

UNIVERSITE PAUL SABATIER  
TOULOUSE III  
**FACULTE des SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2013

2013 / TOU 3 / 2026

# THESE

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
obtenu après soutenance  
**du Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES**  
**de BIOLOGIE MEDICALE**

*(conformément décret n° 90-810 du 10 septembre 1990 modifié par arrêté du 4 juillet 2003)*

SOUTENU DEVANT le JURY INTERREGIONAL du SUD-OUEST

par  
Carole TESTON  
Née le 12 août 1986 à Marseille (13)

**Agénésie bilatérale des canaux déférents :  
classification phénotypique et liens avec le génotype CFTR**

Le 24 mai 2013

**Directeur de thèse :  
Docteur MIEUSSET Roger**

## JURY

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Louis BUJAN  
1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Jean PARINAUD  
2<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur le Docteur Eric BIETH  
3<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER

*Je tiens à remercier :*

Mon président de thèse,  
**Monsieur le Professeur Louis BUJAN**

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je vous remercie très sincèrement pour votre encadrement, vos conseils et votre accueil au CECOS. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Mon directeur de thèse,  
**Monsieur le Docteur Roger MIEUSSET**

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse. Longues et intensives furent nos séances d'épluchage de dossier patients ! Je vous remercie également pour votre gentillesse et votre soutien tout au long de mon parcours en Biologie de la Reproduction.

L'ensemble des membres de mon jury,

**Monsieur le Professeur Jean PARINAUD**

Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Un grand merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre humour et tout cela bien avant mon arrivée dans votre service. J'ai l'impression d'être à ma place aujourd'hui et je vous le dois en partie !

**Monsieur le Docteur Eric BIETH**

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre aide précieuse tout au long de cette thèse, votre patience et votre encadrement scientifique dans un domaine que je ne maîtrisais pas toujours !

**Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER**

Je suis très heureuse d'avoir réussi à vous convaincre de faire partie de mon jury de thèse ! Je garde d'excellents souvenirs de votre enseignement lors de mon stage de Virologie. Veuillez trouver ici le témoignage de toute mon estime et de ma grande reconnaissance.

*D'un point de vue personnel, je tiens à remercier :*

**Mes parents** pour votre soutien, vos encouragements et la confiance que vous m'accordez depuis toujours.

**Ma sœur**, pour notre complicité indispensable à ma santé mentale, pour nos moments de fous rires, nos « private joke » (soyons fous, je le case dans ma thèse : pépète ?!), mais surtout, et je ne le répèterai jamais assez : le meilleur est à venir !!!

**Mes grands-parents**, pour votre gentillesse et votre affection depuis toujours. Votre dernière petite fille finit enfin ses études, c'est maintenant le tour de vos arrières petites filles !!

**Mon JB**, merci pour ta patience et pour tes réponses à mes nombreuses questions (même si ce n'est pas toujours ce que j'ai envie d'entendre...). Tu es tout ce qu'il me faut (juste après les sacs de luxe, les fringues hors de prix...) Ne craque pas, il faut me supporter encore longtemps

**Rose**, je pense très sincèrement que je n'en serais pas là aujourd'hui si je n'avais pas eu ton soutien lors de nos fameuses soirées... Tu es une grande amie Kalala ! J'en profite pour également remercier Fabien qui supporte parfois nos piapia de filles !! A quand notre fameuse soirée présentations ??

**Emilie**, pour toutes ces années pharma passées ensemble, ma chère binôme de TP !! L'Italie, Lille, Paris, Lyon et finalement Marseille !! J'espère que ton retour va nous permettre de nous voir beaucoup plus souvent !! et puis vivement que Loïc vienne apprendre le surf avec JB sur Biarritz !!

**Marie L.** pour notre internat débuté ensemble dès la formation de prise de gardes! Nos stages ensemble me manquent, entre autres... (Ignaki, Rossemi !!!!)

**Jessica**, pour nos soirées solo au comptoir (même si je me permets parfois de te faire quelques infidélités...) rajoutons au passage, les soirées BDM mythiques de tes anniversaires !! Merci pour tout ça !!

**Laura**, à quand notre premier shopping au département féminin ??? Merci d'enrichir notre groupe de tes anecdotes parfois dures à suivre jusqu'au bout, mais surtout merci pour ton humour et ton second degré!!! (PS : un jour j'irai cambrioler ton dressing...)

**Cécile**, je suis toujours frustrée que l'on n'ait pas été dans le service ensemble !! Les râleuses en force !! Vivement ma prochaine raclette sur Marseille...

**Marie-Lise et Ikram**, merci pour les bons moments passés ensemble et pour ceux encore à venir je l'espère !!

**Amélie**, promis, je m'occupe très bientôt de l'homme à la Porsche noire mate !!!

**Yannick**, merci pour m'avoir enseigné dès mon premier stage tout ton vocabulaire riche et fleuri, grâce à toi, j'épate tout le monde en soirées...

**Vincent**, un seul stage ensembles, je ne rivaliserai jamais avec la grande mamelle mais j'en garde un très bon souvenir (du stage, bien sûr...) !

**Romain**, encore et toujours à me supporter quand je rentre sur Marseille !! Quelle patience... Prochaine fois qu'on va au ciné, c'est moi qui choisis le film : non négociable !!

**Greg**, merci pour ces fameuses discussions 2 fois par an (les années bissextiles) !! Je n'irai pas jusqu'à dédicacer ma thèse à ton chien, mais bon, à toi aussi Eliott, tu le vaux bien !!

**Alix**, amie de crèche, mon Dieu... Reviens vite sur Toulouse, promis les voisins ne feront pas la fête jusqu'à 3 heures du mat' cette fois !!

**Floflo**, un jour, promis, je t'avouerai tout !!!

*Au service de Médecine de la Reproduction,*

**Roger**, dommage que tu ne sois pas dans mon jury... mais comme c'était pour aller sur Marseille, je pardonne ! Un gros gros merci pour ton encadrement au sein du service, j'apprécie vraiment nos discussions post-consultations du lundi ! Et puis, comme je suis obligée d'en parler je vais finir sur : « vive les précieux » !!!!!!!

Merci à mes co-internes et assistant ! **Adeline, Camille Roubi, Marie M. et Nicolas**, merci de me supporter tous les jours ! Se spécialiser pendant 2 ans à vos côté est un plaisir, en tout cas pour moi !! Adeline, continue les pamplemousses, c'est la BASE !! Camille, je t'envie toi et ton histoire de bateau même si ça ne se voit pas trop... Marie M., on va peut-être passer qu'un seul semestre ensemble mais je suis sûre qu'il va être mémorable !! Nico, merci pour tes précieux conseils et ton humour, promis pour Noël, je commande la nouvelle NORME...

**François**, merci de survivre dans ce milieu très majoritairement féminin... Je garde un très bon souvenir de tes consultations mais aussi et surtout du fameux congrès de Berlin !!

**Marie W. et Camille L.** un grand merci pour votre aide à toutes les deux !! Les stats et l'anglais, sérieusement, comment j'aurais pu m'en sortir seule sans vous ???!

**Julie et Tiffany**, mes fameuses co-internes gynéco !! Quel stage mémorable !! Julie, reviens aux staffs du jeudi, on n'arrive plus à philosopher sur des questions existentielles depuis que tu es partie !!! Tiffany, sœur de blonditude, merci pour ta bonne humeur, ton écoute et surtout tes bonbons !!

**Linda, Céline, Gégé et Laurence**, un énorme merci pour votre patience, pour votre bonne humeur, et surtout pour tout ce que vous m'avez appris !!! **Linda**, merci de me faire découvrir des trucs improbables (genre chrono nutrition, éducation par la récompense et tarte à la citrouille !!!) **Céline**, je ne devrais même pas parler de toi puisque tu ne vas pas venir à ma thèse, mais bon... à nos grands écarts poussifs dans le labo, à tes chaussettes dépareillées et à ton terrible caractère... (râle pas, miss !!) **Gégé**, seul homme à bord, mais quel homme !!! N'oublie pas tes petites pilules, parce que « faut pas attraper », tu le sais !!! **Laurence**, ma binôme de « psychorigidité » et d'échec de sous-vêtements !!! Merci pour tout !!

Je tiens également à remercier l'ensemble des techniciennes du CECOS :

**Laurence, Andrée, Corinne, Claudine, Françoise et Sandrine** pour mon 1<sup>er</sup> stage en Biologie de la Reproduction. Promis les filles, j'arrête de vous embêter avec la qualité !

**Nathalie et Myriam**, merci également pour ce premier stage il y a déjà un an et demi ! Courage Nathalie pour l'accréditation !! Le bout du tunnel n'est peut-être plus très loin !!!

*Au côté « Gynécologie » de ce service de Médecine de la Reproduction :*

Madame le Docteur **Florence Lesourd**, je vous remercie particulièrement pour vos cours de master 1 qui m'ont définitivement confirmé l'envie de travailler dans ce service.

**Carole**, merci pour la fameuse petite question de fin de réunion FIV le jeudi à 19h, elle me permet toujours d'apprendre et de retenir quelque chose !!! Merci en tout cas pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A toutes les internes gynéco, **Pauline, Magalie, Anaïs et Emeline**, nos combats de dossiers lors des réunions FIV me manqueront....

Aux secrétaires de la FIV et du CECOS : **Magalie, Michelle, Françoise et Sylvie**, un grand merci pour votre bonne humeur et surtout pour votre efficacité !!

A toutes les sages-femmes, **Béatrice, Caroline, Céline, Delphine, Cathy, Manu et Cécile**, merci pour vos sourires au bloc même si on ne vous donne pas d'étiquettes ou pire, qu'on vous harcèle avec les signatures !!!

A toutes les aides-soignantes qui nous accueillent avec le sourire le matin, même si nous on n'est pas encore très bien réveillé !! **Noëlla**, promis, j'arrête de perdre ma carte professionnelle...

# Table des Matières

<b>1. ETAT DES CONNAISSANCES</b>	<b>5</b>
1.1. Bases de la RELATION entre ABCD et gène CFTR	5
1.2. le gène CFTR et ses MUTATIONS	7
1.2.1. Classification des mutations du gène CFTR	7
1.2.2. Mutations et pathologies associées	9
1.2.3. Cas particulier du polymorphisme IVS8-5T (allèle 5T)	10
1.3. Explications actuelles des variations phénotypiques	12
<b>2. EMBRYOLOGIE ET ABCD</b>	<b>14</b>
2.1. Notions d'embryologie des voies séminales chez le fœtus	14
2.1.1. L'embryon aux gonades indifférenciées	14
2.1.2. Développement de la gonade et des voies génitales masculines	15
2.1.3. Développement du rein	17
2.2. Hypothèses embryologiques de l'ABCD	18
2.3. ABCD et agénésie rénale	20
<b>3. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DU PATIENT ABCD</b>	<b>23</b>
3.1. Interrogatoire et examen clinique	23
3.2. Etude des paramètres spermatiques et marqueurs biochimiques du plasma séminal	24
3.3. Imagerie scrotale, endorectale et rénale	26
3.4. Bilan génétique d'une ABCD	28
3.4.1. Recherche des mutations du gène CFTR	28
3.4.2. Conseil génétique	30
<b>4. OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE</b>	<b>37</b>
<b>5. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>39</b>
5.1. Population	39
5.2. Examen clinique	39
5.3. Bilan échographique	39
5.4. Classification phénotypique de nos patients ABCD	40
5.5. Spermogramme et marqueurs biochimiques du plasma séminal	43

<b>5.6.</b>	<b>Analyse génétique</b>	<b>44</b>
<b>5.7.</b>	<b>Bilan hormonal</b>	<b>45</b>
<b>5.8.</b>	<b>Analyse statistique</b>	<b>45</b>
<b>6.</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>46</b>
<b>6.1.</b>	<b>Classification phénotypique</b>	<b>46</b>
6.1.1.	Bilan clinique	46
6.1.2.	Bilan biologique	48
<b>6.2.</b>	<b>Classification génotypique</b>	<b>53</b>
6.2.1.	Description génétique de la base de données	53
6.2.2.	Relations avec le bilan clinique	55
6.2.3.	Relations avec le bilan hormonal	57
<b>7.</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>58</b>
<b>7.1.</b>	<b>Conduite diagnostique</b>	<b>58</b>
7.1.1.	Intérêt de l'examen clinique	58
7.1.2.	Intérêt des paramètres biologiques	60
7.1.3.	Intérêt de l'imagerie	65
7.1.4.	Intérêt du bilan hormonal	66
<b>7.2.</b>	<b>Caractérisation des tableaux cliniques</b>	<b>67</b>
7.2.1.	Pathologies rénales associées	67
7.2.2.	Cas de cryptorchidies associées	69
7.2.3.	Anomalies respiratoires associées	70
<b>7.3.</b>	<b>Données génétiques</b>	<b>71</b>
7.3.1.	Limites de notre analyse	71
7.3.2.	Calcul de risque résiduel lors du conseil génétique	73
7.3.3.	Liens entre phénotype et génotype	76
7.3.4.	Cas des patients porteurs de génotypes CFTR identiques	77
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONS</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>79</b>

**ABREVIATIONS UTILISEES :**

*ABCD agenésie bilatérale des canaux déférents*

*CECOS centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains*

*CF cystic fibrosis (mucoviscidose)*

*CFTR cystic fibrosis transmembran regulator*

*CRCM centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose*

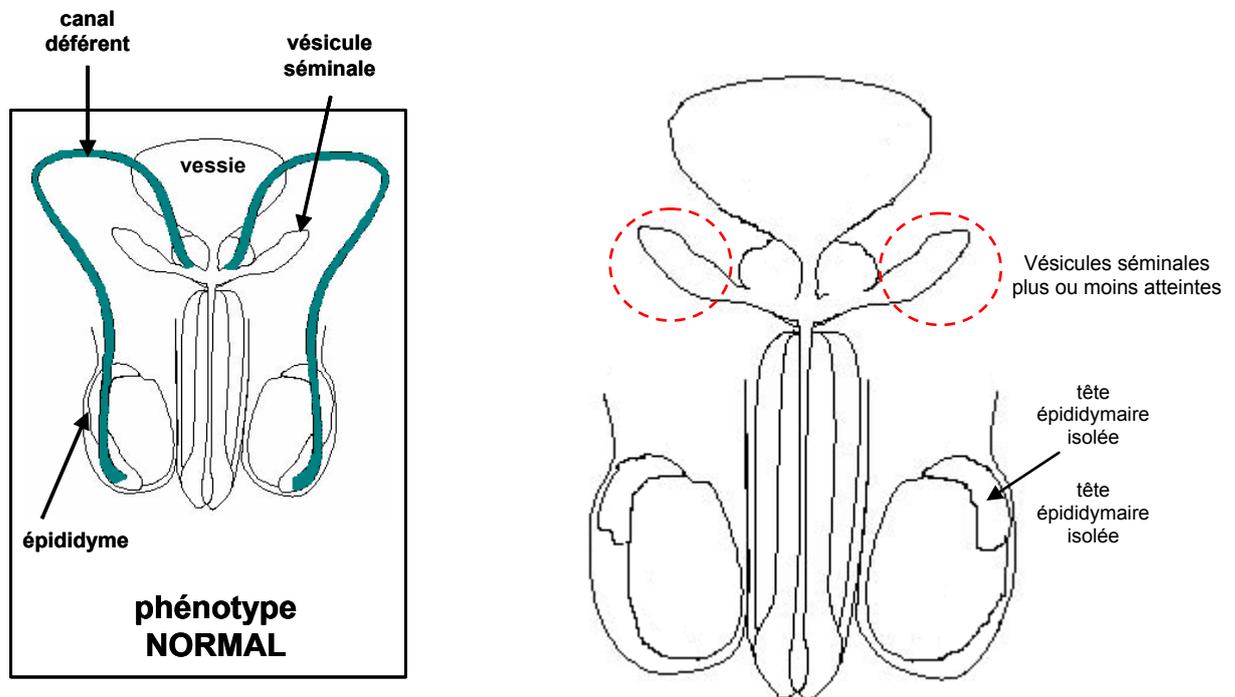
*GPC glycérophosphocholine*

*QMPSF Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments*

L'absence congénitale bilatérale des canaux déférents (ABCD) est une cause de stérilité masculine maintenant bien connue. Elle est retrouvée pour environ 1 à 2% des patients explorés pour infertilité.

La description clinique la plus fréquemment employée pour cette pathologie (Schlegel, Shin et al. 1996) est l'absence de palpation scrotale des canaux déférents à l'examen clinique ou bien sa non visualisation au cours d'une intervention chirurgicale ou d'un examen échographique (en l'absence de tout antécédent d'atteinte déférentielle iatrogène).

La figure 1 illustre le tableau clinique classique d'ABCD ; celui-ci est toutefois assez difficile à définir clairement puisque, nous le reverrons par la suite, les canaux déférents ne sont pas les seuls à être atteints dans l'ABCD. En effet, les épидидymes ainsi que les vésicules séminales peuvent également subir une régression plus ou moins complète.



**Tableau classique d'ABCD**

**Figure 1 :** Dans la représentation classique du tableau clinique d'ABCD, les canaux déférents sont absents tout au long de leur trajet, il ne persiste généralement que les têtes épидидymaires et les vésicules séminales peuvent également régresser.

Parallèlement à la définition clinique, plusieurs arguments biologiques (Dohle, Veeze et al. 1999) vont venir aider le clinicien dans les tableaux d'ABCD complexes : azoospermie associée à une hypospermie et un pH acide. Le volume des testicules ainsi que le bilan hormonal seront théoriquement normaux.

# 1. ETAT des CONNAISSANCES

## 1.1. BASES de la RELATION entre ABCD et gène CFTR

L'absence bilatérale des canaux déférents a été initialement décrite à partir d'autopsies réalisées chez des sujets atteints de mucoviscidose en 1969 par Olson (Olson and Weaver 1969). En effet, plus de 98% des sujets atteints de mucoviscidose présentent une ABCD (Jarzabek, Zbucka et al. 2004).

Rappelons que la mucoviscidose (ou fibrose kystique du pancréas, *Cystic Fibrosis*) est la plus fréquente des maladies héréditaires potentiellement graves dès l'enfance, dans les populations d'origine caucasienne. Sa transmission est autosomique et récessive.

Les principales manifestations cliniques concernent : les voies respiratoires avec des infections récidivantes conduisant progressivement à une insuffisance respiratoire chronique, le tube digestif avec une insuffisance pancréatique exocrine responsable de dénutrition, les glandes sudoripares avec une sueur anormalement salée et le tractus génital avec une infertilité masculine par absence bilatérale des canaux déférents (Rosenstein and Cutting 1998).

En 1989, le gène CFTR dont les mutations sont responsables de la mucoviscidose a été identifié (Kerem 1989; Riordan 1989; Rommens 1989). L'implication de ce même gène dans le développement de phénotypes ABCD chez des sujets apparemment en bonne santé a donc été recherchée puis mise en évidence.

Il a alors été montré que la fréquence des allèles mutés du gène CFTR retrouvées chez les patients ABCD était supérieure à celle de la population normale (Dumur, Gervais et al. 1990) ; sachant par ailleurs que ces mutations sont fréquentes dans la population générale et que l'on estime qu'une personne sur 30 environ serait porteuse asymptomatique (Pauer, Hinney et al. 1997).

Ainsi, les sujets ABCD mais sans pathologie respiratoire ni atteinte pancréatique par ailleurs, sont également porteurs de mutations du gène CFTR (Dumur, Gervais et al. 1990).

La protéine codée par le gène CFTR est un canal ionique (impliqué dans la régulation des échanges de chlorure et sodium) situé à la membrane apicale des cellules de nombreux organes, entre autres poumons mais également épithélium séminifère (Marcorelles, Gillet et al. 2011).

La plupart des mutations du gène CFTR conduisent à un dysfonctionnement de ce canal ionique, entraînant au niveau de l'épithélium respiratoire une rétention

intracellulaire de chlorure et une réabsorption de sodium. La réabsorption d'eau qui en résulte provoque une déshydratation et donc une hyperviscosité des sécrétions concernées.

Cette hyperviscosité des sécrétions associée à un contexte inflammatoire explique la symptomatologie respiratoire des sujets atteints de mucoviscidose mais également digestive (insuffisance pancréatique par obstruction des canaux excréteurs par des sécrétions épaisses, pauvres en eau, en bicarbonates et surtout en enzymes pancréatiques).

Au niveau digestif, la mucoviscidose se manifeste avec une sévérité variable qui est liée à la nature même des mutations du gène CFTR.

Schématiquement, lorsque le patient porte un génotype constitué de deux mutations sévères, il en résulte une perte de fonction complète du CFTR et l'insuffisance pancréatique exocrine est toujours présente (voir 1.3.1 classification des mutations du gène CFTR). Cela concerne environ 85% des patients atteints de mucoviscidose.

En revanche, lorsque le génotype comporte une ou deux mutations modérées, autorisant de ce fait un fonctionnement partiel ou résiduel du CFTR, une fonction pancréatique conservée est généralement observée (formes appelées « pancréatiques suffisantes »). C'est le cas de la plupart des patients ABCD.

Le niveau d'altération de l'expression du gène CFTR semble donc moindre pour les sujets ABCD comparés à ceux atteints de mucoviscidose (Oates and Amos 1994). C'est ainsi que l'ABCD a été considérée comme une forme modérée de mucoviscidose, plus précisément comme une forme monosymptomatique « génitale ».

Les formes de mucoviscidose ont donc pu être classées de sévères à modérées en fonction du degré d'atteinte de la fonction pancréatique (forme a priori sévère en cas d'insuffisance pancréatique). Cependant, les corrélations clinico-génétiques sont nettement moins claires au niveau respiratoire. En effet, la seule connaissance du génotype n'est donc pas toujours suffisante pour prédire l'ensemble des conséquences phénotypiques sur le patient. Ainsi, l'évolution de l'atteinte pulmonaire dépend d'autres facteurs notamment environnementaux et probablement aussi de l'influence de gènes dits modificateurs (*modifier genes*).

Par la suite, les publications vont donc être nombreuses pour tenter de mettre en évidence le degré d'implication des différentes mutations du CFTR dans l'apparition du phénotype ABCD sans mucoviscidose associée.

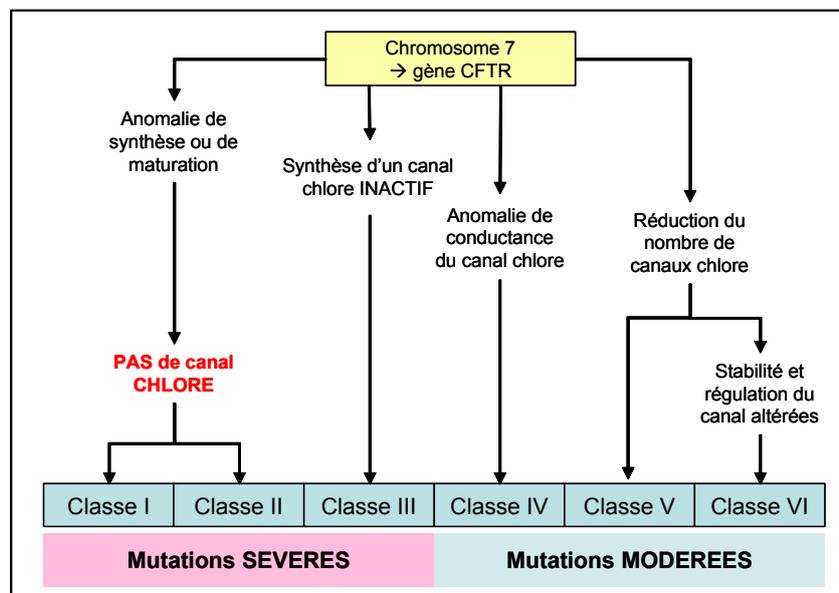
## 1.2. le gène CFTR et ses MUTATIONS

### 1.2.1. Classification des mutations du gène CFTR

Pour essayer de comprendre comment les mutations d'un même gène pouvaient être à l'origine de phénotypes distincts (mucoviscidose ou ABCD isolée), des classes de mutations ont été établies à partir de l'étude de corrélations entre génotypes et phénotypes.

En effet, cette classification a été réalisée en tenant compte du type d'anomalie, des répercussions sur la structure et l'activité du gène CFTR et du phénotype correspondant (sévère : patient présentant de graves troubles pulmonaires et une insuffisance pancréatique ; modérée : patient avec des troubles pulmonaires sans insuffisance pancréatique).

Près de 1900 mutations du gène CFTR ont été identifiées à ce jour (*Cystic Fibrosis Mutation Database*, <http://www.geneticsickkids.onca/cftr>) ; celles-ci ont ensuite été classées en 6 catégories en fonction de leur impact fonctionnel supposé sur le canal chlore (et par conséquent sur l'activité pancréatique exocrine des patients (Kristidis, Bozon et al. 1992)).



**Figure 2 :** Classification des mutations du gène CFTR (les mutations sévères sont qualifiées de type CF pour *cystic fibrosis* tandis que les mutations modérées sont qualifiées de type RD pour *related disorder*)

Les mutations de classe I à III sont considérées comme sévères car elles entraînent une absence du canal chlore fonctionnel (classe I et II) ou une présence mais à l'état inactif (classe III). Dans tous les cas, ce type de mutations ne permet donc pas la synthèse d'un canal fonctionnel à partir du gène CFTR muté (figure 2). Une mutation sera alors considérée comme sévère si son association avec une mutation de même sévérité entraîne une mucoviscidose (également caractérisée par une atteinte pancréatique typique). C'est le cas notamment de la délétion F508 qui sera très fréquemment retrouvée à l'état homozygote chez les patients caucasiens atteints de mucoviscidose (environ 50% des cas).

On parlera ensuite de mutation modérée ou « mild » (Casals, Bassas et al. 2000) lorsque celle-ci permet un fonctionnement résiduel du canal chlore (figure 2). C'est le cas pour les mutations de classe IV (baisse de la conductance du canal), V (diminution du nombre des canaux) et VI (stabilité altérée et défauts de régulation d'autres canaux ioniques). Les mutations classées modérées à mineures permettent généralement une préservation de la fonction pancréatique même si elles sont associées à une mutation sévère. En effet, comme nous le verrons par la suite, si un génotype associe 2 mutations différentes, c'est la mutation la plus modérée qui domine. C'est ce qui explique notamment la préservation des fonctions respiratoire et pancréatique chez le sujet ABCD.

Dans la pratique, la classification fonctionnelle des mutations a des limites qu'il faut avoir à l'esprit pour ne pas faire des extrapolations erronées sur le pronostic clinique des patients. En effet, les études fonctionnelles sur lesquelles elle repose n'ont été réalisées que pour un nombre très limité de mutations. De plus, les systèmes cellulaires *in vitro* d'étude diffèrent non seulement selon les études mais ne reflètent pas non plus la réelle physiologie du patient et n'apprécient qu'une partie de la fonction de la protéine CFTR. Pour finir, une même mutation peut avoir des conséquences fonctionnelles différentes et donc appartenir à différentes classes.

Face à toutes ces limites, l'impact clinique potentiel des mutations du gène CFTR est actuellement privilégié.

Selon ce nouveau mode de classification, on retrouve alors 3 groupes de mutations : le groupe CF (*cystic fibrosis*), le groupe RD (*related disorder*) et le groupe RD+ (mutations modérées mais à large spectre).

Les mutations « sévères » du groupe CF sont celles qui sont susceptibles d'être à l'origine d'une mucoviscidose chez le sujet si elles sont présentes à l'état homozygote. En règle générale, ces mutations appartiennent aux classes I à III de la classification fonctionnelle mais il existe des exceptions médicalement documentées.

