

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 037/15

LE SYNDROME DE WOLFRAM
Particularités épidémiologiques, cliniques et génétiques
chez l'enfant : Etude rétrospective à l'unité de diabétologie
de l'hôpital d'enfants de Rabat

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/02/2015

PAR

Mlle. SABBAR GHIZLANE

Née 02/12/1989 à NADOR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Wolfram - Epidémiologie - Particularités cliniques - Génétique

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. IMANE ZINEB.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	
Professeur agrégé de Génétique	
Mme. SOUILMI FATIMAZOHRA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

PLAN

Introduction :.....

Matériel et méthodes :

- patients.....
- méthodes.....
- observations

analyse des données et résultats :

I) Epidémiologie :

- 1) fréquence.....
- 2) âge de début du diabète sucré
- 3) âge de début de l'atrophie optique
- 4) âge de début de la baisse de l'acuité auditive
- 5) âge de début du diabète insipide.....
- 6) âge de début des anomalies urologiques
- 7) sexe des patients
- 8) terrain génétique

II) Antécédents :

III) Données cliniques :

- 1) Motif d'hospitalisation.....
- 2) Diabète sucré.....
- 3) Atrophie optique
- 4) Surdité.....
- 5) Diabète insipide
- 6) Anomalies urologiques.....

IV) Paraclinique:

- 1) Hémoglobine Glyquée

- 2) microalbuminurie de 24h
- 3) Etude Génétique.....
- 4) radiologie
- V) Evolution :.....
- 1) Anomalies de croissance
- 2) retard psychomoteur et troubles cognitifs
- 3) Complications

Discussion

- 1) définition
- 2) épidémiologie
- 3) physiopathologie.....
- 4) description clinique :.....
 - a) le diabète sucré.....
 - b) l'atrophie optique.....
 - c) la surdité de perception.....
 - d) le diabète insipide
 - e) les troubles urologiques
 - f) les troubles neurologiques
 - g) autres anomalies
 - i) cas particuliers.....
- 5) paraclinique :
- a) bilans biologiques :
- dans le cadre du diabète sucré.....
- dans le cadre du diabète insipide.....
- dans le cadre des troubles urologiques
- b) bilans radiologiques :
- dans le cadre des troubles urologiques

- dans le cadre du diabète insipide et l'atteinte
neurologique.....
- c) explorations neurophysiologiques :
- champ visuel
- PEV
- audiogramme
- EEG
- 6) étude génétique
- 7) diagnostic positif.....
- 8) Prise en charge :.....
 - a) diabète sucré.....
 - b) atrophie optique
 - c) surdité.....
 - d) diabète insipide.....
 - e) troubles urologiques
 - f) troubles neurologiques
 - g) conseil génétique
 - h) nouveautés thérapeutiques.....

Conclusion

Résumés

Annexe :.....

- fiche d'exploitation

Liste des tableaux, des figures et des graphiques.....

Abréviations

Bibliographie

INTRODUCTION

Le syndrome de wolfram (DIDMOAD) est une maladie génétique rare et sévère, caractérisée par l'association d'un diabète insulino-dépendant, une atrophie optique, un diabète insipide, une surdité de perception et d'autres manifestations neurodégénératives sont possibles [1, 2, 4].

Notre travail consiste à faire le point sur les particularités épidémiologiques, cliniques et génétiques de ce syndrome chez l'enfant. Nous y rapportons 10 cas atteints de ce syndrome qui ont été diagnostiqués à l'unité de diabétologie du service de pédiatrie P2 à l'hôpital d'enfant à Rabat.

Tous les patients sont issus de mariages consanguins du premier et deuxième degré et ils ont tous présenté un diabète insulino-dépendant depuis la petite enfance. L'association des symptômes par la suite, a permis d'évoquer le Syndrome de Wolfram qui a été confirmé par l'analyse génétique grâce à la collaboration avec un laboratoire français [Cécile Julier UMR-S958 Inserm Faculté de Médecine Villemin à Paris] .

