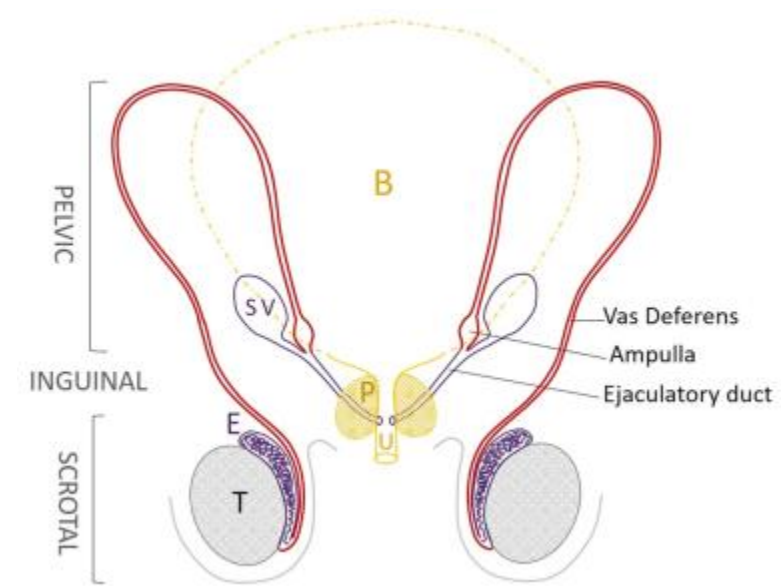


ABCD : Absence (Bilatérale) des Canaux Déférents

Dr Emmanuelle GIRODON (Cochin), Dr Julie MACEY (Bordeaux)

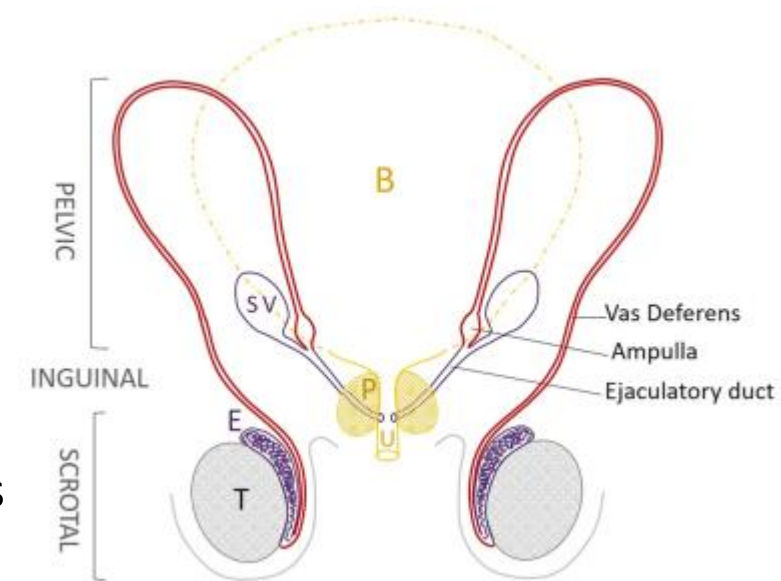
ABCD

- Quasi-totalité des patients atteints de mucoviscidose
- L'ABCD isolée représente l'AL-CFTR la plus fréquente
- Parfois mode de révélation de muco ou d'AL-CFTR (7,6% des nouveaux diagnostics)
- Non pathognomonique : toute ABCD n'est pas forcément liée à CFTR
- ABCD isolée : concerne 1 homme/1000
- CAT systématique pour diagnostic étiologique