Les mutations RD correspondent aux phénotypes modérés tels que les ABCD mais ne sont jamais responsables de mucoviscidose à l'état homozygote ou associées à des mutations sévères (CF). Ces mutations semblent le plus souvent appartenir aux classes IV à VI.

Les mutations qualifiées de RD+, telles que L206W ou R117H, correspondent aux mutations à large spectre phénotypique. Celles-ci peuvent être à l'origine de

phénotypes de sévérités variables selon le type de mutation qui leur sont associées (Thauvin-Robinet, Munck et al. 2013).

Enfin, il reste encore des mutations du gène CFTR de signification inconnue (type UV). Ce sont de rares variations (faux-sens le plus souvent) potentiellement pathogènes, nouvelles ou connues mais dont la description antérieure apporte peu d'éléments en faveur ou en défaveur d'un caractère délétère.

Si l'on résume l'ensemble de ces données, les mutations les plus fréquemment retrouvées sont maintenant bien caractérisées mais il existe encore des mutations dont l'impact clinique n'est pas clairement défini. Ainsi, établir une relation claire entre le phénotype ABCD des patients et leur génotype reste encore très complexe.

### **1.2.2. Mutations et pathologies associées**

L'étude plus précise des mutations du gène CFTR a permis de mettre en évidence une différence significative entre les génotypes observés chez les patients ABCD et ceux retrouvés chez les sujets atteints de mucoviscidose.

L'association de 2 mutations CF serait la plupart du temps à l'origine de « phénotypes mucoviscidose » avec atteinte respiratoire et pancréatique en plus de l'ABCD.

Par contre, la responsabilité des phénotypes « ABCD isolée » serait actuellement attribuée aux allèles modérés puisqu'ils ne développent pour la plus part aucun symptôme respiratoire et aucune insuffisance pancréatique. En effet, les mutations sévères isolées n'ont d'ailleurs aucun impact clinique sur la population générale saine pourtant porteuse à raison de 1/30 environ. Par contre, l'association d'une mutation modérée à cette mutation sévère semble être à l'origine de l'apparition d'un phénotype ABCD avec préservation des fonctions respiratoires et pancréatiques (Wilschanski, Dupuis et al. 2006).

On attribue dans ces cas-là un effet dominant à la mutation modérée qui est responsable de l'apparition de la pathologie chez les patients ABCD.

Les génotypes les plus fréquemment retrouvés chez les patients ayant une ABCD isolée sont donc constitués d'une association entre une mutation sévère et une mutation modérée (Chillon, Casals et al. 1995). Cette combinaison de mutations serait donc à l'origine de l'atteinte sélective de leurs canaux déférents ; cette même combinaison ne serait par contre pas suffisante pour perturber les fonctions respiratoires et pancréatiques des patients ABCD. Ainsi, l'atteinte de ces fonctions dépend en définitive de la quantité de canaux chlore fonctionnels présents à la

membrane ; elle reste caractéristique des sujets atteints de mucoviscidose, sujets porteurs de 2 mutations sévères.

Puisque la prévalence des mutations du gène CFTR dans la population générale est élevée (1/30), la détection d'une seule mutation du gène CFTR chez un patient ABCD n'est donc pas suffisante. Les analyses génétiques réalisées chez ces patients auront donc pour but de mettre en évidence 2 mutations permettant d'expliquer le phénotype observé.

Cependant, il est important de signaler qu'environ 15 à 20% des patients ABCD ne semblent présenter aucune mutation du gène CFTR malgré une analyse génétique étendue (Radpour, Gourabi et al. 2008).

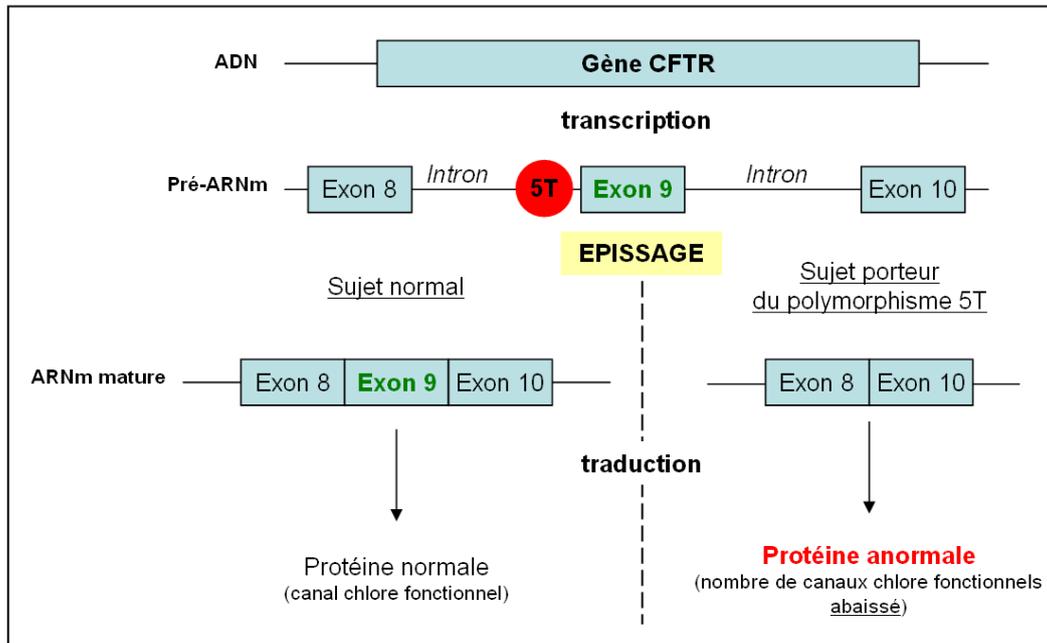
Le conseil génétique réalisé chez ces patients sera alors fondamental ; l'objectif sera d'estimer les risques associés aux mutations du gène CFTR même chez les patients ABCD dont le génotype ne semble pas complet.

### **1.2.3. Cas particulier du polymorphisme IVS8-5T (allèle 5T)**

Dans la population générale, ce sont les polymorphismes 7T et 9T qui sont le plus fréquemment retrouvés. Le variant 5T a quant à lui une fréquence allélique de 3 à 5% (De Braekeleer and Ferec 1996). Par contre, il représente près de 20% des allèles mutées retrouvées chez les patients ABCD d'origine caucasienne (Yu, Chen et al. 2012), d'où son importance dans le cadre d'une étude de corrélation phénotype-génotype.

Le variant 5T est situé juste avant la jonction entre l'intron 8 et l'exon 9 (Chillon, Casals et al. 1995; Hefferon, Groman et al. 2004). Ce motif proche du site d'épissage peut contenir 5, 7 ou 9 résidus thymidine.

La majorité des ARNm synthétisés à partir du variant 5T ne possède pas l'exon 9 car celui-ci est excisé avec les introns en raison du nombre trop faible de résidus thymidine au niveau du site accepteur d'épissage. Ce phénomène engendre chez le sujet porteur un nombre de protéines CFTR fonctionnelles réduit (figure 3). Ce polymorphisme est classé parmi les mutations modérées de classe V (ou mutation de type RD).



**Figure 3 :** Mécanisme du polymorphisme IVS8-5T

Une étude des transcrits du gène CFTR (Rave-Harel, Kerem et al. 1997) chez des patients ABCD porteurs du polymorphisme 5T a bien montré une production d'ARNm significativement diminuée au niveau épидидymaire. Par contre, le taux de ces transcrits semble supérieur au niveau de leur épithélium nasal. L'épithélium épидидymaire semblerait alors plus sensible au polymorphisme 5T (efficacité variable du mécanisme d'épissage en fonction des organes ou simple variabilité de répartition de ces canaux chlore ?) ; ceci pourrait constituer un début d'explication pour l'atteinte sélective du tractus génital observée chez les patients ABCD comparés aux patients atteints de mucoviscidose (Disset, Michot et al. 2005).

### 1.3. Explications actuelles des variations phénotypiques

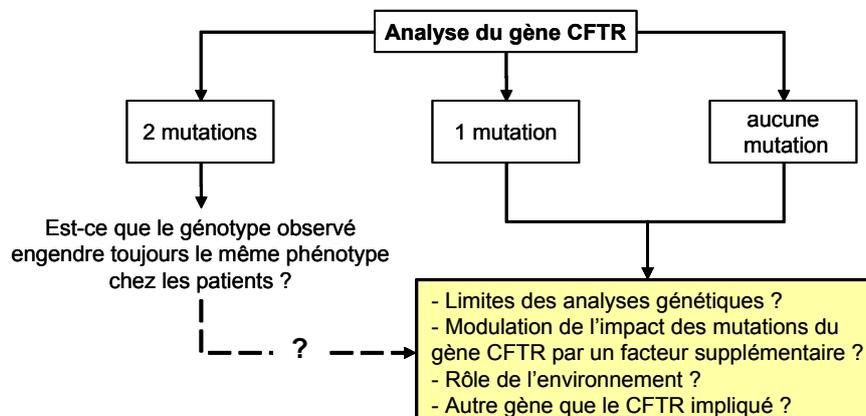
Le canal chlore codé par le gène CFTR est responsable d'échanges ioniques entre la cellule elle-même et le milieu extérieur. Ainsi, dans le cas d'une pathologie telle que la mucoviscidose, l'altération de ces échanges ioniques est notamment à l'origine de l'épaississement des sécrétions bronchiques et par la suite de la dégradation progressive des fonctions respiratoires du sujet atteint.

Cependant, dans le cas des agenésies des canaux déférents, le mécanisme physiopathologique n'est pas encore clairement établi.

A ce jour, les publications s'accordent pour dire que la fréquence des mutations du gène CFTR est supérieure chez les sujets ABCD par rapport à celle de la population générale (van der Ven, Messer et al. 1996). De plus, les progrès biotechnologiques réalisés dans le domaine de la génétique, ont régulièrement permis de mettre en évidence de nouvelles mutations ; c'est ainsi que la proportion de patients ABCD chez qui aucune mutation n'était jusqu'alors retrouvée n'a cessé de diminuer.

Néanmoins, les analyses se heurtent encore à la difficulté d'identifier formellement 2 mutations expliquant le phénotype observé chez certains patients. Ainsi, une méta analyse récente (Yu, Chen et al. 2012) a montré que chez 28% des patients ABCD, une seule mutation était mise en évidence malgré une étude exhaustive du gène CFTR.

Le fait qu'une seule ou bien aucune mutation du gène CFTR ne soit retrouvée chez des patients ABCD cliniquement bien définis, nous conduit à envisager plusieurs hypothèses (figure 4).



**Figure 4 :** Limites de l'analyse du gène CFTR et explications proposées

Tout d'abord, il est possible que les analyses génétiques ne soient pas encore assez performantes et que de nouvelles mutations restent à identifier. En effet, seules les régions codantes du gène CFTR sont actuellement séquencées dans leur intégralité. La question alors posée serait : est-ce que des mutations situées dans les régions non codantes du gène pourraient affecter le fonctionnement du canal chlore? Comme nous le verrons par la suite, la détection de mutations CF par le biais de la recherche de grands réarrangements génomiques a récemment permis de répondre en partie à cette question. Toutefois, il est possible que des mutations échappent encore à ce type de criblage ; ceci permettrait éventuellement d'expliquer les phénotypes ABCD chez qui l'on ne retrouve pas 2 mutations du gène CFTR.

Il est également possible qu'un deuxième gène, éventuellement capable de moduler l'expression du gène CFTR, soit impliqué. Il a toutefois été clairement mis en évidence qu'un seul gène est impliqué dans le développement de la mucoviscidose (absence de digénisme pour cette pathologie). Se pose alors l'éventualité de l'intervention de gènes modulateurs dans le cadre isolé de l'ABCD.

Pour finir, des phénotypes différents ont été observés chez des frères présentant des génotypes identiques (Mercier, Verlingue et al. 1995). En effet, même si 2 mutations du gène CFTR ont été identifiées chez les 2 frères, l'un des deux présente un phénotype ABCD tandis que le second est asymptomatique. Cette observation constitue un argument supplémentaire en faveur de la modulation de l'expression du génotype CFTR par un second gène ou par l'environnement.

Au final, même si la problématique des différentes mutations du gène CFTR semble mieux connue pour la mucoviscidose, aucun lien physiopathologique entre génotype (CFTR) et phénotype dans le cadre de l'ABCD n'a encore été clairement établi à ce jour. Ainsi, des patients atteints de mucoviscidose et porteurs du même génotype pourront parfois présenter une symptomatologie de sévérité variable.

## 2. EMBRYOLOGIE et ABCD

### 2.1. Notions d'embryologie des voies séminales chez le fœtus

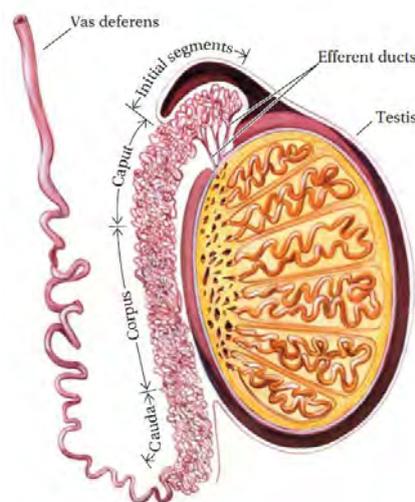
#### 2.1.1. L'embryon aux gonades indifférenciées

Avant la 7<sup>ème</sup> semaine de grossesse, l'embryon est gonadiquement indifférencié même si celui-ci est génétiquement différencié. En effet, les gonades sont jusque là indifférenciées et deux types d'ébauches de voies génitales vont coexister : les canaux de Wolff (mésonephrotiques) et ceux de Müller (paramésonephrotiques).

C'est l'expression du gène SRY qui va permettre la différenciation non seulement de la gonade indifférenciée en testicule mais également des canaux excréteurs qui lui sont associés par l'intermédiaire de la sécrétion de testostérone. Il est alors important de remarquer à quel point les voies séminales et urinaires sont liées lors de leur développement embryonnaire.

D'un point de vue anatomique, les voies excrétrices de l'appareil reproducteur masculin sont composées de plusieurs organes différents incluant les canaux efférents, le canal épидидymaire puis le canal déférent (figure 5). L'organe épидидyme est constitué de 3 régions anatomiques : la tête, le corps puis la queue. Les 2/3 proximaux de la tête sont occupés par les canaux efférents tandis que le 1/3 distal de la tête, le corps puis la queue sont occupés par le canal épидидymaire.

Ces précisions anatomiques sont importantes pour pouvoir y associer par la suite les origines embryologiques de l'épididyme.



**Figure 5 :** Schéma d'une partie de l'appareil reproducteur masculin (Pastor-Soler, Pietrement et al. 2005)

## 2.1.2. Développement de la gonade et des voies génitales masculines

L'origine embryologique du canal épидидymaire est étroitement liée à celle du rein. Ces deux organes sont fonctionnellement différents mais sur le plan embryologique, tous deux sont issus de la prolifération du mésoblaste (ou mésoderme).

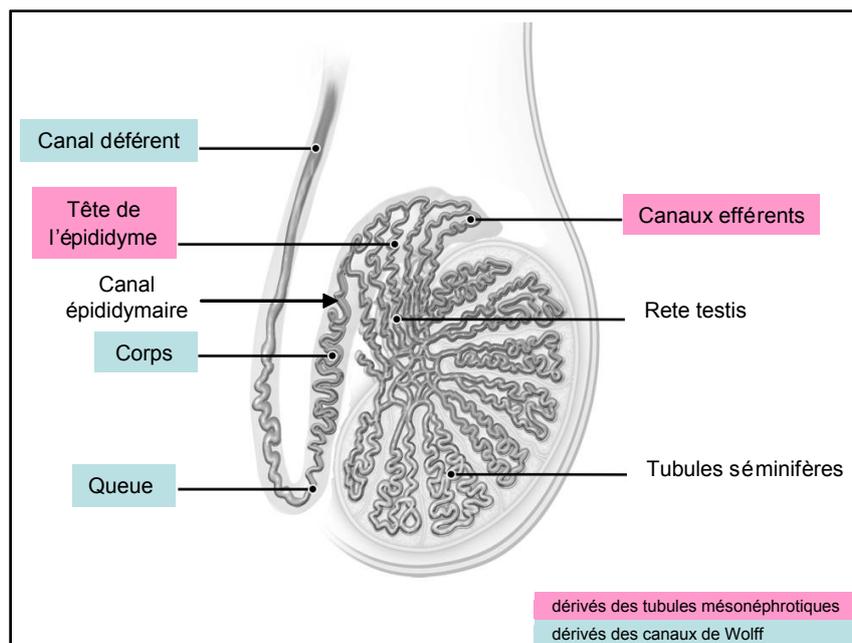
Pendant la vie intra-utérine, le rein passe par plusieurs stades de développement qui vont successivement régresser jusqu'à donner l'organe excréteur définitif. A partir du mésoblaste, se formeront donc le pronephros puis le mesonephros et enfin le metanephros (rein définitif).

C'est à partir du mesonephros que se formeront deux structures fondamentales pour les voies excrétrices masculines :

- les canaux mésonéphrotiques (ou canaux de Wolff directement à l'origine des voies séminales masculines)
- les tubules mésonéphrotiques

Entre la 8<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine, les cellules de Leydig du testicule vont sécréter de la testostérone ; cette sécrétion va notamment permettre, la transformation des canaux mésonéphrotiques (Wolff) en canaux déférents.

A la fin de cette période, quelques tubules mésonéphrotiques appelés épигénitaux vont quant à eux résister à la régression du mesonephros pour se lier au futur rete testis (réseau de canaux issus des tubules séminifères). Ces tubules mésonéphrotiques constitueront donc les canaux efférents permettant la communication entre le testicule (rete testis) et le futur canal épидидymaire (figure 6).



**Figure 6 :** Schéma d'un testicule (image modifiée à partir de gfmcr.ch)

## → Cas des épидidymes

C'est la portion du canal mésonéphrotique (Wolff) adjacente au testicule qui va se différencier en canal épидidymaire. Toutefois, seuls le 1/3 distal de la tête, le corps et la queue sont issus de cette différenciation. En effet, les 2/3 proximaux de la tête de l'épididyme, sont occupés par les canaux efférents issus des tubules mésonéphrotiques épигénitaux dont la partie interne se connecte au rete testis (figure 6).

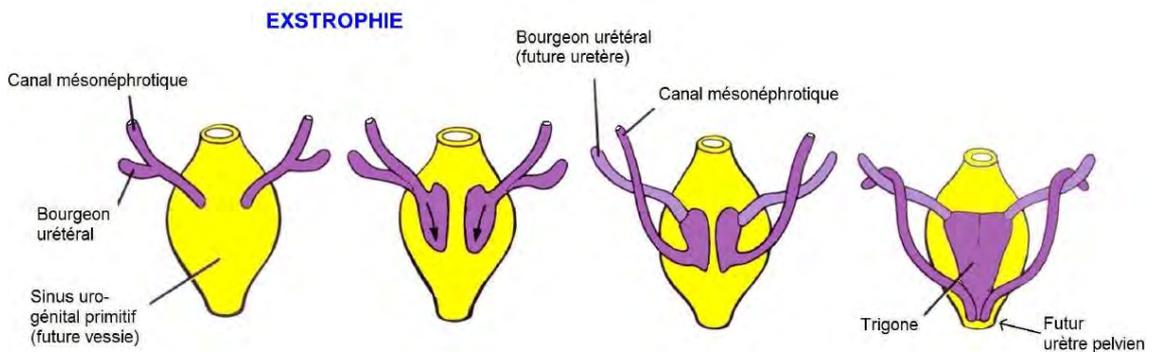
L'origine embryologique des épидidymes est donc complexe. Pour résumer, les 2/3 proximaux de la tête épидidymaire (canaux efférents) sont issus de la persistance de quelques tubules mésonéphrotiques (entre 10 et 15 environ). Par contre, le 1/3 distal de la tête, le corps et la queue de l'épididyme sont constitués par le canal épидidymaire qui provient du canal mésonéphrotique (ou canal de Wolff) qui, par continuité, est également à l'origine du canal déférent.

Rappelons dès à présent que le tableau clinique classique de l'ABCD décrit une absence du corps et de la queue des épидidymes avec persistance de la tête épидidymaire (figure 1). Nous verrons donc par la suite quelles interprétations peuvent être faites à partir de ce tableau (hypothèses embryologiques de l'ABCD).

### 2.1.3. Développement du rein

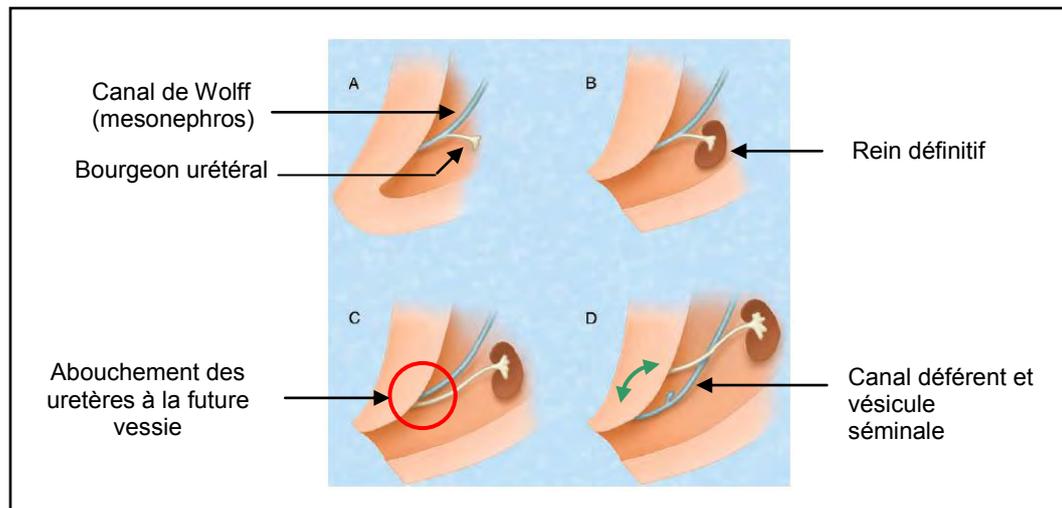
Un bourgeon urétéral se forme au niveau de la région distale de chaque canal de Wolff ; c'est le rein définitif en cours de développement (*metanephros*) qui induit la migration de ce bourgeon, et entraîne ainsi la séparation finale des deux systèmes excréteurs.

En effet, cette séparation entre système excréteur urinaire et génital se fait par abouchement des uretères dans la paroi postérieure de la vessie en formation. L'abouchement des 2 canaux de Wolff se fait donc dans la région du futur urètre prostatique par un processus d'extrophie (figure 7).



**Figure 7 :** Séparation des voies excrétrices séminales et urinaires (illustration modifiée à partir de Larsen WJ Embryologie humaine 1996)

Peu avant l'abouchement des canaux mésonéphrotiques à l'urètre, vers la 12<sup>ème</sup> semaine, les vésicules séminales vont se différencier à partir du canal déférent (figure 8).



**Figure 8 :** Illustration modifiée à partir de (Kim, Kawashima et al. 2009)

## 2.2. Hypothèses embryologiques de l'ABCD

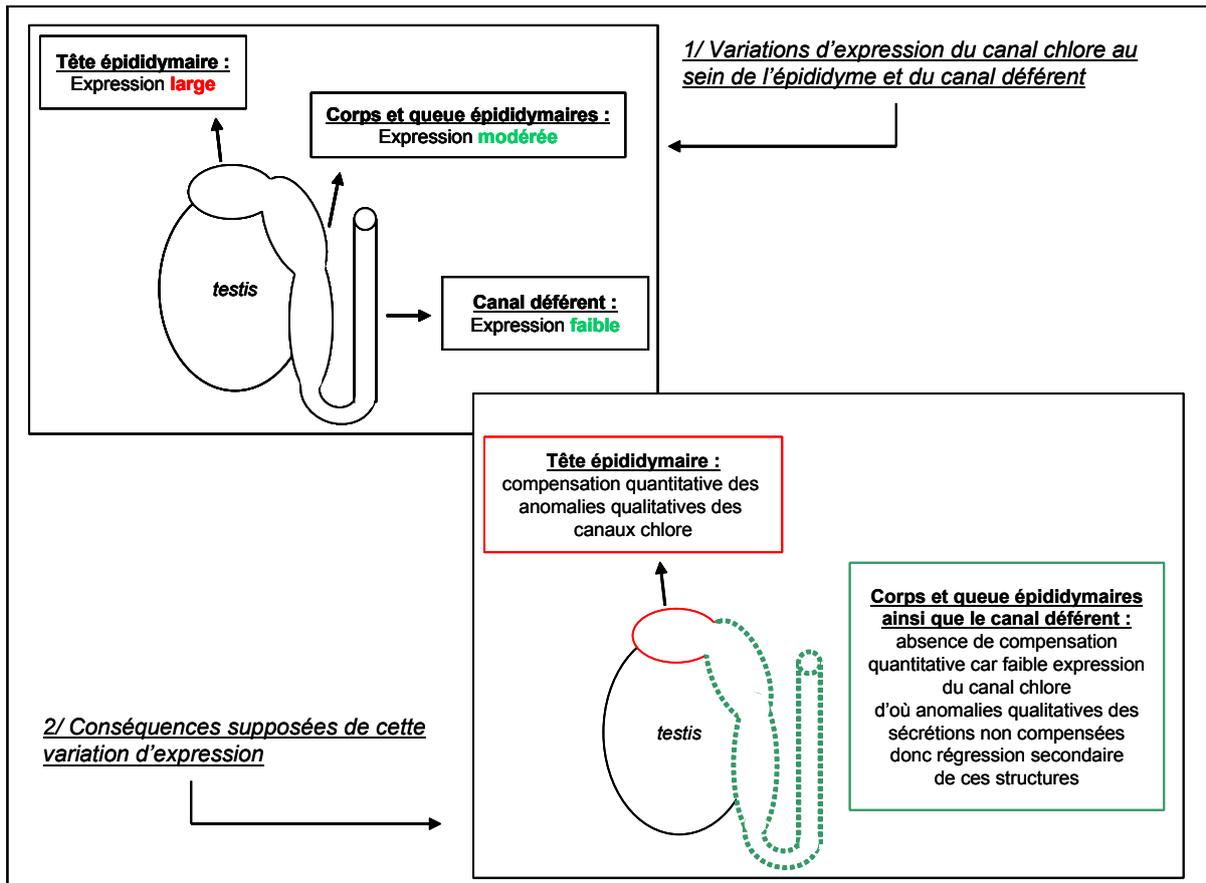
L'agenésie correspond à une absence totale de développement au cours de la vie fœtale. Il s'agit du terme le plus couramment employé dans cette pathologie des canaux déférents, mais celui-ci est de plus en plus contesté. En effet, plusieurs publications argumentent en faveur d'une régression secondaire de ces canaux plus ou moins associée à celle des vésicules séminales et des épидидymes (corps et queue).

Une première explication embryologique vise à préciser que ces structures sont des dérivés du canal de Wolff, lui-même à l'origine du développement des reins du fœtus (Robert, Bey-Omar et al. 2002). Ainsi, l'agenésie bilatérale des dérivés du Wolff conduirait à une agenésie rénale bilatérale incompatible avec la vie (mort du fœtus vers la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée).

