L'agenesie bilaterale congenitale des deferents a l'heure de l'ICSI

J.M.RIGOT*, R. GERVAIS**, V. DUMUR***, E. MAZEMAN*

*Service d'Urologie - CHRU LILLE, **Service de Pneumologie - CHRU LILLE,

***Service de Biochimie - CHRU LILLE

RESUME

L'agénésie bilatérale congénitale des déférents est l'anomalie la plus fréquente des voies génitales masculines. Le diagnostic est clinique, le bilan spermiologique associe azoospermie, hypospermie, pH acide, marqueurs épидидymaires bas. Le bilan morphologique recherche une anomalie des vésicules séminales et une agénésie rénale. Une mutation du gène CFTR est retrouvée dans plus de 70 % des cas. Un conseil génétique s'impose avant toute aide médicale à la procréation. Les résultats de l'ICSI avec sperme prélevé chirurgicalement sont les mêmes que dans les autres causes d'azoospermies excrétoires.

Mots clefs : azoospermie, agénésie des déférents, mucoviscidose, ICSI

L'agénésie bilatérale congénitale des déférents (ABCD) est la malformation la plus fréquente des voies séminales. Sa fréquence est évaluée à 0,5 % dans les séries autopsiques, à 1 % chez des patients infertiles, évalués entre 17 et 30 % chez les patients présentant une azoospermie excrétoire [14]. Elle représente une situation de stérilité masculine a priori définitive. En 1952, YOUNG devait proposer les premiers spermatocèles et quelques cas de grossesses devaient être décrits. En 1985, TEMPLE, SMITH ouvraient d'autres perspec-

tives en réalisant une fécondation in vitro avec sperme prélevé chirurgicalement. Enfin, l'ICSI permettait d'envisager des succès jusque-là inespérés et une prise en charge de l'infertilité des hommes mucoviscidosiques. En effet, ces hommes étaient connus comme porteurs d'une agénésie congénitale des déférents quasi constante. Se posait ainsi directement le lien entre l'agénésie bilatérale congénitale des déférents et la mucoviscidose. Cette hypothèse avait déjà été évoquée par LE LANNOU [9]. DUMUR [3] en montrant la fréquence anormalement élevée de la mutation Δ F508 chez des patients stériles avec une ABCD, validait cette hypothèse qui était confirmée de façon définitive par ANGUIANO [1] en 1992 qui mettait en évidence des hétérozygotes composites chez des patients stériles avec une ABCD. L'ABCD devenait ainsi le premier exemple de stérilité masculine définitive d'origine génétique curable par les techniques d'aide médicale à la procréation avec un risque de transmission d'une maladie potentiellement grave au conceptus.

EMBRYOLOGIE DES VOIES SEMINALES NORMALES [2]

Les voies génitales sont issues des canaux mésonéphrotiques de Wolf et paramésonéphrotiques de Muller. Ces structures sont elles-mêmes sous la dépendance du facteur antimullerien et la testostérone testiculaire foetale et de son dérivé la dihydrotestostérone. Ainsi les canaux paramésonéphrotiques dis-

paraissent vers la 11^{ème} semaine ne laissant à leur extrémité que l'appendice testiculaire et l'utricule prostatique. En revanche, les deux canaux de Wolf vont se développer donnant l'appendice de l'épididyme, l'épididyme pour le segment qui se trouve en regard du testicule et qui reçoit les canaux efférents et enfin le canal déférent qui s'abouchera au niveau du sinus uro-génital. Juste au-dessus de cet abouchement apparaîtra la vésicule séminale vers la 13^{ème} semaine et en aval la jonction avec le sinus uro-génital, le canal éjaculateur.

Il faut noter par ailleurs que le bourgeon urétéral naît du canal de Wolf et que ce n'est que vers la 7^{ème} semaine que les canaux s'abouchent isolément. L'existence ou non d'anomalie rénale associée permet ainsi d'apprécier la période de perturbation de l'embryogénèse.

ABCD ET CLINIQUE [14]

Le diagnostic d'ABCD est clinique. Il repose sur la palpation du scrotum ou de déférents. Le canal déférent est a priori bien individualisable. L'épididyme est lui généralement dilaté. Il est parfois possible de préciser son caractère complet ou incomplet. Le volume testiculaire est normal. Le profil spermiologique associe classiquement une azoospermie à volume bas, pH acide et marqueurs épididymaires effondrés. Les marqueurs prostatiques sont en règle générale normaux, en revanche les marqueurs de la vésicule séminale sont le plus souvent abaissés. L'exploration échographique permet de mettre en évidence une anomalie des vésicules séminales plus d'1 fois sur 2. Enfin, l'échographie rénale met en évidence une agénésie rénale homolatérale à une agénésie de la vésicule séminale dans 20 % des cas [6-10].