Dans le chapitre matériel et Méthodes, on présentera d'abord l'étude rétrospective concernant dix patients ayant le syndrome de Wolfram, suivis à l'unité de diabétologie pédiatrique au CHU Ibn Sina Rabat-Salé entre 1998 et 2014 , avec les résultats, puis dans le second chapitre : discussion, on va rapporter les données de la littérature tout en les comparant avec notre étude. Ensuite on terminera par une conclusion où l'on rappellera les traits importants de notre travail ainsi que les recommandations et les perspectives envisageables.

MATERIELS ET METHODES

I) Patients :

Nous rapportons dans notre étude, 10 patients atteints du Syndrome de Wolfram diagnostiqués et suivis à l'unité de diabétologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants à Rabat.

C'est une étude rétrospective dont le 1^{er} dossier a été colligé en 1998.

Nous avons inclu dans notre étude tous les cas qui ont été confirmés et hospitalisés dans notre service pour une complication en rapport avec les multiples atteintes entrant dans le cadre de ce Syndrome : acidocétose diabétique, syndrome polyuro-polydipsique,.... aidant à établir le diagnostic positif.

II) Méthodes d'étude :

L'analyse rétrospective a été faite en recueillant les données à partir du registre du service de Pédiatrie P2, et des dossiers cliniques des malades, et en utilisant la base de donnée : Free-Diab, qui est une base de donnée informatisée des enfants diabétiques depuis 2002, puis on a rapporté sur des fiches d'exploitation les différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques et évolutifs en rapport avec le syndrome : Annexe.

- identité
- consanguinité
- âge de début du diabète sucré
- âge de début de l'atrophie optique
- âge de début de du diabète insipide
- âge de début de la baisse de l'acuité auditive
- âge de début des complications urologiques
- équilibre glycémique
- résultats de l'étude génétique
- autres anomalies associées

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1 :

Il s'agit de l'enfant L.B, de sexe féminin, âgée actuellement de 33 ans (née en 1981), issue d'un mariage consanguin du 2^{ème} degré, première d'une fratrie de trois, ayant comme antécédent deux sœurs diabétiques : les patientes 3 et 8.

La patiente a été hospitalisée pour la première fois à l'âge de 9 ans (en 1990) pour un diabète sucré révélé par une décompensation acidocétosique, la patiente a été traitée par le schéma conventionnel d'insuline rapide et de NPH et a bénéficié de séances d'éducation diététique et thérapeutique sur le diabète.

A l'âge de douze ans (en 1993) elle a présenté une baisse de l'acuité visuelle, l'examen ophtalmologique a objectivé la présence d'une atrophie optique bilatérale et on a prescrit chez elle des verres de correction.

Devant l'association de diabète sucré et atrophie optique on a pensé au diagnostic du syndrome de Wolfram. L'étude génétique n'a pu être faite qu'en 2011, et elle a objectivé la présence d'une mutation de délétion du gène WFS1 sur le chromosome 4 ce qui a confirmé le diagnostic du syndrome.

La patiente avait un diabète déséquilibré avec une moyenne d'HbA1C à 9% sous 2UI/Kg/jour d'insuline.

Elle est actuellement mariée et mère de deux enfants.

OBSERVATION 2 :

Il s'agit de Z.H, de sexe féminin, née le 09/06/1996, 1^{ère} d'une fratrie de 3, issue d'un mariage consanguin du 2^{ème} degré, ayant comme antécédent une sœur diabétique : la patiente 5.

A l'âge de deux ans (1998) , elle a été hospitalisée à l'unité de diabétologie P2 à l'hôpital d'enfants de Rabat pour un diabète sucré révélé par une acidocétose diabétique pour laquelle elle a été hospitalisée pendant dix jours et mise sous insuline rapide et NPH : un schéma conventionnel à deux injections, avec des cours d'éducation thérapeutique et diététique pour les parents sur le diabète.

A l'âge de six ans (en 2002), elle a présenté une baisse de l'acuité visuelle ayant nécessité un examen ophtalmologique avec un fond d'œil et un champ visuel ce qui a mis en évidence une pâleur papillaire bilatérale.