De plus, Gaillard et al. (Gaillard, Carre-Pigeon et al. 1997) ont également mis en évidence la présence de canaux déférents histologiquement fonctionnels chez deux fœtus atteints de mucoviscidose (F508/F508) après autopsie à 12 et 18 semaines respectivement. Leurs résultats vont donc dans le sens d'une régression secondaire puisque l'on sait que près de 98% des sujets adultes ayant la mucoviscidose (et par conséquent, porteurs de 2 mutations sévères du CFTR comme ces fœtus) n'ont pas de canaux déférents.

Il est par ailleurs intéressant de constater que l'étude de Tizzano et al. (Tizzano, Silver et al. 1994) a permis de mettre en évidence, à la fois chez les enfants et les adultes, une différence significative d'expression du canal chlore codé par le gène CFTR entre la tête et la partie distale des épидидymes (corps et queue). Ce canal semble en effet s'exprimer majoritairement au niveau de la tête des épидидymes (soit au niveau des canaux efférents qui proviennent des tubules mésonéphrotiques).

Cette notion prend toute son importance lorsque l'on constate que les tableaux classiques d'ABCD (figure 1) sont décrits avec non seulement une absence des canaux déférents mais également celle du corps et de la queue des épидидymes (Wagenknecht, Lotzin et al. 1983). La tête des épидидymes dans les ABCD serait alors peut être moins sensible aux mutations du gène CFTR du fait d'une plus large expression du canal chlore (leur nombre plus élevé compenserait éventuellement les anomalies qualitatives du canal muté). Ainsi, la variation d'expression du gène CFTR au sein de l'organe épидidyme constitue un argument supplémentaire en faveur d'une régression secondaire des dérivés du Wolff (figure 9).



**Figure 9 :** Variations d'expression du canal chlore codé par le gène CFTR au niveau de l'épididyme et du canal déférent (Tizzano 1994)

L'hypothèse actuellement privilégiée serait donc celle d'un développement des 2 canaux de Wolff suivi d'une régression secondaire plus ou moins complète des canaux déférents. Celle-ci serait provoquée par une altération de la composition des sécrétions du fait d'un fonctionnement anormal du canal chlore (CFTR). L'obstruction puis la régression des canaux déférents des patients ABCD aurait donc lieu bien après leur naissance (Oppenheimer and Esterly 1969).

### 2.3. ABCD et agenésie rénale

Différentes études rapportent que 11 à 21% des patients ABCD auraient également une agenésie rénale (Augarten, Yahav et al. 1994; Schlegel, Shin et al. 1996; de la Taille, Rigot et al. 1998; Casals, Bassas et al. 2000; Fontaine and Jardin 2001; Sakamoto, Yajima et al. 2008).

Certains auteurs ont alors tenté de montrer qu'une agenésie des canaux déférents associée à une agenésie rénale (ABCD-AR) n'était pas liée aux mutations du gène CFTR (McCallum, Milunsky et al. 2001; Kolettis and Sandlow 2002; Schwarzer and Schwarz 2012).

Actuellement, la plupart des auteurs en présence d'une anomalie rénale argumentent donc en faveur d'une anomalie du développement embryonnaire survenant très précocement et indépendamment du gène CFTR.

Toutefois, certaines études ont pris le parti d'inclure volontairement les patients ABCD avec anomalies rénales et ont retrouvé des patients porteurs de mutations du gène CFTR (Casals, Bassas et al. 2000; Daudin, Bieth et al. 2000).

Daudin et al. ont ainsi identifié 2 patients ABCD-AR positifs pour le CFTR, l'un est porteur du génotype F508/5T (génotype classique des ABCD) tandis que le second n'a qu'une mutation modérée R117H.

Pour le patient F508/5T, il est possible d'envisager une éventuelle coexistence de 2 mécanismes pathologiques différents : régression secondaire due au CFTR (pour l'ABCD) et anomalie embryologique (pour l'agenésie rénale).

De même, pour le patient porteur de la mutation R117H seule, il est également possible d'avoir détecté une mutation isolée correspondant à la forte prévalence de la population générale asymptomatique (1/30).

Pour Casals, il s'agit exactement du même cas de figure (Casals, Bassas et al. 2000). Sur les 2 patients ABCD-AR retrouvés positifs pour le CFTR, l'un était uniquement porteur d'un polymorphisme 5T et le second d'une mutation modérée isolée (L997F).

Globalement, le nombre de patients ABCD-AR porteurs de mutations du gène CFTR semble donc rester très faible et les rares cas recensés n'ont le plus souvent qu'une seule mutation identifiée.

Sur ce point, il faut également rajouter que l'agenésie rénale est relativement fréquente dans la population générale puisqu'elle concerne 1 naissance viable sur 1500 à 2000 (Gordon, Thomas et al. 1988). Si l'on croise cette donnée avec la fréquence élevée des mutations du gène CFTR dans la population générale (1 personne sur 30), le risque d'association entre ces deux pathologies potentiellement distinctes n'est pas négligeable.

En parallèle et plus récemment, une équipe chinoise (Yu, Chen et al. 2012) a décidé pour sa méta analyse d'exclure d'emblée les patients présentant des anomalies rénales afin d'étudier les mutations du gène CFTR dans le cadre des ABCD. Les auteurs se basent sur plusieurs études ayant montré que les ABCD avec anomalies rénales ne correspondaient pas à une pathologie du gène CFTR (Augarten, Yahav et al. 1994; De Braekeleer and Ferec 1996; Schlegel, Shin et al. 1996; de la Taille, Rigot et al. 1998; McCallum, Milunsky et al. 2001).

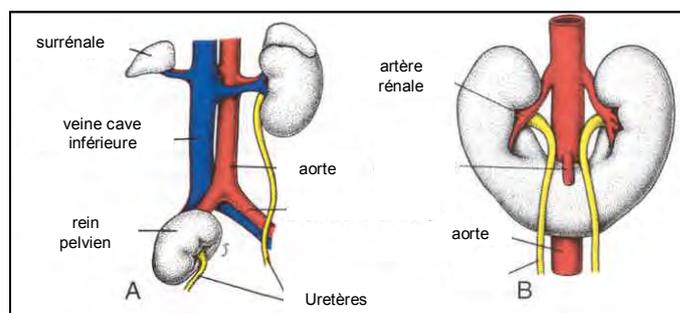
Les principaux arguments en faveur de l'implication d'un mécanisme différent de celui du gène CFTR (ou complémentaire) chez les patients ABCD-AR sont les suivants.

Selon Robson, plus de 70% des hommes ayant une agénésie rénale présenteraient également une absence d'épididyme, canal déférent et vésicule séminale du même côté (Robson, Leung et al. 1995). L'atteinte de ces deux systèmes d'excrétion semble donc étroitement liée.

Ceci est appuyé par les données embryologiques selon lesquelles le rein définitif ainsi que les voies séminales chez l'homme dérivent d'une même structure embryonnaire : le canal mésonéphrotique. En effet, la séparation des 2 systèmes excréteurs (urinaire et séminal) à partir du canal mésonéphrotique ne s'effectue qu'à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine (figure 7 et 8).

Ainsi, pour McCallum notamment, l'agénésie rénale serait donc due à une perturbation du développement du canal mésonéphrotique à un stade très précoce du développement embryonnaire (McCallum, Milunsky et al. 2001). Ceci permettrait alors d'expliquer l'atteinte simultanée de la voie séminale et rénale.

Pour finir, Mc Callum, retrouve également une fréquence de reins pelviens 10 fois supérieure dans sa population de patients ABCD-AR comparée à sa population d'ABCD seule (McCallum, Milunsky et al. 2001). Il observe donc qu'une anomalie de migration du rein a fréquemment lieu lorsqu'un des deux reins est finalement amené à ne pas se développer (figure 10). Pour l'auteur, ces données constituent un argument supplémentaire en faveur d'une anomalie précoce du développement embryonnaire chez les patients ABCD-AR.



**Figure 10 :** Anomalies rénales de migration (rein pelvien plus ou moins fusionné en fer à cheval)

Pour résumer, les auteurs ont donc émis l'hypothèse que l'intégralité du canal mésonéphrotique et par conséquent les structures qui en dérivent (rein et voie séminale) seraient atteintes si une anomalie, par exemple génétique ou environnementale, se manifeste avant cette 7<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire.

Parallèlement, on estime actuellement que les mutations du gène CFTR seraient plutôt à l'origine d'une régression secondaire des dérivés du tractus génital masculin (canaux déférents, vésicules séminales et partie distale des épидидymes) et ce probablement après la naissance (Gaillard, Carre-Pigeon et al. 1997). Les mutations du gène CFTR ne pourraient donc pas être impliquées dans des atteintes très précoces du canal mésonéphrotique comme vu précédemment.

Pour finir avec les arguments qui ne sont pas en faveur de l'implication du gène CFTR chez les patients ABCD-AR, rappelons que les hommes atteints de mucoviscidose et ceux atteints d'ABCD ne présentent le plus souvent aucune anomalie rénale. Or, près de 80% d'entre eux possèdent au moins une mutation du gène CFTR (Yu, Chen et al. 2012).

C'est pourquoi plusieurs équipes supposent que ces mutations ne seraient probablement pas à l'origine des atteintes rénales.

L'ensemble de ces arguments est en faveur de l'implication d'un mécanisme différent de celui du gène CFTR pour expliquer le phénotype des patients ABCD avec agénésie rénale. Il s'agirait donc plutôt d'une anomalie survenant lors du développement embryonnaire précoce.

### 3. PRISE en CHARGE DIAGNOSTIQUE du patient ABCD

#### 3.1. Interrogatoire et examen clinique

Les sujets ABCD sont dans la très grande majorité des cas diagnostiqués au décours d'un bilan d'infécondité puisqu'ils sont par définition asymptomatiques.

La spermatogenèse n'est généralement pas déficiente chez les patients ABCD hors mis les cas d'atteintes acquises qu'il faudra dépister lors de l'interrogatoire mais également à l'examen clinique. En effet, le prélèvement épидидymaire sous anesthésie générale constitue le seul moyen actuel de récupérer chez ces patients azoospermes des spermatozoïdes utilisables pour une prise en charge en AMP. Afin d'éviter toute ponction négative mais également de pouvoir éventuellement orienter le geste chirurgical vers une biopsie testiculaire, il est alors primordial d'exclure tous les éléments de l'interrogatoire et de la clinique qui seront prédictifs d'une spermatogenèse altérée (composante sécrétoire).

Les éléments pertinents de l'interrogatoire porteront ainsi sur :

- les antécédents personnels susceptibles d'altérer la fertilité du patient (cryptorchidie, orchite, orchépididymite, épидидymite, traumatisme ou torsion testiculaire, chirurgie des voies séminales, chimiothérapie ou radiothérapie, prostatites, toxiques...)
- les antécédents familiaux d'infertilité masculine ou de maladies héréditaires (mucoviscidose, anomalies chromosomiques...)

L'examen clinique permet l'évaluation du volume et de la consistance des testicules et de l'intégrité des voies excrétrices spermatiques au niveau scrotal. Dans le cas des ABCD, les testicules sont le plus souvent de volume normal (>14mL) ; la palpation des voies séminales permet quant à elle de dépister une dilatation et/ou une absence des épидидymes plus ou moins associée à l'absence de l'un ou des deux canaux déférents. La dilatation épидидymaire témoigne alors directement de la présence d'un obstacle en aval de cette structure (agenésie d'une portion de l'épididyme ou du déférent) mais également d'une spermatogenèse potentiellement normale.

Parmi les éléments cliniques prédictifs d'une spermatogenèse altérée, l'andrologue pourra alors dépister :

- les hypotrophies et atrophies testiculaires
- les varicocèles
- les séquelles infectieuses (palpation douloureuse, épидидymes nodulaires...)
- absence de dilatation de l'épididyme alors que le déférent n'est pas palpable en scrotal

A noter toutefois, que parallèlement à la définition classique de l'ABCD, il a également été décrit des formes d'ABCD associées à des atteintes inhabituelles de la spermatogenèse sans qu'aucune cause acquise n'ait pu être identifiée. Ces formes existeraient pour 5 à 10% des ABCD selon les auteurs (Jarvi, McCallum et al. 1998; Daudin, Bieth et al. 2000; Radpour, Gourabi et al. 2008).

### 3.2. Etude des paramètres spermatiques et marqueurs biochimiques du plasma séminal

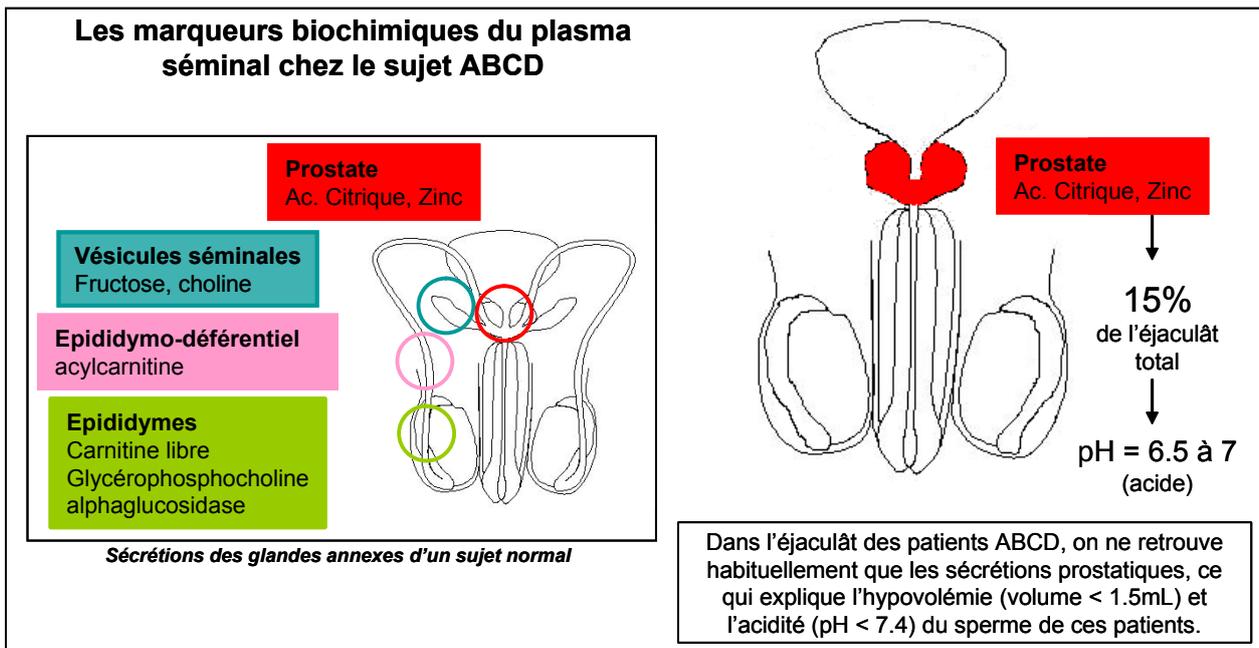
La symptomatologie spermatique des patients ABCD repose toujours sur une azoospermie mise en évidence lors de 2 examens successifs (*WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, fifth edition*). Idéalement, ces examens s'effectuent avec 3 à 6 jours d'abstinence. Le volume et le pH doivent systématiquement être mesurés.

Classiquement, les tableaux d'ABCD présentent une azoospermie associée à un volume de sperme abaissé (inférieur à 1.5mL) et un pH acide (limite inférieure fixée à 7.2).

L'agenésie bilatérale des canaux déférents explique l'azoospermie. Le volume bas est la conséquence de l'exclusion des sécrétions épидидymaires et des vésicules séminales de l'éjaculat total. Or les vésicules séminales constituent plus de 60% du volume d'un éjaculat normal (tableau 1). Le volume mesuré chez les patients ABCD correspond donc le plus souvent à une sécrétion prostatique seule. C'est ce qui explique également l'acidité du sperme car les sécrétions prostatiques sont elles-mêmes acides et les sécrétions des vésicules séminales qui alcalinisent normalement le sperme sont exclues chez ces patients (figure 11).

Marqueurs	pH	% volume total éjac
<b>Épididymes / Déférents</b>		
L-carnitine	6.8 - 7	12%
α-glucosidase		
Glycérophosphocholine		
Acyl carnitine		
<b>Vésicules séminales</b>		
Fructose	7.5 - 8	68%
Choline		
<b>Prostate</b>		
Citrate	6.5 - 7	15%
Zinc		

**Tableau 1 :** Marqueurs biochimiques du plasma séminal  
(les sécrétions des glandes annexes représentent les 5% restants du volume total de l'éjaculat)



**Figure 11 :** Marqueurs biochimiques du plasma séminal chez le sujet ABCD

En seconde intention, un examen de sperme pourra être prescrit afin de doser les marqueurs biochimiques du plasma séminal (Chap, Moatti et al. 1988). Le plus fréquemment, on retrouvera les marqueurs épидидymaires et ceux des vésicules séminales effondrés. Comme cela a été évoqué précédemment, le volume du sperme des patients ABCD est constitué par les sécrétions prostatiques seules. De ce fait, chez certains patients, le dosage de l'ensemble des marqueurs biochimiques du plasma séminal (tableau 2) ne pourra pas être réalisé en raison d'une hypospermie trop sévère.

Marqueurs	Valeurs normales
<b>Épididymes</b>	
L-carnitine	425 - 2000 nmol
α-glucosidase	34 - 165 mU
Glycérophosphocholine	1.9 - 13.6 μmol
<b>Vésicules séminales</b>	
Fructose	16 - 105 μmol
Choline	30 - 170 μmol
<b>Prostate</b>	
Citrate	35 - 165 μmol
Zinc	2.5 - 12.6 μmol

**Tableau 2 :** Marqueurs biochimiques du plasma séminal actuellement dosés au CHU de Toulouse (marqueurs exprimés en quantité totale par éjaculat)

Les paramètres spermatiques sont donc le plus souvent très évocateurs du tableau d'ABCD mais présentent comme tout examen biologique des limites. En effet, comme nous le verrons pas la suite, les présentations cliniques d'ABCD sont très variables et les analyses de sperme pourront alors être très modifiées. C'est notamment le cas lorsque les vésicules séminales sont présentes chez un sujet ABCD ; les sécrétions des vésicules séminales peuvent alors contribuer à la fois à des valeurs normales du volume et du pH de l'éjaculât (figure 11).

C'est en présence de ces tableaux que l'utilisation des marqueurs biochimiques du plasma séminal est pertinente. Ceux-ci vont permettre au clinicien de dépister des tableaux obstructifs proximaux (marqueurs épидидymaires isolément effondrés par exemple) malgré une analyse de sperme comprenant un volume et un pH normaux.

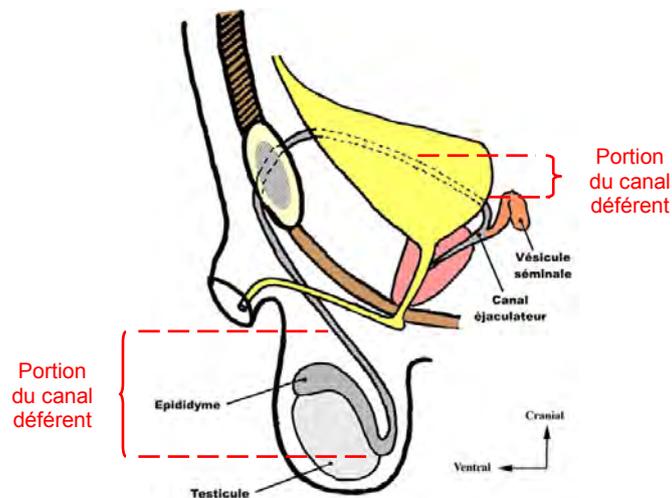
Il sera alors intéressant dans notre étude de voir si l'utilisation complémentaire du résultat de ces analyses (volume, pH et marqueurs) permet à terme de n'exclure aucun diagnostic d'ABCD.

### 3.3. Imagerie scrotale, endorectale et rénale

L'échographie scrotale et l'échographie endorectale représentent une aide précieuse non seulement pour la mise en évidence de l'agenésie des déférents chez les patients ABCD mais également pour la description précise du phénotype du patient. En effet, on rencontre dans les ABCD toutes les variétés et associations possibles d'agenésies uni- ou bilatérales concernant les canaux déférents bien entendu mais aussi les épидидymes, vésicules séminales et canaux éjaculateurs. Il est notamment rapporté que des anomalies des vésicules séminales sont retrouvées dans plus de 50% des cas lors d'agenésie des canaux déférents (de la Taille, Rigot et al. 1998).

Ainsi, lorsque les descriptions échographiques sont correctement effectuées, plusieurs stades de régression peuvent alors être retrouvés sur une même structure (Granier 2009). Si l'on prend l'exemple du canal déférent, celui-ci pourra être totalement absent, ou bien présent mais sans lumière (d'où l'absence de perméabilité) et pour finir il pourra parfois présenter des portions normales. Les degrés d'atteinte pour l'ABCD semblent alors très variables d'un patient à l'autre. C'est notamment face à ces tableaux complexes que l'intérêt d'une classification phénotypique des patients ABCD semble intéressant.

L'échographie endorectale permet quant à elle une étude fine du carrefour vésiculo-déférentiel. Mais l'exploration de la portion pelvienne des canaux déférents reste néanmoins plus délicate voire impossible (figure 12). Ainsi, l'IRM pelvienne pourrait représenter une alternative de choix en donnant une meilleure description des voies génitales dans leur ensemble. Sans la réalisation de cet examen, les patients porteurs uniquement d'anomalies sur la portion pelvienne de leurs canaux déférents ne sont pas dépistés par la réalisation d'une simple échographie endorectale (Marcelli, Robin et al. 2006).



**Figure 12 :** trajet complet du canal déférent avec en pointillé les portions non visibles à l'échographie (schéma complété à partir de <http://www.anat-jg.com>)

Il est également important, lors de la découverte d'une ABCD (et ceci est également souhaitable pour les agenésies unilatérales) de compléter le bilan échographique par une exploration des deux reins. En effet, l'association concomitante d'une agenésie ou bien d'une malformation rénale (rein « en fer à cheval » notamment) est fréquente dans cette population. Comme nous l'avons vu précédemment, une agenésie rénale serait présente dans près de 20% des cas d'ABCD (Augarten, Yahav et al. 1994; Schlegel, Shin et al. 1996; de la Taille, Rigot et al. 1998; Casals, Bassas et al. 2000; Fontaine and Jardin 2001; Sakamoto, Yajima et al. 2008). Enfin, l'association étroite entre le développement embryonnaire du tractus génital et urinaire a été évoquée précédemment ; il s'agit d'un argument supplémentaire en faveur de l'atteinte concomitante possible de ces organes.

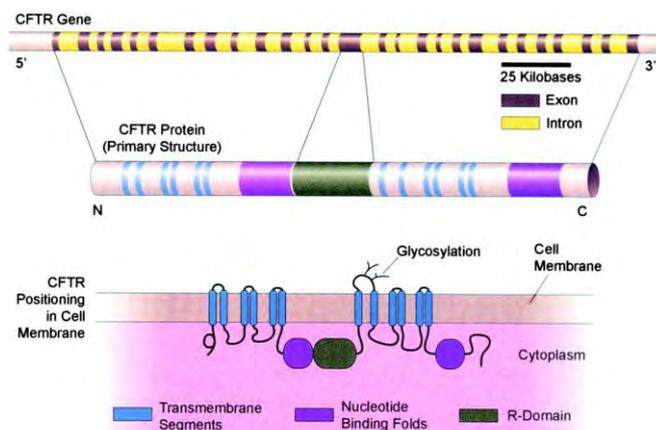
Le bilan échographique reste donc un élément diagnostique primordial dans la prise en charge de base du patient ABCD.

### 3.4. Bilan génétique d'une ABCD

#### 3.4.1. Recherche des mutations du gène CFTR

Près de 1900 mutations du gène CFTR ont déjà été identifiées et les publications actuelles rapportent que près de 80% des patients ABCD présentent au moins une mutation de ce gène après étude de l'intégralité des séquences codantes (Yu, Chen et al. 2012). A noter qu'en cas de mucoviscidose, les 2 mutations de ce même gène seront généralement identifiées dans près de 99% des cas (Ferec, Scotet et al. 2012).

En routine, les méthodes d'étude du gène CFTR reposent sur des kits diagnostiques permettant de détecter une trentaine de mutations ainsi que l'allèle 5T du polymorphisme de l'intron 8 (Castellani, Cuppens et al. 2008; Dequeker, Stuhmann et al. 2009).



**Figure 13 :** structure du gène CFTR et protéine synthétisée d'après (Gibson, Burns et al. 2003)

Cependant, les mutations recherchées par ces kits sont celles qui sont le plus souvent responsables de formes multiviscérales sévères de la mucoviscidose (mutations CF). Or, les patients ABCD sont généralement asymptomatiques et ne présentent pas d'atteinte respiratoire ou pancréatique significative ; on retrouvera alors chez eux plus volontiers des mutations modérées et surtout moins fréquemment décrites.

On comprend ainsi la difficulté qu'il existe pour mettre en évidence chez eux 2 mutations permettant d'expliquer leur phénotype. En réalité, ces patients semblent le plus souvent porteurs d'une mutation sévère (facilement détectable par le kit) associée à une mutation modérée mais surtout beaucoup plus rare ; celle-ci sera donc plus difficile à mettre en évidence (Giuliani, Antonucci et al. 2010). Ainsi, selon Giuliani, la recherche des 36 mutations du gène CFTR les plus fréquentes (ainsi que

la recherche du variant 5T), permettrait de mettre en évidence 2 mutations pour seulement 34,8% des patients ABCD de son étude.

Des analyses plus poussées du gène CFTR doivent donc être engagées si 2 mutations n'ont pas été mises en évidence en première intention, chez un patient ABCD (figure 15 réalisée d'après (Bombieri, Claustres et al. 2011)).

Actuellement, on réalise le plus souvent un criblage complet des 27 exons du gène CFTR et de leurs régions introniques flanquantes (figure 13). On pratique une amplification des 27 exons du gène par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Puis, on réalise un criblage moléculaire de chacun des exons par chromatographie liquide haute performance et en conditions dénaturantes (*D-HPLC : Denaturing-High performance Liquid Chromatography*), en comparant l'ADN du patient à un ADN témoin. Seuls les exons pour lesquels la D-HPLC a mis en évidence une variation de profil sont séquencés. C'est à l'issue de cette dernière étape que l'on peut déterminer si le variant nucléotidique correspond à un polymorphisme du gène CFTR ou à une vraie mutation.

Cette méthode chromatographique "D-HPLC-séquençage" en association avec l'ensemble des techniques utilisées, permet de détecter jusqu'à 95% des mutations ponctuelles du gène CFTR (notamment substitutions, petites insertions ou délétions) et donc de diagnostiquer des mutations rares, voire de découvrir de nouvelles mutations. Cette analyse moléculaire du gène CFTR est performante (rapidité et résolution élevées) mais cependant coûteuse.

En cas d'absence de mutation du gène CFTR retrouvée après D-HPLC, on peut être amené à rechercher une mutation dans le promoteur du gène par PCR-séquençage ou la présence de grands réarrangements génomiques (notamment des grandes délétions) par technique de QMPSF (Ratbi, Legendre et al. 2007).

Si le coût d'une trousse classique reste aux alentours de 150€, l'exploration complète du gène va jusqu'à près de 2500€. Ces données peuvent toutefois être nuancées si l'on tient compte de l'arrivée du séquençage à haut débit (NGS ou *Next Generation Sequencing*) qui permettra prochainement une nette baisse des prix de ces analyses. Ainsi, les méthodes de criblage et par conséquent les stratégies d'exploration génétique vont encore évoluer au rythme des progrès technologiques réalisés.

