



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2013

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Nodule testiculaire et échographie de contraste.

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 2013 à 18 heures
au Pôle Recherche
par Monsieur Paul VANDAELE

Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent LEMAITRE

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Docteur Philippe PUECH

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur François MARCELLI

Table des matières :

- 1) Introduction :
- 2) Généralités :
 - a. Cancer du testicule :
 - Épidémiologie
 - Histologie
 - Cas particulier des nodules infra cliniques
 - b. Infertilité
 - c. Échographie testiculaire
 - d. Découverte échographique de nodules testiculaires lors du bilan d'infertilité
 - e. Référentiels de prise en charge des nodules testiculaires
 - f. Produits de contraste ultra sonores (PCUS)
- 3) Matériel et méthode :
 - a. Population de l'étude
 - b. Méthode échographique
 - c. Propositions thérapeutiques
 - d. Méthode statistique, méthode de travail
- 4) Résultats :
 - a. Population
 - b. Caractéristiques échographiques
 - c. Traitement
 - d. Analyse :
 - i. Analyse de la relation entre l'histologie et la prise de contraste échographique.
 - ii. Analyse de la cinétique et du caractère du rehaussement échographique des nodules testiculaires selon leur anatomopathologie.
 - iii. Prises en charge hors référentiels.
- 5) Discussion
- 6) Conclusion
- 7) Bibliographie
- 8) Annexes

Résumé :

Titre : Nodule testiculaire et échographie de contraste.

Introduction : Les nodules testiculaires découverts en échographie sont suspects de tumeur maligne. Les recommandations font proposer, en priorité, un traitement par orchidectomie totale, en option, un traitement conservateur par orchidectomie partielle ou par surveillance.

Objectif : Décrire la séméiologie du rehaussement, en échographie de contraste, des nodules testiculaires pour lesquels on disposait d'une analyse anatomopathologique. L'objectif secondaire est d'observer si l'utilisation de l'échographie de contraste a modifié la prise en charge des nodules testiculaires.

Population et méthode : De Juin 2010 à Mars 2013, 48 patients ont eu une échographie testiculaire avec produit de contraste pour étude du rehaussement d'une anomalie du parenchyme testiculaire détectée sur une échographie préalable, réalisée dans 50% des cas pour bilan d'infertilité. Les caractéristiques du rehaussement échographique ont été corrélées avec les résultats anatomopathologiques des patients opérés et le traitement proposé (médical, chirurgical ou surveillance). Les décisions thérapeutiques non conformes aux recommandations ont été étudiées par une analyse univariée puis multivariée avec une régression logistique afin d'identifier les critères incitant à décider d'une prise en charge hors recommandations.

Résultats : Parmi les 48 patients étudiés, 25 ont été opérés, 22 ont été surveillés et 1 a été traité par antibiothérapie. L'analyse anatomopathologique a retrouvé 24 lésions tumorales dont 14 tumeurs germinales (8 séminomes, 4 tumeurs germinales non séminomateuses, 2 burn-out tumeurs), 8 tumeurs des cordons sexuels, 1 tumeur mésenchymateuse et 1 métastase. Cette étude a montré une séméiologie typique de rehaussement intense précoce et homogène avec phénomène de wash in pour 100% des tumeurs à cellules de Leydig opérées. Toutes les tumeurs à cellules de Leydig opérées l'ont été par orchidectomie partielle. Les séminomes, ont un rehaussement intense dans 100% des cas, avec un phénomène de wash in dans 57% des cas. Lorsqu'un wash in été décrit, il était qualifié d'hétérogène dans 75% des cas. Les sensibilité et valeur prédictive positive du rehaussement échographique intense pour le diagnostic de cancer du testicule étaient de 75%. L'absence de rehaussement échographique intense influençait de manière indépendante la décision d'une surveillance hors référentiels pour 20 patients (13 surveillances et 7 orchidectomies partielles).

Conclusion : L'échographie de contraste a influencé notre stratégie thérapeutique car la prise de contraste intense était un argument pour une lésion cancéreuse nécessitant une prise en charge chirurgicale. Nous avons constaté que les tumeurs à cellules de Leydig présentaient toutes, dans notre série, un rehaussement intense et homogène. Si une étude prospective le confirmait, ceci permettrait d'utiliser cette modalité pour orienter vers une préservation du parenchyme testiculaire chez certains patients.

1) Introduction :

A l'heure où l'on constate une baisse de la fertilité masculine et une augmentation de l'incidence du cancer du testicule, le diagnostic histologique de certitude d'un nodule testiculaire suspect reste l'orchidectomie élargie. L'échographie avec sonde de haute fréquence et équipée du doppler couleur est l'examen clé de l'exploration du scrotum. La sensibilité de l'échographie pour la détection des tumeurs testiculaires est proche de 100%. Malheureusement, quelque soit la technique échographique utilisée, elle est bien souvent insuffisante pour permettre une caractérisation histologique, et ainsi orienter la prise en charge des nodules testiculaires. L'utilisation des produits de contraste ultra sonore (PCUS) a été décrite dans certaines pathologies testiculaires. Le but premier de ce travail est de définir une séméiologie du rehaussement échographique des nodules testiculaires selon leur histologie. Le but second est de définir si l'utilisation de l'échographie de contraste a modifié notre prise en charge des nodules testiculaires.

2) Généralités :

a. Cancer du testicule

i. Épidémiologie

Le cancer du testicule est la première cause de cancer chez l'homme entre 15 et 35 ans, il représente 0,6 % de l'ensemble des cancers incidents en France. Depuis vingt ans, dans les pays industrialisés, l'incidence de ces tumeurs est en constante augmentation. En France, le taux d'incidence est estimé en 2005 à 6,4 pour 100 000. Il a augmenté de 2,5 % par an en moyenne entre 1980 et 2005 alors que le taux de mortalité a diminué de 4,4 % par an sur la même période (1). Lors de cette importante et rapide augmentation d'incidence (au-delà de 10 pour 100000 pour certains pays) on note des disparités régionales inexplicables ainsi qu'un effet «cohorte de naissance » (un homme né une année donnée a un risque différent de développer un cancer du testicule à âge égal qu'un homme né une autre année).

Ce cancer est de très bon pronostic avec des survies relatives, à 1 an et 5 ans respectives de 98 % et 95 %, tous stades confondus (2).

Les facteurs de risque identifiés sont la cryptorchidie, le carcinome in situ, l'antécédent de tumeur controlatérale (3).

Les facteurs de risques environnementaux sont toujours débattus. Les études réalisées en milieu professionnel n'ont pas permis d'identifier des facteurs de risque. L'exposition aux pesticides est toutefois définie comme « à risque ». Toutefois, ces facteurs professionnels ne permettent pas d'expliquer l'augmentation de l'incidence. (4). L'effet « cohorte de naissance » et le pic de survenue de ce cancer (entre 20 et 35 ans), orientent plus vers des expositions environnementales ou professionnelles

intervenues au cours de la vie intra-utérine (5).

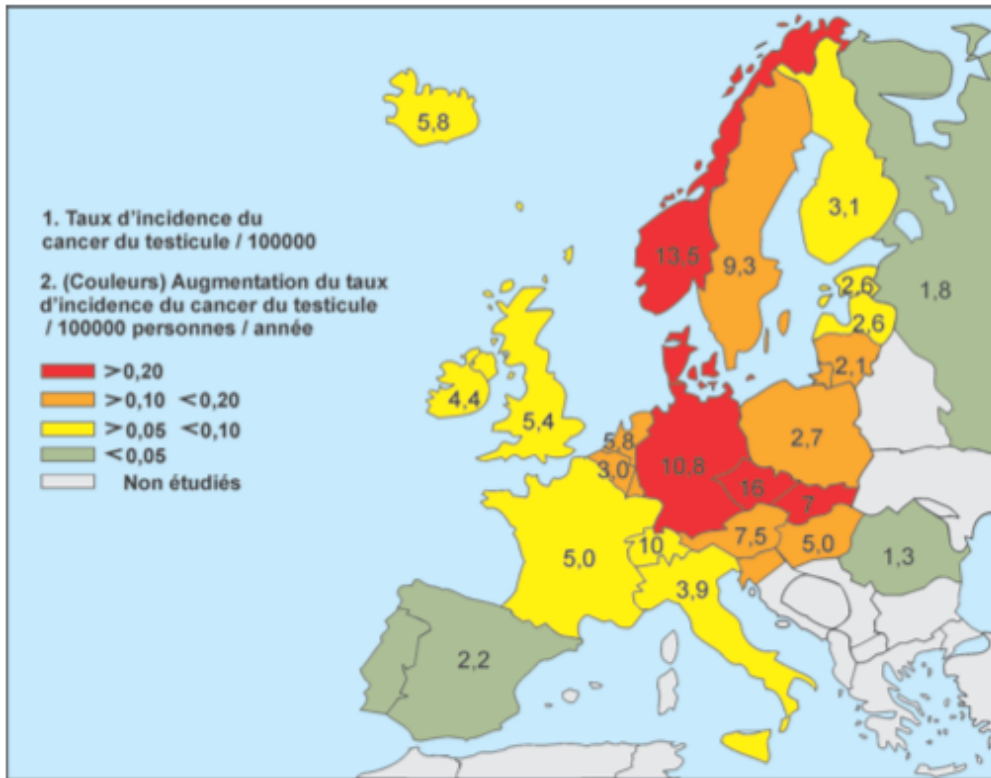


Figure 1 Taux d'incidence du cancer du testicule et augmentation annuelle de l'incidence en Europe (6)

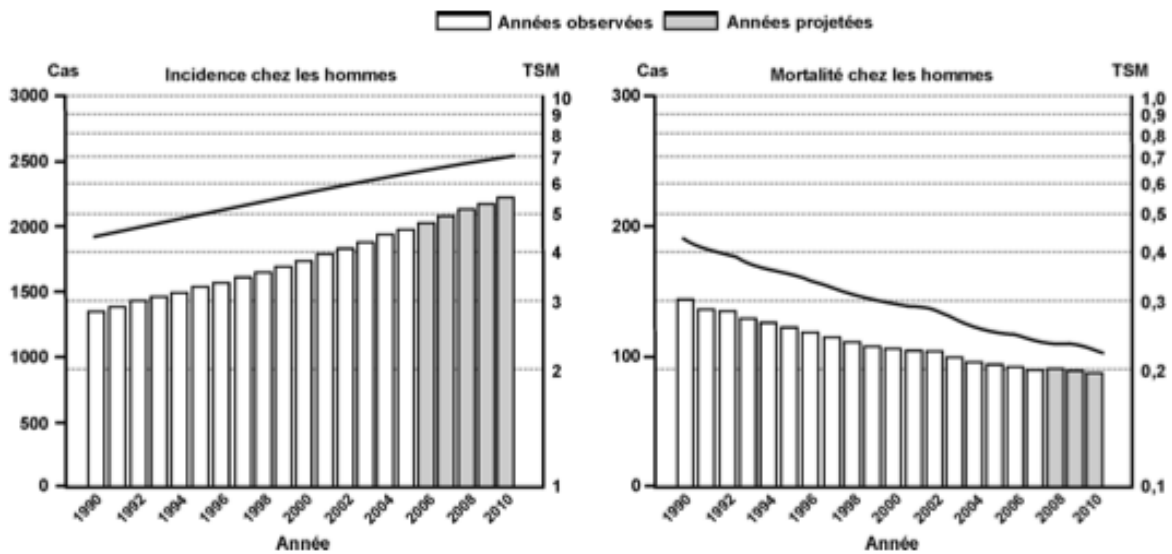


Figure 2 : Évolution de l'incidence (taux standardisés monde) et de la mortalité du cancer du testicule chez l'homme de 1990 à 2010 en France (d'après Hospices civils de Lyon et coll., 2010)

ii. Histologie

95% des cancers du testicule sont des tumeurs germinales, habituellement divisées en séminomes (TGS), non-séminomes (TGNS) et inclassables type burn out (7). Parmi les 5% des tumeurs restantes (tumeurs non germinales) on distingue (de façon non exhaustive) :

- les tumeurs des cordons sexuels : tumeur à cellules de Leydig, tumeurs à cellules de Sertoli.
- Tumeurs mésenchymateuses du cordon spermatique et des annexes testiculaires pouvant être bénignes ou malignes.
- Tumeurs secondaires et hémopathies