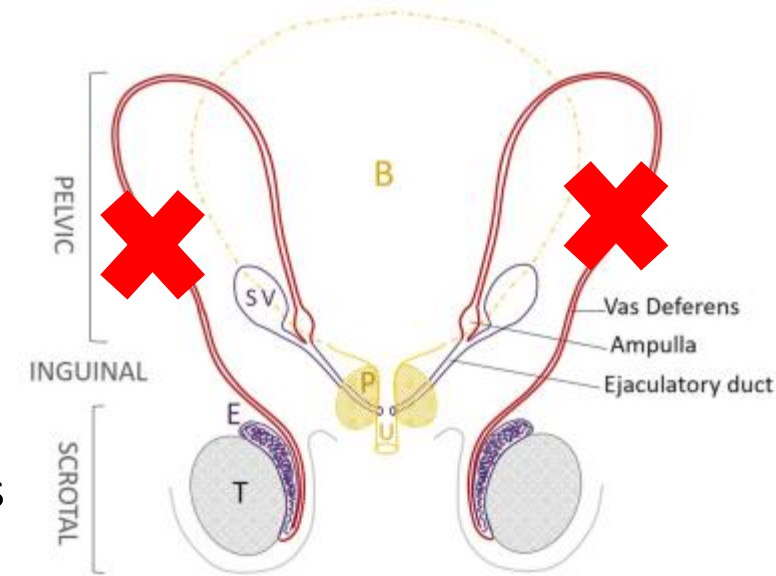
Homme fertile

- Spermatogénèse dans les tubules séminifères situés dans les testicules
- Débute à la puberté et est ensuite permanente
- Durée : 72j de la spermatogonie au spermatozoïde mature
- Stockage dans épидидyme pour fin de la maturation (acquisition mobilité)
- Ejaculation : passage des SPZ dans canaux déférents, avec formation sperme :
 - SPZ
 - sécrétions de l'épididyme
 - sécrétions vésicule séminale
 - sécrétions prostate



Homme CF ou AL-CFTR

- Spermatogenèse dans les tubules séminifères situés dans les testicules
- Débute à la puberté et est ensuite permanente
- Durée : 72j de la spermatogonie au spermatozoïde mature
- Stockage dans épидидyme pour fin de la maturation (acquisition mobilité)
- Ejaculation : passage des SPZ dans canaux déférents, avec formation sperme :
 - SPZ
 - sécrétions de l'épididyme
 - +/- sécrétions vésicules séminales
 - sécrétions prostate