A l'âge de sept ans (en 2003), elle a commencé à présenter des infections urinaires à répétition nécessitant des hospitalisations pour la mise en route d'un traitement antibiotique par voie parentérale. Les explorations radiologiques : une échographie rénovésicale et l'arbre urinaire sans préparation ont montré une UHN bilatérale avec une vessie neurogène.

L'évolution a été marquée par la réalisation d'une cystostomie pour la vessie neurologique.

Durant la même année elle a présenté encore une infection urinaire avec à l'échographie une collection abcédée au niveau du rein gauche, traitée par antibiothérapie.

Devant cette triade : diabète insulino-dépendant, atrophie optique et atteinte urologique, on a évoqué le diagnostic du syndrome de Wolfram.

A l'âge de dix ans (en 2006), la patiente a été hospitalisée pour fermeture de la cystostomie, elle se plaignait d'une anurie, une lombalgie et une fièvre : une échographie réalisée a montré des cavités rénales à contenu échogène, un épaississement des parois des deux uretères plus marquée à droite, en faveur d'une pyonéphrose : la patiente a été traitée par des antibiotiques.

Elle se plaignait aussi d'une hypoacousie, et c'est là qu'une surdité de perception bilatérale a été objectivée par un examen ORL avec audiogramme.

L'étude génétique n'a pu être faite qu'en 2011 grâce à la collaboration avec le laboratoire français sus-cité, et elle a objectivé une mutation de délétion du gène WFS1 touchant les deux allèles.

Par ailleurs, la patiente présente un retard de croissance à - 4 déviations standards, et pubertaire, et des troubles cognitifs qui ont entraîné un retard scolaire avec arrêt de la scolarité à l'âge de seize ans (en 2012).

A l'âge de dix sept ans elle a présenté des crises convulsives généralisées, sans rapport avec l'hypoglycémie, à raison de quatre crises par semaine avec un examen neurologique normal. Un EEG réalisé a objectivé une épilepsie généralisée idiopathique pour laquelle elle a été mise sous valproate de sodium.

La patiente avait un diabète bien équilibré jusqu'à l'âge de 10 ans où elle a commencé à présenter un déséquilibre glycémique avec une moyenne d'HbA1C de 10% sous 1,5 UI/Kg/jour d'insuline.

OBSERVATION 3 :

L.S, de sexe féminin, née le 11/01/1995, 2^{ème} d'une fratrie de 3, issue d'un mariage consanguin du 2^{ème} degré, ayant comme antécédents deux sœurs diabétiques : les patientes 1 et 8, deux tantes paternelles diabétiques type I, décédées dans un tableau de DAC , et deux oncles maternels diabétiques type II, décédés.

A l'âge de quatre ans (en 1999), elle a été hospitalisée pour la 1^{ère} fois pour un diabète sucré se révélant par une cétose diabétique. La patiente a été traitée par le schéma conventionnel fait d'insuline rapide et semi-lente à raison de deux injections par jour, et a bénéficié avec ses parents de cours d'éducation sur le diabète.

A l'âge de sept ans (en 2002) la patiente a présenté une baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique avec un fond d'œil ont été demandés, et ils étaient en faveur d'une pâleur papillaire bilatérale.

Le diagnostic du syndrome de Wolfram a été évoqué de tant plus qu'elle présentait une hypoacousie bilatérale en rapport avec une surdité de perception.

A l'âge de douze ans (en 2007) : la patiente a bénéficié d'un examen ophtalmologique dans le cadre de la surveillance, en faveur d'une atrophie optique bilatérale.

La patiente était bien équilibrée sous le schéma conventionnel d'insuline rapide et NPH à 1 UI/kg/jour. Sa moyenne HbA1C est à 7%.

L'étude génétique réalisée en 2011a révélé : une mutation du gène WFS1 appuyant le diagnostic du syndrome de Wolfram.

OBSERVATION 4:

Il s'agit de l'enfant E.Y, de sexe masculin, né le 24 /10 /1997, 3ème d'une fratrie de six, issu d'un mariage consanguin du 1^{er} degré.