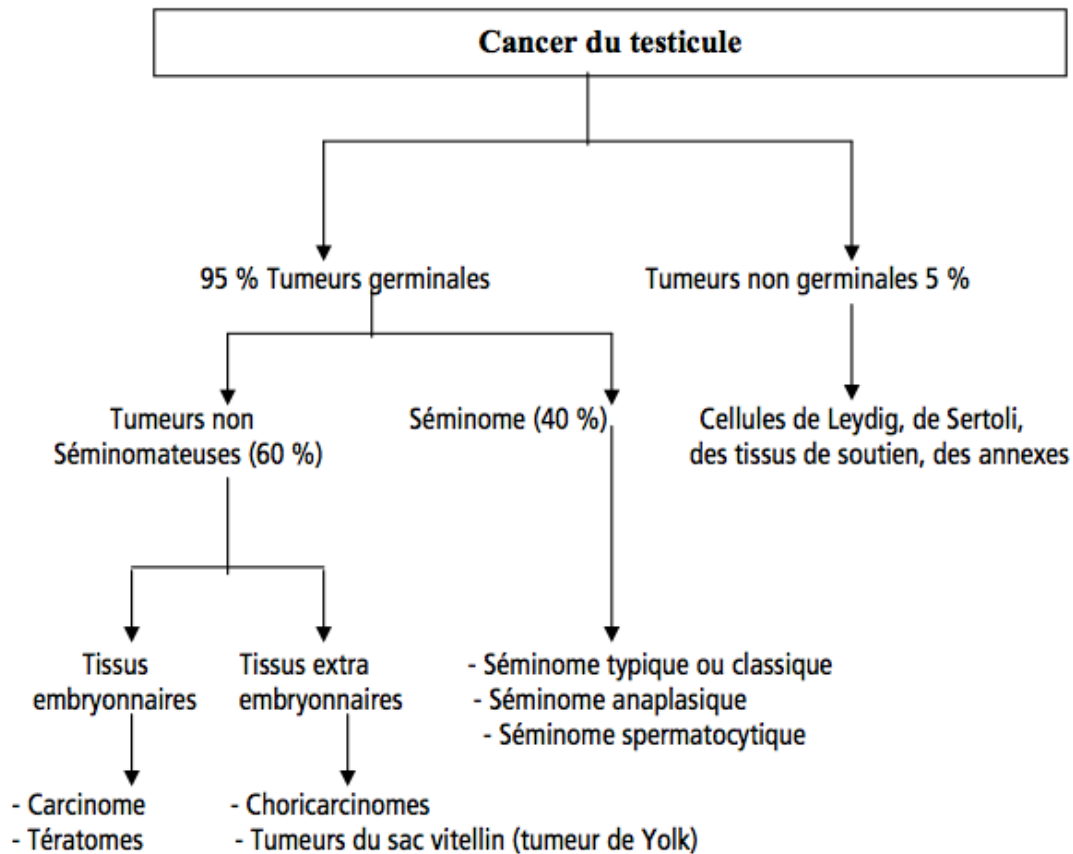


Figure 3 : Types histologiques de cancers du testicule.

iii. Cas particulier des nodules infra-cliniques

Dans la littérature, un nodule testiculaire est infra-clinique c'est-à-dire non palpable lorsque son plus grand diamètre n'excède pas 10mm. La plupart de ces nodules sont découverts de manière fortuite au cours d'une échographie réalisée pour des indications comme l'infertilité, les traumatismes, la varicocèle ou la douleur. Parmi ces nodules testiculaires non palpables, la proportion de lésions bénignes s'élève de un à deux tiers (8). Une récente revue de la littérature (9) retrouve que 80% des nodules non palpables sont de nature bénigne : tumeurs bénignes, kystes, kystes épidermoïdes, ectasie tubulaire du rete testis, cicatrices de biopsies, aspect post-orchites, fibrose, varicocèle intra-testiculaire, localisations testiculaires de granulomatose, inclusions surrénaliennes. Certaines de ces lésions sont des tumeurs des cordons sexuels dont moins de 10% sont malignes (10). Les tumeurs des cordons sexuels les plus fréquentes sont les tumeurs à cellules de Leydig. Kim & al (11) a montré sur 40 tumeurs à cellules de Leydig que plus le patient est âgé et plus le nodule est grand, plus la tumeur a de chance d'être maligne. Cependant, deux rapports récents (12) (13) sur la chirurgie partielle en cas de tumeur à cellules de Leydig n'ont pas retrouvé de tumeur maligne parmi leur cas. Ils considèrent que les tumeurs à cellules de Leydig de moins de 20mm sont toutes bénignes. Dans notre centre, nous n'avons jamais rencontré de tumeur à cellules de Leydig maligne. La plupart des tumeurs des cordons sexuels n'entraînent pas de modifications hormonales mais parfois, il existe une puberté précoce, une baisse de la libido ou une gynécomastie, en rapport avec des modifications des taux de testostérone, de LH, de FSH (8). En conséquence, il n'est pas rare de constater une amélioration des paramètres spermatiques après l'exérèse de ce type de tumeurs (14).

b. infertilité

L'hypofertilité concerne 15% des couples et l'homme est en cause dans la moitié des cas. Parallèlement à l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule, on observe une altération des fonctions reproductrices masculines : baisse de la fertilité et augmentation d'incidence de malformations génitales masculines (cryptorchidie, hypospadias) (15). Une étude finlandaise a montré que la concentration spermatique était passée de 67 à 48 millions de spermatozoïdes par millilitres de 1979-1981 à 1987 avec, en parallèle, une augmentation de l'incidence du cancer du testicule chez les hommes âgés de 10 à 59 ans entre 1954 et 2008 (16).

Depuis quelques années, il a été décrit dans la littérature, à partir d'études cas-témoins ou prospectives, une relation entre fertilité et cancer du testicule. Le mécanisme de cette association est débattu : l'infertilité est-elle un facteur de risque de cancer du testicule ? l'étiologie est-elle commune ? l'infertilité est-elle liée à la cancérogénèse ? Raman et al. (17) ont montré que chez les hommes présentant des anomalies du spermogramme, l'incidence du cancer du testicule est 20 fois plus élevée que la population générale. La piste la plus plausible serait la surexposition in utero aux estrogènes qui affecterait le développement des gonades et contribuerait à la cancérogénèse et à l'altération de la spermatogénèse (18). Skakkebaek a défini le « syndrome de dysgénésie gonadique » qui associe : des anomalies de migration du testicule, une fréquence importante de cancer du testicule, des altérations de la spermatogénèse et les anomalies de position du méat urétral (19).

c. échographie testiculaire

En raison de ce lien entre infertilité et cancer du testicule, l'Association Française d'Urologie (AFU) recommande la réalisation d'une échographie scrotale dans le cadre d'un bilan d'infertilité (20). De plus, Pierik & al ont prouvé que l'échographie scrotale était supérieure à l'examen clinique pour le diagnostic d'anomalie testiculaire (21). L'objectif de l'échographie dans un contexte d'infertilité est de détecter d'éventuels nodules, de faire un bilan de l'ensemble du parenchyme testiculaire et éventuellement de faire le lien entre une anomalie et l'infertilité. L'imagerie traditionnelle en échelles de gris offre d'excellents résultats pour la détection des anomalies du parenchyme. Cependant, elle se révèle insuffisante pour leur caractérisation, y compris en utilisant des techniques complémentaires, comme le mode Doppler, ou le mode Doppler « énergie », même sur les machines les plus récentes. Ces techniques manquent de précision pour évaluer l'architecture vasculaire et le degré de perfusion des anomalies parenchymateuses.

d. Découverte échographique de nodules testiculaires lors du bilan d'infertilité.

Cette problématique est particulièrement délicate puisqu'elle survient dans un contexte psychologique difficile où l'homme voit sa virilité menacée : l'infertilité masculine. Lors d'un bilan d'infertilité, la découverte échographique d'un nodule testiculaire, amène le clinicien à se poser les questions suivantes : le nodule est-il

tumoral ? Si oui, cette tumeur est-elle maligne ou bénigne ? Quels sont les critères pour opérer ? La chirurgie risque-t-elle d'altérer la fertilité ? On sait que dans cette population, la plupart des nodules sont bénins ; mais on sait également que les cancers testiculaires sont plus fréquents chez l'homme infertile. Dans sa méta-analyse, Carmignani (22) montre que pour un nodule testiculaire non palpable, la taille est corrélée avec le risque de malignité, et l'infertilité est corrélée à la présence de tumeurs stromales (tumeurs à cellules de Leydig et plus rarement de Sertoli). Dans une étude plus ancienne, le même auteur (8) montrait sur une série de 1370 patients ayant bénéficié d'une échographie scrotale que 35% des nodules palpables étaient bénins et 80% des nodules non palpables étaient bénins.

Pour toutes ces raisons, on sait maintenant qu'un nodule testiculaire non palpable, découvert fortuitement, ne doit pas obéir aux mêmes lois de prise en charge qu'une tumeur symptomatique. Il est parfaitement licite dans cette population d'envisager une prise en charge dite « d'épargne testiculaire ». Nous verrons ces solutions et leurs résultats oncologiques et fonctionnels dans le paragraphe suivant.

e. Référentiels de prise en charge des nodules testiculaires.

A l'heure où de plus en plus de nodules testiculaires infra-cliniques sont découverts, les sociétés savantes, dans leurs recommandations, proposent une orchidectomie élargie devant tout nodule suspect. Les recommandations de l'EAU (23) et du CCAFU (24) sont résumées dans le tableau suivant.

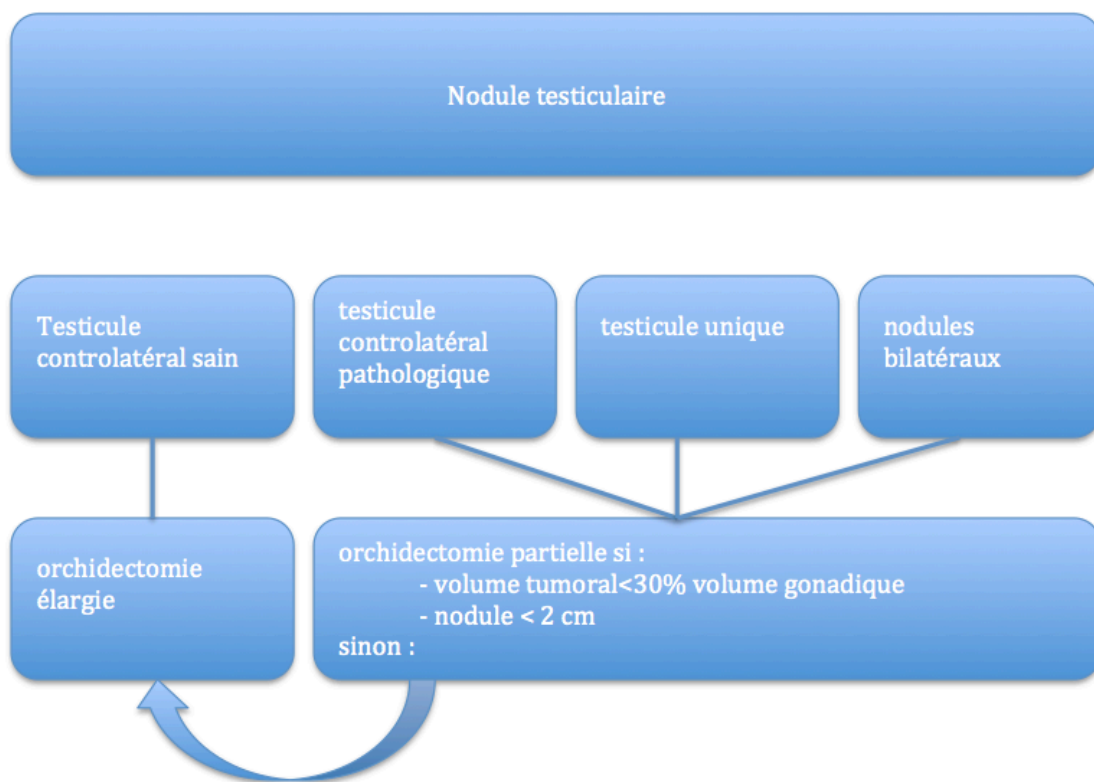


Figure 4 : recommandations de l'EAU et du CCAFU sur la prise en charge d'un nodule testiculaire

Le concept de chirurgie conservatrice est donc restreint à de rares indications. La technique opératoire a été décrite pour la première fois par Stoll et al (25) en 1986. Depuis, elle a bien évolué avec notamment un repérage échographique stéréotaxique qui permet une dissection écho-assistée des masses non palpables. En cas d'infertilité, on y associe fréquemment une extraction de sperme pour la réalisation d'une procréation médicalement assistée. Dans la plus grande série d'orchidectomies partielles pour tumeur germinale, Heidenreich et le groupe allemand d'étude du cancer du testicule (26) présentent un taux de survie spécifique de 99% et 6 récurrences locales pour 101 patients traités. A noter que 4 des 6 patients ayant récidivé avaient refusé la radiothérapie adjuvante scrotale. Steiner & al (27) a montré la faisabilité de l'orchidectomie partielle chez 30 patients avec une tumeur germinale de moins de 25 mm sur un suivi moyen de 46,3 mois. Il a constaté une seule rechute locale, aucune rechute systémique, et 100% de survie spécifique. La performance de l'analyse anatomopathologique extemporanée va dans le sens de l'orchidectomie partielle. Ainsi, Leroy & al (28) a montré sur une cohorte de 265 patients avec des tumeurs infra-cliniques, une sensibilité de l'analyse anatomopathologique extemporanée de 81% pour le diagnostic de tumeurs bénignes et de 100% pour le diagnostic de tumeurs malignes. Dans sa revue de la littérature, Giannarini & al (9) expose les 4 plus grosses séries de tumeurs de Leydig traitées par chirurgie partielle. Après un suivi de 4 à 8 ans, il n'y a eu aucune récurrence locale ou à distance. Ainsi, les résultats carcinologiques de la chirurgie partielle sont tout à fait acceptables. Concernant les résultats fonctionnels, les résultats d'Heidenreich (26) sont encourageants mais manquent de puissance (84/101 patients avec testostéronémie normale en post-opératoire). Après chirurgie partielle pour tumeur à cellule de Leydig, il n'est pas rare d'observer une amélioration de la fonction

endocrinienne mais peu de données existent sur l'amélioration de la fertilité.