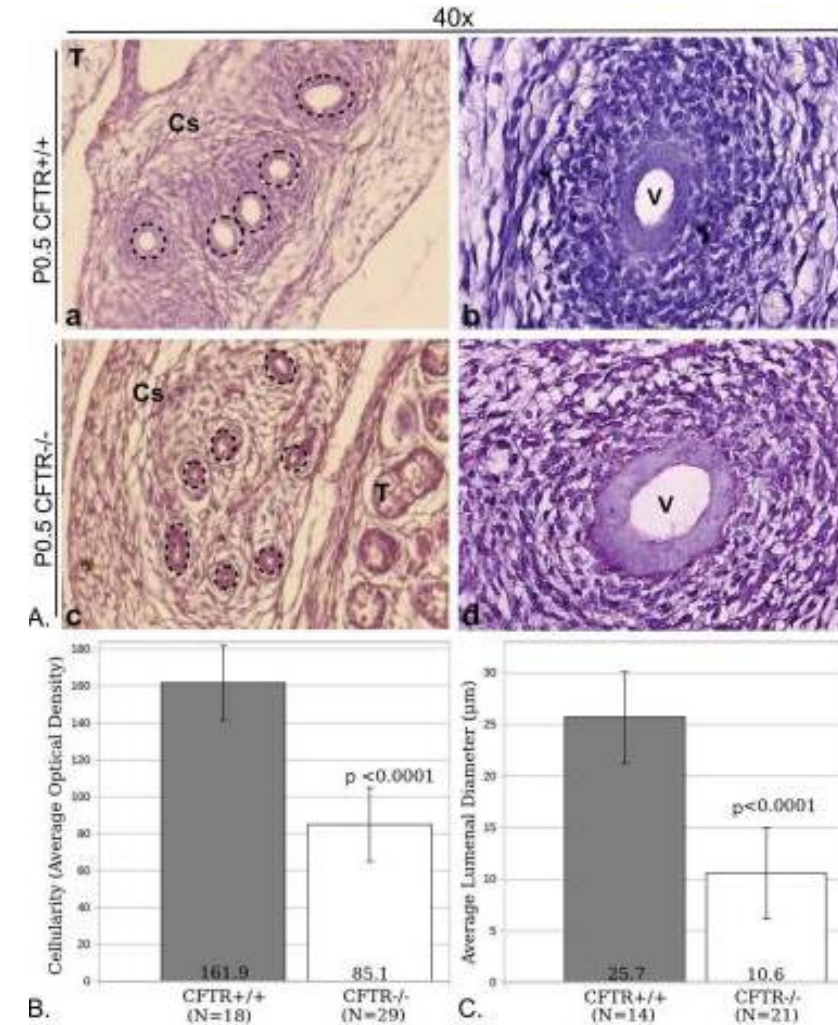


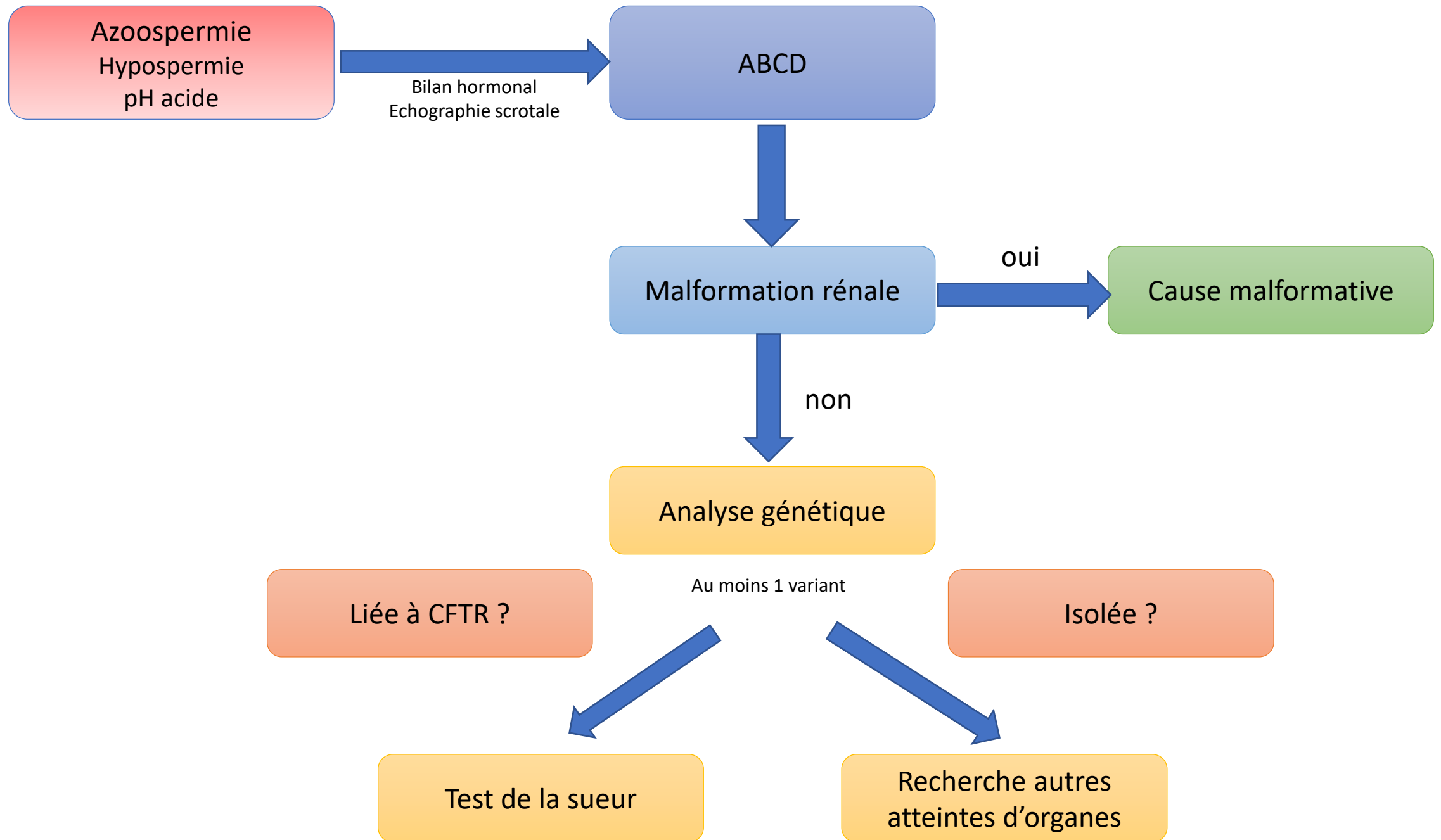
Diagnostic d'une ABCD

- Révélée suite au bilan d'azoospermie
- Volume testiculaire, spermatogenèse et bilan hormonal : normaux
- Spermogramme et biochimie du sperme anormaux :
 - Absence de spermatozoïdes
 - Hypospermie < 1,5 ml
 - Modifications biochimiques : pH < 7, fructose abaissé
- Diagnostic clinique à la palpation scrotale, confirmation échographique (qui permet aussi d'apprécier la présence ou non des vésicules séminales et dépister une éventuelle lésion tumorale)
- Echographie rénale : rechercher une malformation associée

Physiopathologie CFTR / Modèle murin

- L'ABCD survient après le 1^{er} trimestre : présence de CD chez fœtus entre 12 et 22 SG → pas d'agénésie, mais atrésie secondaire
- Processus long, sur plusieurs années
- Dans modèle murin : développement fœtal normal, pas d'accumulation ou obstruction de mucus (rat CFTR +/+ versus CFTR -/-)
- En période périnatale :
 - Diminution densité cellulaire épith épididymaire
 - Réduction diamètre corps épididymaires
 - Réduction diamètre CD (parfois diamètre conservé en proximal)
 - Réduction cellules musculaires lisses périductales
- Chez l'animal mature : disparition complète des canaux déférents