Ayant comme antécédent un frère aîné diabétique sous insuline.

Hospitalisé pour la 1^{ère} fois à l'âge de trois ans (en 2000), pour un diabète sucré révélé par une acidocétose diabétique. Il a été traité par insuline, avec une éducation sur le diabète. Le patient a présenté une nette amélioration de sa symptomatologie et un bon équilibre glycémique HGA1 : 6% sous le schéma conventionnel fait de mélange d'insuline rapide avec la NPH.

A l'âge de onze ans (en 2008) il a commencé à présenter une polyurie nocturne à raison de 4-5l (160 ml/kg/jour) avec des hypoglycémies arrivant jusqu'à 0,25 g/l d'où son hospitalisation. Un bilan fait a objectivé :

- un diabète insipide : suite à la réalisation du test de restriction hydrique.
- une échographie réno-vesicale a mis en évidence une vessie neurogène et une discrète dilatation des voies excrétrices gauches « vessie de lutte à paroi fine et irrégulière »

On a évoqué devant la triade : diabète sucré, diabète insipide et une vessie neurogène le syndrome de Wolfram.

A l'âge de quatorze ans (en 2011), il a présenté une baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle à 3/10 avec au fond d'œil une atrophie papillaire bilatérale. L'étude génétique réalisée la même année a montré une mutation au niveau du gène WFS1, en faveur du syndrome de Wolfram.

L'évolution a aussi été marquée par un bon équilibre glycémique avec une moyenne d'HbA1C à 7% sous 1,6UI/Kg/jour d'insuline et une détérioration de la fonction rénale sur une vessie neurogène ayant conduit à la réalisation d'une vessie de Bricker pour drainage des urines en 2014.

OBSERVATION 5 :

Il s'agit de Z.I, née le 13/03/1998, 2^{ème} d'une fratrie de trois, issue d'un mariage consanguin du 1^{er} degré. Ayant comme antécédents une sœur diabétique, ayant aussi le syndrome de Wolfram : patiente2.

La patiente a été hospitalisée pour la 1^{ère} fois à l'âge de cinq ans (en 2003) pour un diabète sucré révélé par une cétose diabétique.

A l'âge de six ans (en 2004), elle a présenté 4 épisodes d'infections urinaires et traitée par antibiothérapie intraveineuse.

A l'âge de huit ans (en 2006), elle a présenté une baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique avec un fond d'œil ont mis en évidence un début d'atrophie optique.

A l'âge de onze ans (en 2009), elle a présenté une baisse de l'acuité auditive avec à

l'audiogramme une surdité de perception.

Devant la triade: diabète insulino-dépendant, atrophie optique et surdité, le syndrome de Wolfram a été évoqué, et on a pu compléter par une étude génétique qui a confirmé le diagnostic en objectivant une mutation homozygote du gène WFS1.

A l'âge de douze ans (en 2010), l'échographie rénale dans le cadre de dépistage de trouble urologique a montré une hydronéphrose modérée au niveau du rein gauche, et une dilatation isolée et modérée du rein droit, avec un UCG normal.

A l'âge de quinze ans (en 2013), la surdité s'est aggravée et a retenti sur la scolarité d'où la réalisation d'un appareillage.

La patiente a aggravé sa baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique a mis en évidence une atrophie optique avec une acuité à 1/10 corrigée par des lunettes de correction.

La patiente avait un diabète déséquilibré avec une moyenne d'HbA1C à 11% sous 2UI/Kg/jour d'insuline, et un retard staturo-pondéral et pubertaire.

OBSERVATION 6 :

Il s'agit de l'enfant J. R, de sexe féminin, née en 1992, 4^{ème} d'une fratrie de huit, issue d'un mariage consanguin du 1^{er} degré. Ayant comme antécédent un père diabétique type 2.

La patiente a été hospitalisée pour la 1^{ère} fois à l'âge de onze ans (en 2003), pour un diabète sucré révélé par une cétose diabétique. La patiente a été traitée par le schéma conventionnel d'insuline rapide et NPH à raison de deux injections par jour.