Giannarini & al (9) concluent leur revue de la littérature sur l'orchidectomie partielle par cette assertion :

L'orchidectomie partielle est :

- une option valable lorsque le nodule n'est pas palpable et découvert fortuitement afin d'éviter une orchidectomie élargie inutile dans la plupart des cas. Sous réserve d'une analyse anatomopathologique définitive sans signe de malignité.
- possible pour les petites tumeurs germinales en cas de testicule unique ou tumeur bilatérale avec une testostéronémie pré-opératoire normale.
- possible pour les tumeurs à cellules de Leydig.

Ce ne sont que des propositions de prise en charge qui malheureusement ne comportent pas de notion de taille tumorale. Les résultats d'études prospectives portant sur les bénéfices fonctionnels sont nécessaires pour éditer de nouveaux référentiels de prise en charge.

L'EAU comme le CCAFU n'ont pas émis de recommandations sur la prise en charge des nodules testiculaires de l'homme infertile. Deux études (14) (29) ont proposé un algorithme de prise en charge :

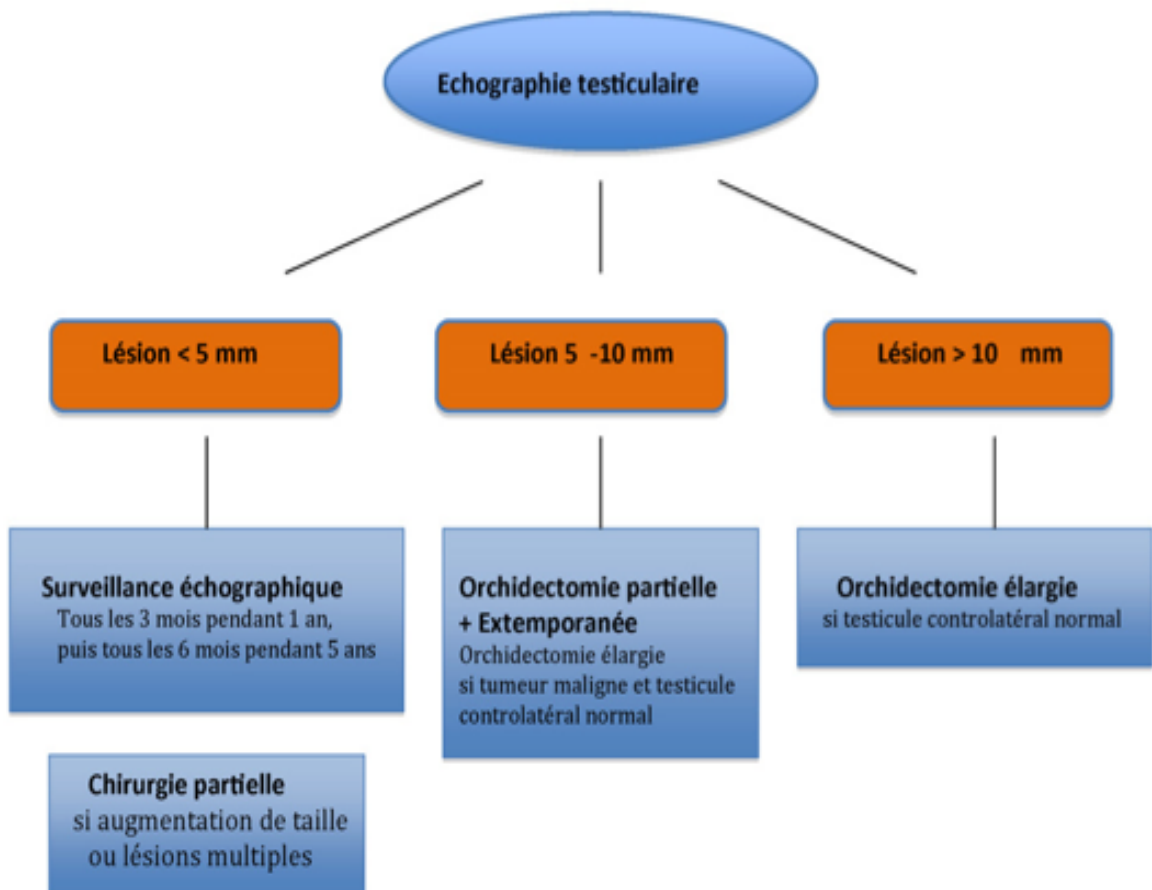
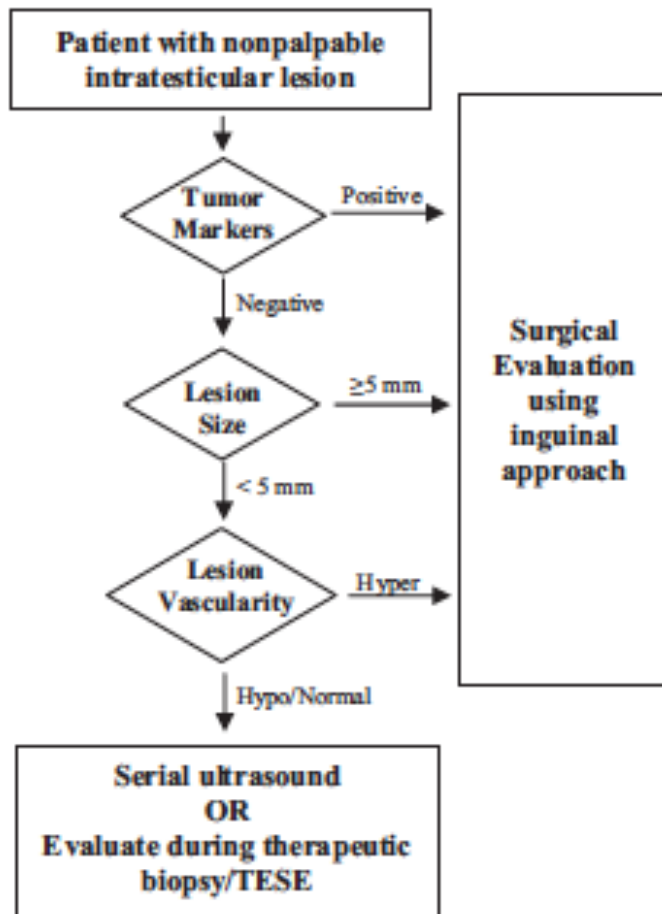


Figure 5 : Prise en charge des nodules testiculaires chez les patients infertiles (14)



Algorithm for treatment of men with nonpalpable intratesticular lesions detected on ultrasound.

Figure 6 : Prise en charge des nodules testiculaires de l'homme infertile découvert fortuitement par échographie (29).

De ces deux algorithmes, émerge le concept de surveillance active par échographie. Dans l'étude de Toren (30), une surveillance échographique est proposée aux hommes infertiles présentant un nodule non palpable (<1cm) découvert de manière fortuite par échographie. 38 patients ont été surveillés pendant 253 jours en moyenne avec 2,8 échographies par patient. 8 patients ont finalement été opérés, 6 pour raisons personnelles (choix du patient) et 3 en raison d'une augmentation de la taille du nodule. 1 séminome et 5 tumeurs à cellules de Leydig ont été retrouvés. Il apparaît, que la taille et surtout l'augmentation de taille supérieure à 3mm en 3 mois sont corrélées à la malignité. Les échographies ont été proposées à 3 et 6 mois car

les tumeurs germinales ont un temps de doublement de 10 à 30 jours. Après 6 mois, la poursuite de la surveillance était aléatoire. Huyghe & al (31) a montré pour les séminomes que le « délai diagnostique » (délai entre les premiers symptômes et la date de diagnostic) n'avait pas d'impact sur le stade de la maladie au moment de la prise en charge, ni sur la survie globale à 5 ans. Une surveillance rapprochée des petits nodules n'est donc pas à risque et devient, dans ces cas, une alternative acceptable à la chirurgie immédiate.

Au travers de ces différentes publications, on peut résumer les prises en charge actuelles comme ceci :

- Tumeur palpable :
 - Référence : orchidectomie élargie
 - Option de nécessité : orchidectomie partielle
 - Suspicion de tumeur de Leydig de moins de 2 cm : **orchidectomie partielle à discuter**
 - Pas de surveillance à envisager.
- Découverte fortuite d'un nodule non palpable :
 - <5mm : Surveillance
 - >5mm et <10mm : Faible risque de malignité. **Discuter surveillance ou orchidectomie partielle.**
 - >10mm : Risque non négligeable de tumeur maligne. **Discuter orchidectomie partielle ou orchidectomie élargie.**

Certaines décisions sont à discuter en fonction d'éléments propres au patient (infertilité, antécédents testiculaires, désir de paternité) et d'éléments propres au nodule. Concernant ces derniers, le clinicien est bien souvent mis en difficulté, car

les examens traditionnels ne permettent pas de caractériser formellement un nodule testiculaire. C'est dans le but de promouvoir l'orchidectomie partielle et la surveillance que de nouvelles techniques d'imagerie, comme l'échographie de contraste, sont étudiées dans cette indication.

f. Produits de contraste ultra sonores :

Depuis quelques années, les produits de contraste ultra sonores (PCUS) sont utilisés pour étudier les variations de perfusion des tissus et notamment du tissu tumoral. Les PCUS ont permis de dépasser les limites de l'échographie standard. Le caractère strictement intravasculaire des microbulles permet une étude en temps réel du rehaussement du parenchyme étudié. L'autre avantage est de pouvoir répéter les injections grâce à une très bonne tolérance clinique. Avec près de 10 ans de recul, les effets indésirables retenus sont de très rares réactions anaphylactoïdes. Les contre indications sont la grossesse, l'allaitement et l'insuffisance cardiaque sévère (32). Les PCUS sont administrés par voie intra veineuse, en bolus. Le PCUS le plus répandu est le Sonovue® (microbulle d'hexafluorure de soufre stabilisé par une enveloppe phospholipide).

Ces PCUS sont utilisés en échographie hépatique, échographie rénale, échographie pancréatique, pathologie traumatique abdominale, échographie doppler transcrânien, et pour le diagnostic de reflux vésico-urétéral de l'enfant (32). L'urosonographie mictionnelle de contraste a d'ailleurs montré une meilleure sensibilité que l'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle dans le diagnostic de reflux vésico

urétéral de l'enfant (33).

L'utilisation des PCUS commence à être étudiée dans les pathologies testiculaires. Thierman a réalisé un model expérimental animal pour étudier la perfusion quantitative et qualitative des testicules par inversion de signal. La conclusion est que les PCUS sont applicables à l'étude des troubles vasculaires du testicule (34). Paltiel a prouvé que la perfusion testiculaire dans le cadre de l'ischémie aigue est mieux étudiée avec les PCUS qu'avec le doppler (35). L'échographie avec PCUS permet un diagnostic plus facile et plus sûr de torsion testiculaire que l'échographie standard (36). Shah suggère que dans l'étude d'un nodule testiculaire, l'absence de prise de contraste échographique est une preuve de l'absence de vascularisation et donc oriente vers une lésion bénigne (infarctus, hématome, kyste épidermoïde...). Cette lésion peut donc être surveillée plutôt qu'excisée (37). Ainsi, l'intérêt des PCUS a été reporté dans l'évaluation de l'infertilité masculine (38).