M.Q

- Adressé de la PMA pour ABCD avec 2 variants CFTR
- Asymptomatique, IMC 27
- Scanner thorax sinus N
- Echographie abdominale N
- EFR N
- pas d'ECBC



M.Q

- Adressé de la PMA pour ABCD avec 2 variants *CFTR*
- Asymptomatique, IMC 27
- Scanner thorax sinus N
- Echographie abdominale N
- EFR N
- pas d'ECBC

- ABCD isolée
- Liée à *CFTR* ?
 - *Test de la sueur : 50 mmol/l*
 - *1^{er} variant : F508del*
 - *2^{ème} variant : R117H*

➔ AL *CFTR*



M.F

- Adressé de la PMA pour ABCD avec 2 variants *CFTR*
- IMC 34
- Pancréatites aiguës x2 post OH
- Scanner thorax sinus N
- Echographie abdominale : stéatose
- EFR N
- pas d'ECBC
- Elastase fécale N



M.F

- Adressé de la PMA pour ABCD avec 2 variants *CFTR*
- IMC 34
- Pancréatites aiguës x2 post OH
- Scanner thorax sinus N
- Echographie abdominale : stéatose
- EFR N
- pas d'ECBC
- Elastase fécale N

ABCD non isolée ?

Liée à *CFTR* ?

- *Test de la sueur : 62 mmol/l*
- *1er variant : F508del*
- *2ème variant : R117H (7T9T)*

➔ Probable AL *CFTR*

➔ Répéter le TS

➔ Rechercher des facteurs génétiques aggravants pour la pancréatite



M.M

- Adressé de la PMA pour ABCD avec 2 variants *CFTR*
- 1 cousin atteint de mucoviscidose
- IMC 31
- pancréatite en 2006 et 2021 sur pancreas divisium , IPE
- RGO avec oesophagite
- Scanner thorax sinus N
- EFR N
- pas d'ECBC



M.M

- Adressé de la PMA pour ABCD avec 2 variants *CFTR*
- 1 cousin atteint de mucoviscidose
- IMC 31
- pancréatite en 2006 et 2021 sur pancreas divisium , IPE, bilan étio -
- RGO avec oesophagite
- Scanner thorax sinus N
- EFR N
- pas d'ECBC

- ABCD non isolée
- Liée à *CFTR* ?
 - *Test de la sueur* : 61 et 70 mmol/l
 - *1^{er} variant* : **G542X**
 - *2^{ème} variant* : **R117H**

➔ Risque évolutif vers la mucoviscidose ?



M.M

A noter 2 axes d'amélioration :

