. L. Rocher, S. Octernaud, A. Giuria, V. Izard, S. Ferlicot, J-C Soufir et al. Echo-doppler scrotal et infertilité masculine: quid des nodules testiculaires. *J Radiol.* 2008; Volume 85, Issue 9, p. 1479
39. H. Hasle, A. Mellempgaard, J. Nielsen and J. Hansen. Cancer incidence in Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995; 71, 416-420

40. Kazuo Nagata, Eisuke Hirano, Hiroshi Takihara, Minoru Takara and Jisaburo Sakatoku. Klinefelter's syndrome and testicular teratoma. 1978; The bulletin of the Yamaguchi Medical School, 25, 3-4, 209, 212
41. C. Butruille, F. Marcelli, T. Ghoneim, L. Lemaître, P. Puech, X. Leroy, J.-M. Rigot. Prise en charge des nodules testiculaires dans une population de patients infertiles. Prog Urol. 2012; 22, 45-52
42. L. Rocher, A. Giuria, S. Droupy, S. Ferlicot, Y. Menu. Atlas d'imagerie des tumeurs du scrotum. J Radiol. 2007; vol 88, n°10, p1517
43. Luca Carmignani, Renzo Colombo, Franco Gadda, Giacomo Galasso, Andrea Lania, Juan Palou, et al. J Urol. 2007; volume 178, issue 2, p. 507-511
44. Malgorzata Kotula-Balak, Leszek Bablok, Stanislaw Fracki, Anna Jankowska and Barbara Bilinska. Immunoexpression of androgen receptors and aromatase in testes of patient with Klinefelter's syndrome. Folia Histochem Cytobiol. 2004; Vol. 42, n° 4, p 215-220
45. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet. 2004; 364:273-283
46. Alain Kalfon, Fabien Abram, Frédérique Kirsch-Noir, Chalva Tchovelidze, Gabriel Arvis. Les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig. A propos de 10 observations. Prog Urol. 1999; 9, 299-304
47. De Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. J Urol. 2004; 171: 158-60

IX INDEX DES FIGURES

1. Figure 1:Differences du morphotype entre l'homme normal et le syndrome de Klinefelter.
Copyright 2005 Darryl Leja.
<http://www.aafp.org/afp/2005/1201/afp20051201p2259-f1.jpg>
2. Figure 2:Caryotype XXY.Copyright Indian Journal of Urology.
http://www.indianjurol.com/articles/2011/27/1/images/IndianJUrol_2011_27_1_110_78436_u1.jpg
3. Figure 3:Coupes histologiques d'un adulte Klinefelter et d'un adulte normal.
Lise Aksglaede, Niels E Skakkebaek, Kristian Almstrup, Anders Juul.Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience.Acta Paediatr. 2011; 100,pp.793-806
4. Figure 4: Tumeur à cellules de Leydig.Pathologie du testicule et des organes génitaux externes masculins.Copyright 2006 Elsevier SAS
5. Figure 5: Hyperplasie nodulaire des cellules de Leydig.Pathologie du testicule et des organes génitaux masculins.Copyright 2006 Elsevier SAS
6. Figure 6: Coupe longitudinale, testicule normal.Cliché: service d'Uro- radiologie du Professeur Lemaître, CHRU de Lille
7. Figure 7:Coupe transversale, testicule normal.Cliché:service d'Uro-radiologie du Professeur Lemaître, CHRU de Lille
8. Figure 8: atrophie testiculaire.Cliché:service d'Uro-radiologie du Professeur Lemaître, CHRU de Lille
9. Figure 9: Microlithiases de grade I.Cliché: L. Rocher, A. Giuria, V. Izard, S.Ferlicot, Y.