Une seule étude (39) a évalué la faisabilité de l'échographie avec PCUS pour l'analyse des anomalies du parenchyme testiculaire. Dans cette étude, la vascularisation des nodules avec PCUS est appelée rehaussement. Ce rehaussement du nodule est comparé au rehaussement du parenchyme testiculaire. Ainsi on peut définir le rehaussement du nodule comme : intense, égal, faible ou absent. Cette étude démontre la faisabilité de cet examen dans l'évaluation des nodules testiculaires ; elle permet une classification satisfaisante des nodules en utilisant comme témoin de malignité, un rehaussement intense. L'étude du rehaussement semble particulièrement intéressante dans l'évaluation des petits nodules testiculaires là où le doppler fait défaut. (38).

Fort de ce constat, dans notre centre, l'échographie avec PCUS est un examen qui est réalisé dans la prise en charge des nodules testiculaires.

Le but premier de cette thèse est de décrire une séméiologie du rehaussement échographique des nodules testiculaires selon leur histologie. L'objectif secondaire est d'observer si l'utilisation de l'échographie de contraste a modifié la prise en charge des nodules testiculaires par rapport à l'application des référentiels rappelés ci dessus. L'intérêt final est d'obtenir davantage d'arguments pour proposer un traitement conservateur de ces nodules testiculaires (surveillance ou orchidectomie partielle).

3) Matériel et méthode :

a. Population de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients ayant bénéficié d'une échographie testiculaire avec PCUS entre Juin 2010 et Mars 2013. Le critère d'inclusion était : tout homme ayant bénéficié d'une échographie testiculaire (quelle que soit l'indication) retrouvant une anomalie du parenchyme étudiée avec PCUS. Les critères d'exclusions étaient : le manque de données cliniques et sur le suivi (patients adressés par un autre centre), les problèmes techniques rencontrés lors de l'examen qui le rendaient non interprétable. Les données collectées concernaient l'indication de l'échographie, l'âge au moment de l'examen, les antécédents « testiculaires », le côté et si le nodule était palpable. Au total, 48 patients ont été retenus. Après une première analyse, nous avons défini et étudié une sous-population de 20 patients infertiles présentant un nodule testiculaire de moins de 10mm. Nous avons choisi cette limite du centimètre car elle constitue une valeur seuil au-dessus de laquelle la tumeur est palpable et présente un risque de malignité important, rendant la prise en charge plus simple.

b. Méthode échographique :

Les patients ont bénéficié d'une échographie standard (Toshiba aplio et General electric logie 9) suivi d'une injection de PCUS. L'échographie initiale confirmait la présence d'une anomalie testiculaire. Cette échographie a été réalisée en mode B et doppler couleur avec une sonde à haute fréquence (10 à 12 MHz). Le PCUS utilisé était le Sonovue®. Il était injecté manuellement par un bolus de 5 mL.

Les paramètres retenus étaient : nodule unique ou non, la taille du nodule, son échogénicité, son homo/hétérogénéité, la présence de calcifications, la vascularisation au doppler. Après injection de Sonovue®, nous avons défini le rehaussement du nodule en comparaison avec le rehaussement du reste du parenchyme testiculaire. Ce rehaussement était : intense, égal, faible ou absent. En cas de rehaussement du nodule, le radiologue étudiait de manière subjective, visuelle, la cinétique du rehaussement. Cette cinétique de rehaussement, ou pente de la courbe de rehaussement a été nommée « effet wash in » lors du rehaussement et « effet wash out » lors de la décroissance de ce rehaussement. Le wash in correspond ainsi à un rehaussement rapide et précoce et le wash out à une disparition de ce rehaussement plus rapide que celle du reste du parenchyme testiculaire. Le caractère hétérogène ou homogène du rehaussement a parfois été signalé. Ces examens ont été réalisés par 3 radiologues expérimentés du service d'uro-radiologie du CHRU de Lille.

c. Propositions thérapeutiques :

Après cette échographie, une décision thérapeutique était prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement était :

- Chirurgical : orchidectomie partielle ou totale. En cas d'orchidectomie partielle, une analyse anatomopathologique extemporanée était toujours demandée et en cas de tumeur maligne, une orchidectomie totale était réalisée.
- Surveillance échographique.
- Médical.

d. Méthode statistique, méthode de travail :

La validité intrinsèque de l'utilisation du PCUS pour définir la nature des nodules testiculaire a été calculée (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative). Nous avons réalisé une revue de la séméiologie du rehaussement échographique des nodules testiculaires selon leur anatomopathologie. Ensuite, tous les patients inclus ont été reclassés selon les recommandations de prise en charge du CCAFU (24) et les recommandations de prise en charge des nodules testiculaires dans une population de patients infertiles (14). Nos cas ayant bénéficié d'une prise en charge non conforme à ces référentiels ont été analysés. Parmi ces prises en charge non conformes aux référentiels, nous avons réalisé une analyse univariée puis multivariée avec une régression logistique afin d'identifier les critères ayant pu inciter à décider d'une prise en charge hors référentiels. La population étudiée a été scindée en deux groupes : les sujets pris en charge selon les référentiels et ceux pris en charge hors référentiels. Tous les tests étaient bilatéraux, avec un seuil de significativité établi à 0,05. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 18.0 (SPSS, Chicago, IL, États-Unis).

4) Résultats :

a. population :

48 patients ayant une anomalie du parenchyme testiculaire en échographie standard ont bénéficié d'une échographie avec PCUS. Le motif de l'échographie de contraste était :

- Bilan d'infertilité avec anomalie spermatique confirmée au spermogramme (n=24).
- Un motif tumoral :
 - o nodule clinique (n=7)
 - o surveillance testiculaire après orchidectomie pour cancer (n=6)
 - o cancer testiculaire en cours de bilan, (n=3)
 - o recherche d'un cancer primitif, (n=1)
- Autres causes :
 - o douleur testiculaire, (n=5)
 - o suspicion d'orchi-épididymite, (n=1)
 - o autres causes, (n=1)

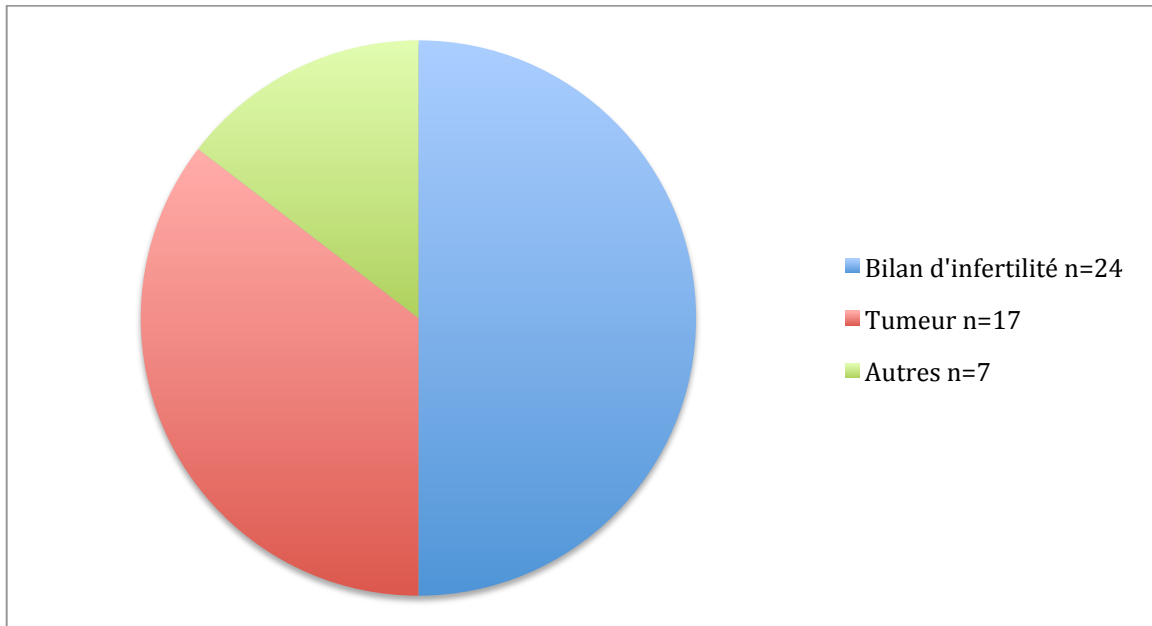


Figure 7 : Indication de l'échographie avec PCUS.

L'âge moyen au début de la prise en charge était de 35 ans (écart type=7,85). Parmi nos patients, 50% présentaient une anomalie du spermogramme, 33% présentaient des antécédents d'anomalie de migration du testicule ou de torsion, on définissait ainsi 13 syndromes de dysgénésie gonadique. Le nodule était palpable dans 25% des cas (n=12). La taille moyenne des nodules palpables était de 19,96mm (écart type=2,83) et celle des nodules non palpables de 6,52mm (écart type=1,48). Dans 52% des cas le nodule était sur le testicule droit, et sur le testicule gauche dans 48% des cas.

Concernant la sous-population de patients infertiles avec nodule de moins de 10mm, 20 patients ont été retenus. Parmi eux, on note :

- 100% d'anomalie au spermogramme,
- dans les antécédents : 4 orchidopexies, 6 cryptorchidies, 3 anomalies gonosomiques,
- 1 seul nodule était palpable.

b. Caractéristiques échographiques :

Dans 73% des cas il s'agissait d'un nodule unique à l'échographie. Dans les cas de nodules multiples, seul le nodule le plus volumineux était étudié. La taille moyenne du nodule était de 9,9mm (écart type=2,12). Le nodule était hypo-échogène dans 92% des cas, hyper-échogène dans 4 % des cas, et avait une échogénéicité mixte dans 4% des cas. Le nodule était hétérogène dans 48% des cas, homogène dans 48% des cas (4% non décrits). Dans 27 cas il existait des calcifications au sein du parenchyme testiculaire. En mode doppler, 33 nodules étaient vascularisés, 10 n'étaient pas vascularisés et dans 5 cas le doppler n'a pas été réalisé.

Les microbulles de PCUS ont été visualisées chez tous nos patients. Ces microbulles étaient visibles en moins d'une minute après l'injection et disparaissaient en 3 minutes environ. Le rehaussement du nodule était intense chez 24 des 48 patients, égal chez 11 patients, faible chez 11 patients et absent chez 2 patients.

Concernant la cinétique du rehaussement, c'est à dire le wash in et le wash out, ces phénomènes ont été étudiés chez seulement 24 patients. Un wash in a été décrit 19 fois, un wash out a été décrit 16 fois.

Concernant la sous-population de 20 patients infertiles avec nodule de moins de 10mm, on note :

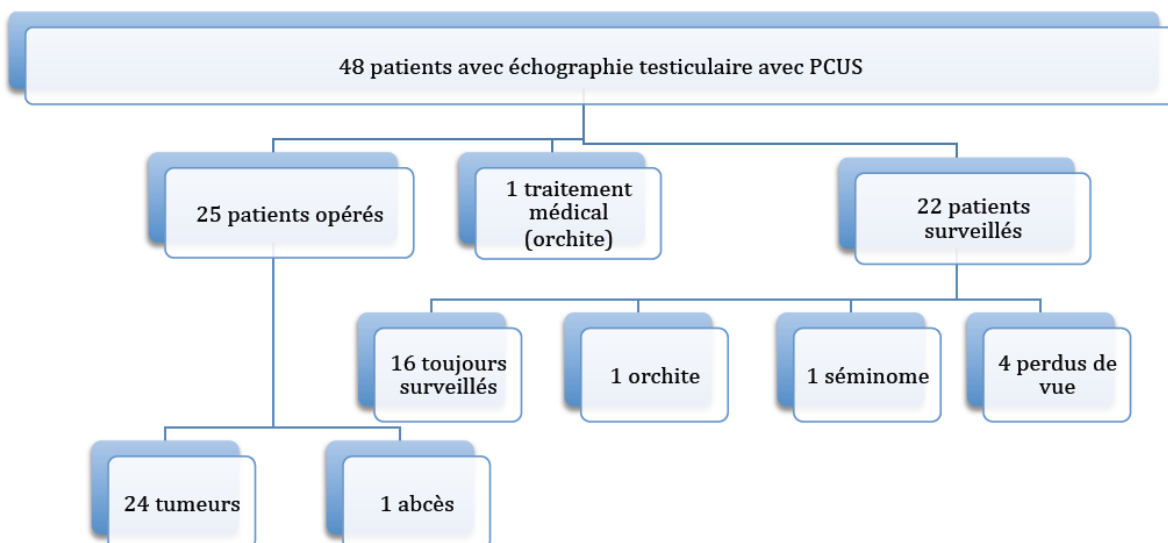
Nodules multiples	Nodule unique	Taille moyenne	Nodule hypo échogène	Présence de calcifications	Vascularisé au doppler
30%	70%	5,42mm	100%	50%	82% oui

Rehaussement du nodule	absent	faible	égal	intense	Wash in	Wash out
	1/20	5/20	8/20	6/20	6/7	5/7

NB : dans cette sous population, les phénomènes de wash in et wash out on été décrits chez 7 patients sur 20.

c. Traitement :

Figure 8: prise en charge des patients de l'étude



25 patients ont été opérés, 24 présentaient une tumeur testiculaire, 1 avait un abcès testiculaire. 22 patients ont été surveillés et au terme d'un suivi moyen de 16,7 mois, 16 patients sont toujours surveillés, 4 patients ont été perdus de vue, une orchite et un séminome ont été diagnostiqués. 1 patient a été traité médicalement pour une orchite.