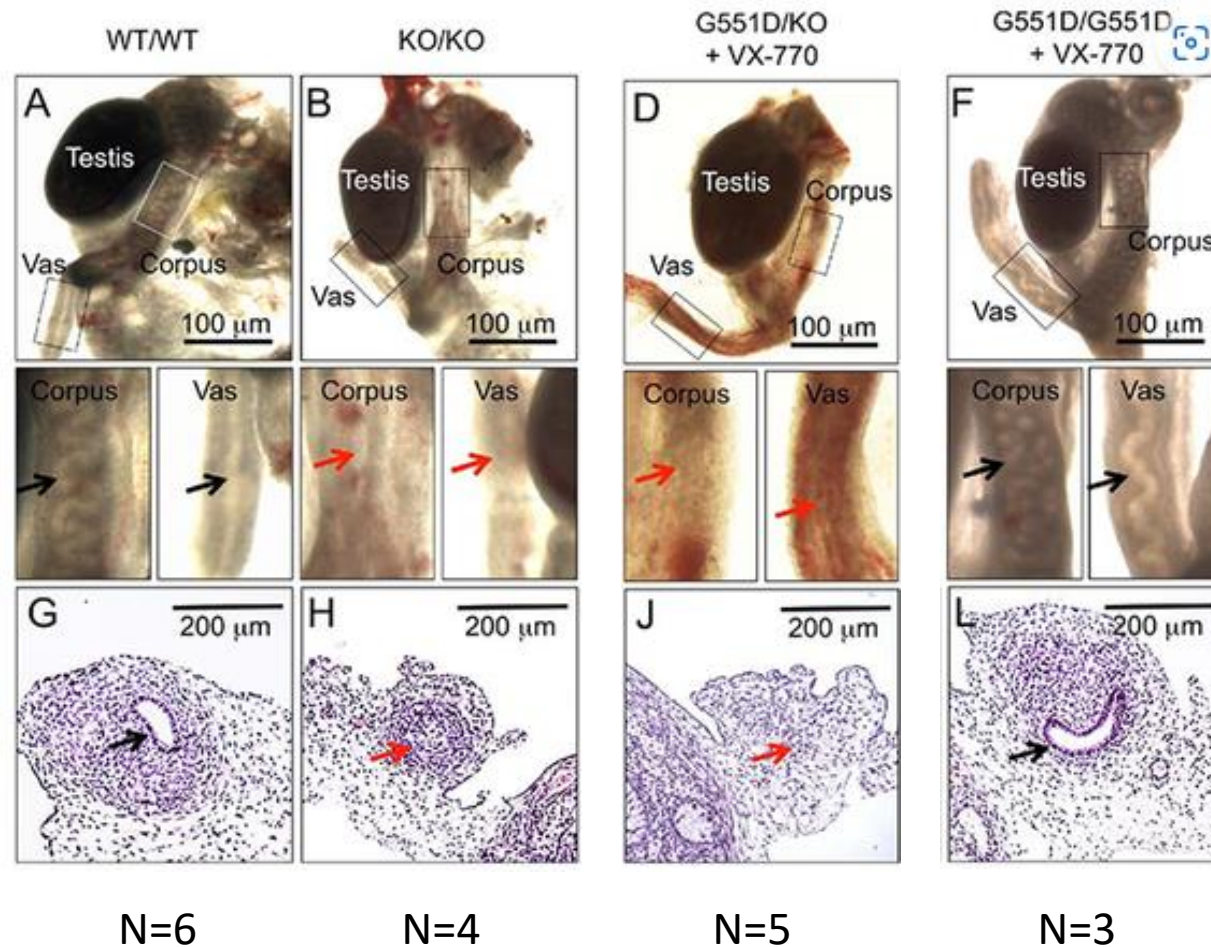
- 1 cousin atteint de mucoviscidose mais pas de dépistage familial
- Compagne ayant eu une recherche négative des 51 mutations les plus fréquentes :
 - ➔ *Insuffisant !*
 - ➔ *Faire un séquençage complet de CFTR pour les compagnes de patient porteur d'au moins 1 variant CF*