Dans tous les cas, le clinicien devra joindre à sa prescription l'ensemble des arguments cliniques et biologiques qui lui ont permis de poser ou de supposer un diagnostic d'ABCD chez son patient. De plus, les origines géographiques et ethniques du patient devront systématiquement être mentionnées (Castellani, Cuppens et al. 2008).

Face au coût de l'ensemble de ces analyses (Wong, Alper et al. 2004), une sélection préalable rigoureuse des patients semble indispensable. Un des objectifs de ce travail sera notamment d'essayer de restreindre la prescription de cette analyse à des patients clairement diagnostiqués.

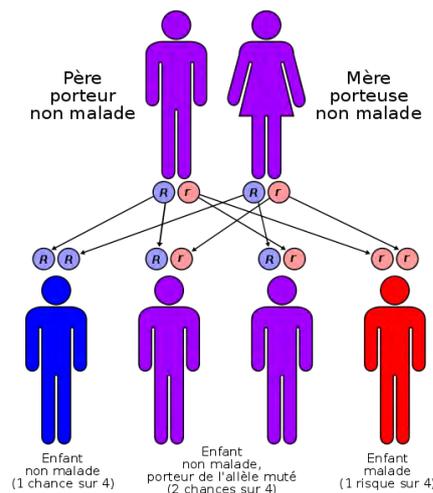
### 3.4.2. Conseil génétique

La recherche des mutations du gène CFTR est fondamentale dans la prise en charge des patients ABCD. Elle permet non seulement de dépister les formes mineures de mucoviscidose chez les patients ABCD (Grzegorzcyk, Rives et al. 2012) mais elle est également indispensable avant toute démarche d'AMP intraconjugale.

En effet, la spermatogenèse des patients ABCD est généralement normale, et l'obtention de spermatozoïdes par ponction épидидymaire est le plus souvent réalisable. On procède par la suite à une ICSI (injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde) afin d'obtenir des embryons au sein du couple.

Comme nous l'avons vu précédemment, les génotypes complets les plus fréquemment observés chez les patients ABCD sont constitués d'une association entre une mutation sévère et une mutation modérée (88% des patients de Radpour et al. (Radpour, Gourabi et al. 2008)). Or, il existe un risque de mucoviscidose lorsque deux mutations sévères sont associées chez un même individu.

Ainsi, dès lors qu'une mutation sévère est retrouvée chez un patient ABCD, un dépistage des mutations du gène CFTR doit être proposé par le généticien à la conjointe de ce patient même si elle est par définition asymptomatique. Si celle-ci s'avère également porteuse d'une mutation sévère, la probabilité pour le couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est de  $\frac{1}{4}$  (figure 14).



**Figure 14 :** arbre de ségrégation gamétique appliqué au cas de transmission autosomique récessive de la mucoviscidose (d'après <http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item31/site/html/8.html>)

Ce dépistage est d'autant plus important que près de 80% des patients ABCD sont porteurs d'au moins une mutation du gène CFTR (Yu, Chen et al. 2012) et que la prévalence de ces mutations est également très élevée dans la population générale saine (1/30).

Ainsi, la prise en charge d'un couple en AMP est alors dépendante non seulement du génotype CFTR du patient ABCD mais également de celui de sa conjointe en fonction des résultats obtenus.

Lorsqu'une anomalie génétique est mise en évidence, le conseil génétique va donc permettre d'informer des risques de transmission de ces anomalies à la descendance en cas de recours à une AMP intraconjugale et de proposer dans certaines situations un diagnostic pré-implantatoire (DPI), voire un diagnostic prénatal (DPN).

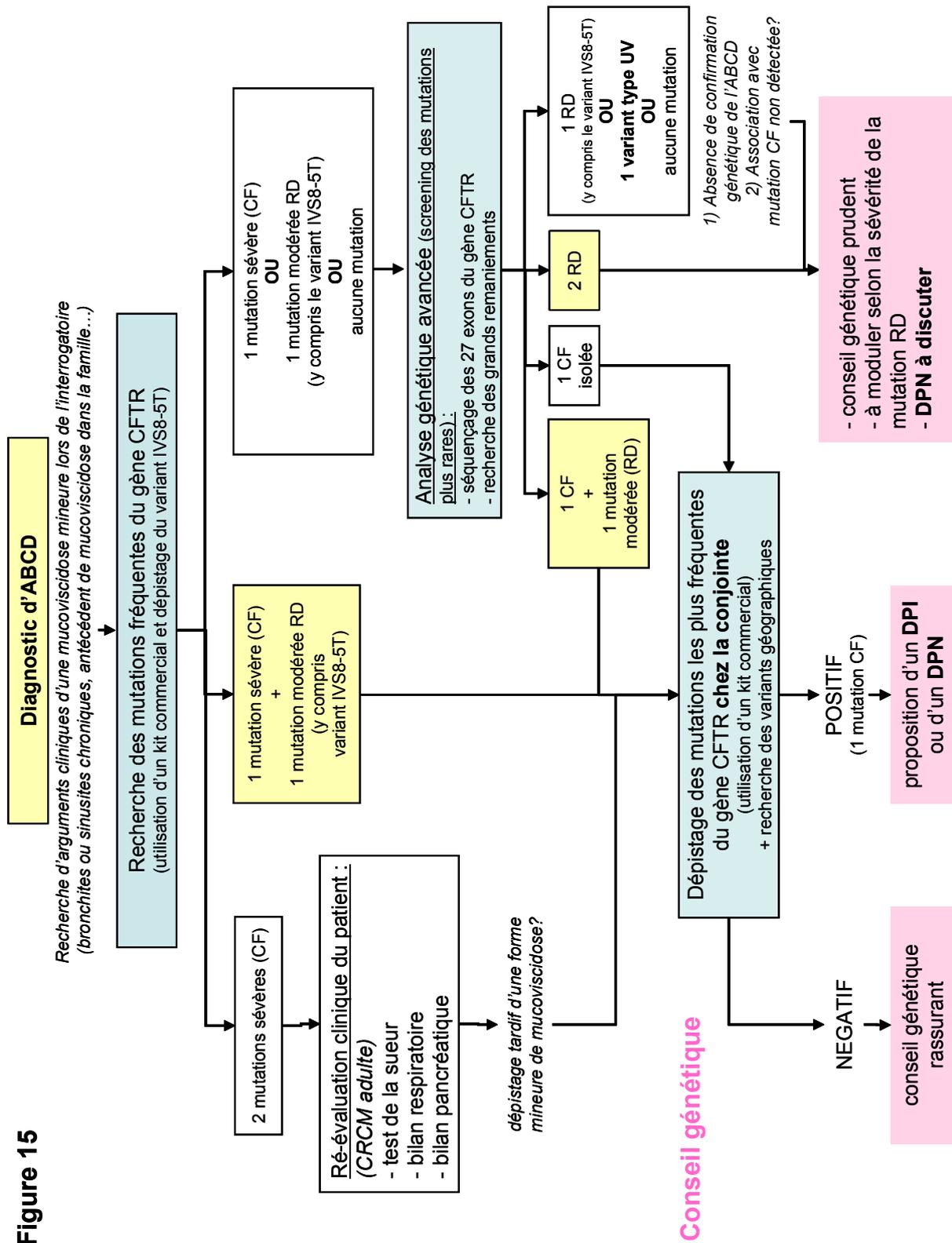
En pratique, la réalisation ainsi que l'interprétation de ces bilans génétiques peut s'avérer complexe (figure 15, réalisée d'après (Bombieri, Claustres et al. 2011)). Pour commencer, la signature de consentements préalables à l'analyse génétique est obligatoire. Plusieurs situations sont ensuite identifiables à partir des résultats obtenus :

- Si l'analyse ne retrouve aucune mutation du gène CFTR chez le patient ABCD, le conseil génétique sera rassurant. Néanmoins, le couple doit être informé des limites de la technique utilisée. En effet, les kits commerciaux ne permettent de mettre en évidence qu'une trentaine de mutations (les plus fréquentes) sur les 1900 décrites. Les techniques les plus sophistiquées de biologie moléculaire (séquençage de tous les exons et recherche des grands remaniements intra-géniques) permettront quant à elles de détecter environ 95% des variations de séquence.
- Si l'analyse met en évidence la présence d'une ou plusieurs mutations, les bases de données (*Cystic Fibrosis Mutation Database*, <http://www.genetsickkidsonca/cftr>) permettent la plus part du temps de savoir si la ou les mutations identifiées représentent pour le patient un risque de développer une forme mineure, voire un peu plus sévère de mucoviscidose. Plus simplement, cela revient à déterminer si la ou les mutations retrouvées sont de type CF (sévères) ou RD (modérées). Le dépistage de mutations sévères chez un patient ABCD peut alors justifier la réalisation d'un bilan respiratoire et pancréatique.

En cas de mutation(s) chez le patient ABCD, il sera proposé de rechercher les mutations du gène CFTR chez la conjointe :

- Si celle-ci est négative, la prise en charge du couple en AMP pourra être envisagée (conseil génétique rassurant)
- En revanche, si une mutation sévère (type CF) est identifiée chez la conjointe et s'il existe au final un risque significatif de transmission d'une forme sévère de mucoviscidose à la descendance, un DPI ou un DPN sera proposé au couple (Basille, Frydman et al. 2009).

**Figure 15**



Une des principales difficultés du conseil génétique dans cette situation d'ABCD avec présence de mutations du gène CFTR est d'une part de savoir si la ou les mutations diagnostiquées sont des mutations sévères (potentiellement graves, type CF) éligibles au DPI ou au DPN ou s'il s'agit de mutations mineures (type RD) non retenues pour le DPI.

Ceci est non seulement valable au sein du couple pour dépister la descendance issue d'une AMP mais également au sein des familles du couple qui devront être informées voire dépistées dans tout contexte de mutations sévères du gène CFTR. Cette information de la famille est d'autant plus délicate qu'elle nécessite le plus souvent la levée du secret de la procréation médicalement assistée du couple... La révision récente des lois de bioéthique permet toutefois au patient ABCD d'informer sa famille, par l'intermédiaire du médecin généticien, et sans que soit fait mention de son cas personnel.

#### **LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique**

*« Art. L. 1131-1-2. Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander par un document écrit au médecin prescripteur, qui atteste de cette demande, de procéder à cette information. Elle lui communique à cette fin les coordonnées des intéressés dont elle dispose. Le médecin porte alors à leur connaissance l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation de génétique, sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés ».*

D'autre part, les analyses du gène CFTR ne parviennent pas toujours à mettre en évidence les 2 mutations permettant d'expliquer le phénotype du patient ABCD. Ainsi, pour certains patients, on n'arrive parfois qu'à identifier une mutation sur 2. Ces cas-là peuvent alors être problématiques selon le type de mutation qui a été détecté. S'il s'agit d'une mutation sévère isolée, le conseil génétique sera indispensable et un test génétique sera proposé à la conjointe de ce patient. Par contre, s'il s'agit d'une mutation modérée, tout l'enjeu du conseil génétique est de déterminer le risque pour que cette mutation soit associée ou non à une mutation sévère (Giuliani, Antonucci et al. 2010).

Etant donné que nous n'avons généralement aucun moyen d'identifier cette mutation manquante, il est impossible d'exclure avec certitude la présence éventuelle d'une mutation sévère. Par conséquent, le conseil génétique qui en découle pour ces patients tiendra compte de ces limites et il y aura un dépistage de précaution pour la conjointe du patient ABCD.

Cette stratégie est d'une part appuyée par le fait que peu de patients ABCD sont en définitive porteurs de 2 mutations modérées (seulement 12% pour Claustres (Claustres, Guittard et al. 2000). D'autre part, Ratbi a montré qu'une analyse très poussée du gène CFTR de patients ABCD pour lesquels 2 mutations modérées avaient déjà été mises en évidence n'a permis de retrouver de mutation supplémentaire chez aucun d'entre eux (Ratbi, Legendre et al. 2007).

Pour ces couples, on est donc parfois amené à réaliser des analyses génétiques chez des patients asymptomatiques par précaution car le dépistage complet du patient atteint n'est pas toujours réalisable.

Ce dernier point est sujet à discussion. En effet, mêmes si des recommandations sont régulièrement publiées, les stratégies de dépistage des mutations du gène CFTR au sein du couple (figure 15 et 16) peuvent se voir de plusieurs façons (Rantanen, Hietala et al. 2008).

Si l'on part du principe que le patient ABCD a été correctement diagnostiqué, les études ont montré que près de 80% d'entre eux étaient porteurs d'au moins une mutation du gène CFTR. A partir de là, il serait possible de considérer ce patient comme "à priori positif" au dépistage. Ainsi, dépister en première intention la conjointe de ce patient permettra de préciser le risque de survenue d'une mucoviscidose pour la descendance du couple et d'éviter la recherche parfois longue de mutations chez le patient ABCD (figure 16). Ceci est d'autant plus intéressant que les mutations du gène CFTR sont très nombreuses et que l'on n'est actuellement pas toujours capable de leur attribuer un niveau de sévérité avec certitude. Par conséquent, même lorsque l'on identifie clairement 2 mutations chez un patient ABCD, il est parfois difficile de déterminer avec certitude la nécessité d'un recours ou non à un DPI ou DPN si la conjointe est hétérozygote.

Cette stratégie de dépistage génétique est aussi performante que la précédente (figure 15) et elle présente l'avantage d'être non seulement plus rapide mais également moins coûteuse.

Les arguments qui vont à l'encontre de cette stratégie diagnostique sont principalement que l'on effectue en première intention un dépistage génétique chez une patiente asymptomatique.

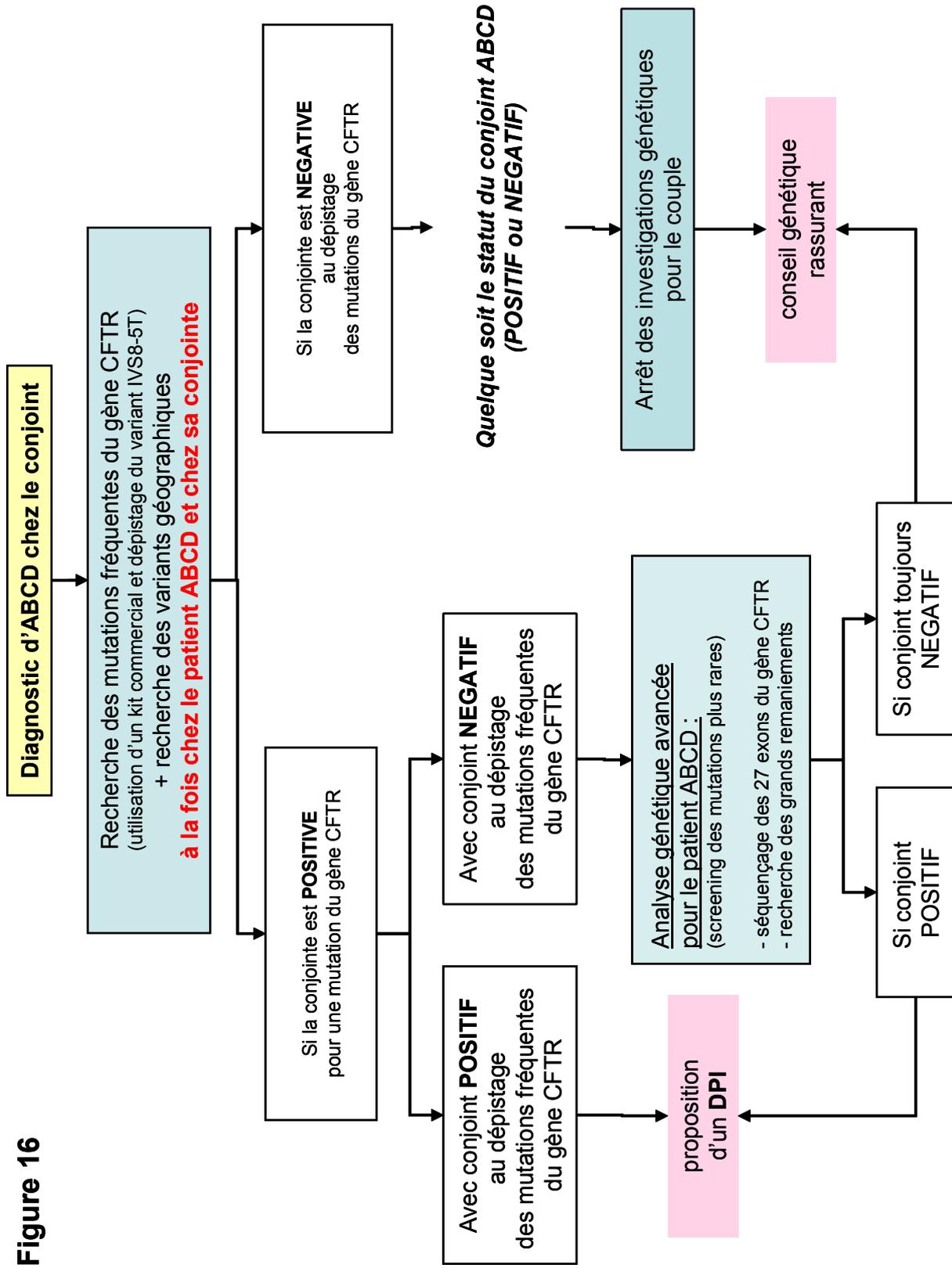
De plus, la compréhension scientifique du mécanisme de l'ABCD nécessite que l'on connaisse le statut génétique du patient atteint, au moins pour les études à venir.

Enfin, il faut également soulever le problème de la performance des analyses génétiques utilisées en fonction des patients. En effet, on est généralement plus facilement tenté de mettre tous les moyens en œuvre afin de retrouver les 2 mutations du gène CFTR permettant d'expliquer le phénotype ABCD.

Par contre, pour ce qui est du dépistage de la conjointe, les analyses se limitent généralement à l'utilisation de kits commerciaux. En effet, dans le cadre de ce type de prise en charge, la conjointe est seulement considérée comme un éventuel "porteur asymptomatique" d'une mutation du gène CFTR.

Une large exploration du gène « à l'aveugle », augmente inévitablement le risque de découverte d'une variation du gène d'interprétation délicate ou dont le caractère pathogène n'a pas été prouvé (polymorphisme neutre de l'ADN ou encore variant de signification inconnue type UV). Les incertitudes qui se rattachent à de tels résultats peuvent être lourdes de conséquences et venir compliquer parfois dramatiquement le conseil génétique.

Figure 16



De récentes études conseillent donc la recherche de 23 ou 36 mutations fréquentes pour le dépistage de la conjointe et déconseillent le dépistage du polymorphisme IVS8-5T (Ratbi, Legendre et al. 2007; Moskowitz, Chmiel et al. 2008; Giuliani, Antonucci et al. 2010).

Néanmoins, certains centres d'AMP rapportent de rares cas de mucoviscidose chez des enfants de couples pourtant dépistés préalablement à leur AMP. Ainsi, même si les probabilités sont extrêmement faibles et les cas rapportés très rares, certaines équipes réalisent des séquençages entiers du gène CFTR des conjointes de patients ABCD (positifs pour une mutation sévère) afin de réduire au maximum les risques de passer à côté d'une mutation (Wong, Alper et al. 2004).

Par contre, rappelons que dans le cas d'une conjointe positive pour une mutation sévère du gène CFTR, le dépistage du patient ABCD devra (si cela n'a pas déjà été fait) toujours être le plus large possible afin de mettre en évidence les 2 mutations et effectuer le conseil génétique approprié (Rantanen, Hietala et al. 2008).

L'interprétation des analyses du gène CFTR est donc extrêmement délicate du fait du nombre et de la diversité des mutations existantes mais également du fait de la nécessité de combiner les résultats du patient ABCD et de sa conjointe. Une fois encore, la restriction de cette analyse à des patients clairement définis semble une première solution. Le phénotypage reste donc un paramètre fondamental avant toute prise en charge génétique du patient. Aucun patient ne devrait être adressé au service de génétique sans argument clinique pertinent et ce afin d'éviter toute recherche de mutation inutile.

En parallèle, la mise en évidence d'arguments cliniques permettant d'exclure avec certitude la présence de mutations du gène CFTR semble également séduisante ; le cas des agenésies rénales sera de ce fait abordé dans la dernière partie de ce travail.

## 4. OBJECTIFS de notre étude

Une des principales problématiques des ABCD reste la variabilité extrême des phénotypes observés. En effet, lorsque l'ensemble des éléments du tractus génital masculin interne est correctement décrit à l'échographie, on se rend facilement compte du polymorphisme des atteintes.

Rappelons que la description classique de l'ABCD (figure 1) comprend une absence des déférents, associée à celle des vésicules séminales ainsi qu'à la portion corps et queue des épидидymes (Schlegel, Shin et al. 1996).

Or il n'est pas rare d'observer chez les patients ABCD, différents degrés d'atteinte. A savoir que parfois seul un élément est absent alors que le reste des voies est décrit comme normal. De même, les glandes ou canaux ne sont parfois pas totalement absents mais décrits comme hypotrophiques, ou sous forme de cordons sans lumière par exemple...

Par ailleurs, nous avons également mis en évidence l'importance du diagnostic génétique du fait du risque de mucoviscidose chez la descendance de ce type de couples. Cependant, les implications génétiques de ce dépistage ne sont pas anodines et il ne faut pas en négliger les conséquences non seulement pour le couple mais éventuellement pour leur famille.

Le risque de mucoviscidose impose donc de ne passer à côté d'aucun diagnostic d'ABCD, mais l'interprétation parfois complexe des mutations du gène CFTR incite à restreindre cette analyse à des cas bien définis par avance.

En partant de ces constatations, il nous semblait intéressant dans un premier temps d'essayer de définir une stratégie diagnostique à la fois clinique et biologique de l'ABCD. Ainsi, l'intérêt du dosage des marqueurs biochimiques du plasma séminal sera abordé, de même que la nécessité d'une approche rigoureuse du bilan échographique du patient ABCD.

Dans une seconde partie, nous consacrerons notre analyse aux patients ABCD pour lesquels les mutations du gène CFTR ont été recherchées. Nos effectifs ne sont pas suffisants pour prétendre à une large recherche de liens entre phénotype et génotype. Cependant, nous consacrerons notre analyse à la recherche d'arguments cliniques qui nous permettraient à l'avenir :

- soit de limiter la prescription de l'analyse du gène CFTR (cas des agénésies rénales)
- soit d'aider la réalisation du conseil génétique chez des patients à génotypes incomplets notamment (une seule mutation retrouvée).

Ainsi, il serait intéressant de pouvoir identifier des patients ABCD à phénotype particulier pour lesquels aucune mutation n'a été retrouvée jusqu'à présent. Si un argument clinique précis semble prédire l'absence de mutation du gène CFTR, une confirmation sur une plus large cohorte pourrait alors être envisagée. Si tel était le cas, cela permettrait à ce type de patients d'éviter le conseil génétique associé aux mutations du gène CFTR. Mais cela permettrait également de les inclure dans une large étude génétique afin de déterminer si d'autres gènes ne sont pas impliqués dans l'apparition des phénotypes ABCD.

En résumé, si la génétique ne parvient pas à mettre en évidence les 2 mutations du gène CFTR chez un patient ABCD, est-ce que certains arguments cliniques peuvent être pris en compte pour moduler le conseil génétique apporté au patient ?

C'est dans ce but que nous réaliserons tout d'abord une classification phénotypique de nos patients ABCD. Puis, les groupes de patients ainsi formés seront comparés au type de mutations du gène CFTR retrouvées.

C'est cette démarche, déjà appliquée par de nombreuses équipes, qui peut nous permettre d'avancer dans la compréhension du mécanisme de l'ABCD.

## **5. MATERIELS et METHODES**

### **5.1. Population**

L'étude porte sur 84 patients au total. Il s'agit de patients consultant pour infécondité examinés au CIFMA (centre d'infertilité masculine) de Toulouse de 1997 à 2011. Tous sont des patients azoospermes dont le diagnostic d'absence bilatérale congénitale des canaux déférents a été confirmé après :

- exploration chirurgicale scrotale (63 patients au total avec parmi eux 17 explorations unilatérales et 46 bilatérales).

Et/ou

- exploration échographique (84 patients)

Et/ou

- examen clinique scrotal (84 patients)

Les patients pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose a été posé avant notre consultation pour infertilité ont été exclus de la base de données. Par contre, les patients porteurs d'anomalies rénales en plus de leur tableau d'ABCD (11 patients) ont volontairement été conservés au sein de la base de données.

### **5.2. Examen clinique**

Tous les patients inclus dans la base de données ont été interrogés sur leurs antécédents personnels et familiaux. Le médecin andrologue renseigne donc un questionnaire standardisé pour chaque patient après palpation bilatérale des testicules, épидидymes et canaux déférents (voir ANNEXE 2).

### **5.3. Bilan échographique**

Tous les patients de la base de données ont eu une exploration échographique scrotale et endorectale. Les volumes testiculaires ont ainsi pu être mesurés lors des échographies scrotales.

Par contre, seuls 72 patients ont bénéficié d'une échographie rénale.

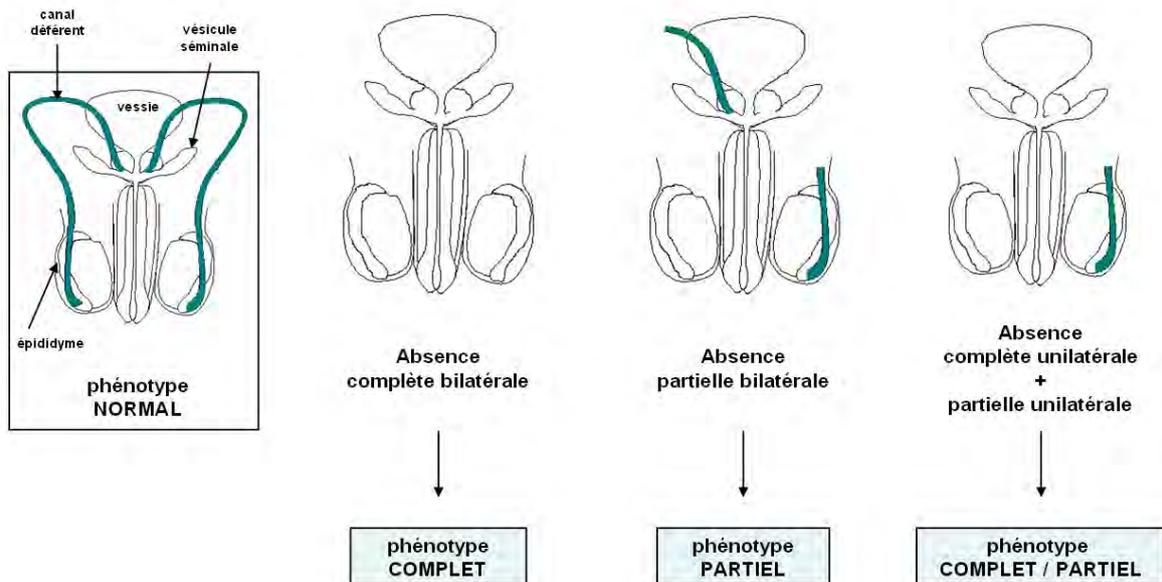
Les échographies ont pour la plupart (57/84) été réalisées dans le même établissement et par le même opérateur avec cependant les limites que nous connaissons étant donné l'étendue de la période de recrutement de nos patients (1997 à 2011) : variabilité inter opérateur, changement de matériel échographique...

## 5.4. Classification phénotypique de nos patients ABCD

Afin de réaliser notre étude, nous avons commencé par classer phénotypiquement nos patients. Trois examens différents mais complémentaires sont ainsi à notre disposition : les comptes rendus cliniques, échographiques ainsi que chirurgicaux.