Concernant les 24 lésions tumorales, l'histologie retrouvait :

- 14 tumeurs germinales dont :
 - 8 séminomes (TGS),
 - 4 tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) : 2 tumeurs mixtes, 1 tératome, 1 carcinome embryonnaire,
 - 2 burn-out tumeurs.
- 10 tumeurs non germinales dont :
 - 8 tumeurs des cordons sexuels :
 - 6 tumeurs à cellules de Leydig,
 - 2 tumeurs à cellules de Sertoli,
 - 1 tumeur mésenchymateuse : 1 tumeur adénomatoïde.
 - 1 métastase.

Figure 9 : Répartition des tumeurs chez les infertiles et non infertiles :

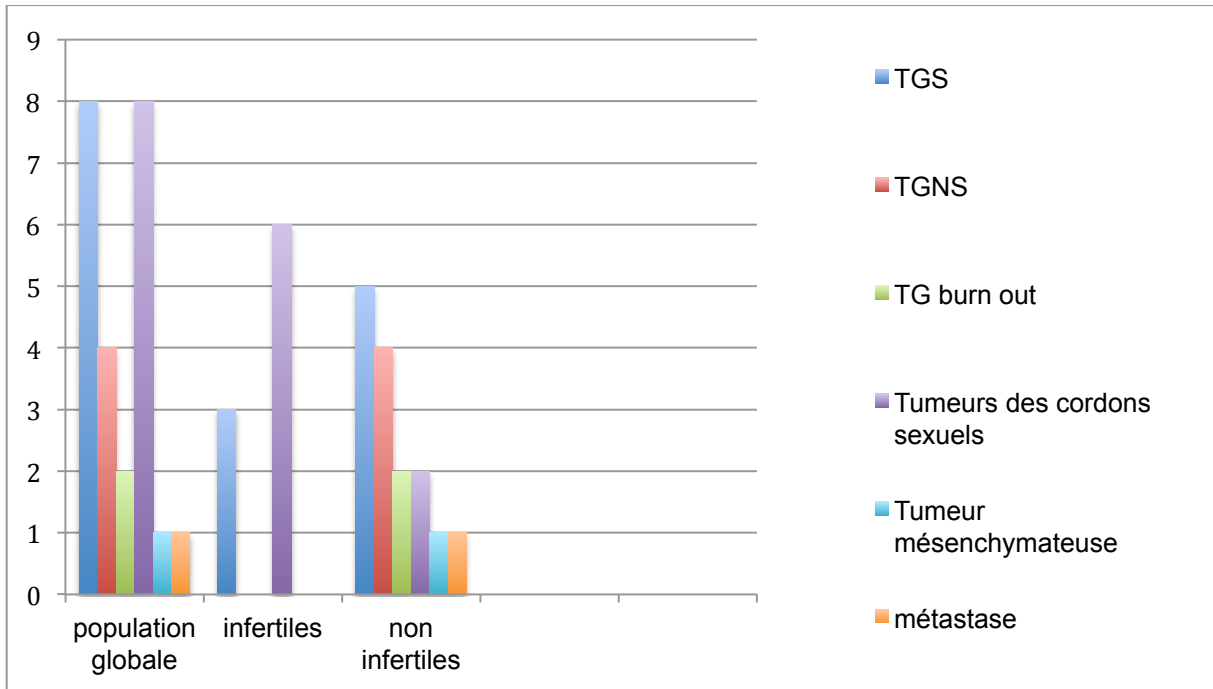
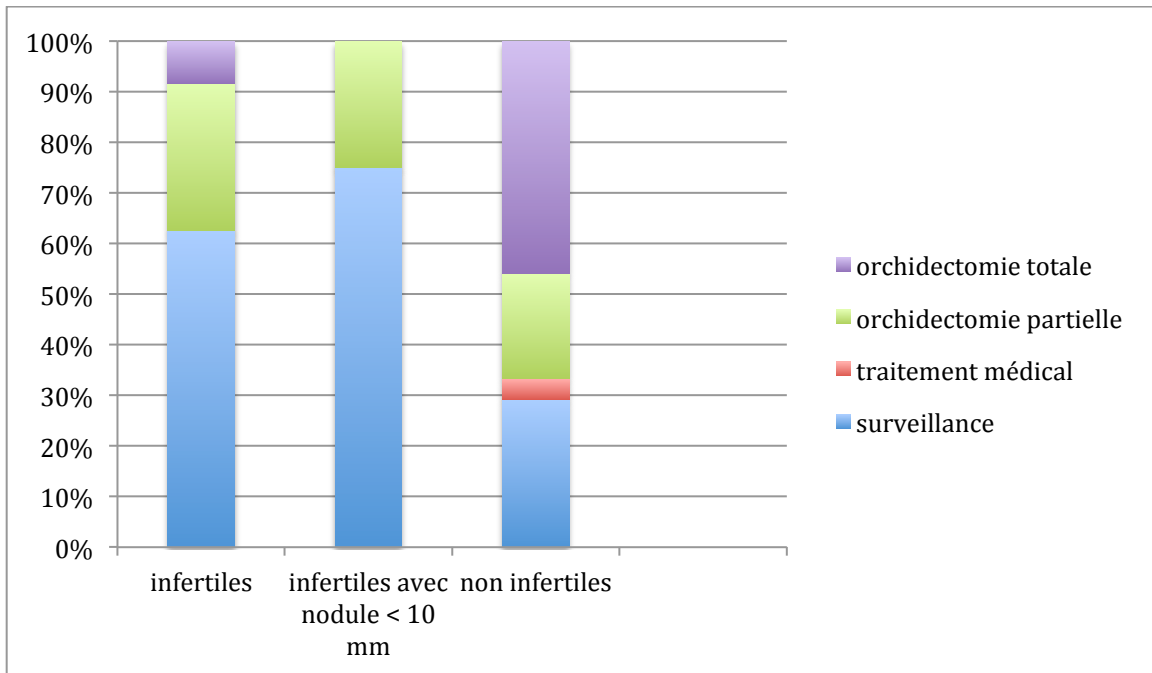


Figure 10 : Prise en charge des 48 nodules testiculaires dans les différents groupes :



Parmi les patients opérés, 13 ont eu une orchidectomie totale, 12 une orchidectomie partielle. Dans tous les cas d'orchidectomie partielle, une analyse anatomopathologique extemporanée était demandée ; 3 fois celle ci a conduit à réaliser une orchidectomie élargie.

Tableau 1 : Patients ayant bénéficié d'une orchidectomie totale :
(nf = non fait)

Histologie	Indication	Antécédents	Taille (mm)	Prise de contraste échographique	Wash in	Wash out	Calcifications à l'échographie
TGS	Autre	0	8	Intense	0	0	+
TGS	Tumorale	testicule unique	9	Intense	+	+	+
TGS	Infertilité	0	10,5	Intense	0	+	+
TGS	Infertilité	0	16	Intense	+	+	+
TGS	Tumorale	0	6	Intense	nf	nf	+
TGS	Tumorale	0	110	Intense	+	+	+
TGNS Mixte	Tumorale	0	10	Intense	+	+	-
TGNS Mixte	Tumorale	0	15	Faible	nf	nf	+
TGNS Tératome	Tumorale	0	20	Absence	nf	nf	-
TG Burn Out	Tumorale	0	-	Absence	nf	nf	+ macro
TG Burn Out	Tumorale	0	15	Faible	nf	nf	+
Métastase	Tumorale	Greffé rénal	-	Intense	+	+	+
Abcès	Tumorale	0	13	Intense	+	+	-

Tableau 2 : Patients ayant bénéficié d'une orchidectomie partielle :

Histologie	Indication	Taille (mm)	Antécédents	Prise de contraste échographique	Wash in	Wash out	Calcifications à l'échographie	Traitement complémentaire
Leydig	Infertilité	6	0	Intense	+	+	-	0
Leydig	Infertilité	6,7	cryptorchidie	Intense	+	+	+	0
Leydig	Infertilité	10	cryptorchidie	Intense	+	+	+	0
Leydig	tumorale	6	cryptorchidie	Intense	+	+	-	0
Leydig	Infertilité	12	cryptorchidie	Intense	+	0	+	0
Leydig	tumorale	7	0	Intense	+	+	-	0
Sertoli	Infertilité	5,5	0	Intense	+	0	+	0
Sertoli	Infertilité	3,4	cryptorchidie	Égal	0	+	-	0
Tumeur adénomatoïde	tumorale	10	0	Égal	nf	nf	-	0
TGS	Infertilité	13	cryptorchidie	Intense	+	0	+	Orchidectomie totale
TGS	Autre	6,4	Torsion ipsilatérale	Intense	0	0	+	Orchidectomie totale
TGNS carcinome embryonnaire	tumorale	7	Monorchide (cancer controlatéral)	Intense	nf	nf	+	Orchidectomie totale

Concernant les 22 patients surveillés :

- 19 ont eu une surveillance échographique en moyenne à 8,11 mois (écart type= 3,9) puis à 14 mois (écart type=5,14) du début du suivi.
- 4 ont été perdus de vue
- 2 surveillances ont été interrompues : 1 évolution (séminome) 1 confirmation d'orchite.

Tableau 3 : Patients surveillés :

Indication	Antécédents	Taille (mm)	Calcifications à l'échographie	PCUS	Wash in	Wash out	évolution
Infertilité	orchidopexie dte	4	+	Faible	nf	nf	Surveillance
Infertilité	orchidopexie dte	3,7	-	Absent	nf	nf	perdu de vue
Infertilité	0	10	-	Faible	nf	nf	Surveillance
Infertilité	klinefelter et cryptorchidie bilatérale	6	+	Égal	nf	nf	Surveillance
Infertilité	0	12	-	Intense	+	0	Orchite
Autre	0	2,9	+	Égal	nf	nf	perdu de vue
Infertilité	orchidopexie droite	4	+	Faible	nf	nf	Surveillance
Infertilité	orchidectomie gauche pour infection	4	+	Intense	+	+	Surveillance
Infertilité	cryptorchidie bilatérale et orchidectomie gauche pour TGNS	2,4	+	Faible	nf	nf	Surveillance
Tumorale	orchidectomie partielle droite pour Leydig	3,5	-	Faible	nf	nf	Surveillance
Infertilité	0	10	-	Égal	nf	nf	perdu de vue
Autre	0	4,4	-	Faible	nf	nf	Surveillance
Infertilité	cryptorchidie bilatérale	5	-	Égal	nf	nf	Surveillance
Infertilité	0	6	-	Faible	nf	nf	Surveillance
Infertilité	46XX	7	+	Égal	nf	nf	Surveillance
Tumorale	orchidectomie droite pour leydig	2	+	Égal	nf	nf	perdu de vue
Infertilité	klinefelter	2	-	Égal	nf	nf	Surveillance
Autre	pexie droite	4	-	Intense	+	0	Surveillance
Infertilité	testicule dt unique	3,7	-	Égal	nf	nf	Surveillance
Infertilité	0	6,1	-	Intense	+	0	Surveillance
Infertilité	torsion bilatérale	3,9	+	Intense	+	+	Surveillance
Tumorale	orchidectomie G pour seminome	14	+	Égal	0	+	Séminome

Concernant la-sous population de 20 patients infertiles avec nodule de moins de 10mm, le traitement a été dans 5 cas sur 20 une orchidectomie partielle. Tous les autres cas ont été surveillés. L'analyse anatomopathologique des 5 patients opérés révélait 3 tumeurs à cellules de Leydig et 2 tumeurs à cellules de Sertoli.

Tableau 4 : Patients infertiles avec nodule de moins de 10mm ayant bénéficié d'une orchidectomie partielle :

Histologie	Taille (mm)	Antécédents	Prise de contraste échographique	Wash in	Wash out	Traitement complémentaire
Leydig	6	0	Intense	+	+	0
Leydig	6,7	cryptorchidie	Intense	+	+	0
Leydig	10	cryptorchidie	Intense	+	+	0
Sertoli	5,5	0	Intense	+	0	0
Sertoli	3,4	cryptorchidie	égale	0	+	0

d. Analyse :

- i. Analyse de la relation entre l'histologie et la prise de contraste échographique.