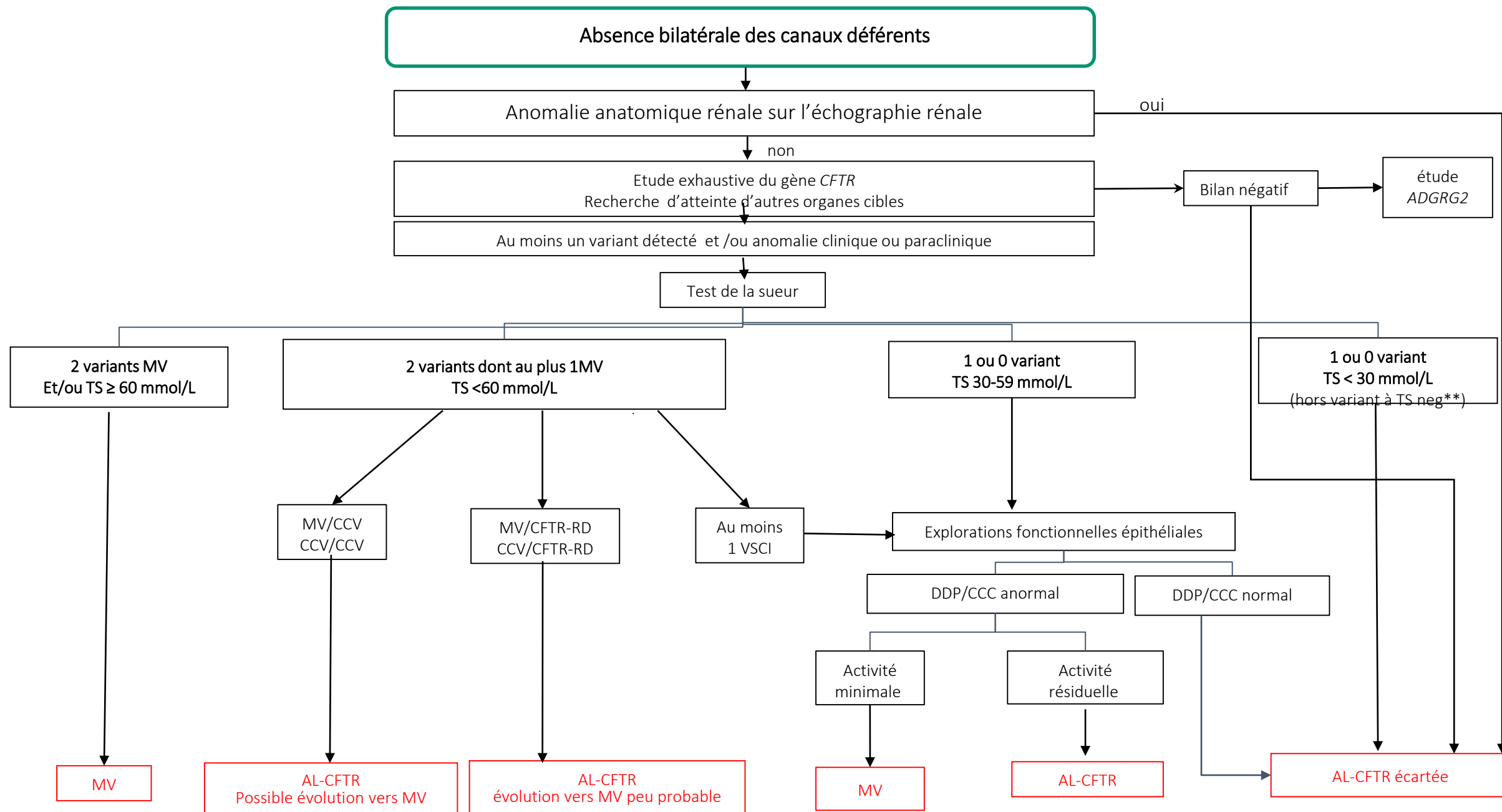
Prise en charge

- Aide médicale à la procréation : Possibilité de prélèvement épидидymaire sous AG pour conservation de gamètes, en vue d'une ICSI
- Étude génétique exhaustive chez la conjointe
- Conseil génétique des apparentés en fonction du type de variant CFTR retrouvé
- Effet préventif des modulateurs de CFTR ?

Modulateurs et ABCD : in utero



- Modèle de Furet G551D+/+
- Ttt par ivacaftor de femelle en gestation (2^{ème} moitié) de foetus G551D homozygote empêche l'apparition d'ABCD



Variants *CFTR* dans les ABCD – données *CFTR*-France

■ 984 patients

Données non exhaustives (ce n'est pas un registre)

Avec objectif de documenter les variants rares

> 80% des patients portent 2 variants *CFTR*

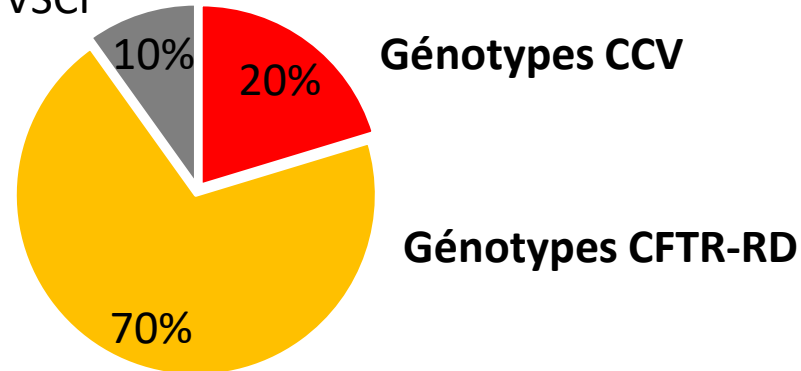
257 variants différents

incluant **221 rares** (pas dans CF EU2v1)

➤ **Etude exhaustive du gène *CFTR***

■ Génotypes

Au moins 1 VSCI



Variants les plus fréquents :