En fait, nous avons choisi de nous baser sur la description des seuls canaux déférents tout au long de leur trajet, pour caractériser les agénésies de nos patients.

Ce choix peut paraître arbitraire mais il est en réalité guidé par les données anatomiques du tractus génital masculin. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le canal déférent est long et fin et l'expression des canaux chlore codés par le gène CFTR semble y être faible (Tizzano, Silver et al. 1994). Ces arguments paraissent en faveur d'une plus grande sensibilité de cette structure vis-à-vis des mutations potentielles du gène CFTR (Tizzano, Silver et al. 1994).

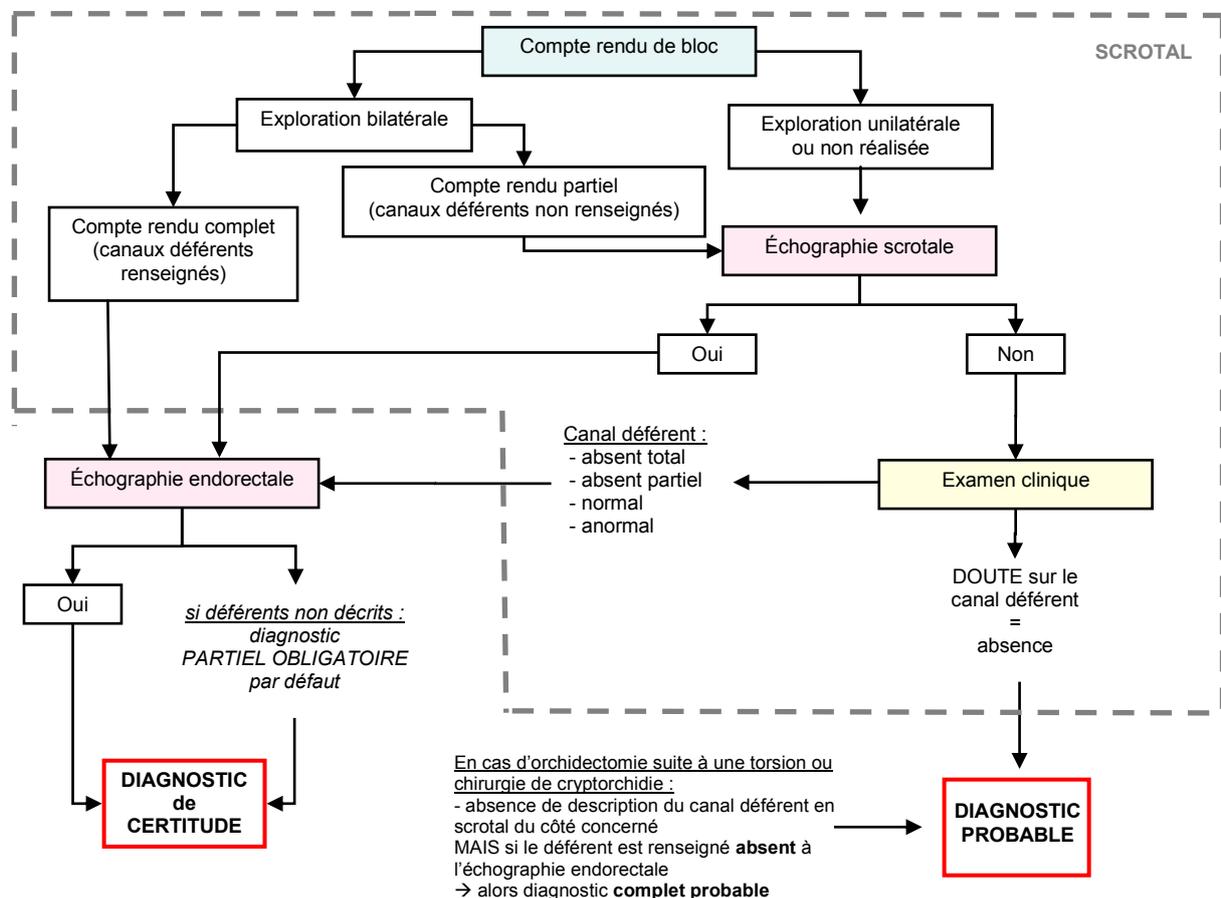


	côté DROIT	côté GAUCHE	<b>diagnostic</b>
Absence du canal déférent	complète	complète	complet
	partielle	partielle	partiel
	partielle	complète	complet / partiel
	complète	partielle	

**Figure 17 :** phénotypes d'ABCD obtenus en fonction de notre classification qui repose sur la seule description des 2 canaux déférents

Nous obtenons donc trois phénotypes différents d'ABCD à partir des patients de notre base de données (figure 17). En effet, l'absence du canal déférent peut soit être complète, soit partielle. Une absence est qualifiée de complète si celle-ci est constatée à la fois en situation scrotale et endorectale. Par contre, une absence est classée comme partielle lorsqu'au moins une portion du canal déférent est retrouvée en situation scrotale ou endorectale.

La figure 17 nous permet de mettre en évidence une première difficulté diagnostique. En effet, deux examens au minimum sont nécessaires afin de décrire la plus grande partie du canal déférent : un examen scrotal et endorectal (voir également figure 12).



**Figure 18 :** illustre la démarche de classification diagnostique des patients de notre base de données. Le compte rendu de bloc est l'examen de référence pour la description scrotale des déférents. Vient ensuite l'échographie scrotale qui se substitue à l'observation chirurgicale si nécessaire. Enfin, l'examen clinique permettra l'affirmation du diagnostic en scrotal lorsque les 2 examens précédents feront défaut. L'échographie endorectale demeure quant à elle indispensable pour caractériser de « complètes » les absences déférentielles.

L'examen scrotal peut être clinique (palpation), échographique ou chirurgical (visualisation directe lors de ponctions épидидymaires). Par conséquent, un ordre de priorité a été décidé pour les données scrotales afin d'en dégager des tableaux cliniques bien définis (figure 18).

Ainsi, les descriptions scrotales des canaux déférents lors d'explorations chirurgicales primeront toujours sur l'imagerie. Par contre, en cas de discordance entre échographie scrotale et palpation clinique, les résultats de l'imagerie seront cette fois-ci privilégiés.

Quant à la portion pelvienne du canal déférent, celle-ci ne peut être étudiée que par le biais de l'échographie endorectale. Par conséquent, si la description des canaux déférents n'est pas correctement réalisée lors de cet examen, il est impossible d'affirmer avec certitude leur absence sur l'intégralité de leur trajet. De ce fait, les patients concernés ne peuvent pas être classés avec certitude parmi les absences complètes ; ils sont alors automatiquement associés aux absences partielles par défaut (figure 18).

Lors de l'examen clinique, le médecin a le choix entre plusieurs propositions pour qualifier sa palpation du canal déférent : absence ou présence et dans ce cas normal ou anormal (voir ANNEXE 2). Une case « doute » constitue une alternative possible lors de cet examen. Cette réponse nous interdira le diagnostic de certitude pour le patient concerné si aucun autre examen prioritaire (compte rendu chirurgical puis échographie scrotale) n'a été renseigné (figure 18). Cette alternative ne concerne qu'un seul patient de notre base de données.

Enfin, une dernière nuance est apportée aux tableaux cliniques avec la notion de diagnostic certain ou probable (figure 18). Tous les patients sont classés en diagnostic certain dès lors que l'absence du canal déférent est clairement mise en évidence lors d'au moins 1 des 3 examens précédemment cités (compte rendu chirurgical, échographique ou clinique).

Dans notre étude, le diagnostic probable ne sera alors utilisé que pour 2 patients :

- absence d'un testicule (chirurgie de cryptorchidie, patient 113206)
- description scrotale du déférent reposant sur un « doute » lors de la palpation à l'examen clinique (avec absence de donnée complémentaire lors des autres examens)

## 5.5. Spermogramme et marqueurs biochimiques du plasma séminal

Tous les patients de la base de données ont au moins eu un spermogramme au CECOS de Toulouse. L'azoospermie est ainsi détectée puis confirmée par culot de centrifugation. Pour chaque patient, le volume ainsi que le pH du sperme ont été renseignés.

Un délai d'abstinence de 2 à 7 jours est normalement fixé par la prescription. Nous avons toutefois décidé de ne pas exclure de l'analyse 5 patients qui présentent un délai d'abstinence allongé (allant de 8 à 15 jours).

Dans le cadre des azoospermies, le principal paramètre modifié par un allongement du délai d'abstinence reste le volume, ce qui peut fausser par la suite l'interprétation des marqueurs du plasma séminal. En effet, une interprétation correcte de ces valeurs s'effectue par éjaculat total et non en concentration. C'est pourquoi nous avons réalisé un test de Chi<sup>2</sup> d'ajustement ; celui-ci nous a permis de montrer que les patients ayant un délai d'abstinence allongé se répartissaient de façon homogène parmi l'ensemble des volumes d'éjaculat de la base de données ( $p > 0.05$ ). Ainsi, nous avons conservé pour l'analyse, les patients à délais d'abstinence allongés car ils ne semblent pas majoritairement se répartir parmi les plus grands volumes.

En ce qui concerne les marqueurs biochimiques du plasma séminal, les effectifs de patients concernés par ces dosages sont rapportés dans le tableau 3. Ces dosages ont été réalisés au laboratoire de Biochimie du CHU de Toulouse ; il s'agit de méthodes enzymatiques couplées à une détection par spectrophotométrie.

Marqueur dosé	Nombre de patients concernés
L-carnitine	68
Glycérophosphocholine (GPC)	65
Alpha-glucosidase	70
Fructose	75
Choline	73
Acyl carnitine	68

**Tableau 3 :** effectifs de patients concernés par le dosage des marqueurs du plasma séminal

Afin d'étudier l'intérêt diagnostique des marqueurs du plasma séminal, nous avons restreint l'analyse aux seuls patients ayant pu bénéficier du dosage :

- des 3 marqueurs épидидymaires (L-carnitine,  $\alpha$ -glucosidase et glycérophosphocholine)
- des 2 marqueurs des vésicules séminales (fructose et choline)
- du marqueur des canaux déférents (acyl carnitine)

Seuls 61 patients parmi les 84 de départ seront donc concernés par l'analyse comparée des marqueurs biochimiques du plasma séminal. Ceci s'explique notamment par la sévérité des hypospermies observées chez certains patients (volume de sperme inférieur à 0.5mL) ne permettant pas la réalisation de ces dosages biochimiques.

## 5.6. Analyse génétique

Tous les patients de la base ont eu une recherche des mutations du CFTR. Cependant, ces analyses ont beaucoup évolué entre 1997 (date de prise en charge des premiers patients répertoriés) et aujourd'hui d'où une recherche plus ou moins étendue selon les patients.

Par conséquent, nous avons décidé de classer les patients en fonction du nombre de mutations recherchées (tableau 4).

Tous les patients de la base de données ont au minimum 9 mutations recherchées (noté « base » dans le tableau 4) :

**F508del\_G542X\_G551D\_R553X\_N1303K\_W1282X\_1717-1G>A\_I507del\_R117H**

*En accord avec la nouvelle nomenclature HGVS (Berwouts, Morris et al. 2011) :*

*p.Phe508del\_p.Gly542X\_p.Gly551Asp\_p.Arg553X\_p.Asn1303Lys\_p.Trp1282X\_p.Ile507del\_p.Arg117His*

Nombre de mutations recherchées	9	10 à 12	29 à 31	32 à 34	> 36
Kits commerciaux utilisés	base	base	ILCF12_CF17	ILCF12_CF19 TOLA33 TOLA+Tn	TIL36+Tn ILCF19_CF17
Autres mutations recherchées	+/- 1811	+/- 1811	+/- 1811	+/- 1811	+/- 1811
	+/- 1270	+/- 1270	+/- 1270	+/- 1270	+/- 1270
	+/- R1162X				
	+/- 621+1GT				
Effectifs patients	5	17	24	2	36

**Tableau 4 :** bilan génétique des 84 patients de la base de données.

Le polymorphisme IVS8-5T a été recherché pour tous les patients de la base de données. Par contre, la recherche de grands remaniements n'a été effectuée que pour 14 patients sur 84.

Afin de pouvoir exploiter les données génétiques de l'ensemble des patients malgré une analyse plus ou moins exhaustive du gène CFTR, le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé afin de tester une association entre le type de trousse utilisé et le nombre de mutations retrouvées. Aucune différence statistique n'a été observée ( $p=0.28$ ).

## **5.7. Bilan hormonal**

Dans le cadre de notre étude, l'inhibine B est utilisée en première intention pour dépister une atteinte mixte éventuelle de nos patients ABCD (atteinte obstructive liée à l'ABCD associée à une atteinte de la spermatogenèse). Lorsque celle-ci n'a pas pu être dosée, la FSH est alors retenue. L'inhibine B est dosée par le service de Biochimie du CHU de Toulouse avec une technique ELISA (Beckman Coulter) et la FSH avec une technique automatisée de chémiluminescence (Advia Centaur, Siemens).

Seuls 73 patients sur les 84 de départ ont bénéficié d'un bilan hormonal. Ainsi, l'inhibine B a été dosée pour 54 patients puis la FSH pour 19 patients par défaut.

## **5.8. Analyse statistique**

Les patients ont été décrits en fonction du type de mutations retrouvé. Un test du Chi<sup>2</sup>, un test de Fisher exact ou un test de Wilcoxon ont permis de tester la différence entre les différents groupes obtenus.

## 6. RESULTATS

### 6.1. Classification phénotypique

Notre classification phénotypique nous a permis d'obtenir 3 tableaux cliniques (tableau 5) définis par :

- absence complète bilatérale des canaux déférents (diagnostic complet)
- absence complète unilatérale associée à une absence partielle controlatérale (diagnostic complet / partiel)
- absence partielle bilatérale (diagnostic partiel)

Les effectifs de la base de données ont été rapportés dans le tableau 5. Pour la suite des analyses statistiques, les 2 patients classés en diagnostic probable sont intégrés aux diagnostics de certitude correspondants.

Diagnostic	certain			probable	
	complet	complet/partiel	partiel	complet	complet/partiel
Nombre de patients	35	17	30	1	1

**Tableau 5** : effectifs de patients ABCD obtenus selon notre classification phénotypique

#### 6.1.1. Bilan clinique

Parmi les 84 patients de notre base de données, 5 présentent un antécédent de cryptorchidie unilatérale (tableau 6). Les antécédents de cryptorchidie semblent concerner majoritairement les patients avec phénotype d'ABCD complet (4 patients).

Un seul patient présente une absence unilatérale d'un testicule (chirurgie de cryptorchidie, patient 113206).

Les volumes testiculaires sont par ailleurs normaux pour 67 patients sur 84 (soit près de 80% avec une norme à 14mL selon WHO 2010). Par contre, 11 patients ont une hypotrophie testiculaire unilatérale et 6 bilatérale. Il existe une répartition homogène des volumes testiculaires anormaux au sein de notre classification phénotypique.

**Tableau 6 : description des antécédents et de l'appareil reproducteur des 84 patients par type de phénotype**

	Absent partiel n=30		Absent complet/partiel n=18		Absent complet n=36		Total n=84	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Cryptorchidie</b>								
Absente	30	(100)	17	(94)	32	(89)	79	(94)
Présente unilatérale	0	-	1	(6)	4	(11)	5	(6)
<b>Testicules</b>								
Présents	30	(100)	18	(100)	35	(97)	83	(99)
Absent unilatéral	0	-	0	-	1	(3)	1	(1)
<b>Volumes testiculaires</b>								
Normaux	24	(80)	16	(90)	27	(74)	67	(80)
Anormal unilatéral	3	(10)	1	(5)	6	(17)	10	(13)
Anormaux bilatéral	3	(10)	1	(5)	3	(9)	7	(7)
<b>Epididymes</b>								
Présents	13	(42)	6	(33)	5	(14)	24	(28)
Corps ou queue absent unilatéral	7	(26)	3	(17)	7	(19)	17	(21)
Corps ou queue absent bilatéral	10	(32)	8	(44)	22	(61)	40	(47)
Tête/corps/queue absent unilatéral	0	-	1	(6)	2	(6)	3	(3)
<b>Vésicules séminales</b>								
Présentes	7	(24)	0	-	6	(17)	13	(16)
Absente unilatérale	8	(28)	5	(29)	6	(17)	19	(23)
Absentes bilatérales	14	(48)	12	(71)	24	(66)	50	(61)
<b>Reins</b>								
Présents normaux	20	(90)	13	(81)	28	(82)	61	(85)
Absent unilatéral	2	(10)	2	(13)	2	(6)	6	(8)
Présents anormaux	0	-	1	(6)	4	(12)	5	(7)

D'après les résultats des comptes rendus échographiques et chirurgicaux, 24 patients présentent leurs deux épидидymes intacts, alors que 3 patients seulement ont un des deux épидидymes totalement absent. Ces deux catégories de patients semblent se répartir de manière homogène au sein de notre classification phénotypique (tableau 6).

En accord avec la description classique de l'ABCD, la majorité des patients présente une absence de corps et/ou de queue de l'épididyme unilatérale pour 17 patients et bilatérale pour 40 patients (tableau 6).

Les rapports d'échographie endorectale montrent une absence bilatérale des vésicules séminales pour 61% des patients et unilatérale pour 23%. A noter que 16% des patients ABCD de notre base de données ont leurs vésicules séminales présentes (tableau 6).

En ce qui concerne les reins, 6 patients ont une agénésie unilatérale (soit plus de 8% des 72 patients qui ont bénéficié d'une échographie rénale) et 5 patients présentent des anomalies rénales à type de rein pelvien fusionné pour 4 d'entre eux et une polykystose rénale pour le dernier (tableau 6).

Que ce soit pour les vésicules séminales ou pour les reins, il n'existe pas de répartition statistiquement différente de ce type d'anomalies en fonction de notre classification phénotypique.

## **6.1.2. Bilan biologique**

### **6.1.2.1. Spermogramme**

Tous les patients de la base de données présentent une azoospermie contrôlée sur 2 prélèvements successifs.

Pour les paramètres de base du spermogramme, 72 patients ont une hypospermie (soit 86%) et 66 patients ont un pH acide (inférieur à 7.2), soit près de 80% des patients.

A noter cependant que 14% des patients ont un volume normal et plus de 20% des patients ont un pH normal (tableau 7).

### **6.1.2.2. Marqueurs du plasma séminal**

Dans un premier temps, nous analyserons individuellement les marqueurs biochimiques du plasma séminal. Puis l'analyse portera sur les patients ayant bénéficié du dosage de l'ensemble des marqueurs afin de pouvoir les comparer entre eux (n=61).

#### **→ Etude globale (portant sur les 84 patients)**

On remarque donc, pour les marqueurs épидидymaires, que près de 83% des patients ont une alpha-glucosidase abaissée, près de 94% pour la carnitine libre et enfin plus de 98% pour la GPC (tableau 7).

**Tableau 7 : description des marqueurs du plasma séminal des 84 patients par type de phénotype**

	Absent partiel n=30		Absent complet/partiel n=18		Absent complet n=36		Total n=84	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>pH*</b>								
> 7.2	7	(23)	5	(29)	6	(17)	<b>18</b>	<b>(21)</b>
≤ 7.2	23	(77)	13	(71)	30	(83)	66	(79)
<b>Volume</b>								
> 1.5 mL	6	(19)	3	(18)	3	(8)	<b>12</b>	<b>(14)</b>
≤ 1.5 mL	24	(81)	15	(82)	33	(92)	72	(86)
<b><u>MARQUEURS EPIDIDYMAIRES</u></b>								
<b>Alpha-glucosidase</b>								
≥ 20 μMol	5	(19)	3	(19)	4	(15)	12	(17)
< 20 μMol	21	(81)	13	(81)	24	(85)	<b>58</b>	<b>(83)</b>
<b>GPC</b>								
≥ 1.9 μMol	0	-	0	-	1	(4)	1	(2)
< 1.9 μMol	26	(100)	15	(100)	23	(96)	<b>64</b>	<b>(98)</b>
<b>Carnitine libre</b>								
≥ 425 μMol	2	(7)	0	-	2	(8)	4	(6)
< 425 μMol	25	(93)	15	(100)	24	(92)	<b>64</b>	<b>(94)</b>
<b><u>MARQUEURS des VESICULES SEMINALES</u></b>								
<b>Fructose</b>								
≥ 13 μMol	4	(14)	0	-	2	(6)	6	(8)
< 13 μMol	24	(86)	16	(100)	29	(94)	<b>69</b>	<b>(92)</b>
<b>Choline</b>								
≥ 30 μMol	2	(8)	0	-	1	(3)	3	(4)
< 30 μMol	26	(92)	15	(100)	29	(97)	<b>70</b>	<b>(96)</b>
<b><u>MARQUEUR DEFERENTIEL</u></b>								
<b>Acyl carnitine</b>								
≥ 200 μMol	2	(7)	0	-	3	(12)	5	(7)
< 200 μMol	25	(93)	15	(100)	23	(88)	<b>63</b>	<b>(93)</b>

En ce qui concerne les marqueurs des vésicules séminales, 92% des patients présentent un fructose abaissé, tandis que près de 96% ont une choline basse.

Pour finir, l'acyl carnitine, marqueur probable des canaux déférents, est abaissé pour près de 93% des patients ABCD de la base de données.

Il n'existe cependant aucune différence significative dans la répartition des marqueurs abaissés en fonction de notre classification phénotypique.

#### → Etude comparative des marqueurs (portant sur 61 patients)

Afin de pouvoir comparer entre eux les différents marqueurs biochimiques du plasma séminal, nous allons maintenant tenir compte uniquement des patients ayant bénéficié de l'intégralité de ces dosages (L-carnitine,  $\alpha$ -glucosidase, GPC, fructose, choline et acyl carnitine). L'analyse portera donc sur 61 patients (tableau 7bis).

Pour commencer, les pourcentages de patients ABCD avec pH normaux sont comparables entre la population de départ (n=84) et ce sous-groupe de 61 patients (21% ont un pH normal). Par contre, un volume minimum étant nécessaire pour la réalisation de l'ensemble de ces dosages, une augmentation du pourcentage de volumes normaux est alors observée (20% versus 14% précédemment).

Lorsque l'on compare les marqueurs entre eux, seuls 82% des patients présentent une  $\alpha$ -glucosidase abaissée, 93% pour la L-carnitine et par contre, plus de 98% ont un dosage abaissé de leur GPC (toujours parmi les 61 patients).

Cependant, les patients qui présentent des marqueurs épидидymaires normaux ne semblent pas se répartir de manière préférentielle au sein de notre classification phénotypique. Il n'existe à ce sujet aucune différence statistique significative.

On observe une valeur de fructose abaissée pour 90% des patients ABCD tandis que plus de 95% ont un dosage bas de choline. Parmi les 6 patients présentant un taux de fructose normal, 4 appartiennent au phénotype « absent partiel » ; il en va de même pour 2 patients sur les 3 présentant un dosage de choline normal.

Même si aucune différence statistique significative n'est observée, les sécrétions des vésicules séminales semblent préférentiellement participer à l'éjaculat final lorsque l'atteinte du tractus génital est moins sévère (phénotype « absent partiel »). Rappelons que les vésicules séminales participent pour près de 70% du volume final de l'éjaculat (tableau 1). Ainsi, parmi les 12 patients avec volume d'éjaculat normal, 6 appartiennent au phénotype « absent partiel ».

L'acyl carnitine est quant à elle abaissée pour près de 92% des patients ABCD. Il n'existe cependant aucune relation statistiquement significative entre nos classes phénotypiques basées sur l'absence du canal déférent et les résultats de ce dosage.

Ainsi, l'acyl carnitine ne semble pas préférentiellement abaissée en cas d'absence complète ou partielle du canal déférent.

**Tableau 7bis : description des marqueurs du plasma séminal pour 61 patients par type de phénotype**

	Absent partiel n=25		Absent complet/partiel n=15		Absent complet n=21		Total n=61	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>pH</b>								
> 7.2	6	(24)	4	(26)	3	(14)	<b>13</b>	<b>(21)</b>
≤ 7.2	19	(76)	11	(74)	18	(86)	48	(79)
<b>Volume</b>								
> 1.5 mL	6	(24)	3	(20)	3	(14)	<b>12</b>	<b>(20)</b>
≤ 1.5 mL	19	(76)	12	(80)	18	(86)	49	(80)
<b><u>MARQUEURS EPIDIDYMAIRES</u></b>								
<b>Alpha-glucosidase</b>								
≥ 20 μMol	5	(20)	3	(20)	3	(14)	11	(18)
< 20 μMol	20	(80)	12	(80)	18	(86)	<b>50</b>	<b>(82)</b>
<b>GPC</b>								
≥ 1.9 μMol	0	-	0	-	1	(4)	1	(2)
< 1.9 μMol	25	(100)	15	(100)	20	(96)	<b>60</b>	<b>(98)</b>
<b>Carnitine libre</b>								
≥ 425 μMol	2	(8)	0	(20)	2	(10)	4	(7)
< 425 μMol	23	(92)	15	(80)	19	(90)	<b>57</b>	<b>(93)</b>
<b><u>MARQUEURS des VESICULES SEMINALES</u></b>								
<b>Fructose</b>								
≥ 13 μMol	4	(16)	0	-	2	(10)	6	(10)
< 13 μMol	21	(84)	15	(100)	19	(90)	<b>55</b>	<b>(90)</b>
<b>Choline</b>								
≥ 30 μMol	2	(8)	0	-	1	(5)	3	(5)
< 30 μMol	23	(92)	15	(100)	20	(95)	<b>58</b>	<b>(95)</b>
<b><u>MARQUEUR DEFERENTIEL</u></b>								
<b>Acyl carnitine</b>								
≥ 200 μMol	2	(8)	0	-	3	(14)	5	(8)
< 200 μMol	23	(92)	15	(100)	18	(86)	<b>56</b>	<b>(92)</b>

### 6.1.2.3. Bilan hormonal

Pour le bilan hormonal, nous avons pris en compte en première intention les valeurs d'inhibine B lorsque celles-ci étaient disponibles. Ainsi, 54 patients ont bénéficié de ce dosage et parmi eux, 3 patients ont présenté des taux anormalement bas (tableau 8).

**Tableau 8 : Description du bilan hormonal des 73 patients par type de phénotype**

	Absent partiel n=25		Absent complet/partiel n=16		Absent complet n=32		Total n=73	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Inhibine B</b>								
≥ 80 pg/mL	9	(82)	13	(93)	29	(100)	51	(94)
< 80 pg/mL	2	(18)	1	(7)	0	-	3	(6)
<b>FSH #</b>								
≤ 11 mUI/mL	14	(100)	2	(100)	3	(100)	19	(100)
> 11 mUI/mL	0	-	0	-	0	-	0	-

# 19 patients qui n'ont pas eu le dosage de l'inhibine B mais qui ont eu celui de la FSH.

En seconde intention, nous avons intégré les données de la FSH pour 19 patients supplémentaires ; aucun d'entre eux n'a de FSH élevée.

Au total, sur 73 patients ABCD ayant bénéficié d'un bilan hormonal, seulement 3 présentent des valeurs anormales d'inhibine B. Parmi ces 3 patients, seul un d'entre eux présente un antécédent notable (torsion du cordon suite à un traumatisme scrotal).

L'effectif de patients ayant un bilan hormonal perturbé est trop faible pour retrouver un lien éventuel avec notre classification phénotypique.