Tableau 5 : Prise de contraste échographique selon le type histologique :

PCUS Anatomopathologie	Intense n=24	Égal n=11	Faible n=11	Absent n=2
TGS n=8	8	0	0	0
TGNS n=4 :	2	0	1	1
Tumeurs mixtes n=2	1	0	1	0
Tératome n=1	0	0	0	1
Carcinome embryonnaire n=1	1	0	0	0
TG Burn out n=2	0	0	2	0
Tumeurs des cordons n=8 :	7	1	0	0
Leydig n=6	6	0	0	0
Sertoli n=2	1	1	0	0
Tumeur mésoenchymateuse n=1	0	1	0	0
Métastase n=1	1	0	0	0
Surveillance n=22	5	9	7	1
Infectieux n=2	1	0	1	0

On définit donc une sensibilité (Se), une valeur prédictive positive (VPP), une spécificité (Spe) et une valeur prédictive négative (VPN) de 75% du rehaussement échographique intense pour le diagnostic de tumeur testiculaire. Les 5 nodules à rehaussement intense surveillés sont classés : « non néoplasiques ». Ils sont toujours surveillés et n'évoluent pas après un suivi moyen de 9,25 mois.

Concernant la sous-population de 20 patients infertiles avec nodule de moins de 10mm :

Tableau 6 :

PCUS	Intense n=6	Égal n=8	Faible n=5	Absent n=1
Histologie				
Leydig n=3	3	0	0	0
Sertoli n=2	1	1	0	0
Surveillance n=15	2	7	5	1

Chez ces patients, on définit une sensibilité (Se) de 80%, une valeur prédictive positive (VPP) de 83%, une spécificité (Spe) de 87% et une valeur prédictive négative (VPN) de 93% du rehaussement échographique intense pour le diagnostic de tumeur testiculaire.

- ii. Analyse de la cinétique et du caractère du rehaussement échographique des nodules testiculaires selon leur anatomopathologie.

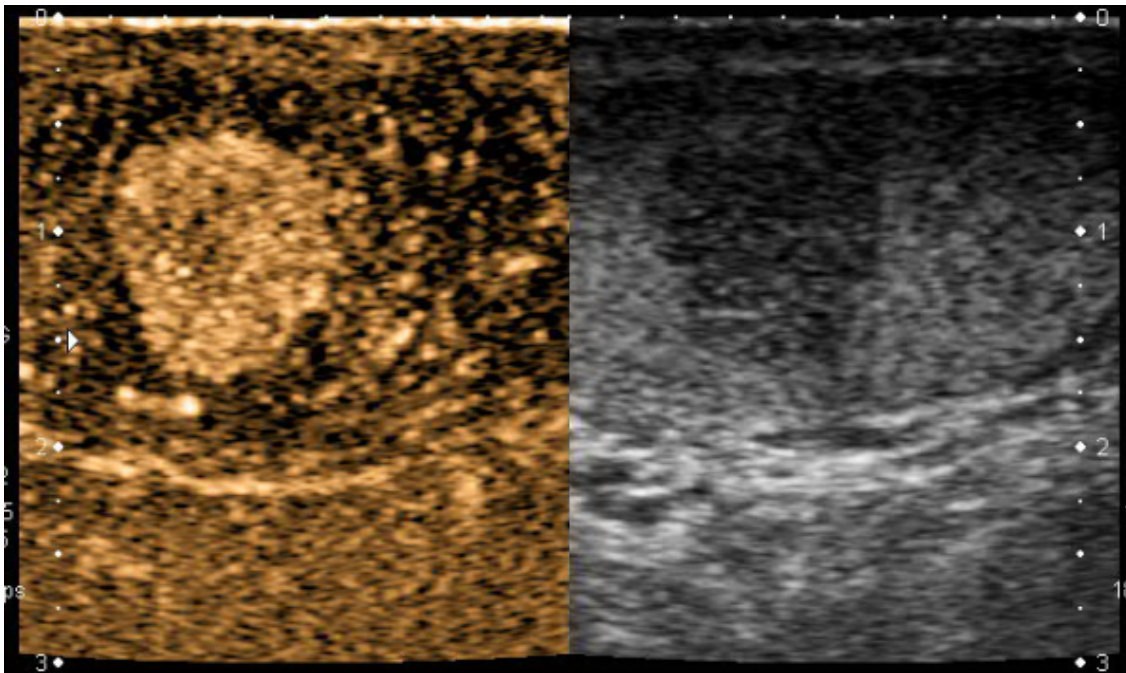
Tableau 7 : Principales caractéristiques échographiques des nodules opérés :

Histologie	Taille (mm)	PCUS	WI	WO	Caractéristique du rehaussement
TGS	8	intense	0	0	nf
TGS	9	Intense	+	+	nf
TGS	10,5	Intense	0	+	hétérogène
TGS	16	Intense	+	+	hétérogène
TGS	6	Intense	nf	nf	nf
TGS	110	Intense	+	+	hétérogène
TGS	13	Intense	+	0	hétérogène
TGS	6,4	Intense	0	0	nf
TG mixte	10	Intense	+	+	nf
Leydig	6	Intense	+	+	Homogène
Leydig	6,7	Intense	+	+	Homogène
Leydig	10	Intense	+	+	Homogène
Leydig	6	Intense	+	+	Homogène
Leydig	12	Intense	+	0	Homogène
Leydig	7	Intense	+	+	Homogène
Sertoli	5,5	Intense	+	0	nf
Sertoli	3,4	Egal	0	+	nf
Métastase	nf	Intense	+	+	Hétérogène
Abcès	13	Intense	+	+	Hétérogène

Concernant les tumeurs à cellules de Leydig, nous avons constaté qu'il existait pour toutes ces tumeurs un rehaussement intense et un phénomène de wash

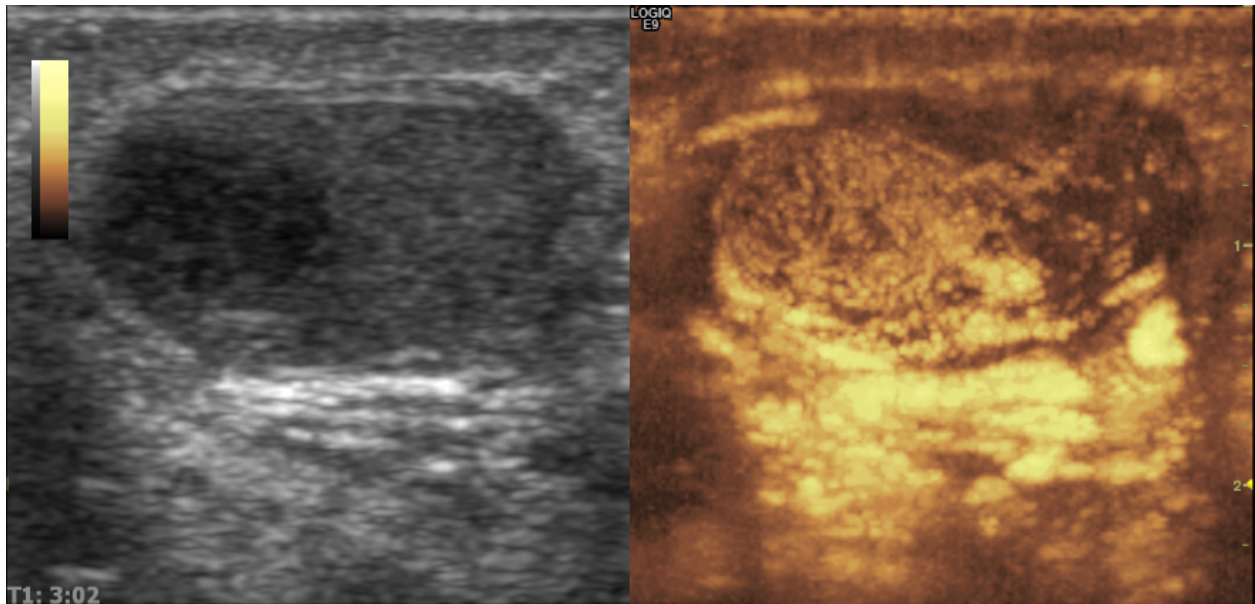
in décrit comme intense et homogène. 5 des 6 tumeurs à cellules de Leydig présentaient un wash out précocce. La taille moyenne de ces tumeurs était de 7,95mm. Toutes ont été traitées par orchidectomie partielle avec analyse extemporanée de la pièce opératoire.

Figure 11 : Tumeur à cellules de Leydig, image en échographie de contraste wash in intense et homogène.



Concernant les 8 séminomes, ils avaient tous un rehaussement intense. Chez 1 patient la cinétique du rehaussement n'a pas pu être étudiée pour raison technique. Un phénomène de wash in a été décrit pour 4 des 7 séminomes. Dans 3 cas sur 4 ce wash in était qualifié par le radiologue d'hétérogène. Un phénomène de wash out a été décrit pour 3 des 7 séminomes et une fois ce wash out a été qualifié d'hétérogène.

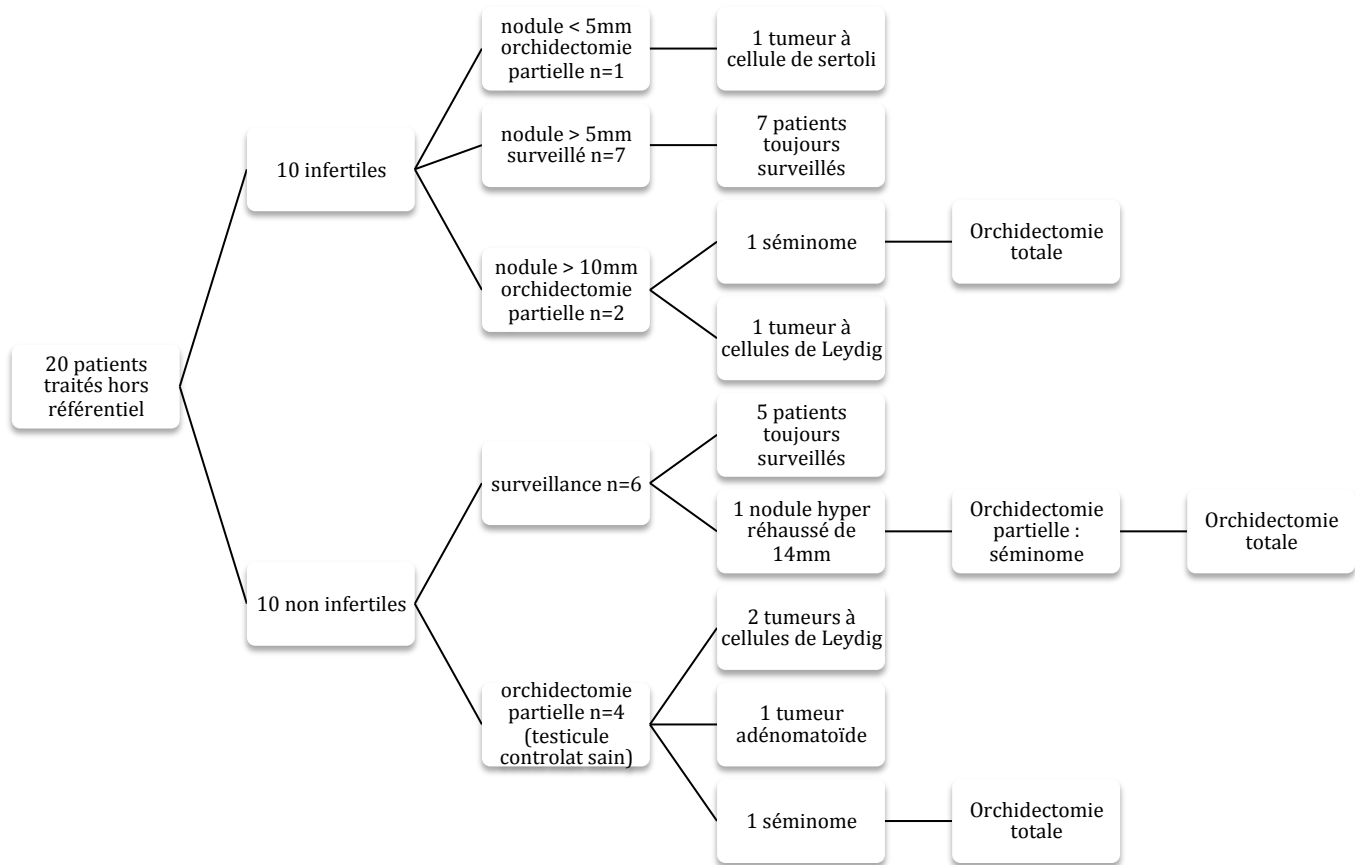
Figure 12 : Séminome, image en échographie de contraste, wash in hétérogène



iii. Prises en charge hors référentiels

En reprenant chacun de nos 48 patients, nous avons observé que les recommandations du CCAFU (24) et les recommandations de prise en charge des nodules testiculaires dans une population de patients infertiles (14) n'étaient pas toujours observées. Nous avons relevé 20 patients dont la prise en charge divergeait de ces recommandations : 13 surveillances et 7 orchidectomies partielles. Lors des discussions en réunion pluridisciplinaire, les facteurs entrant en compte dans la décision thérapeutique étaient : la notion d'infertilité, les antécédents testiculaires (ectopie, cryptorchidie, torsion...), la taille du nodule en échographie standard et son rehaussement en échographie de contraste.