MUCOVISCIDOSE ET ABCD

La mucoviscidose a été décrite par FANCONI. Il s'agit de la maladie récessive autosomique la plus fréquente (1/2500 naissances, fréquence des hétérozygotes 1/20). Elle associe une atteinte respiratoire, pancréatique, en général de mauvais pronostic. On distingue néanmoins 16 % de formes découvertes à l'âge adulte dites mineures. KAPLAN [8] devait noter que les hommes mucoviscidosiques étaient

stériles et présentaient de façon quasi systématique une azoospermie liée à une ABCD. Quelques cas néanmoins d'hommes fertiles ont été rapportés en particulier par FEIGELSON [5].

GENETIQUE ET MUCOVISCIDOSE [7]

C'est en 1989 qu'a été mise en évidence au niveau du chromosome 7 l'anomalie génique entraînant une modification de la protéine CFTR. La première des mutations et la plus fréquente est la mutation type $\Delta F508$. Plus de 500 mutations ont été décrites. A côté de ces anomalies géniques, ont été décrites d'autres anomalies de région non codante du gène, comme l'anomalie 5 T, présentes dans la population normale mais qui, associées à une mutation du gène CFTR, peuvent entraîner une forme modérée de mucoviscidose.

GENETIQUE ET ABCD

Le lien entre l'ABCD chez l'homme infertile et la mucoviscidose a été évoqué par LE LANNOU [9]. Malheureusement, le test de la sueur qui était le seul examen à l'époque caractéristique de la mucoviscidose était négatif. DUMUR [3] en 1990 mettait en évidence une fréquence anormale de la mutation $\Delta F508$ (50 %) chez de tels patients. Elle posait d'ailleurs déjà le problème de l'utilisation de ce sperme dans le cadre des aides médicales à la procréation. C'est ANGUIANO [1] qui le premier mettait en évidence un hétérozygote composite. Depuis lors, la fréquence estimée chez les patients porteurs d'une agénésie bilatérale des déférents est de 11 % d'hétérozygotes composites, 53 % d'hétérozygotes et 36 % sans mutation connue. Dans la série publiée par DUMUR [4], 50 % des tests de la sueur sont positifs ($>60\text{mEq/l}$), ce qui laisse présager que probablement 50 % sont des hétérozygotes composites. En revanche on ne retrouve jamais de mutation chez les patients avec agénésie rénale (20 %) [4-10]. S'agit-il d'un processus pathologique différent ?

CONSEIL GENETIQUE [7]

Celui-ci est bien entendu indispensable. Comme dans toute affection autosomique

récessive, le risque génétique dépend du statut du conjoint. En cas de recherche négative des mutations les plus fréquentes dont la mutation de la $\Delta F508$, le risque que le conjoint soit hétérozygote pour une mutation méconnue est de 1/80. Si le patient est hétérozygote composite, le risque est de 1/160 d'avoir un enfant atteint, hétérozygote simple de 1/320. En revanche, si le conjoint est porteur d'une mutation, se pose alors la question du diagnostic réimplantatoire puisque le risque d'avoir un enfant atteint est de 1/4 voire 1/2. A l'inverse, en cas d'association ABCD / agénésie rénale, il semble que l'on puisse être rassurant puisqu'il n'a jamais été mis en évidence de mutation.

ICSI ET ABCD [12]

De nombreuses équipes ont désormais publié leurs résultats. Ceux-ci ne sont pas différents des autres étiologies d'azoospermie excrétoire c'est à dire 30 % de grossesses par cycle.

PROBLEMES ETHIQUES

La première question est : "doit-on parler de mucoviscidose". En effet, il s'agit chez un patient a priori sain en dehors de son infertilité, d'évoquer une maladie avec un pronostic grave. Il s'agit donc bien de différencier la maladie mucoviscidose des constatations faites en biologie moléculaire et éventuellement parler plutôt de «CFTRose».

L'enquête génétique est parfois difficile. En effet, elle impose de révéler une infertilité que le couple voulait éventuellement dissimuler et parfois fait découvrir une infertilité masculine chez un adolescent de la famille. Une réflexion devra donc être entreprise avant une telle enquête. Les succès de l'ICSI à l'heure actuelle permettent d'envisager cette enquête dans de meilleures conditions puisque la stérilité peut être considérée comme potentiellement curable.