## 6.2. Classification génotypique

### 6.2.1. Description génétique de la base de données

Lorsque nous analysons de manière globale les résultats des analyses génétiques (tableau 9), nous pouvons constater que la répartition des patients est comparable à celle obtenue par la méta analyse de Yu (Yu, Chen et al. 2012).

En effet, près de 79% des patients de notre base de données (66 sur 84) sont porteurs d'au moins une mutation du gène CFTR (78% pour Yu). De même, plus de 57% des patients (48 sur 84) ont 2 mutations identifiées (contre 46% pour Yu) et 21% n'ont qu'une seule mutation (28% pour Yu).

Le tableau 9 classe les génotypes en fonction du nombre de mutations retrouvées, c'est-à-dire « génotype complet » (2 mutations retrouvées) contre « génotype incomplet » (aucune mutation, voire une seule mutation) sans distinction de sévérité. Il n'existe aucune relation statistiquement significative entre notre classification phénotypique et ce type de classification.

**Tableau 9 : Description phénotypique des 84 patients par type de mutation (4 groupes)**

	Pas de mutation n=18		Mutation CF ou RD n=18		Mutation RD/RD RD+/RD RD+/RD+ n=9		Mutation CF/RD CF/RD+ n=39		Total n=84	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Phénotype</b>										
Absent partiel	8	(44)	7	(42)	2	(22)	13	(33)	30	(36)
Absent complet/partiel	5	(28)	3	(16)	3	(33)	7	(18)	18	(21)
Absent complet	5	(28)	8	(42)	4	(44)	19	(49)	36	(42)

Si l'on analyse les génotypes obtenus, on constate que l'association entre une mutation type CF et une mutation RD est la plus fréquente. Elle concerne 39 patients de notre base de données, soit plus de 46% des cas. Il s'agit également du génotype le plus souvent retrouvé dans le tableau clinique d'agenésie complète bilatérale des canaux déférents (près de 53% de l'effectif total des patients présentant ce tableau clinique).

Notre base de données étant très majoritairement composée de sujets caucasiens, le génotype le plus fréquemment retrouvé est l'association de la mutation F508 et du polymorphisme 5T (18/84 soit plus de 21%). L'allèle F508 est quant à lui présent chez plus de 40% des patients (34/84).

Néanmoins, 18 patients de notre base de données n'ont aucune mutation du gène CFTR détectée, soit plus de 21% des cas.

Pour essayer de mettre en évidence des corrélations entre le phénotype des patients et les génotypes retrouvés, nous avons donc été obligés d'effectuer des regroupements dans les classes de mutations en fonction de leur sévérité.

Ainsi, nous avons associé entre eux les patients porteurs des génotypes suivants (tableau 10) :

- au moins une mutation CF détectée (génotypes CF seule, CF/RD, CF/RD+)
- aucune mutation détectée
- autres génotypes (RD/RD ou RD+/RD ou RD+/RD+, RD seule ou RD+ seule).

Cette classification des génotypes a été établie pour guider le conseil génétique qui sera délivré par la suite. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, c'est la détection d'une mutation CF qui orientera en premier le généticien pour le calcul de risque de survenue d'une mucoviscidose chez l'enfant du couple concerné.

**Tableau 10 : Description phénotypique des 84 patients par type de mutation (3 groupes)**

	<b>Pas de mutation n=18</b>		<b>Pas de mutation CF (RD, RD+, RD/RD, RD+/RD, RD+/RD+) n=14</b>		<b>Au moins une mutation CF (CF, CF/RD, CF/RD+) n=52</b>		<b>Tous les patients n=84</b>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Phénotype</b>								
Absent partiel	8	(44)	4	(29)	18	(35)	30	(36)
Absent complet/partiel	5	(28)	4	(29)	9	(17)	18	(21)
Absent complet	5	(28)	6	(42)	25	(48)	36	(42)

Aucune différence statistiquement significative n'est une fois de plus observée avec cette nouvelle classification de mutations. Pour la suite des analyses, nous allons cependant conserver cette répartition des mutations du fait notamment de sa pertinence vis-à-vis du conseil génétique à venir.

### 6.2.2. Relations avec le bilan clinique

Il n'existe pas de répartition significativement différente des patients en fonction du type de mutation retrouvée (tableau 11).

En effet, quel que soit le phénotype ABCD observé, les antécédents éventuels de cryptorchidie, les volumes testiculaires et les vésicules séminales, les patients se répartissent de manière homogène au sein de nos classes de mutations.

Par contre, il semble exister une différence significative ( $p < 0.05$ ) en ce qui concerne les épидидymes et les reins.

Ainsi, les épидидymes semblent préférentiellement rester intacts lorsque aucune mutation CF n'est retrouvée et à fortiori lorsque aucune mutation n'est détectée.

En ce qui concerne les atteintes rénales, aucune mutation CF n'a été détectée chez les 6 patients avec agénésie rénale. De plus, 5 d'entre eux n'ont aucune mutation du gène CFTR. Pour ce qui est des 5 patients avec reins anormaux, aucun ne présente de mutation sévère de type CF. De plus, aucun patient porteur de rein pelvien fusionné ne présente de mutation du gène CFTR. Seul le patient porteur d'une polykystose rénale possède deux mutations de type RD (toutefois, cette pathologie n'a probablement pas la même importance que les agénésies rénales dans le tableau d'ABCD).

**Tableau 11 : Description des antécédents et de l'appareil reproducteur des 84 patients par type de mutation**

	Pas de mutation n=18		Pas de mutation CF (RD, RD+, RD/RD, RD+/RD, RD+/RD+) n=14		Au moins une mutation CF (CF, CF/RD, CF/RD+) n=52		Tous les patients n=84	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Phénotype</b>								
Absent partiel	8	(44)	4	(29)	18	(35)	30	(36)
Absent complet/partiel	5	(28)	4	(29)	9	(17)	18	(21)
Absent complet	5	(28)	6	(42)	25	(48)	36	(42)
<b>Cryptorchidie</b>								
Absente	16	(89)	12	(86)	51	(98)	79	(94)
Présente unilatérale	2	(11)	2	(14)	1	(2)	5	(6)
<b>Testicules</b>								
Présents	17	(94)	14	(100)	52	(100)	83	(99)
Absent unilatéral	1	(6)	0	-	0	-	1	(1)
<b>Volumes testiculaires</b>								
Normaux	16	(88)	12	(86)	39	(75)	67	(80)
Anormal unilatéral	1	(6)	1	(7)	8	(17)	10	(12)
Anormaux bilatéral	1	(6)	1	(7)	5	(8)	7	(8)
<b>Epididymes *</b>								
Présents	6	(33)	6	(43)	12	(23)	24	(28)
Corps ou queue absent unilatéral	2	(11)	2	(14)	13	(25)	17	(21)
Corps ou queue absent bilatéral	7	(39)	6	(43)	27	(52)	40	(47)
Tête/corps/queue absent unilatéral	3	(17)	0	-	0	-	3	(4)
<b>Vésicules séminales</b>								
Présentes	3	(18)	1	(7)	9	(18)	13	(16)
Absente unilatérale	3	(18)	5	(36)	11	(22)	19	(23)
Absentes bilatérales	11	(64)	8	(57)	31	(61)	50	(61)
<b>Reins *#</b>								
Présents normaux	7	(44)	9	(82)	45	(100)	61	(85)
Absent unilatéral	5	(31)	1	(9)	0	-	6	(8)
Présents anormaux	4	(25)	1	(9)	0	-	5	(7)

\* p<0.05 entre les trois groupes de génotype

# 72 patients

### 6.2.3. Relations avec le bilan hormonal

Comme nous l'avons vu précédemment, seuls 3 patients ont une inhibine B abaissée. D'après les groupes de mutations effectués, ces 3 patients sont tous porteurs d'au moins une mutation sévère type CF (tableau 12).

**Tableau 12 : Description du bilan hormonal des 54 patients par type de mutation**

	<b>Pas de mutation n=13</b>	<b>Pas de mutation CF (RD, RD+, RD/RD, RD+/RD, RD+/RD+) n=9</b>	<b>Au moins une mutation CF (CF, CF/RD, CF/RD+) n=32</b>	<b>Tous les patients n=54</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Inhibine B</b>				
≥ 80 pg/mL	13 (100)	9 (100)	29 (91)	51 (94)
< 80 pg/mL	0 -	0 -	3 (9)	3 (6)

*Remarque :* seuls 54 patients ont bénéficié du dosage de l'inhibine B (voir tableau 6)

A noter que parmi ces 3 patients, l'un d'entre eux présente une hypotrophie testiculaire unilatérale suite à une torsion testiculaire (patient 10).

## **7. DISCUSSION**

### **7.1. Conduite diagnostique**

Le principal axe que nous avons décidé de suivre pour l'étude de notre base de données était l'absence des canaux déférents. Ainsi, c'est la combinaison des informations données par plusieurs examens complémentaires qui nous a permis la classification de nos patients dans des diagnostics de certitude.

Nous pouvons cependant nous interroger sur l'intérêt mais également les limites de tous les examens réalisés avant de parvenir justement au diagnostic d'ABCD de certitude. Rappelons que ce diagnostic est crucial du fait de l'ensemble des implications génétiques qu'il engendre par la suite lors de la prise en charge du patient.

#### **7.1.1. Intérêt de l'examen clinique**

L'examen clinique permet le dépistage de la plupart des cas d'ABCD avec soit la détection de l'absence de canaux déférents au niveau scrotal, soit la présence d'une dilatation épидидymaire, signe d'une agenésie en aval du tractus génital.

Dans le cadre de notre étude, l'examen clinique a ainsi pu déceler au moins l'un de ces deux signes pour 75 patients sur les 84.

Cependant, ces arguments cliniques ne sont pas toujours présents ou décelables ; il arrive parfois que des tableaux d'ABCD atypiques orientent à tort le clinicien vers une étiologie sécrétoire (non obstructive).

En effet, différentes publications rapportent que 5 à 10% des patients ABCD présenteraient un volume testiculaire abaissé sans que des antécédents notables soient rapportés chez eux (Jarvi, McCallum et al. 1998; Daudin, Bieth et al. 2000).

Dans notre étude, 17 patients présentent des hypotrophies testiculaires, 11 unilatérales et 6 bilatérales. Parmi eux, deux antécédents de traumatisme scrotal (patients 10 et 13), et un antécédent de cryptorchidie unilatérale (patient 4). En tenant compte de ces données, on obtient 14 hypotrophies testiculaires (10 unilatérales et 4 bilatérales) sans antécédent mis en évidence.

Ainsi, l'ABCD ne serait pas un tableau purement excrétoire. Il est donc possible que les mutations du gène CFTR aient un impact plus ou moins direct sur le déroulement de la spermatogenèse (Jequier, Ansell et al. 1985; Goldstein and Schlossberg 1988; Okada, Yoshimura et al. 1999; Teixeira, Sa et al. 2013). Quelque soit le type d'hypotrophie (unilatérale ou bilatérale), tous les génotypes possibles ont été retrouvés (tableau 7), y compris l'absence de mutation du gène CFTR. Il semble toutefois que les patients ABCD avec volume testiculaire abaissé se répartissent plus volontiers parmi les génotypes comprenant au moins une mutation de type CF. Cependant, notre cohorte est trop faible pour établir un lien quelconque entre les patients porteurs d'hypotrophies testiculaires et les mutations retrouvées (aucune relation statistiquement significative).

Ainsi, l'examen clinique peut parfois induire en erreur le clinicien, notamment lorsque le tableau du patient n'est pas purement excrétoire (obstructif). Face à toute azoospermie, l'éventualité d'un diagnostic d'ABCD peut alors être envisagée par le clinicien. C'est pourquoi l'apport des examens biologiques et échographiques sera fondamental dans la prise en charge ultérieure du patient.

## 7.1.2. Intérêt des paramètres biologiques

### 7.1.2.1. Volume et pH

Au niveau biologique, le tableau classique d'ABCD comporte un volume de sperme abaissé associé à un pH acide.

La classification phénotypique de nos patients nous a permis de démontrer que les tableaux cliniques, basés sur la description des canaux déférents, sont très variables d'un sujet à l'autre. Ainsi, pour les variations de volume et de pH, 2 grands paramètres sont à prendre en compte dans les tableaux d'ABCD :

- le degré d'atteinte des canaux déférents (voir classification phénotypique)
- la persistance ou non des canaux éjaculateurs après les vésicules séminales (figure 12).

En effet, en fonction du niveau d'obstruction, le volume des sécrétions et par conséquent le pH ne seront pas les mêmes. En résumé, le pH et le volume peuvent être sujets à variation de part la grande variabilité des tableaux d'ABCD.

On constate donc pour nos patients que 12 d'entre eux ont un volume supérieur à 1.5 mL malgré leur ABCD. De même, 18 patients ont un pH supérieur à 7.2 (dont 3 ayant un volume normal d'éjaculat). Le volume et le pH sont par conséquent des paramètres utiles au diagnostic mais non suffisants pris isolément pour près de 30% de notre cohorte (27 patients sur 84). Plus encore, il faut signaler que 3 patients ABCD de notre base de données présentent un volume et un pH normaux associés.

Ainsi, un volume de sperme normal plus ou moins associé à un pH normal ne suffit pas pour exclure de manière définitive un diagnostic d'ABCD (tableau 13).

La seule relation statistiquement significative de notre étude concernant les paramètres biologiques est celle du pH vis-à-vis du type de mutation du gène CFTR retrouvée. Il semble, malgré nos effectifs modérés, que les patients ABCD avec pH normaux se répartissent plus fréquemment parmi les génotypes sans mutation du gène CFTR. Ainsi, les mutations du gène CFTR impacteraient alors éventuellement la quantité ou la qualité des sécrétions des glandes annexes et influenceraient donc de ce fait le pH du sperme de tous les patients ABCD.

**Tableau 13 : description des marqueurs du plasma séminal des 84 patients**

	<b>Absent partiel n=30</b>		<b>Absent complet/partiel n=18</b>		<b>Absent complet n=36</b>		<b>Total n=84</b>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>pH</b>								
> 7.2	7	(23)	5	(29)	6	(17)	18	(21)
≤ 7.2	23	(77)	13	(71)	30	(83)	66	(79)
<b>Volume</b>								
> 1.5 mL	6	(19)	3	(18)	3	(8)	12	(14)
≤ 1.5 mL	24	(81)	15	(82)	33	(92)	72	(86)
	<b>Pas de mutation n=18</b>		<b>Pas de mutation CF (RD, RD+, RD/RD, RD+/RD) n=14</b>		<b>Au moins une mutation CF (CF, CF/RD, CF/RD+) n=52</b>		<b>Tous les patients n=84</b>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>pH*</b>								
> 7.2	11	(61)	2	(14)	5	(10)	18	(21)
≤ 7.2	7	(39)	12	(86)	46	(90)	66	(79)
<b>Volume</b>								
> 1.5 mL	2	(11)	2	(14)	8	(15)	12	(14)
≤ 1.5 mL	16	(89)	12	(86)	44	(85)	72	(86)

\* p<0.05 entre les trois groupes de génotype

### 7.1.2.2. Marqueurs biochimiques du plasma séminal

#### → Marqueurs des vésicules séminales

Le fructose est actuellement le marqueur de référence utilisé pour évaluer les sécrétions des vésicules séminales. Plus de 90% de nos patients ABCD (55 sur 61) ont un fructose inférieur à 13 $\mu$ mol/éjaculat (WHO 2010). Un résultat normal de ce marqueur, permet alors d'exclure de manière plus certaine un diagnostic d'ABCD qu'un simple spermogramme.

Nous avons par la suite comparé nos résultats de choline à ceux du fructose afin d'évaluer les valeurs prédictives respectives de ces 2 marqueurs des vésicules séminales. La sécrétion de la choline semble plus souvent abaissée chez nos patients ABCD que celle du fructose (tableau 7bis). En effet, sur 61 dosages réalisés, 95% des patients ont des taux de choline dans les valeurs normales (seuls 3 patients ont des valeurs de choline dans les normes).

En résumé, seuls 3 patients ABCD de notre base de données ont présenté des valeurs de volume, pH, fructose et choline dans les normes.

Pour l'OMS, la prescription des marqueurs des vésicules séminales semble donc utile pour dépister plus facilement un diagnostic d'ABCD.

Cependant, le dosage de marqueurs épидидymaires serait éventuellement plus pertinent dans cette pathologie ; la définition même du tableau de l'ABCD rend impossible toute sécrétion épидидymaire dans l'éjaculat final. Ces marqueurs ne seraient donc pas sujets à variation en fonction du tableau clinique de l'ABCD contrairement au volume, au pH et aux marqueurs des vésicules séminales.

#### → Marqueurs épидидymaires

L' $\alpha$ -glucosidase est actuellement le seul marqueur épидидymaire inscrit dans les examens complémentaires du spermogramme selon le WHO 2010. Au CHU de Toulouse, deux marqueurs biochimiques sont dosés en parallèle : la L-carnitine et la glycérophosphocholine (GPC).

Les marqueurs épидидymaires sont primordiaux dans le diagnostic de l'ABCD car par définition, ceux-ci se doivent d'être abaissés. En effet, quelque soit le niveau de l'agenésie du patient, ses sécrétions épидидymaires ne peuvent en aucun cas participer à l'éjaculat final. Ainsi, le tableau de l'ABCD constitue un excellent modèle permettant d'évaluer la spécificité de sécrétion de ces marqueurs épидидymaires.

Les résultats de cette étude (tableau 7bis) nous montrent que 18% des patients ABCD ont présenté un taux normal d' $\alpha$ -glucosidase, 7% pour la L-carnitine et le taux chute avec la GPC, avec moins de 2%.

Comme nous l'avons vu précédemment, le volume et le pH peuvent se normaliser chez un patient ABCD en fonction du niveau d'atteinte de son tractus génital. Par contre, les marqueurs épидидymaires, si ceux-ci sont bien spécifiques (s'ils ne sont pas sécrétés par une autre partie du tractus) constituent un outil diagnostique non négligeable.

Une étude au cas par cas des résultats de ces marqueurs épидидymaires nous a permis de constater que :

- aucun patient ne présente un taux isolément bas de L-carnitine ou d' $\alpha$ -glucosidase. Autrement dit, un dosage isolé d'un de ces 2 marqueurs n'a jamais permis dans le cadre de notre étude de suspecter un diagnostic d'ABCD.

- par contre, 2 patients ont présenté une valeur de GPC isolément basse. Ainsi, la GPC pourrait avoir une valeur prédictive diagnostique plus grande que la L-carnitine ou l' $\alpha$ -glucosidase. La GPC serait alors éventuellement plus spécifique des épидидymes que les 2 autres marqueurs actuellement utilisés.

Plus encore, l'étude des résultats de marqueurs épидидymaires nous a permis de mettre en évidence la difficulté diagnostique de certains cas d'ABCD. Le tableau 14 présente les caractéristiques des 3 patients de la base de données avec un volume et un pH normaux.

patient	$\alpha$ -glucosidase	L-carnitine	GPC	antécédents	Examen clinique	
					Volumes testiculaires	Palpation scrotale
3	abaissée	N	abaissée	-	N	absence
118675	N	N	abaissée	cryptorchidie	N	N
153730	N	N	abaissée	traumatisme scrotal bilatéral	bas	N

**Tableau 14 :** Intérêt diagnostique du dosage de plusieurs marqueurs épидидymaires

Ainsi, pour les patients 118675 et 153730, les éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique peuvent orienter le clinicien vers un diagnostic d'azoospermie sécrétoire si les marqueurs épидидymaires ne sont pas réalisés. A noter que les marqueurs des vésicules séminales étaient également normaux chez ces patients ABCD, ce qui renforce l'utilité diagnostique des marqueurs épидидymaires.

Une étude comparative entre les taux de marqueurs épидидymaires obtenus chez nos patients ABCD et ceux d'une population considérée comme normale selon différents critères prédéfinis permettrait d'obtenir leur réelle sensibilité et spécificité.

## → Cas de l'acyl carnitine

Même si l'origine ainsi que le rôle précis de la sécrétion d'acyl carnitine sont imparfaitement connus, la présence de ce marqueur est actuellement associée à celle des canaux déférents. De ce fait, il était intéressant de nous pencher sur les seuils de ce marqueur au sein de notre base de patients ABCD.

Il s'avère que malgré un diagnostic d'agenésie bilatérale complète des canaux déférents (diagnostic « absent complet », voir classification phénotypique), 3 patients sur 21 ont eu un résultat d'acyl carnitine dans les valeurs normales (tableau 7). Si l'on exclut l'erreur diagnostique, on peut alors supposer que la sécrétion de ce marqueur est éventuellement dépendante d'une autre glande dans le tractus génital masculin.

Globalement, si l'on reprend les données des 61 patients avec dosage des marqueurs biochimiques du plasma séminal, l'acyl carnitine ne semble pas avoir de valeur prédictive significativement supérieure (tableau 7bis). En effet, seuls 92% des patients présentent une valeur abaissée de ce marqueur (56/61).

### 7.1.3. Intérêt de l'imagerie

Au niveau clinique, nous avons donné un ordre de priorité aux examens réalisés en fonction de leur pertinence diagnostique. Ainsi, les comptes-rendus chirurgicaux permettant une visualisation directe des canaux déférents dans la cavité scrotale ont été préférés aux échographies scrotales. Il en a été de même pour les échographies vis-à-vis de l'examen clinique.

Nous nous sommes donc penchés sur les éventuelles discordances qui ont pu survenir entre ces différents examens. Ainsi, on constate que 3 échographies scrotales réalisées préalablement à une exploration chirurgicale, ont rendu des canaux déférents présents alors qu'ils n'étaient pas retrouvés au bloc. Ce sont les faux positifs de l'échographie. Les faux négatifs sont également problématiques en termes de diagnostic si une exploration chirurgicale n'est pas réalisée par la suite. Cela concerne 2 échographies scrotales qui ont mentionné des canaux déférents absents alors qu'ils ont par la suite été retrouvés au bloc.

De même pour la palpation scrotale lors de l'examen clinique où 25 comptes-rendus mentionnaient la présence des canaux déférents alors qu'ils n'étaient pas retrouvés à l'échographie. L'examen clinique devrait donc éventuellement être contrôlé dans les situations où une ABCD est suspectée (par exemple après la réalisation de l'échographie).

L'échographie constitue donc un examen complémentaire fondamental dans la prise en charge diagnostique des patients ABCD.

Il faut cependant en évoquer les limites. Nous avons choisi de nous baser sur les seuls canaux déférents pour établir notre classification phénotypique. Or comme nous l'avons vu précédemment, ceux-ci possèdent une portion abdominale qui n'est absolument pas visualisable par le biais de l'échographie endorectale (figure 12). Ainsi, on suppose que si l'on constate l'absence du canal déférent au niveau scrotal puis par échographie endorectale, alors celui-ci est absent sur tout son trajet. Cette notion n'a toutefois aucune conséquence clinique sur la prise en charge ultérieure du patient.

Une autre limite, cette fois plus problématique, est la rare description des canaux éjaculateurs lors de la réalisation des échographies endorectales. Ainsi les canaux éjaculateurs sont décrits pour seulement 50% des patients ABCD de notre base de données (42 sur 84). Comme nous l'avons vu lors de l'interprétation du volume et du pH, la connaissance de la présence de ces canaux est fondamentale pour comprendre les variations de ces paramètres.

Enfin, même si nous avons vu que les paramètres biologiques du sperme sont des éléments clés du diagnostic de l'ABCD, l'échographie reste incontournable dans bien des cas. C'est le seul examen qui pourra notamment différencier une ABCD d'une obstruction bilatérale acquise si l'examen clinique est limité. Une obstruction des canaux éjaculateurs (soit par sténose secondaire post infectieuse, soit par

compression avec un kyste de l'utricule prostatique) donnera elle aussi une hypospermie avec pH acide.

Ainsi, si aucune anomalie scrotale n'est perçue lors de l'examen clinique, seule l'échographie permettra au clinicien de différencier ces deux tableaux biologiques identiques. La prise en charge ultérieure de ces patients est radicalement différente du fait de l'étiologie des anomalies du sperme et par conséquent des anomalies génétiques associées au tableau particulier de l'ABCD.

L'échographie est donc un examen primordial pour ces patients tant au plan du diagnostic de certitude que du diagnostic différentiel, et sa réalisation doit être réservée à des professionnels ayant l'habitude de décrire les anomalies éventuelles du tractus masculin afin d'aiguiller au mieux le clinicien dans sa démarche diagnostique. L'idéal serait alors de définir une liste de correspondants échographistes qualifiés pour qui une grille préalablement validée par des andrologues serait mise à disposition. Celle-ci contiendrait tous les éléments à rechercher et à documenter systématiquement, ce qui permettrait à terme une standardisation de cet examen encore trop souvent sujet à variations (voir en annexe 3 : proposition d'une grille échographique détaillée).

#### **7.1.4. Intérêt du bilan hormonal**

Seuls 3 patients sur les 73 ayant pu bénéficier d'un bilan hormonal ont présenté une inhibine B basse (patients 10, 112983 et 149939).

Le patient 10 présente un antécédent notable de torsion du cordon avec hypotrophie testiculaire. Cependant, les 2 autres patients ne semblent pas présenter d'antécédent significatif.

Même si nos effectifs sont trop faibles pour conclure, le bilan hormonal ne semble pas constituer un examen complémentaire pertinent pour le dépistage des tableaux atypiques d'ABCD.

## 7.2. Caractérisation des tableaux cliniques

### 7.2.1. Pathologies rénales associées

Selon McCallum, 10% des patients ABCD seraient également porteurs d'une agénésie rénale (McCallum, Milunsky et al. 2001). Nous nous sommes donc intéressé aux éventuelles anomalies rénales associées à nos tableaux d'ABCD.

Six patients sur les 72 qui ont bénéficié d'une échographie rénale (soit 8.3%) ont donc une agénésie rénale parmi notre base de données (4 agénésies gauches et 2 droites). Nos chiffres sont donc comparables à ceux de McCallum.

McCallum précise également qu'aucun argument clinique ou biologique n'est actuellement capable de prédire l'absence de rein chez un patient ABCD et qu'à ce titre l'échographie rénale devrait être systématique.

L'étiologie exacte de cette association entre ABCD et agénésie rénale reste encore mal connue. Nous avons vu précédemment les arguments cliniques en faveur d'une origine embryonnaire précoce. A ce sujet, McCallum a relevé parmi les grossesses issues de couples ABCD-AR, un fœtus mort à 20 semaines d'aménorrhée du fait d'une agénésie rénale bilatérale associée à une ABCD. Il a par ailleurs été depuis longtemps constaté que les cas d'agénésie rénale bilatérale étaient plus fréquemment associés à des couples dont l'un des membres était lui-même porteur d'une agénésie rénale : 4.5% contre 0.3% dans la population normale adulte (Roodhooft, Birnholz et al. 1984).

L'ABCD-AR correspondrait donc éventuellement à une forme modérée d'agénésie rénale bilatérale et par conséquent une origine génétique peut être suspectée pour cette pathologie. Ainsi, même si aucune anomalie génétique n'a encore été mise en évidence, McCallum propose d'informer les patients ABCD-AR lors du conseil génétique sur la possibilité de fausse couche suite à la conception d'un enfant avec une agénésie rénale bilatérale (McCallum, Milunsky et al. 2001).

Aucun élément ne nous permet actuellement de comprendre comment se produit cette atteinte sélective d'un côté du tractus urinaire ; cependant, les résultats de nombreuses études tendent à rejeter l'hypothèse de l'implication du gène CFTR dans le développement de l'ABCD-AR.