- Menu.Syndrome de Klinefelter: résultats de l'echo-doppler testiculaire chez 30 patients.Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle.2007; volume 88
10. Figure 10: microlithiases de grade III, Cliché : service d'Uro-radiologie du Professeur Lemaître, CHRU de Lille
 11. Figure 11: Lésion hypoéchogène, microlithiases grade III, séminome; cliché: L. Rocher, A. Giuria, V. Izard, S.Ferlicot, Y. Menu.Syndrome de Klinefelter: résultats de l'echo-doppler testiculaire chez 30 patients.Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle.2007; volume 88
 12. Figure 12: nodule hypoéchogène.Cliché: Service d'Uro-radiologie du Professeur Lemaître, CHRU de Lille
 13. Figure 13: Aspect échographique testiculaire pendant la puberté.Clichés:A.F Radicioni, E. De Marco, D.Gianfrilli, S.Granato, L. Gandini,A.M Isidori et Al.Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome.Mol Hum Reprod; 2010; Vol.16, N°.6
 14. Syndrome de Klinefelter: aspect multinodulaire.Cliché:L. Rocher, A. Giuria, V. Izard, S.Ferlicot, Y. Menu.Syndrome de Klinefelter: résultats de l'echo-doppler testiculaire chez 30 patients.Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle.2007; volume 88, n°10
 15. Syndrome de Klinefelter: nodule hypoéchogène, Leydigome.Cliché:L. Rocher, A. Giuria, V. Izard, S.Ferlicot, Y. Menu.Syndrome de Klinefelter: résultats de l'echo-doppler testiculaire chez 30 patients.Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle.2007; volume 88, n°10

AUTEUR : BIERENT Sebastien

Date de Soutenance : 20 septembre 2012

Titre de la Thèse : L'échostructure testiculaire dans le syndrome de Klinefelter

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : DES de médecine générale

Mots-clés : Syndrome de Klinefelter, infertilité masculine, microlithiases, nodules testiculaires, leydigiome, tumeur à cellules de Leydig, atrophie testiculaire

Résumé : **Titre:** L'échostructure testiculaire dans le syndrome de Klinefelter, à propos de 141 patients.

Contexte: Les anomalies testiculaires échographiques dans le syndrome de Klinefelter ont été peu décrites sur de larges séries dans la littérature. Le but de notre étude a été de quantifier et de décrire les anomalies de l'échostructure, la fréquence des microlithiases, l'aspect des nodules leydigiens, la taille de ces nodules, leur suivi.

Méthode: Etude rétrospective d'une population de 141 patients, étude des compte-rendus d'échographie, détermination des fréquences, moyennes, écart-types des principales anomalies échographiques testiculaires.

Résultats: Le volume bitesticulaire moyen est de 3,9 cc [1,1-15]. L'échostructure testiculaire est homogène dans 65 des cas, hétérogène dans 35% des cas. Des microcalcifications sont présentes chez 33 % des patients, dont 19 % de grade II-III. 39 % des patients sont porteurs de nodules testiculaires. La taille moyenne des nodules est de 2,4 mm [1-10]. Sur 141 patients, 42 (29 %) ont bénéficié d'un suivi, 38% ont eu une évolution, augmentation du nombre ou de la taille de leurs nodules. La durée moyenne du suivi des patients ayant des nodules était de 58 mois [6-168]. 12 patients ont été opérés (8,5% des patients), 5 présentaient une tumeur à cellules de Leydig, 7 une hyperplasie à cellules de Leydig. Aucune tumeur germinale n'a été détectée sur la durée du suivi.

Conclusion: Le syndrome de Klinefelter nécessite un suivi multi-disciplinaire. Celui-ci est justifié par l'évolution possible des anomalies testiculaires comme l'apparition de leydigiomes. La probabilité de voir apparaître chez ces patients des tumeurs germinales nous paraît faible mais ne peut être exclue.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent LEMAITRE

Assesseurs : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Madame le Docteur Brigitte MARTIN-LEROY

Monsieur le Docteur Alain GELLER

Directeur : Monsieur le Docteur Jean-Marc RIGOT