Au cours de la même année, la patiente a présenté une polyurie et une polydipsie massive malgré un bon équilibre glycémique, pour lesquelles elle a été hospitalisée et a bénéficié d'un test de restriction hydrique qui a mis en évidence un diabète insipide associé. La patiente a été mise alors sous desmopressine par voie nasale. Elle a aussi bénéficié d'une échographie rénale qui a objectivé une UHN bilatérale sur des méga uretères avec une mégavessie et un résidu post mictionnel.

Devant l'association du diabète sucré, diabète insipide et l'atteinte Urologique, le syndrome de Wolfram a été suspecté, un audiogramme alors a été réalisé à la recherche d'une atteinte auditive, il était sans particularités. A l'âge de seize ans (en 2008), elle a présenté une baisse de l'acuité visuelle à

3/10 au niveau des deux yeux, avec au fond d'œil une pâleur papillaire bilatérale, et un champ visuel sans particularité

A l'âge de dix huit ans (en 2010), elle a commencé à faire plusieurs épisodes d'hypoglycémie et des infections urinaires à répétition traitées par antibiothérapie.

Elle a arrêté la desmopressine par manque de moyens, et on a proposé chez elle un auto sondage pour sa vessie neurogène avec le résidu post mictionnel.

L'évolution chez cette patiente a été marquée par plusieurs DAC nécessitant l'hospitalisation.

A l'âge de dix neuf ans (en 2011), elle a présenté une insuffisance rénale et elle a été ainsi programmée pour des séances de dialyse.

L'étude génétique a été réalisée en 2011, elle a montré une mutation du gène WFS1 confirmant ainsi notre diagnostic.

La patiente avait un diabète déséquilibré sous 2UI/Kg/jour d'insuline, avec une moyenne d'HbA1C à 9%.

A l'âge de vingt deux ans (en2014), elle est décédée au CHU Ibn Sina aux urgences adultes (pas de documents).

OBSERVATION 7 :

Il s'agit de l'enfant E.A, né le 18/04/1996, 2^{ème} d'une fratrie de 2, issu d'un mariage consanguin du 1^{er} degré. Ayant comme antécédent un retard psychomoteur avec une dysmorphie faciale découverte à l'âge de deux ans.

Hospitalisé pour la 1^{ère} fois à l'âge de sept ans (en 2003) pour un diabète sucré révélé par une hyperglycémie. Le patient a été traité par schéma conventionnel d'insuline rapide et NPH à raison de deux injections par jour, et il a bénéficié des cours d'éducation thérapeutique et diététique sur le diabète.

A l'âge de onze ans (en 2007), le patient a commencé à présenter des épisodes d'hypoglycémie.

A l'âge de douze ans (en 2008), il a installé une énurésie secondaire avec un important retentissement scolaire.

A l'âge de quatorze ans (en 2010) il a bénéficié d'un test de restriction hydrique devant la polyurie ce qui a montré un diabète insipide. Il a aussi présenté une hypoacousie avec à l'audiogramme une surdité de perception. Au cours de la même année l'enfant se plaignait d'une baisse de l'acuité visuelle nécessitant un examen ophtalmologique qui a mis en évidence une atrophie optique. Devant l'association du diabète sucré avec l'atrophie optique, la surdité de perception et le diabète insipide, on a évoqué le syndrome de Wolfram, le patient a bénéficié ainsi d'une échographie rénale pour dépister l'atteinte urologique. Elle était en faveur d'une UHN bilatérale, on a complété alors par une étude génétique qui a montré la mutation du gène WFS1 confirmant ainsi notre diagnostic. Le patient avait un diabète déséquilibré sous 1,6UI/Kg/jour d'insuline, avec une moyenne d'HbA1C à 8%.

OBSERVATION 8 :

Il s'agit de l'enfant L.A, de sexe féminin, née le 13/07/1997, 3^{ème} d'une fratrie de trois, issue d'un mariage consanguin du 2^{ème} degré. Ayant comme antécédents deux sœurs atteintes du syndrome de Wolfram : les patientes 1 et 3, deux tantes paternelles diabétiques type 1, décédées dans un tableau de DAC et deux oncles maternels diabétiques type 1, décédés.