En effet, la majeure partie des patients ABCD-AR porteurs de mutations du gène CFTR semblent présenter une seule mutation isolée. Au sein de notre base de données, nous avons également retrouvé un patient porteur d'une mutation RD isolée. Ainsi l'hypothèse la plus courante est d'attribuer la présence de cette mutation isolée à la forte prévalence des mutations du gène CFTR dans la population générale (1 personne sur 30 environ).

Rappelons toutefois qu'un cas d'ABCD-AR porteur de deux mutations du gène CFTR dont une sévère (type CF) a été décrit (Daudin, Bieth et al. 2000). Il s'agissait d'un patient présentant le génotype classique des ABCD : F508/5T.

Ainsi, même si de rares cas d'ABCD-AR porteurs de mutations sévères du gène CFTR ont été décrits, l'accumulation des anomalies génétiques de l'agenésie rénale et de celles du CFTR constitue peut-être un génotype trop sévère à l'origine de phénotypes le plus souvent incompatibles avec la vie ?

Par la suite, nous avons essayé de voir si l'absence de rein était synonyme pour ces patients d'une plus grande sévérité dans leur tableau clinique ; c'est-à-dire si ces patients appartenaient plus fréquemment au phénotype des absences complètes bilatérales des canaux déférents (phénotype « absent complet », voir figure 17). Nous n'avons retrouvé sur ce point aucune association significative : les patients présentant des anomalies rénales se répartissaient de manière totalement aléatoire au sein des différents phénotypes.

Malgré la détection d'une mutation de type RD chez un patient ABCD-AR, cette absence de relation significative argumente donc en faveur d'un mécanisme physiopathologique différent (Schlegel, Shin et al. 1996; de la Taille, Rigot et al. 1998; Schwarzer and Schwarz 2012).

Parallèlement à ces données, il est important de constater la forte prévalence des anomalies de migration rénales associées avec nos tableaux d'ABCD. Ainsi, 4 patients de notre base de données présentent un rein pelvien fusionné (soit plus de 5%) et aucun d'entre eux ne présente de mutation du gène CFTR. L'implication d'une anomalie embryonnaire précoce est alors aussi fortement suspectée chez ces patients ABCD.

Pour finir, seulement 3 patients de notre base de données présentent une agenésie complète de l'épididyme (unilatérale ou bilatérale) et aucune mutation n'a également été retrouvée chez eux. Lorsque l'on recoupe les données, on se rend compte que ces mêmes 3 patients sont porteurs d'une agenésie rénale. Nos effectifs sont bien entendu trop faibles pour nous permettre de l'affirmer de manière certaine mais dans le cas de notre étude, l'absence complète de l'épididyme serait volontiers associée à une agenésie rénale. Des données similaires sont également rapportées par Robson, pour qui une agenésie rénale s'accompagnerait d'une agenésie épидидymaire dans plus de 70% des cas (Robson, Leung et al. 1995).

L'absence de tête épидидymaire (qui dérive d'une structure embryonnaire différente du canal déférent) argumente en faveur d'un mécanisme physiopathologie embryonnaire, et donc différent de celui du CFTR.

En conclusion, les résultats de notre étude pour les ABCD avec anomalies rénales sont donc en faveur d'un mécanisme pathologique n'impliquant pas forcément les mutations du gène CFTR.

### 7.2.2. Cas de cryptorchidies associées

La cryptorchidie a été le second paramètre étudié sur notre base de données. En tant que première malformation congénitale du garçon, celle-ci survient pour 3% de la population générale (Virtanen, Bjerknes et al. 2007) alors qu'elle est retrouvée chez près de 6% de nos patients ABCD (tableau 6).

Ce phénomène associé aux chirurgies de hernies dans l'enfance avait déjà été mis en évidence pour 5% des patients de Schlegel (Schlegel, Shin et al. 1996) et 4.9% des patients de Daudin (Daudin, Bieth et al. 2000) sans pour autant comprendre son association avec l'ABCD.

Les troubles de la migration testiculaire surviendraient donc plus fréquemment dans un contexte d'ABCD sans que l'on parvienne à en déterminer la cause. Pour Schlegel, une agenésie même partielle de l'épididyme pourrait contribuer à la survenue d'une cryptorchidie chez le patient (Schlegel, Shin et al. 1996). Dans notre étude, les patients comportant un antécédent de cryptorchidie sont effectivement tous porteurs d'une agenésie épидидymaire homolatérale plus ou moins complète.

Si l'on essaye de faire le lien avec notre classification phénotypique, nos effectifs sont bien entendu trop faibles pour nous permettre de conclure mais l'on constate que 4 patients sur 5 présentent un phénotype « absent complet », autrement dit, le phénotype où le canal déférent est le plus sévèrement atteint.

Le cas des tableaux d'ABCD associant un antécédent de cryptorchidie a déjà été évoqué par plusieurs publications, mais seule une étude comprenant de plus larges effectifs de patients nous permettrait de mieux comprendre par quel mécanisme cette association peut avoir lieu.

### **7.2.3. Anomalies respiratoires associées**

Nos tableaux cliniques ne prennent en compte que l'atteinte génitale de nos patients. D'autres paramètres peuvent être étudiés et éventuellement reliés à un impact possible des mutations du gène CFTR.

C'est le cas notamment des pathologies respiratoires qui ont été répertoriées durant l'interrogatoire des patients. En effet, toutes les atteintes chroniques respiratoires, à type de sinusites notamment, y sont consignées pour chaque patient ABCD de la base de données. C'est ainsi que l'on a pu constater que 5 patients parmi les 84 avaient décrit chez eux une atteinte respiratoire plus ou moins marquée (parmi eux 3 sinusites chroniques).

Ces données argumentent en faveur d'un continuum dans l'atteinte respiratoire entre les patients ayant une mucoviscidose (porteurs de 2 mutations sévères) et ceux porteurs d'une ABCD (sévérité directement corrélée à la mutation modérée). Ainsi, aucun patient parmi les pathologies respiratoires chroniques n'a eu de génotype sans mutation du gène CFTR.

Ceci démontre une nouvelle fois l'implication de l'altération du fonctionnement du canal chlore dans le développement puis la sévérité de la pathologie.

Rappelons toutefois que près de 2% des sujets atteints de mucoviscidose et par conséquent porteurs de 2 mutations CF, ont toujours leurs canaux déférents (Taussig, Lobeck et al. 1972).

Cette donnée nous montre une fois de plus la complexité de la relation entre les mutations du gène CFTR et le phénotype qui en résulte.

### 7.3. Données génétiques

Le principal objectif de l'étude de notre base de données était d'essayer de mettre en évidence une relation entre les résultats des analyses génétiques de nos patients ABCD et les tableaux phénotypiques définis après exploration.

#### 7.3.1. Limites de notre analyse

L'extrême hétérogénéité des présentations cliniques d'ABCD associée à notre effectif de patients modéré ont été les principales limites à la mise en évidence de cette relation. En effet, même si nous sommes parvenus à restreindre la classification clinique des patients à 3 phénotypes différents (figure 17), nous avons été obligés pour cela de nous baser uniquement sur la description des canaux déférents (l'étude des épидидymes et vésicules séminales ayant tout de même été prise en compte mais en second temps de l'analyse).

Au niveau purement génétique, les limites sont également nombreuses. En effet, ce domaine est en constante évolution et le regroupement d'analyses de patients ayant consulté sur une période de plus de 15 ans, implique forcément des biais sur la puissance de détection des mutations du gène CFTR.

De récentes publications décrivent que le nombre de patients ABCD sans mutation du gène CFTR peut être considérablement réduit si l'on réalise l'ensemble des techniques d'analyses génétiques maintenant à notre disposition. Ainsi, Giuliani détecte 2 mutations du gène CFTR chez plus de 60% de ses patients (Giuliani, Antonucci et al. 2010). Notons toutefois, que malgré le manque de performance de nos anciennes analyses, nous obtenons 2 mutations du gène CFTR chez plus de 57% des patients ABCD de notre base de données (48/84, voir tableau 9).

Il est également important de signaler que certaines mutations retrouvées (I106L notamment) n'ont été jusqu'à présent que très peu décrites dans la littérature. Dans ces cas-là, leur attribuer de façon certaine une classe fonctionnelle reste très difficile. De plus, si l'on reprend l'exemple des mutations large spectre (RD+) dont l'impact varie en fonction des associations alléliques, les limites de classification sont encore une fois évidentes.

En parallèle, il aurait également été intéressant de comparer le nombre de patients pour lesquels une mutation sévère (type CF) a été identifiée grâce à un simple kit commercial *versus* le nombre de patients pour lesquels une analyse complète du gène CFTR aura été nécessaire. Evaluer la proportion de patients ABCD pour lesquels cette analyse exhaustive est nécessaire permettrait de préciser le risque résiduel d'avoir d'une mutation CF alors que les analyses de base n'ont rien retrouvé. Rappelons que les kits commerciaux permettent actuellement de mettre en évidence près de 80% des mutations CF les plus fréquentes. Ces données constitueraient alors une aide précieuse lors du conseil génétique notamment.

Les analyses génétiques appliquées à nos patients n'ont cependant pas été assez poussées pour pouvoir conclure sur l'ensemble de notre base de données.

### 7.3.2. Calcul de risque résiduel lors du conseil génétique

Comme nous venons de le voir précédemment, le conseil génétique doit absolument tenir compte de la performance des analyses réalisées. Nous allons ainsi étudier de plus près l'intérêt de chaque stratégie de dépistage en termes de risque résiduel obtenu. Plus simplement, quelles analyses proposées aux patients permettent la meilleure appréciation du risque résiduel d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose et cela en tenant compte du coût et du temps nécessaires avant le rendu de résultats.

L'estimation du risque résiduel commence avec la prévalence des mutations du gène CFTR chez les sujets ABCD. En effet, ceux-ci peuvent être considérés comme ayant un risque à priori de l'ordre de 80% d'être hétérozygotes pour une mutation sévère (type CF) du gène CFTR (Yu, Chen et al. 2012). Sans aucune analyse génétique réalisée, le risque a priori de ces patients est donc de 4/5 d'être porteur d'une mutation sévère (tableau 15).

technique utilisée	Risque à priori d'être porteur(se) d'une mutation sévère du gène CFTR		Risque pour le couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose
	patient ABCD	conjointe	
aucune	80% (soit 4/5)	3% (soit 1/33)	$4/5 \times 1/33 \times 1/4 =$ <b>1/165</b>
trousse chez le patient ABCD (sensibilité 80%)	44% (soit 1/2,3)	1/33	$1/2,3 \times 1/33 \times 1/4 =$ <b>1/303</b>
criblage complet chez le patient ABCD (sensibilité 95%)	16% (soit 1/6)	1/33	$1/6 \times 1/33 \times 1/4 =$ <b>1/792</b>
trousse chez la conjointe seule	4/5	1/165	$4/5 \times 1/165 \times 1/4 =$ <b>1/825</b>
trousses chez le patient ABCD et sa conjointe	1/2,3	1/165	$1/2,3 \times 1/165 \times 1/4 =$ <b>1/1518</b>
criblage complet chez le patient ABCD et trousse chez sa conjointe	1/6	1/165	$1/6 \times 1/165 \times 1/4 =$ <b>1/3960</b>
<b>population générale</b>			
aucune	3% (soit 1/33)		<b>1/4300</b>

**Tableau 15 :** Calculs des risques résiduels d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose pour le couple en fonction du type d'analyse génétique appliquée

Les kits commerciaux (ou trousse) permettent de dépister les principales mutations sévères de la mucoviscidose ; il est généralement admis que ces tests ont une sensibilité de l'ordre de 80% (probablement sous-estimée).

Ainsi, le risque pour un patient ABCD d'être quand même hétérozygote pour une mutation sévère du gène CFTR si ce type de test est négatif est de 44%.

Les techniques de criblage du gène CFTR ont quant à elles une sensibilité de 95% mais sont plus coûteuses et prennent également plus de temps.

Après criblage, le risque pour un patient ABCD d'être quand même hétérozygote pour une mutation sévère du gène CFTR malgré un résultat négatif est alors de 16% (tableau 15).

En parallèle, le risque de la conjointe du patient ABCD d'être porteuse d'une mutation sévère du gène CFTR correspond à celui de la population générale française, c'est-à-dire 3% (soit 1/33).

Si l'on recherche les mutations les plus fréquentes du gène CFTR chez la conjointe du patient ABCD (trousse) et que celle-ci est négative, le risque résiduel pour celle-ci d'être quand même porteuse d'une mutation sévère passe de 1/33 à 1/165.

Si l'on compare maintenant les risques résiduels pour le couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose en fonction des techniques utilisées, on constate que :

- si l'on ne recherche les mutations du gène CFTR chez aucun des membres du couple ABCD, le risque résiduel pour celui-ci d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est de 1/165 (tableau 15).
- par contre, ce même risque résiduel est de 1/1518 au maximum si les 2 trousse sont négatives (patient ABCD et conjointe)
- enfin, en cas de criblage complet, ce même risque s'abaisse à 1/3960 et approche ainsi celui de la population générale française. En effet, le risque d'un couple français sans antécédent particulier d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est actuellement estimé à 1/4300 (tableau 15).

Par le biais de ces calculs, on peut constater que l'utilisation d'un seul kit commercial chez la conjointe du patient ABCD permet l'obtention d'un risque résiduel inférieur à celui obtenu après criblage complet du patient ABCD (risque de 1/825 versus 1/792). De même, on obtient un risque résiduel d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose inférieur si l'on utilise 2 trousse (patient ABCD et conjointe) en comparaison avec une analyse isolée par criblage du patient ABCD. En effet, cela correspond dans le 1<sup>er</sup> cas à un risque de 1/1518 pour les trousse *versus* 1/792 pour le criblage isolé.

Ces stratégies de dépistage présentent l'avantage d'être moins longues et surtout moins coûteuses qu'un criblage complet du gène CFTR pour le patient ABCD. La notion de temps doit impérativement être prise en compte dans la démarche diagnostique d'un couple infertile. En effet, il s'agit le plus souvent de couples en souffrance à qui il est impératif de rendre des résultats le plus rapidement possible.

Les données récentes des dépistages néonataux ont sur ce point permis une meilleure appréciation non seulement de l'incidence même de la mucoviscidose et de ses mutations mais également de la fréquence des hétérozygotes pour les mutations sévères du gène CFTR dans la population générale et ainsi affiner la sensibilité des trousseaux actuellement utilisés. Ce sont ces données qui ont permis les calculs de risques résiduels et qui guident alors au mieux le conseil génétique qui en découle.

Si l'on en revient maintenant au but initial de ce travail, l'objectif était de rechercher des liens entre phénotype et génotype afin de guider le conseil génétique entre autres.

Idéalement, l'obtention de tableaux cliniques précis associés à certains types de mutations nous aurait permis de limiter la recherche des mutations du gène CFTR chez certains patients. Le coût ainsi que la durée de la prise en charge de ces couples aurait ainsi pu être éventuellement réduits.

La problématique ne sera cependant plus la même très prochainement avec l'apparition des séquenceurs haut débit qui vont réduire considérablement le coût et la durée des analyses génétiques. L'intégralité du gène CFTR sera alors étudiée pour chaque patient ABCD. Cette nouvelle stratégie diagnostique permettra dans un premier temps de réduire le nombre de patient ABCD sans mutation du gène CFTR.

Cependant, ces progrès technologiques entraîneront inévitablement la découverte de nouvelles mutations dont la sévérité ne sera pas forcément établie ; cela constituera une difficulté supplémentaire pour l'estimation du risque résiduel lors du conseil génétique fait au couple par le généticien.

### 7.3.3. Liens entre phénotype et génotype

Aucun lien direct entre phénotype et tableau génotypique n'a pu être mis en évidence par notre étude. Notre classification phénotypique ne nous a pas permis de retrouver un lien quelconque entre la sévérité des mutations du gène CFTR et la sévérité de l'atteinte du canal déférent de nos patients ABCD.

Ainsi, comme pour de nombreuses études avant nous, il semble difficile de prédire la sévérité ou même la présence des mutations du gène CFTR selon le tableau clinique du patient ABCD.

Le seul élément statistiquement significatif de notre étude concerne les épидидymes de nos patients ABCD. Ceux-ci semblent préférentiellement rester intacts lorsqu'aucune mutation CF n'est retrouvée (tableau 11).

Cette donnée est intéressante car elle pourrait être exploitée lors du conseil génétique. En effet, la base de ce conseil réside dans la détection des mutations CF du gène CFTR et dans le calcul de risque de survenue de mucoviscidose pour la descendance.

L'atteinte épидидymaire pourrait donc constituer un argument clinique prédictif de la présence de mutation du gène CFTR et ainsi encourager à la recherche exhaustive de mutations en cas de génotype incomplet en première intention.

A l'inverse, il serait intéressant d'effectuer une étude des mutations retrouvées chez les patients ABCD porteurs d'épididymes intacts. Dans notre base de données, 3 patients ABCD sont dans ce cas et aucun d'entre eux ne présente de mutation du gène CFTR. Si une relation statistiquement significative sur une large population pouvait être établie concernant l'absence de mutation du gène CFTR en cas d'épididymes intacts, cela permettrait éventuellement d'éviter une analyse génétique pour les couples concernés.

Toutefois, et comme nous l'avons vu précédemment, l'agenésie complète des épидидymes doit probablement être plus liée à l'agenésie rénale qu'aux mutations du gène CFTR. En effet, l'agenésie rénale reste actuellement l'élément clinique le plus hautement prédictif de l'absence de mutations du gène CFTR.

### 7.3.4. Cas des patients porteurs de génotypes CFTR identiques

Jusqu'à présent, nous nous sommes intéressés aux mutations du gène CFTR en les classant préalablement en fonction de leur sévérité (CF ou RD). Nous avons pensé qu'il serait pertinent dans un second temps d'étudier les patients ABCD porteurs d'un même génotype afin de voir si des éléments cliniques communs pouvaient s'en dégager. Ainsi, nous nous sommes penchés sur le génotype complet le plus fréquemment observé dans la population caucasienne d'ABCD : F508/5T.

L'analyse statistique de notre base de données nous a donc permis de constater que la répartition des patients porteurs du génotype F508/5T est totalement aléatoire parmi la classification phénotypique que nous avons réalisée. Cela montre une nouvelle fois la difficulté d'établir une corrélation directe entre la clinique et la partie génétique de notre étude.

Cette constatation avait déjà été faite par Mercier qui avait décrit des tableaux cliniques différents dans une fratrie ayant strictement les mêmes mutations (Mercier, Verlingue et al. 1995). Les mutations du CFTR ne seraient alors pas suffisantes pour nous permettre d'expliquer pleinement les atteintes du tractus génital des patients ABCD.

Différentes hypothèses concernant l'hétérogénéité des tableaux cliniques chez des patients porteurs du même génotype peuvent être émises :

- la présence de mutations additionnelles sur le même gène, définissant des « allèles complexes », qui majorent ou atténuent l'effet délétère d'une mutation, expliquant ainsi une atteinte variable chez des patients de différentes familles porteurs d'un même génotype
- l'influence certaine de facteurs environnementaux, mais dont l'importance est difficile à préciser
- le rôle de facteurs génétiques modificateurs, expliquant ainsi une sévérité variable chez des patients atteints de la même fratrie

Ainsi, des anomalies génétiques échappant pour l'instant à nos analyses ou même l'environnement pourraient éventuellement être à l'origine de des variations phénotypiques observées chez les patients ABCD à génotypes identiques.

Suite à ces hypothèses, des équipes ont commencé à analyser les introns de l'ADN qui jusqu'alors n'étaient pas exploités. Il s'est alors avéré que la présence de variants dans les régions non codantes de l'ADN serait également associée à la survenue d'ABCD (Lopez, Viart et al. 2011).

Partant de ce constat, seule une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques associée à une amélioration des performances des analyses génétiques nous permettront de mettre en évidence un éventuel lien de cause à effet entre le CFTR et ABCD. Il est toutefois possible que ce lien soit beaucoup plus complexe et que les symptômes observés soient en réalité le reflet de plusieurs mécanismes additionnés mais jusqu'à présent non identifiés.

## 8. CONCLUSIONS

Les principales conclusions de cette étude sont donc que les phénotypes d'ABCD associés aux mutations du gène CFTR sont d'une extrême hétérogénéité. Les analyses génétiques sont parfois limitées par le manque d'études fonctionnelles effectuées sur les mutations rares ; d'où un conseil génétique difficile à gérer par la suite.

Quelques pistes phénotypiques (agenésie rénale et épидидymaires) permettraient éventuellement de guider ce conseil génétique mais tout cela reste à évaluer par la suite sur une cohorte de patients plus importante.

Dans tous les cas, des explorations clinique et paraclinique complètes seront essentielles pour montrer une éventuelle association entre ABCD et anomalie rénale. Ainsi, seuls des tableaux clairement définis pourront alors contribuer à une orientation correcte du conseil génétique réalisé par la suite.

Dans ce domaine, il reste très difficile de trouver des critères cliniques fiables permettant de classer les patients ABCD dans des groupes à risques différents vis-à-vis des mutations potentielles du CFTR. L'interaction du génotype CFTR avec des facteurs génétiques, épигénétiques ou environnementaux complique cette classification et l'attribution d'un lien direct avec le phénotype reste actuellement très complexe.

## 9. BIBLIOGRAPHIE

- Augarten, A., Y. Yahav, et al. (1994). "Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis." Lancet 344(8935): 1473-4.
- Basille, C., R. Frydman, et al. (2009). "Preimplantation genetic diagnosis: state of the art." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 145(1): 9-13.
- Berwouts, S., M. A. Morris, et al. (2011). "Mutation nomenclature in practice: findings and recommendations from the cystic fibrosis external quality assessment scheme." Hum Mutat 32(11): 1197-203.
- Bombieri, C., M. Claustres, et al. (2011). "Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders." J Cyst Fibros 10 Suppl 2: S86-102.
- Casals, T., L. Bassas, et al. (2000). "Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens." Hum Reprod 15(7): 1476-83.
- Castellani, C., H. Cuppens, et al. (2008). "Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice." J Cyst Fibros 7(3): 179-96.
- Chap, H. J., J. P. Moatti, et al. (1988). "Simple, rapid enzymatic determination of glycerophosphocholine in human seminal plasma." Clin Chem 34(1): 106-9.
- Chillon, M., T. Casals, et al. (1995). "Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens." N Engl J Med 332(22): 1475-80.
- Claustres, M., C. Guittard, et al. (2000). "Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France." Hum Mutat 16(2): 143-56.
- Daudin, M., E. Bieth, et al. (2000). "Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling." Fertil Steril 74(6): 1164-74.
- De Braekeleer, M. and C. Ferec (1996). "Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens." Mol Hum Reprod 2(9): 669-77.
- de la Taille, A., J. M. Rigot, et al. (1998). "[Correlation of genitourinary abnormalities, spermogram and CFTR genotype in patients with bilateral agenesis of the vas deferens]." Prog Urol 8(3): 370-6.
- Dequeker, E., M. Stuhmann, et al. (2009). "Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations." Eur J Hum Genet 17(1): 51-65.
- Disset, A., C. Michot, et al. (2005). "A T3 allele in the CFTR gene exacerbates exon 9 skipping in vas deferens and epididymal cell lines and is associated with Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens (CBAVD)." Hum Mutat 25(1): 72-81.
- Dohle, G. R., H. J. Veeze, et al. (1999). "The complex relationships between cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical, electrophysiological and genetic data." Hum Reprod 14(2): 371-4.
- Dumur, V., R. Gervais, et al. (1990). "Abnormal distribution of CF delta F508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens." Lancet 336(8713): 512.

- Ferec, C., V. Scotet, et al. (2012). "[Genetics and modifier genes, atypical and rare forms]." Arch Pediatr 19 Suppl 1: S3-7.
- Fontaine, E. and A. Jardin (2001). "[Anomalies of the male internal genital organs and their impact on fertility]." Prog Urol 11(4): 729-32.
- Gaillard, D. A., F. Carre-Pigeon, et al. (1997). "Normal vas deferens in fetuses with cystic fibrosis." J Urol 158(4): 1549-52.
- Gibson, R. L., J. L. Burns, et al. (2003). "Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis." Am J Respir Crit Care Med 168(8): 918-51.
- Giuliani, R., I. Antonucci, et al. (2010). "Identification of the second CFTR mutation in patients with congenital bilateral absence of vas deferens undergoing ART protocols." Asian J Androl 12(6): 819-26.
- Goldstein, M. and S. Schlossberg (1988). "Men with congenital absence of the vas deferens often have seminal vesicles." J Urol 140(1): 85-6.
- Gordon, A. C., D. F. Thomas, et al. (1988). "Multicystic dysplastic kidney: is nephrectomy still appropriate?" J Urol 140(5 Pt 2): 1231-4.
- Granier, J.-L. (2009). "Using ultrasound techniques in male infertility." Andrologie 19: 159-167.
- Grzegorzcyk, V., N. Rives, et al. (2012). "Management of male infertility due to congenital bilateral absence of vas deferens should not ignore the diagnosis of cystic fibrosis." Andrologia 44(5): 358-62.
- Hefferon, T. W., J. D. Groman, et al. (2004). "A variable dinucleotide repeat in the CFTR gene contributes to phenotype diversity by forming RNA secondary structures that alter splicing." Proc Natl Acad Sci U S A 101(10): 3504-9.
- Jarvi, K., S. McCallum, et al. (1998). "Heterogeneity of reproductive tract abnormalities in men with absence of the vas deferens: role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations." Fertil Steril 70(4): 724-8.
- Jarzabek, K., M. Zbucka, et al. (2004). "Cystic fibrosis as a cause of infertility." Reprod Biol 4(2): 119-29.
- Jequier, A. M., I. D. Ansell, et al. (1985). "Congenital absence of the vasa deferentia presenting with infertility." J Androl 6(1): 15-9.
- Kim, B., A. Kawashima, et al. (2009). "Imaging of the seminal vesicle and vas deferens." Radiographics 29(4): 1105-21.
- Kolettis, P. N. and J. I. Sandlow (2002). "Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens." Urology 60(6): 1073-6.
- Kristidis, P., D. Bozon, et al. (1992). "Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis." Am J Hum Genet 50(6): 1178-84.
- Lopez, E., V. Viart, et al. (2011). "Variants in CFTR untranslated regions are associated with congenital bilateral absence of the vas deferens." J Med Genet 48(3): 152-9.
- Marcelli, F., G. Robin, et al. (2006). "[Role of deep seminal tract imaging in the diagnosis of unilateral agenesis of the vas deferens. Case report of a patient with CFTR gene mutation]." Prog Urol 16(5): 617-9.
- Marcorelles, P., D. Gillet, et al. (2011). "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development." Hum Pathol 43(3): 390-7.
- McCallum, T., J. Milunsky, et al. (2001). "Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations." Hum Reprod 16(2): 282-8.