- F508del
- TG12T5
- R117H

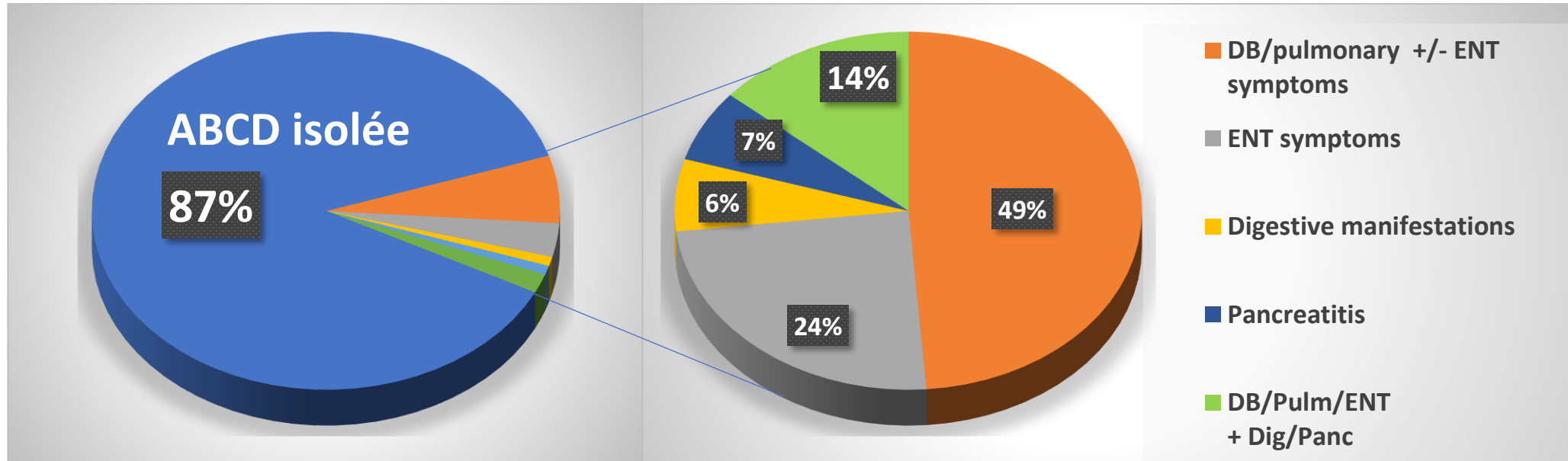
CCV : conséquence clinique variable

VSCI : variant de signification clinique incertaine

Variants *CFTR* dans les ABCD – données *CFTR*-France

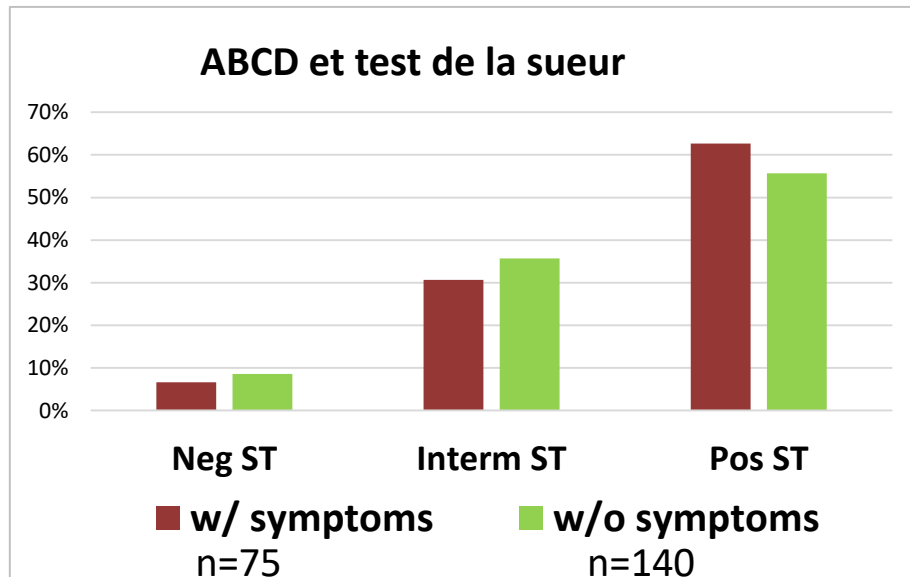
- Présentation clinique

12,5% des patients présentent une autre atteinte



Corrélation entre symptômes et TS

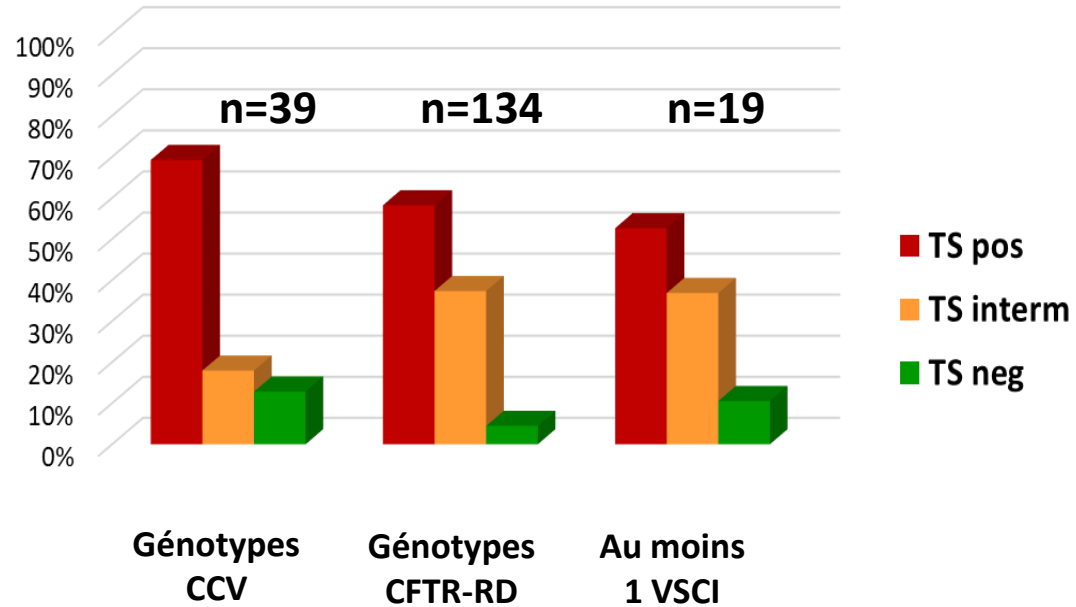
- **Test de la sueur** disponible pour 215 patients