Figure 13 : Les différents groupes de prise en charge « hors référentiel » :



Dans le groupe de patients infertiles, 7 patients présentaient un nodule de plus de 5 mm et ont été surveillés. Ils auraient du bénéficier d'une orchidectomie partielle ou totale. Ces 7 patients présentaient à l'échographie : un nodule d'une taille moyenne de 7,2 mm, 6 de ces nodules ne présentaient pas de rehaussement intense. Seul 1 nodule de 6,1mm avait un rehaussement intense, à 8 mois il reste stable.

Dans le groupe de patients infertiles, 2 patients ont bénéficié d'une orchidectomie partielle alors qu'ils présentaient un nodule de plus de 10 mm. Il s'agissait de 2 patients aux antécédents de cryptorchidie. L'anatomopathologie retrouvait un séminome et une tumeur de Leydig. La tumeur de Leydig présentait un

rehaussement intense avec effet wash in, décrit comme intense et homogène. Le séminome présentait un rehaussement intense avec wash in décrit comme hétérogène. Malgré ces constatations échographiques ce patient a bénéficié d'une orchidectomie partielle avec examen extemporané confirmant un séminome. Finalement une orchidectomie élargie a été réalisée.

Dans le groupe des patients non infertiles, 6 patients ont été surveillés (tableau ci-dessous). Parmi ces 6 patients, 4 avaient un testicule unique, 5 présentaient un nodule de moins de 5mm, et 4 ne présentaient pas de rehaussement intense. Un nodule de 14mm, sur testicule unique, avec un rehaussement égal, a été surveillé. Lors de la surveillance à 3 mois, il a présenté un rehaussement intense. Une orchidectomie partielle a été réalisée retrouvant un séminome, nous conduisant à réaliser une orchidectomie totale.

Tableau 8 : patients non infertiles surveillés

Antécédents	Taille (mm)	Prise de contraste échographique	Évolution
0	2,9	Égal	0
orchidectomie droite	3,5	Faible	0
0	4,4	Faible	0
Orchidectomie droite	2	Égal	0
Orchidectomie droite	4	Intense	0
Orchidectomie gauche	14	Égal	Séminome

Dans le groupe des patients non infertiles, 4 patients ont bénéficié d'une orchidectomie partielle alors que le testicule controlatéral était sain. Ils auraient dû bénéficier d'une orchidectomie élargie par voie inguinale. 2 de ces 4 patients présentaient un nodule (6mm et 7mm) hyper rehaussé avec un phénomène de wash in décrit comme intense et homogène. Ces 2 nodules étaient des tumeurs à cellules de Leydig. Un patient présentait sur un testicule atrophique (antécédent de torsion) un nodule de 6,4mm hyper rehaussé sans wash in ni wash out. Il a bénéficié d'une orchidectomie partielle avec analyse extemporanée retrouvant un séminome. Une orchidectomie élargie a finalement été réalisée. Le dernier patient, présentait un nodule de 10mm du pôle inférieur du testicule, suspect d'être extra-gonadique, hyper-échogène, qui présentait un iso-rehaussement. Ce nodule était une tumeur adénomatoïde.

Concernant les 13 cas surveillés « hors recommandations », l'analyse univariée puis multivariée, des facteurs orientant la prise en charge thérapeutique, selon le modèle de régression logistique est rapportée dans le tableau 9. Seule l'absence de rehaussement échographique intense était statistiquement prédisposant à une prise en charge divergente par surveillance ($p=0,04$).

Tableau 9 :

Covariables	OR (IC 95% de l'OR) ; p-value	
	analyse univariée	analyse multivariée
Infertilité :		
- Non	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- oui	1,51(0,41-5,54) ; 0,53	1,03(0,24-4,36) ; 0,97
Antécédents testiculaires :		
- non	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- oui	1,69(0,46-6,21) ; 0,42	1,58(0,35-7,14) ; 0,56
Taille (mm) :		
- > 5	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- < 5	1,81(0,47-6,97) ; 0,39	0,83(0,16-4,35) ; 0,82
Rehaussement échographique :		
- intense	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- égal, faible, absent.	5(1,17-21,46) ; 0,03	5,06(1,06-24,23) ; 0,04
OR : odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.		

Concernant les 7 cas ayant bénéficié d'une orchidectomie partielle « hors recommandations », l'analyse univariée puis multivariée, des facteurs orientant la prise en charge thérapeutique, selon le modèle de régression logistique est rapportée dans le tableau 10. Aucun des facteurs étudiés n'était statistiquement prédisposant à une prise en charge divergente par orchidectomie partielle.

Tableau 10 :

Covariables	OR (IC 95% de l'OR) ; p-value	
	analyse univariée	analyse multivariée
Infertilité :		
- Non	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- oui	0,71(0,14-3,6) ;0,68	1,3(0,24-7,94) ;0,72
Antécédents testiculaires :		
- non	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- oui	0,38(0,07-2,19) ;0,28	0,19(0,02-1,55) ; 0,14
Taille (mm) :		
- >10	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- < 10	1,81(0,35-9,35) ;0,48	2,99(0,43-20,97) ;0,27
Rehaussement échographique :		
- égal, faible, absent.	1 (réfèrent)	1 (réfèrent)
- intense	0,35(0,06-1,99) ;0,23	0,31(0,05-1,94) ;0,12
OR : odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.		

5) Discussion :

La particularité de notre population est d'être constituée à 50% de patients infertiles, d'âge moyen de 35 ans avec des nodules infra cliniques dans 75% des cas. Dans notre population générale, on retrouve une VPP=75% et une Se=75% du rehaussement échographique intense pour le diagnostic de tumeur testiculaire.

Une seule étude (39) a montré la faisabilité de l'échographie de contraste dans l'évaluation des anomalies du parenchyme testiculaire. Cette étude retrouve une valeur prédictive positive de 97,4% et une sensibilité de 88,4% du rehaussement échographique intense pour le diagnostic de tumeur testiculaire (quelque soit l'histologie). Le rehaussement intense des nodules tumoraux y est expliqué par le type de vascularisation du testicule. Celle-ci provient de l'artère testiculaire qui a des vitesses élevées et de faibles résistances en doppler puisqu'elle provient de l'aorte.

Nos résultats sont moins probants que ceux de Lock & al (39). Premièrement, 22 de nos patients ont été surveillés (46% de notre population). Ainsi en calculant la Se et la VPP, ces patients surveillés sont classés « non malades » et peuvent diminuer nos résultats, d'autant plus que des nodules à rehaussement intense ont été surveillés. Deuxièmement, 50% de notre population est infertile et 33% ont eu une chirurgie de fixation testiculaire pour torsion ou ectopie / cryptorchidie. Ainsi, la vascularisation du testicule peut être altérée et influencer la qualité du rehaussement. Enfin l'étude de Lock & al présente un biais de sélection majeur. En effet, tous leurs patients étaient programmés pour une chirurgie en raison d'une anomalie testiculaire clinique ou échographique. Ainsi seuls 8 patients sur 51 ont un nodule bénin.

Les résultats de notre population de patients infertiles avec nodule <10mm montre une sensibilité de 80% et une VPP de 83% du rehaussement échographique intense pour le diagnostic de tumeur testiculaire. Seuls 6 nodules sur 20 avaient un rehaussement intense alors que 16 présentaient une vascularisation en doppler couleur. Nous n'avons pas observé une telle différence dans notre population générale, ce qui prouve bien l'intérêt des PCUS dans l'évaluation de la vascularisation des petits nodules testiculaires là où le doppler couleur est souvent mis à mal (39). Cette sous-population confirme que les nodules non palpables sont bien souvent bénins (les seules tumeurs étaient des tumeurs des cordons sexuels). Par exemple, dans notre population d'hommes infertiles, les 3 tumeurs malignes (séminomes) étaient toutes > 1 cm. D'autre part, les traitements proposés à cette population traduisent notre volonté d'épargne testiculaire chez les patients infertiles avec nodule infra-clinique. Ainsi, seulement 25% de la population a été opérée et à chaque fois par orchidectomie partielle.

Contrairement à Lock & al (39), dans notre population, il se dégage une spécificité de rehaussement et de cinétique de rehaussement pour les tumeurs de Leydig et les séminomes. Les séminomes présentent chez tous nos cas un rehaussement intense. Lorsqu'un wash in était décrit, 3 fois sur 4 la cinétique de ce rehaussement était hétérogène. Huang & al (40) prétendent que pour les séminomes, le wash out peut être rapide mais avec une persistance de prise de contraste hétérogène correspondant à des vaisseaux traversant la tumeur. D'ailleurs, Puttemans (41) définit une vascularisation anarchique des séminomes en doppler couleur. Les tumeurs à cellules de Leydig se sont toutes comportées de manière identique, avec un rehaussement intense et une cinétique de rehaussement très rapide et parfaitement homogène. Dans leur expérience, Huang & al (40) confirment

un rehaussement intense, et « précoce » des tumeurs à cellules de Leydig. On sait que les tumeurs à cellules de Leydig ont une fine vascularisation de type endocrine et des capillaires de type sinusöide. La vascularisation de type endocrine signifie une grande richesse de vaisseaux et de capillaires. Les capillaires sinusöides ont un diamètre beaucoup plus important que les autres types de capillaires et leurs cellules endothéliales sont disjointes et mobiles permettant un passage facilité des macro molécules. Or les microbulles des agents de contraste ultra sonore sont strictement intra vasculaires. On comprend alors le wash in particulièrement intense, précoce et homogène que l'on a observé chez toutes les tumeurs à cellules de Leydig.

Même si l'échographie standard et, a fortiori, l'échographie avec PCUS donnent des pistes quant à la nature d'une lésion testiculaire, seule l'analyse anatomopathologique donne un diagnostic certain. Or, tout l'enjeu de la prise en charge des nodules testiculaires est la mise en balance d'une conservation maximale de parenchyme testiculaire avec le traitement de référence : l'orchidectomie élargie par voie inguinale. Par ailleurs, le cancer du testicule est 20 fois plus fréquent chez l'homme infertile que dans la population générale (17) (42). On sait aussi que les tumeurs bénignes sont plus fréquentes chez l'homme infertile (14) (42) (22).

Nos cas de prises en charge divergentes des référentiels correspondent à des indications d'orchidectomie partielle ou de surveillance active chez une population majoritairement composée d'hommes infertiles avec des nodules infra-cliniques. L'orchidectomie partielle a été validée tant sur le plan technique que carcinologique (9). Son intérêt sur le plan fonctionnel endocrine et exocrine est admis mais reste à prouver sur des études prospectives. Concernant la surveillance d'anomalies testiculaires découvertes fortuitement en échographie, la littérature est pauvre. Cette surveillance est globalement admise chez les patients infertiles avec un nodule

<5mm, des marqueurs tumoraux normaux et l'absence de critère échographique suspect (nodule vascularisé) (14) (29).

Dans la prise en charge de nos 48 patients, les tumeurs à faible risque de malignité (Leydig et Sertoli) ont toutes été traitées par orchidectomie partielle. Il n'y a donc pas eu de « sur traitement ». La « surveillance active » a été proposée à 22 patients, parmi eux, on a constaté une seule évolution défavorable (séminome). Au travers de nos patients ayant bénéficié d'une prise en charge hors référentiels, on constate que les indications de surveillance active et d'orchidectomie partielle ont été particulièrement posées chez les patients infertiles et/ou avec antécédents testiculaires. On peut alors se demander : quelle a été l'influence de l'échographie avec PCUS dans ces cas divergents ? Concernant les 13 cas surveillés hors recommandations, parmi les facteurs influençant la décision de surveillance, seule l'absence de rehaussement intense influençait de manière indépendante la prise de décision en faveur d'une surveillance (OR : 5 ; $p = 0,04$). C'est donc l'absence de rehaussement du nodule qui nous a conduit à indiquer une surveillance à l'encontre des référentiels. Concernant les 7 cas traités par orchidectomie partielle hors recommandations, aucun facteur n'influençait de manière indépendante la prise de décision en faveur d'une orchidectomie partielle. Même si, pour ces 7 cas, le rehaussement échographique n'influençait pas la décision, la spécificité de la cinétique de ce rehaussement nous a permis de reconnaître 3 tumeurs de Leydig et de les traiter de manière conservatrice. L'échographie de contraste est donc un nouvel outil qui a toute sa place dans nos discussions de réunions pluridisciplinaires, pour étayer une décision de surveillance et argumenter en faveur d'une tumeur de Leydig.