Enfin il faut parler du devenir de l'enfant.. En effet, le bilan, le conseil génétique visent à éviter la survenue de l'affection chez l'enfant. Tout d'abord il n'y a pas de parallélisme strict entre les anomalies géniques et le phénotype futur. Deuxièmement, outre les liens entre

l'anomalie de la protéine CFTR et la mucoviscidose, d'autres liens avec d'autres affections sont peut-être méconnus. Un seul exemple : les premières études ont montré que les résultats de fécondation in vitro avec sperme prélevé chirurgicalement sont moins bons lorsque les patients sont porteurs de la mutation $\Delta F508$ qu'avec un autre type de mutation. En revanche la nature de la mutation n'entre pas en ligne de compte lors d'une injection intracytoplasmique [11- 13]. Nous avons ici un premier exemple d'anomalie génique (mutation $\Delta F508$) entraînant une baisse de fécondance en FIV alors que celle-ci n'est pas retrouvée en ICSI. Cette différence met bien en évidence les incertitudes liées au principe même de l'ICSI qui abolit une étape essentielle : la reconnaissance et la fusion des gamètes.

REFERENCES

1. ANGUIANO A, OATES RD, AMOS JA, DEAN M, GERRARD B, STEWART C, MAHER TA, WHITE MB, MILUNSKY A : Congenital absence of the vas deferens - a primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 267, 1794 - 1797, 1992.
2. BOISSONNAT P : Anomalies congénitales de la voie spermatique. Ann. Chir.14,n°13-14,817-828,1960.
3. DUMUR V, GERVAIS R, RIGOT JM, LAFITTE JJ, MANOUVRIER S, BISERTE J, MAZEMAN E, ROUSSEL P : Abnormal distribution of CF Δ F508 allele in azoospermic men with congénital aplasia of the epididymis and vas deferens. Lancet 336, 512, 1990.
4. DUMUR V, GERVAIS R, RIGOT JM, DELOMEL-VINNER E, DECAESTECKER B, LAFITTE JJ, ROUSSEL P : Congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD) and cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) : correlation between genotype and phenotype. Hum. Genet.,97,7-10,1996.
5. FEIGELSON J, PECAU Y, SHWACHMAN H : A propos d'une paternité chez un malade atteint de mucoviscidose. Arch. Franç. Péd. 26, 937 - 944. 1969.
6. GOLDSTEIN M, SCHLOSSBERG S : Men with congénital absence of the vas deferens often have seminal vesicles. J. Urol. 140, 85 - 86, 1988.
7. GOOSSENS M, GHANEM N, GIRODON E, COSTES B, FANEN P : La mucoviscidose : le gène CFTR, ses mutations, le conseil génétique. Rev. Pneumol. Clin. 51, 130 - 136, 1995.
8. KAPLAN E., SHWACHMAN H, PERLMUTTER A, RULE A, KON TAIK KHAW, HOLSCLAW D : Reproductive failure in males with cystic fibrosis. New Engl. J. Med. 279, 65, 1968.

9. LE LANNOU D, LOBEL B, RIDOUX G, DE LABARTHE B, BAUCHART J : Stérilité masculine et dilatation des bronches. Sem. Hôp. Paris. 57, n°11-12, 608, 609.
10. MULHALL JP, OATES RD : Vasal aplasia and cystic fibrosis. Current Opinion in Urology, 5, 316 - 319, 1995.
11. PATRIZIO P, ORD T, SILVER SJ, ASCH RH : Cystic fibrosis mutations impair the fertilization rate of epididymal sperm from men with congénital absence of the vas deferens. Hum. Reprod. 8, n°8, 1259 - 1263, 1993.
12. SCHLEGEL PN, COHEN J, GOLDSTEIN M, ALIKANI M, ADLER A, GILBERT BR, PALERMO GD, ROSENWAKS Z : Cystic fibrosis gene mutations do not affect sperm function during in vitro fertilization with micromanipulation for men with bilateral congénital absence of vas deferens. Fertility and Sterility, 64, n°2, 1995.
13. SILBER SJ, NAGY Z.P, JIAEN LIU, GODOY H, DEVROEY P, VAN STEIRTEGHEM AC :Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum. Reprod. 9, n°9, 1705 - 1709, 1994.
14. WAGENKNECHT LV, LOTZIN CF, SOMMER H-J, SCHIRREN C : Vas deferens aplasia : Clinical and anatomical features of 90 cases. Prog. Reprod. Biol. Med. 12, 162 - 174, 1985.

ABSTRACT

Congenital bilateral absence of the vas deferens at the present time of ICSI

J.M.RIGOT, R. GERVAIS, V. DUMUR,
E. MAZEMAN

Congenital bilateral absence of the vas deferens is the most frequent abnormality of the male genital tract Diagnosis is clinical. Seminal patterns associate azoospermia, hypospermia, low PH, low seminal markers. Transrectal and renal ultrasonography search for abnormalities of the seminal vesicles and renal agenesis. Mutations of CFTR gene are found in more than 70 % of all cases. Genetic council is necessary before ICSI. Results of ICSI with micro-epididymal sperm aspiration are the same as in the other cases of azoospermia.

Key-words : *Azoospermia, Vas deferens, Cystic Fibrosis, ICSI*