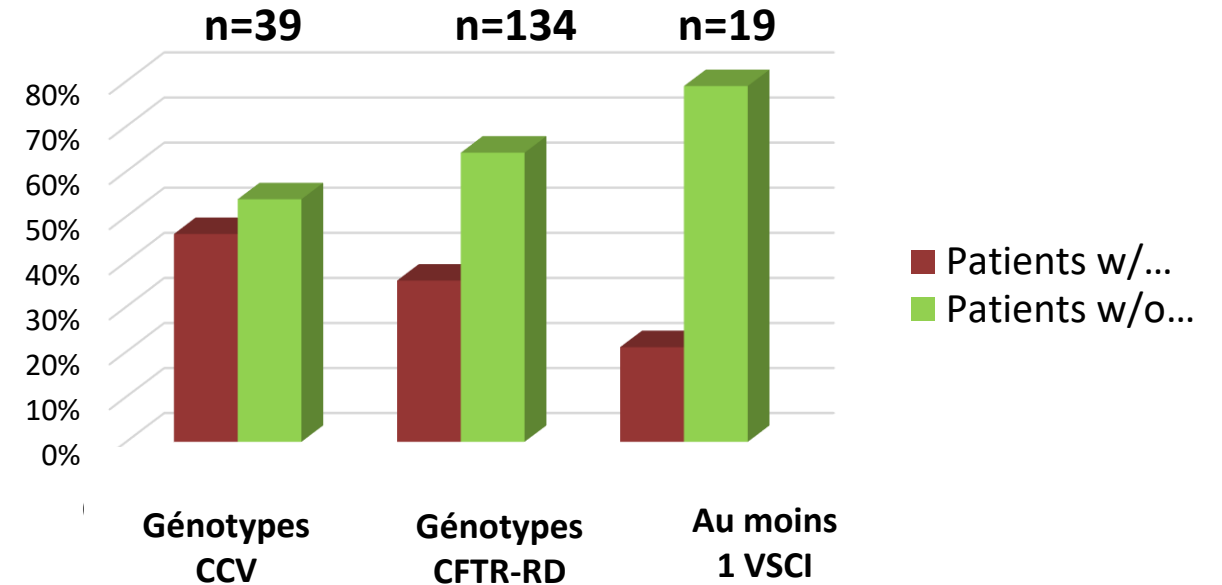
- **> 50% des patients avec ABCD isolée ont un TS positif**
- **Pas de corrélation entre le TS et les symptômes**
 - Cohérent avec
 - Thauvin et al, JMG 2009* in R117H/F508del patients
 - Ooi et al, Thorax 2014*
 - Wilchanski et al., AJRCCM 2006*
- **Pas de corrélation entre le TS et l'âge**

- **5% des patients ABCD peuvent être reclassés comme atteints de mucoviscidose tardive sur la base du TS et des symptômes.**

Corrélations entre génotypes et TS ?



entre génotypes et symptômes ?



➤ **Tendances mais pas de corrélation significative**

Intérêt pour le suivi des nouveaux-nés au diagnostic non conclu (DNC)

- Données des patients ABCD utiles pour documenter le **risque évolutif des NN au diagnostic non conclu** vers une mucoviscidose ou une AL-CFTR

85% des variants CCV, CFTR-RD et VSCI identifiés chez les NN sont également présents chez les patients ABCD.

Conclusion

ABCD isolée sans anomalie rénale associée

- Déterminer la cause de l'infertilité : AL-CFTR
- Proposer une prise en charge adaptée en AMP
- Evaluer au CRCM le risque de développer une mucoviscidose
- Définir le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose
- Informer le patient des implications de conseil génétique
Discrimination des variants CFTR-RD capitale pour le conseil génétique



➔ Prise en charge multidisciplinaire



MERCI DE VOTRE ATTENTION !