- Mercier, B., C. Verlingue, et al. (1995). "Is congenital bilateral absence of vas deferens a primary form of cystic fibrosis? Analyses of the CFTR gene in 67 patients." Am J Hum Genet 56(1): 272-7.
- Moskowitz, S. M., J. F. Chmiel, et al. (2008). "Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders." Genet Med 10(12): 851-68.
- Oates, R. D. and J. A. Amos (1994). "The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis." J Androl 15(1): 1-8.
- Okada, H., K. Yoshimura, et al. (1999). "Assisted reproduction technology for patients with congenital bilateral absence of vas deferens." J Urol 161(4): 1157-62.
- Olson, J. R. and D. K. Weaver (1969). "Congenital mesonephric defects in male infants with mucoviscidosis." J Clin Pathol 22(6): 725-30.
- Oppenheimer, E. H. and J. R. Esterly (1969). "Observations on cystic fibrosis of the pancreas. V. Developmental changes in the male genital system." J Pediatr 75(5): 806-11.
- Pastor-Soler, N., C. Pietrement, et al. (2005). "Role of acid/base transporters in the male reproductive tract and potential consequences of their malfunction." Physiology (Bethesda) 20: 417-28.
- Pauer, H. U., B. Hinney, et al. (1997). "Relevance of genetic counselling in couples prior to intracytoplasmic sperm injection." Hum Reprod 12(9): 1909-12.
- Radpour, R., H. Gourabi, et al. (2008). "Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility." J Androl 29(5): 506-13.
- Rantanen, E., M. Hietala, et al. (2008). "Regulations and practices of genetic counselling in 38 European countries: the perspective of national representatives." Eur J Hum Genet 16(10): 1208-16.
- Rantanen, E., M. Hietala, et al. (2008). "What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines." Eur J Hum Genet 16(4): 445-52.
- Ratbi, I., M. Legendre, et al. (2007). "Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene rearrangements enriches the mutation spectrum in congenital bilateral absence of the vas deferens and impacts on genetic counselling." Hum Reprod 22(5): 1285-91.
- Rave-Harel, N., E. Kerem, et al. (1997). "The molecular basis of partial penetrance of splicing mutations in cystic fibrosis." Am J Hum Genet 60(1): 87-94.
- Robert, F., F. Bey-Omar, et al. (2002). "Relation between the anatomical genital phenotype and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in the absence of the vas deferens." Fertil Steril 77(5): 889-96.
- Robson, W. L., A. K. Leung, et al. (1995). "Unilateral renal agenesis." Adv Pediatr 42: 575-92.
- Roodhooft, A. M., J. C. Birnholz, et al. (1984). "Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys." N Engl J Med 310(21): 1341-5.
- Rosenstein, B. J. and G. R. Cutting (1998). "The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel." J Pediatr 132(4): 589-95.
- Sakamoto, H., T. Yajima, et al. (2008). "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutation associated with a congenital bilateral absence of vas deferens." Int J Urol 15(3): 270-1.
- Schlegel, P. N., D. Shin, et al. (1996). "Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens." J Urol 155(5): 1644-8.

- Schwarzer, J. U. and M. Schwarz (2012). "Significance of CFTR gene mutations in patients with congenital aplasia of vas deferens with special regard to renal aplasia." Andrologia 10.1111/j.1439-0272.2012.01281.x. [Epub ahead of print].
- Taussig, L. M., C. C. Lobeck, et al. (1972). "Fertility in males with cystic fibrosis." N Engl J Med 287(12): 586-9.
- Teixeira, S., R. Sa, et al. (2013). "Immunohistochemical analysis of CFTR in normal and disrupted spermatogenesis." Syst Biol Reprod Med 59(1): 53-9.
- Thauvin-Robinet, C., A. Munck, et al. (2013). "CFTR p.Arg117His associated with CBAVD and other CFTR-related disorders." J Med Genet.
- Tizzano, E. F., M. M. Silver, et al. (1994). "Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues. Clues for the infertility in patients with cystic fibrosis." Am J Pathol 144(5): 906-14.
- van der Ven, K., L. Messer, et al. (1996). "Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality." Hum Reprod 11(3): 513-7.
- Virtanen, H. E., R. Bjerknes, et al. (2007). "Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences." Acta Paediatr 96(5): 611-6.
- Wagenknecht, L. V., C. F. Lotzin, et al. (1983). "Vas deferens aplasia: clinical and anatomical features of 90 cases." Andrologia 15 Spec No: 605-13.
- Wilschanski, M., A. Dupuis, et al. (2006). "Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials." Am J Respir Crit Care Med 174(7): 787-94.
- Wong, L. J., O. M. Alper, et al. (2004). "The necessity of complete CFTR mutational analysis of an infertile couple before in vitro fertilization." Fertil Steril 82(4): 947-9.
- Yu, J., Z. Chen, et al. (2012). "CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis." Hum Reprod 27(1): 25-35.

## ANNEXE 1 : Résultats cliniques, biologiques et génétiques détaillés par patients

Phénotype	Cryptorchidie		Testicules		Volumés		Epididymes		Vésicules séminales		Reins		Type	Génotype		
	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G		Mutation	Polymorphisme	
<b>Pas de mutation</b>																
5229	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Abs	Pst	-	- / -	7T / 7T
6337	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Pst	Pst	Pst	-	- / -	9T / 9T
98185	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	-	- / -	7T / 7T
110620	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Abs	-	- / -	7T / 7T
111323	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Anorm	Pst	Pst	Abs	Abs			-	- / -	7T / 7T
112438	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Anorm	-	- / -	7T / 9T
113206	Abs complet	Abs	Pst	Pst	Abs	Norm	Norm	Corps et/ou Queue		Abs	Abs	Anorm	Anorm	-	- / -	7T / 7T
113503	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	-	- / -	7T / 7T
116095	Abs complet	Abs	Pst	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Tête/Corps/Queue	Abs	Abs	Anorm	Anorm	-	- / -	7T / 7T
116831	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Pst	Abs	-	- / -	7T / 7T
118808	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Pst	Abs	Pst	Pst	-	- / -	7T / 7T
118941	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	-	- / -	7T / 7T
141305	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Tête/Corps/Queue	Abs	Abs	Abs	Pst	-	- / -	7T / 7T
144001	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue					-	- / -	7T / 7T
145952	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Anorm	Anorm	-	- / -	7T / 7T
153730	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Pst	Pst	Pst	Pst	-	- / -	7T / 9T
155556	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Tête/Corps/Queue	Abs	Abs	Pst	Abs	-	- / -	- / -
157930	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Pst	-	- / -	9T / 9T
<b>Pas de mutation CF</b>																
4	Abs c/p	Pst	Abs	Pst	Pst	Anorm	Anorm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	RD/RD	3272-26A>G / -	7T / 5T
3227	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Pst			RD	- / -	7T / 5T
5728	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs			RD/RD	Q1352H / Q1352H	5T / 7T
110004	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	RD/RD	- / -	5T / 5T
110718	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Pst	RD	- / -	7T / 5T
111767	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Pst	Abs	Pst	Pst	RD	- / -	5T / 7T
115990	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	RD/RD	R74W / D1270N	5T / 7T
116234	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Pst	Pst	Pst	RD+/RD	R117H / -	5T / 7T

118675	Abs complet	Pst	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Abs	Pst	Abs	RD	D443Y / R668C / G776A	7T / 7T
118681	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Abs			RD	- / -	5T / -
151730	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	RD+/RD	L206W / -	5T / 9T
152487	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Pst	Pst	Pst	RD/RD	D1152H / -	5T / 7T
154446	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Pst	RD+/RD+	R117H / L206W	7T / 7T
157791	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Anorm	Anorm	RD+/RD	L206W / -	5T / 9T

**Au moins une mutation CF**

2	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Pst	CF	F508 / -	7T / 9T
3	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / R352W	- / -
5	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
6	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / -
7	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue	Abs	Pst	Pst	Pst	CF/RD	F508 / V201M / D1270N	7T / 9T
8	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF	I106L / -	7T / 7T
9	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	D443Y / 3737delA	7T / 9T
10	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD+	F508 / Q1352H	9T / 7T
12	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	W1282X / -	5T / 7T
13	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Anorm	Pst	Pst	Abs	Pst			CF	R553X / - G542X	7T / 7T
14	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	/ D443Y_G576A_R668C	7T / 9T
15	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Pst	Pst	Pst	Pst	CF/RD	Y122X / L997F	9T / 7T
17	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Pst			CF/RD	F508 / -	9T / 5T
18	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Abs			CF/RD	F508 / -	9T / 5T
19	Abs partiel	Abs	Abs			Norm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	9T / 5T
97625	Abs partiel	Abs	Pst	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue						CF	W1282X / -	7T / 7T
97869	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Pst	CF	N1303K / -	9T / 7T
98432	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Pst			CF/RD	F508 / -	9T / 5T
98677	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Pst	Pst	Pst	Pst	CF	F508 / -	9T / 7T
111410	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
111554	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
111596	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Anorm	Pst	Pst	Pst	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
111885	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / D1270N / R74W	7T / 9T
112410	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
112670	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
112983	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF	F508 / -	7T / 7T
114605	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst				CF	F508 / -	7T / 9T

114874	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF	F508 / -	7T / 9T
115525	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Pst			CF	F508 / -	9T / 9T
115581	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / D1270N / R74W	7T / 9T
116043	Abs complet	Abs	Pst	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Pst	Pst	CF/RD+	F508 / A534E / L206W	9T / 9T
116404	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 7T
116644	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD+	F508 / Q1352H	7T / 9T
116684	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	S945L / R668C	7T / 7T
117124	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Anorm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD+	F508 / R117H	7T / 9T
117815	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Anorm	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF	711+1G>T / -	7T / 7T
118607	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	R764X / -	5T / 7T
141289	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Pst			CF/RD	G542X / D110H	7T / 9T
142305	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Pst	Pst	Pst	Pst	CF/RD+	2789+5G/A / 3737delA	7T / 9T
142481	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
142723	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF	R553X / -	7T / 7T
143672	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	L568F / p.Arg559alafsX8	7T / 7T
145323	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Pst	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
145828	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF	F508 / K793I	7T / 9T
146342	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	G542X / D1152H	7T / 9T
147447	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / R258G	9T / 7T
148617	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Anorm	Norm	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Pst	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / -
149939	Abs partiel	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Pst	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
155992	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Pst	Corps et/ou Queue	Pst	Abs	Pst	Pst	CF/RD	p.Gln220ThrfsX37 / R74W, V201M, D1270N	7T / 7T
156145	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
156559	Abs c/p	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
157995	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Norm	Corps et/ou Queue	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF	W1282X / -	7T / 7T
158268	Abs complet	Abs	Abs	Pst	Pst	Norm	Anorm	Pst	Corps et/ou Queue	Abs	Abs	Pst	Pst	CF/RD	F508 / -	5T / 9T

	pH	Volume	Fructose	Acyl carnitine	Choline	Carnitine libre	A glucosidase	GPC	Type	Mutation	Polymorphisme
<b>Canaux déférents absents partiel</b>											
3	7.9	2.5	33.75	120	48	500	9.375	0.25	CF/RD	F508 / R352W	- / -
5	6.8	0.95	4.845	0	0.513	66.5	12.92	0.038	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
7	7.1	0.7	0.686		0.588		9.1	0.07	CF/RD	F508 / V201M / D1270N	7T / 9T
10	7	1.5	0.39	0	0.27	165	39.15	0.09	CF/RD+	F508 / Q1352H	9T / 7T
13	6.5	0.45	0.135	6.3	0.432	56.25	9	0.045	CF	R553X / -	7T / 7T
17	6.8	0.25							CF/RD	F508 / -	9T / 5T
18	6.5	0.5	0.25	4	0.5	39.5	9.75	0.25	CF/RD	F508 / -	9T / 5T
19	6.5	0.6	0.24	9.6	1.2	63	19.8	0.06	CF/RD	F508 / -	9T / 5T
5229	6.8	1	0.5	10	0.5	41	11.5	0.12		- / -	7T / 7T
5728	6.5	0.85	0.34	7.65	3.825	79.05	22.1	0.0425	RD/RD	Q1352H / Q1352H	5T / 7T
6337	8.1	1	0.5	8	0.5	45	1	0.05		- / -	9T / 9T
97625	6.3	0.35							CF	W1282X / -	7T / 7T
97869	6.5	0.55	0.55	0.55	0.55	68.75	7.7	0.55	CF	N1303K / -	9T / 7T
98185	7.1	0.4	0.2	6.4	0.12	38.8	7.2	0.04		- / -	7T / 7T
98432	6.5	0.65	0.65	3.25	0.65	53.95	9.1	0.065	CF/RD	F508 / -	9T / 5T
98677	6.8	1.7	0.221	51	0.833	122.4	22.1	0.17	CF	F508 / -	9T / 7T
110004	6.8	0.55	0.55	0	0.385	39.6			RD/RD	- / -	5T / 5T
110620	8.1	0.3	0.21	27.9	3	98.1				- / -	7T / 7T
110718	6.8	1.05	0.273	16.8	1.05	25.2	6.825	0.1365	RD	- / -	7T / 5T
111323	7.7	1.05	8.925	164.85	16.8	153.3	19.95	0.567		- / -	7T / 7T
111596	7.1	0.8	0.4	9.6	0.6	56	6.8	0.4	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
111767	7.7	0.55	0.4345	72.05	8.25	81.95	5.5	0.935	RD	- / -	5T / 7T
113503	7.1	2	14.1	268	21	224	14.5	0.1		- / -	7T / 7T
114605	7.1	0.55	0.55	23.65	5.39	85.8	8.415	0.055	CF	F508 / -	7T / 9T
118808	8.3	0.95	2.0425	0.95	0.285	76	3.1635	0.057		- / -	7T / 7T
141289	6.5	1.25	2.625	0	1.75	75	18.625	0.125	CF/RD	G542X / D110H	7T / 9T
142481	6.5	1.9	24.89	22.8	0.361	133	53.77	0.057	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
142723	6.5	1.1	0.99	8.8	0.275	77	16.115	0	CF	R553X / -	7T / 7T
143672	6.8	0.85	0.85	0	0.51	93.5	17.85	0.085	CF/RD	L568F / p.Arg559alafsX8	7T / 7T
149939	7	0.3							CF/RD	F508 / -	5T / 9T
153730	7.7	6	106.8	1314	114	840	43.8	1.14		- / -	7T / 9T

**Canaux déférents****absents complet/partiel**

4	7	0.6	0.6	3	0.6	39	11.28	0.06	RD/RD	3272-26A>G / -	7T / 5T
8	6.5	1.05	0.735	17.85	0.336	42	9.765	0	CF	I106L / - G542X	7T / 7T
14	6.8	1.5	0	0	0.51	238.5	18.9	0.045	CF/RD	/ D443Y_G576A_R668C	7T / 9T
112438	6.5	0.7	0.07	10.5	0.189	53.2	8.4	0.07	- / -	- / -	7T / 9T
112670	7	0.8	0.304	38.4	0.544	64.8	4.4	0.08	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
112983	6.8	1.3	0.13	23.4	0.494	97.5	21.45	0.13	CF	F508 / -	7T / 7T
115990	6.5	2.2	2.86	17.6	1.628	253	43.34	0.132	RD/RD	R74W / D1270N	5T / 7T
116831	7.4	0.6	0.84	9	0.294	70.2	2.28	0.06	- / -	- / -	7T / 7T
118681	6.5	1.2	2.16	2.4	1.068	148.8	17.04	0.048	RD	- / -	5T / -
118941	7.4	0.2							- / -	- / -	7T / 7T
144001	7.9	0.9	6.84	24.3	6.615	130.5	4.77	0.09	- / -	- / -	7T / 7T
145323		1	0.01				11		CF/RD	F508 / -	5T / 9T
147447	6.5	0.75	0.45	0	0.3	33.75	9.375	0.0225	CF/RD	F508 / R258G	9T / 7T
148617	7.4	1.2	11.88	175.2	21.36	158.4	9.6	0.156	CF/RD	F508 / -	5T / -
152487	6.1	1.05	0.42	0	0.315	78.75	16.8	0.105	RD/RD	D1152H / -	5T / 7T
155556	8.1	0.7	0.875	0	0.665	49.7	4.9	0.007	- / -	- / -	- / -
156145	7	0.5							CF/RD	F508 / -	5T / 9T
156559	6.5	2.4	2.4	0	4.224	290.4	42	0.1728	CF/RD	F508 / -	5T / 9T

**Canaux déférents****absents complet**

2	6.5	0.5							CF	F508 / -	7T / 9T
6	7.4	0.45	0.54		0.18			0.027	CF/RD	F508 / -	5T / -
9	6.1	0.35	0.1925	0	0.3395	24.5		0.035	CF/RD	D443Y / 3737delA	7T / 9T
12	7	0.2							CF/RD	W1282X / -	5T / 7T
15	6.8	0.7	4.2	0	0.35	67.9	7.14	0.07	CF/RD	Y122X / L997F	9T / 7T
3227	6.5	1.3	0.52	1.3	1.3	100.1	56.55	0.065	RD	- / -	7T / 5T
111410	6.6	2	2	14	1.3	156	18	0.22	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
111554	6.5	0.7	0.07	1.4	0.602	57.4	12.25	0.07	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
111885	6.2	0.13							CF/RD	F508 / D1270N / R74W	7T / 9T
112410	6.9	1	8	55	7.5	94	14	0.1	CF/RD	F508 / -	5T / 9T
113206	6.5	0.4	0.16	2.4	0.196	40.8		0.04	- / -	- / -	7T / 7T
114874	6.8	0.6	0.6	0	0.192	69	8.94	0.018	CF	F508 / -	7T / 9T
115525									CF	F508 / -	9T / 9T

115581	6.5	0.9	6.39	358.2	13.23	640.8	21.6	2.79	CF/RD	F508 / D1270N / R74W	7T / 9T
116043	6.5	0.5	0.15		0.05		23		CF/RD+	F508 / A534E / L206W	9T / 9T
116095	6.8	0.6	0.18	4.2	0.3	65.4	5.4	0.03		- / -	7T / 7T
116234	6.5	0.15							RD+/RD	R117H / -	5T / 7T
116404	6.5	1.2	1.44	22.8	1.092	157.2	10.92	0	CF/RD	F508 / -	5T / 7T
116644	6.6	0.85	0.697	16.15	0.408	155.55	7.0805	0.1105	CF/RD+	F508 / Q1352H	7T / 9T
116684	7	0.6	0.06	21.6	0.3	56.4	4.32		CF/RD	S945L / R668C	7T / 7T
117124	7	0.18	0.0792		0.1944		11.1024		CF/RD+	F508 / R117H	7T / 9T
117815	6.5	0.95	0.095	0	0.285	137.75	13.015	0	CF	711+1G>T / -	7T / 7T
118607	6.5	1.2	0	0	0.504	190.8	11.712	0.168	CF/RD	R764X / -	5T / 7T
118675	7.9	3.2	62.432	768	80.064	640	31.392	0	RD	D443Y / R668C / G776A	7T / 7T
141305	7.4	0.25	0.475				0.275			- / -	7T / 7T
142305	7.5	1.4	33.6	229.6	14	133	13.3	0	CF/RD+	2789+5G/A / 3737delA	7T / 9T
145828	6.8	0.7	0.546	5.6	0.343	39.9	11.2	0.07	CF	F508 / K793I	7T / 9T
145952	7.1	0.35	0.175	0	0.105	30.1	2.275			- / -	7T / 7T
146342	7	0.7							CF/RD	G542X / D1152H	7T / 9T
151730	6.5	0.6	0.09	27	0.3	75.6	7.5	0.06	RD+/RD	L206W / -	5T / 9T
154446									RD+/RD+	R117H / L206W p.Gln220ThrfsX37 / R74W, V201M, D1270N	7T / 7T
155992	6.5	0.6	0.36	0	0.36	54.6	8.4	0.15	CF/RD		7T / 7T
157791	6.5	0.75	0.75	0	1.425	71.25	10.5	0.075	RD+/RD	L206W / -	5T / 9T
157930	7.4	0.3	0.3	0	0.075	18.6	1.8			- / -	9T / 9T
157995	6.8	0.15							CF	W1282X / -	7T / 7T
158268	6.8	0.85	0.1105	0	0.3145	63.75	8.075	0	CF/RD	F508 / -	5T / 9T

## Questionnaire CONSULTATION Andro.

### ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE consultation ANDRO (compte rendu de l'examen clinique)

N° DOSSIER	
Date consultation	/ __ / __ / 200__
Médecin examinateur	<input type="checkbox"/> Pr P. Plante <input type="checkbox"/> Dr R. Mieusset <input type="checkbox"/> Dr. G. Massat <input type="checkbox"/> Dr L. Bujan <input type="checkbox"/> Dr. M. Gouarré <input type="checkbox"/> Dr. M. Daudin <input type="checkbox"/> Dr Soler <input type="checkbox"/> Dr. J. Agbrall <input type="checkbox"/> Autre
Motif de consultation	<input type="checkbox"/> stérilité <input type="checkbox"/> sexologie <input type="checkbox"/> contraception <input type="checkbox"/> vasectomie <input type="checkbox"/> varicocèle <input type="checkbox"/> don <input type="checkbox"/> autoconservation maladie <input type="checkbox"/> autoconservation AMP <input type="checkbox"/> autoconservation vasectomie <input type="checkbox"/> surveill. traitement stérilisant <input type="checkbox"/> avis <input type="checkbox"/> autre, précisez
Gynécomastie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non réponse
Caractères sexuels normaux	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non réponse
Androgénisation	<input type="checkbox"/> normale <input type="checkbox"/> aspect gynoïde <input type="checkbox"/> pilosité anormale <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> non réponse
Scrotum	<input type="checkbox"/> court <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> long <input type="checkbox"/> non réponse
Épaisseur scrotum	<input type="checkbox"/> fin <input type="checkbox"/> épaissi <input type="checkbox"/> non réponse
Testicules	<input type="checkbox"/> Les 2 présents <input type="checkbox"/> absence gauche <input type="checkbox"/> absence droit <input type="checkbox"/> Les 2 absents
Panicule adipeux	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui + <input type="checkbox"/> oui ++ <input type="checkbox"/> non réponse
Remontée possible dans canal inguinal	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> à droite <input type="checkbox"/> à gauche <input type="checkbox"/> les deux <input type="checkbox"/> non réponse
Ressez-vous vos testis en position haute droite	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> non réponse
Ressez-vous vos testis en position haute gauche	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> non réponse

Position testiculaire droit	<input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/> absent	<input type="checkbox"/> haut	<input type="checkbox"/> intracanaulaire <input type="checkbox"/> non réponse
Position testiculaire gauche	<input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/> absent	<input type="checkbox"/> haut	<input type="checkbox"/> intracanaulaire <input type="checkbox"/> non réponse
Testis droit longueur	(de 0,0 à 60,0)		
Testis droit largeur	(de 0,0 à 60,0)		
Volume testis droit	(ml)		
Testis gauche longueur	(de 0,0 à 60,0)		
Testis gauche largeur	(de 0,0 à 60,0)		
Volume testis gauche	(ml)		
Température antérotesticulaire droite	(C°) (de 32,0 à 36,8)		
Température antérotesticulaire gauche	(C°) (de 32,1 à 36,8)		
Température Intertesticulaire	(C°) (de 32,1 à 36,8)		
Température rectale	(C°) (de 36,0 à 41,0)		
Température salle d'examen	(C°) (de 17,0 à 30,0)		
Différentiel recto-scrotal Droit	(C°)		
Différentiel recto-scrotal Gauche	(C°)		
Hydrocèle	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> bilatéral	<input type="checkbox"/> droit	<input type="checkbox"/> gauche <input type="checkbox"/> non réponse
Kystes du cordon	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> bilatéral	<input type="checkbox"/> droit	<input type="checkbox"/> gauche <input type="checkbox"/> non réponse

Varicocèle droit	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> gros	<input type="checkbox"/> vasalva +	<input type="checkbox"/> petit <input type="checkbox"/> non réponse
Type varicocèle droit	<input type="checkbox"/> cordonal <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> scrotal	<input type="checkbox"/> les deux <input type="checkbox"/> non réponse
Varicocèle gauche	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> gros	<input type="checkbox"/> vasalva +	<input type="checkbox"/> petit <input type="checkbox"/> non réponse
Type varicocèle gauche	<input type="checkbox"/> cordonal <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> scrotal	<input type="checkbox"/> les deux <input type="checkbox"/> non réponse
Déférent droit	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> épaissi <input type="checkbox"/> doute	<input type="checkbox"/> nodulaire <input type="checkbox"/> absent total	<input type="checkbox"/> induré <input type="checkbox"/> absent partiel <input type="checkbox"/> non réponse
Déférent gauche	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> épaissi <input type="checkbox"/> doute	<input type="checkbox"/> nodulaire <input type="checkbox"/> absent total	<input type="checkbox"/> induré <input type="checkbox"/> absent partiel <input type="checkbox"/> non réponse
Position épидидyme droit	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> éloigné <input type="checkbox"/> absent tête	<input type="checkbox"/> inversé en hauteur <input type="checkbox"/> absent queue	<input type="checkbox"/> inversé latéral. <input type="checkbox"/> absent corps <input type="checkbox"/> non réponse
Position épидидyme gauche	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> éloigné <input type="checkbox"/> absent tête	<input type="checkbox"/> inversé en hauteur <input type="checkbox"/> absent queue	<input type="checkbox"/> inversé latéral. <input type="checkbox"/> absent corps <input type="checkbox"/> non réponse
Palpation épидидyme droit	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> épaissi	<input type="checkbox"/> kystique <input type="checkbox"/> induré	<input type="checkbox"/> nodulaire <input type="checkbox"/> turgescents <input type="checkbox"/> non réponse
Localisation des anomalies épидидyme D	<input type="checkbox"/> tête	<input type="checkbox"/> corps	<input type="checkbox"/> queue <input type="checkbox"/> non réponse
Palpation épидидyme gauche	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> épaissi	<input type="checkbox"/> kystique <input type="checkbox"/> induré	<input type="checkbox"/> nodulaire <input type="checkbox"/> turgescents <input type="checkbox"/> non réponse
Localisation des anomalies épидидyme G	<input type="checkbox"/> tête	<input type="checkbox"/> corps	<input type="checkbox"/> queue <input type="checkbox"/> non réponse
Conclusion examen clinique andro.			
Conclusion examen clinique	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> anormal	



## **Agenésie bilatérale des canaux déférents : Classification phénotypique et liens avec le génotype**

---

### **RESUME :**

L'agenésie bilatérale des canaux déférents est une pathologie dont la présentation clinique est très variable d'un sujet à l'autre. Les mutations du gène CFTR qui lui sont associées dans plus de 80% des cas sont également très nombreuses (plus de 1500 actuellement décrites) et surtout très hétérogènes en matière de sévérité. En effet, l'important dans cette pathologie reste la détection de mutations potentiellement à risque pour la mucoviscidose chez la descendance du patient.

C'est à partir de ces différents constats que nous avons décidé de réaliser la classification phénotypique de 84 patients ABCD de notre base de données. L'objectif de notre étude est d'essayer de mettre en évidence des arguments cliniques prédictifs de la présence ou non de mutations du gène CFTR potentiellement délétères.

---

**Titre en anglais :** Study of a cohort of men with deferens agenesis : relations between phenotype and genotype

Clinical presentation of congenital bilateral agenesis of the vas deferens (CBAVD) is variable from a patient to another. For more than 80% of CBAVD patients, a large number of different mutants CFTR alleles have been identified (more than 1900) and these mutations show extreme heterogeneity in spectrum and in frequency. Indeed, the main problem remains the detection of mutations potentially at risk for cystic fibrosis in the descents of the CBAVD patients.

It is from these various reports that we decided to work on the precise clinical description of 84 CBAVD patients included in our database. The aim of our retrospective study is to find predictive clinical arguments for presence or absence of CFTR mutations.

---

**DISCIPLINE administrative : BIOLOGIE MEDICALE**

---

**MOTS-CLES :** agenésie, canaux déférents, ABCD, CBAVD, CFTR, génotype, phénotype, classification

---

**Centre d'Assistance Médicale à la Procréation  
Hôpital Paule de Viguier  
330, avenue de Grande Bretagne  
31059 TOULOUSE Cedex 9**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur MIEUSSET Roger**