L'échographie de contraste n'est pas le seul examen à pouvoir orienter la prise en charge des nodules testiculaires. Ainsi, l'élastographie ultra sonore et l'IRM ont été étudiées dans cette indication. L'élastographie ultrasonore est une mesure par ultrasons de la rigidité du tissu. C'est une autre technique qui permet une bonne différenciation entre lésions testiculaires bénignes et malignes. Les lésions « dures » sont plus à risque de malignité, et une zone « molle » suggère la bénignité (40). Dans leur expérience, Shah & al (37) trouvent de nombreux faux positifs « durs » comme le kyste dermoïde et réservent l'élastographie à la confirmation de lésions bénignes. L'IRM, malgré un coût important, une accessibilité parfois difficile, et une longue courbe d'apprentissage, bénéficie d'une bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic de ces lésions. Elle peut apporter une aide précieuse lorsque l'échographie ne parvient pas à conclure sur la localisation intra ou extra-testiculaire du nodule ou lorsque le testicule est intra-abdominal (43).

En perspective, l'échographie de contraste devrait être intégrée dans un faisceau d'arguments pour parvenir à une décision thérapeutique. Elle est intéressante uniquement lorsqu'une prise en charge à type d'épargne testiculaire (chirurgie partielle ou surveillance active) est envisagée car elle permet une caractérisation du nodule. Pour parvenir à placer l'échographie de contraste dans nos algorithmes de prise en charge, le clinicien a besoin de résultats échographiques objectifs et mesurables, codifiés au travers de comptes-rendus types.

6) Conclusion

En conclusion, notre étude démontre l'existence d'une séméiologie de rehaussement échographique des nodules testiculaires avec le rehaussement intense comme argument pour une étiologie tumorale. Les tumeurs à cellules de Leydig ont toutes un rehaussement intense typique avec un wash in homogène. Grâce à leur comportement spécifique en échographie de contraste, toutes les tumeurs à cellules de Leydig ont été traitées par orchidectomie partielle. Concernant les séminomes, il se dégage une tendance à un rehaussement intense mais hétérogène sur le plan spatial. L'échographie de contraste a influencé nos stratégies thérapeutiques en orientant davantage vers une chirurgie lorsque le nodule présentait un rehaussement intense.

7) Bibliographie :

- 1 Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. InVS
- 2 Réseau Francim. Survie des patients atteints de cancer en France, étude des registres de cancers du réseau Francim. Paris Springer-Verlag éd.2007
- 3 : Moller H., Skakkebaek N.E. : Risk of testicular cancer in subfertile men : case-control study. Bmj, 1999 ; 318 : 559-562
- 4 : Expertise collective parue sous le titre « Cancers-environnement». Paris Inserm éd. 10/2008
- 5 : Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature. Marie Walschaerts, Louis Bujan, Roger Mieusset, Patrick Thonneau BEH 7-8-9 / 21 février 2012
- 6 : Huyghe E, Plante P, Thonneau PF. Testicular cancer variations in time and space in Europe. Eur Urol. 2007;51(3):621-8.
- 7 : Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med. 1997;337(4):242-53.
- 8 : Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, et al. High incidence of benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound. J Urol 2003;170:1783e6
- 9 : Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2010 May;57(5):780-90
- 10 : Woodward PJ, Sohaey R, O'Donoghue MJ, et al. From the archives of the AFIP: tumors and tumor-like lesions of the testis: radiologicpathologic correlation. Radiographics 2002; 22:189e216.
- 11 : Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1985;9:177e92.
- 12 : Carmignani L, Colombo R, Gadda F, et al. Conservative surgical therapy for Leydig cell tumor. J Urol 2007;178:507e11.
- 13 : Giannarini G, Mogorovich A, Manassero F, et al. Excellent long-term oncological outcome after elective testis-sparing surgery for leydig cell tumours: a single-centre experience with 19 cases. Eur Urol Suppl 2008;7:86.
- 14 : C. Butruille, F. Marcelli, T. Ghoneim, L. Lemaitre, P. Puech, X. Leroy, J.-M. Rigot Prise en charge des nodules testiculaires dans une population de patients infertiles Progrès en urologie (2012) 22, 45-52

- 15 : Suzan F, Paty AC, Gomes Do Espirito Santo E. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). Bull Epidemiol Hebd. 2012;(7-8-9):103-6.
- 16 : Jorgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, et al. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. Int J Androl. 2011;34(4 Pt 2):e37-48.
- 17 : Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J Urol 2005; Nov;174(5):1819-22
- 18 : Dieckmann KP, Endsin G, Pichlmeier U. How valid is the prenatal estrogen excess hypothesis of testicular germ cell cancer? A case control study on hormone-related factors. Eur Urol 2001; 40: 677–84
- 19 : Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001;16(5):972-8.
- 20 : Huyghe E, Izard V, Rigot JM, Pariente JL, Tostain J. Optimal evaluation of the infertile male. 2007 French urological association guidelines. Prog Urol 2008;18(2):95-101.
- 21 : Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? J Urol. 1999 Nov;162(5):1618-20.
- 22 : Carmignani L, Morabito A, Gadda F, Bozzini G, Rocco F, Colpi GM. Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. J Urol 2005;174(3):1035—8.
- 23 : Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol. 2011 Aug;60(2):304-19.
- 24 : Durand X, Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Iborra F, Mottet N, Sèbe P, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Recommendations Onco-Urology 2010: Germ cell testicular tumors. Prog Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S297-309.
- 25 : Stoll, S et al., Incidental detection of impalpable testicular neoplasm by sonography. AJR Am J Roentgenol, 1986. 146(2) : p. 349-50
- 26 : Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol 2001;166: 2161–5.
- 27 : Steiner H, Hörtl L, Maneschg C, Berger AP, Rogatsch H, Bartsch G, Hobisch A. Frozen section analysis-guided organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. Urology. 2003 Sep; 62(3):508-13.

- 28 : Leroy X, Rigot JM, Aubert S, Ballereau C, Gosselin B. Value of frozen section examination for the management of nonpalpable incidental testicular tumors. *Eur Urol.* 2003 Oct; 44(4):458-60.
- 29 : Eifler Jr JB, King P, Schlegel PN. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. *J Urol* 2008;180(1):261-4.
- 30 : Toren PJ, Roberts M, Lecker I, Grober ED, Jarvi K, Lo KC. Small incidentally discovered testicular masses in infertile men : is active surveillance the new standard of care? *J Urol.* 2010 Apr;183(4):1373-7.
- 31 : Huyghe E, Muller A, Mieusset R, Bujan L, Bachaud JM, Chevreau C, Plante P, Thonneau P. Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population-based study. *Eur Urol.* 2007 Dec;52(6):1710-6.
- 32 : JM Correas, F Tranquart, M Claudron. Nouvelles recommandations pour l'utilisation des agents de contraste ultra sonores : mise à jour 2008. *J Radiol* 2009 ;90 : 123-40
- 33 : Berrocal T & al. Vesicoureteral reflux : diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 2001;221 :359-65.
- 34 : Thierman JS, Clement GT, Kalish LA, O' Kane PL, Frauscher F, Paltiel HJ. Automated sonographic evaluation of testicular perfusion. *Phys Med Biol* 2006 Jul 21;51(14):3419-32.
- 35 : Paltiel HJ, Kalish LA, Susaeta RA, Frauscher F, O' Kane PL, Freitas-Filho LG. Pulse-inversion US imaging of testicular ischemia: quantitative and qualitative analyses in a rabbit model. *Radiology* 2006 Jun;239(3):718-29.
- 36 : Cokkinos DD, Contrast-enhanced ultrasound performed under urgent conditions. Indications, review of the technique, clinical examples and limitations. *Insights Imaging.* 2013 Apr;4(2):185-98
- 37 : Shah A et al. Re: New ultrasound techniques for imaging of the indeterminate testicular lesion may avoid surgery completely. *Clin Radiol.* 2010 Jun;65(6):496-7
- 38 : Schurich M et al. The role of ultrasound in assessment of male fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 May;144 Suppl 1:S192-8
- 39 : Lock G, Schmidt C, Helmich F, Stolle E, Dieckmann KP. Early experience with contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of testicular masses: a feasibility study. *Urology.* 2011 May;77(5):1049-53.
- 40 : Huang DY, Sidhu PS. Focal testicular lesions: colour Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and tissue elastography as adjuvants to the diagnosis. *Br J Radiol.* 2012 Nov; 85 Spec No 1:S41-53
- 41 : Thierry Puttemans Atlas échographique, Doppler couleur du scrotum sauramps médical broché paru le : 15/06/1999

42 : Haddad O, Leroy X, Lemaitre L, Biserte J, Rigot JM. Infertility and testicular tumour based on a series of 25 patients. Prog Urol. 2005 Dec;15(6):1096-100

43 : Mohrs OK, Thoms H, Egner T, Brunier A, Eiers M, Kauczor HU, Hallscheidt P. MRI of patients with suspected scrotal or testicular lesions: diagnostic value in daily practice. AJR Am J Roentgenol. 2012 Sep;199(3):609-15

9) Annexes :

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

AUTEUR : Nom : VANDAELE

Prénom : PAUL

Date de Soutenance : 3 Juin 2013

Titre de la Thèse : Nodule testiculaire et échographie de contraste.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DESC Chirurgie urologique

Mots-clés : Nodule testiculaire, cancer du testicule, tumeur à cellules de Leydig, échographie de contraste, infertilité, orchidectomie partielle.

Résumé :

Introduction : Les nodules testiculaires découverts en échographie sont suspects de tumeur maligne. Les recommandations font proposer, en priorité, un traitement par orchidectomie totale, en option, un traitement conservateur par orchidectomie partielle ou par surveillance.

Objectif : Décrire la séméiologie du rehaussement, en échographie de contraste, des nodules testiculaires pour lesquels on disposait d'une analyse anatomopathologique. L'objectif secondaire est d'observer si l'utilisation de l'échographie de contraste a modifié la prise en charge des nodules testiculaires.

Population et méthode : De Juin 2010 à Mars 2013, 48 patients ont eu une échographie testiculaire avec produit de contraste pour étude du rehaussement d'une anomalie du parenchyme testiculaire détectée sur une échographie préalable, réalisée dans 50% des cas pour bilan d'infertilité. Les caractéristiques du rehaussement échographique ont été corrélées avec les résultats anatomopathologiques des patients opérés et le traitement proposé (médical, chirurgical ou surveillance). Les décisions thérapeutiques non conformes aux recommandations ont été étudiées par une analyse univariée puis multivariée avec une régression logistique afin d'identifier les critères incitant à décider d'une prise en charge hors recommandations.

Résultats : Parmi les 48 patients étudiés, 25 ont été opérés, 22 ont été surveillés et 1 a été traité par antibiothérapie. L'analyse anatomopathologique a retrouvé 24 lésions tumorales dont 14 tumeurs germinales (8 séminomes, 4 tumeurs germinales non séminomateuses, 2 burn-out tumeurs), 8 tumeurs des cordons sexuels, 1 tumeur mésoenchymateuse et 1 métastase. Cette étude a montré une séméiologie typique de rehaussement intense précoce et homogène avec phénomène de wash in pour 100% des tumeurs à cellules de Leydig opérées. Toutes les tumeurs à cellules de Leydig opérées l'ont été par orchidectomie partielle. Les séminomes, ont un rehaussement intense dans 100% des cas, avec un phénomène de wash in dans 57% des cas. Lorsqu'un wash in été décrit, il était qualifié d'hétérogène dans 75% des cas. Les sensibilité et valeur prédictive positive du rehaussement échographique intense pour le diagnostic de cancer du testicule étaient de 75%. L'absence de rehaussement échographique intense influençait de manière indépendante la décision d'une surveillance hors référentiels pour 20 patients (13 surveillances et 7 orchidectomies partielles).

Conclusion : L'échographie de contraste a influencé notre stratégie thérapeutique car la prise de contraste intense était un argument pour une lésion cancéreuse nécessitant une prise en charge chirurgicale. Nous avons constaté que les tumeurs à cellules de Leydig présentaient toutes, dans notre série, un rehaussement intense et homogène. Si une étude prospective le confirmait, ceci permettrait d'utiliser cette modalité pour orienter vers une préservation du parenchyme testiculaire chez certains patients.

Composition du Jury :

Président : Pr A VILLERS

Assesseurs : Pr L LEMAITRE, Pr X LEROY, Dr P PUECH, Dr F MARCELLI