Hospitalisée pour la 1^{ère} fois à l'âge de sept ans (en 2004) pour un diabète sucré révélé par une cétose diabétique, et traité comme un diabète type I par le schéma conventionnel associant l'insuline rapide avec la NPH en deux injections par jour. La patiente a aussi bénéficié d'une éducation diététique et thérapeutique sur le diabète.

L'évolution était marquée par un bon équilibre glycémique sous 1,4 UI/Kg/jour d'insuline avec une HbA1C à 6,5%.

A l'âge de quatorze ans (en 2011), la patiente a commencé à installer une baisse de l'acuité visuelle, l'examen ophtalmologique avec un champ visuel et un fond d'œil ont montré une atrophie optique bilatérale.

Au cours de la même année, elle a présenté une baisse de l'acuité auditive, un examen ORL avec un audiogramme ont montré une surdité de perception.

Devant l'association du diabète sucré avec l'atrophie optique et la surdité de perception le syndrome de Wolfram a été évoqué, et l'étude génétique a mis en évidence la mutation du gène WFS1.

A l'âge de dix sept ans (en 2014), au cours de la consultation, la patiente a rapporté la notion de polyurie avec une polydipsie en rapport avec un diabète insipide qui a été confirmé par le test de restriction hydrique.

On a mis alors la patiente sous desmopressine par voie nasale.

OBSERVATION 9 :

Il s'agit de l'enfant T. R, de sexe féminin, née le 29/03/04, 2^{ème} d'une fratrie de quatre, issue d'un mariage consanguin du 1^{er} degré. Ayant comme antécédent une sœur diabétique type 1.

La patiente a été hospitalisée pour la 1^{ère} fois à l'âge de trois ans (en 2007) pour un diabète sucré, révélé par une acidocétose diabétique, elle a été traitée comme une diabétique type 1 et mise ainsi sous un schéma conventionnel d'insuline rapide et NPH avec deux injections par jour, en plus d'une éducation des parents sur le diabète.

Par ailleurs, à l'examen clinique on a constaté chez la patiente un retard staturo-pondéral à -2 déviations standards.

Les explorations radiologiques ont montré une cardiomégalie avec à l'ETT : CIA ostium secundum 16,7mm.

A l'âge de quatre ans (en 2008), elle a commencé à faire des hypoglycémies nocturnes associées à un syndrome polyuro-polydipsique, on a réalisé alors chez elle :

- Le test de restriction hydrique qui a mis en évidence un diabète insipide.
- Un UCG qui s'est révélé normal.
- Une IRM cérébrale qui a montré un hyper signal post hypophysaire confirmant l'origine centrale du diabète insipide.

La patiente a été mise alors sous desmopressine par voie nasale.

Au cours de la même année, elle a rapporté une baisse de l'AV, l'examen ophtalmologique avec un champ visuel ont montré une AV à 5/10, une amblyopie de l'œil gauche avec un scotome surtout du champ visuel inférieur et une pâleur papillaire très accentuée.

Devant l'association du diabète sucré, diabète insipide et l'atrophie optique le diagnostic du syndrome de Wolfram a été évoqué et on a réalisé chez la patiente une étude génétique qui a été en faveur de la mutation du gène WFS1.

Au cours d'une consultation faite dans le cadre du suivi, durant la même année, la patiente a présenté une baisse de l'acuité auditive d'où la réalisation d'un examen ORL avec un audiogramme en faveur d'une surdité de perception bilatérale.

Notre patiente avait un bon équilibre glycémique sous 1,2 UI/Kg/jour d'insuline, avec une moyenne d'HbA1C à 7,3%

A l'âge de huit ans (en 2012) on a refait l'IRM hypothalamo-hypophysaire, cette dernière a montré :

→ Une atrophie vermienne rentrant dans le cadre du syndrome de Wolfram.

Le diabète de notre patiente est devenu déséquilibré en 2013-2014 avec une moyenne d'HbA1C à 9% sous 2UI/kg/jour d'insuline, et elle a un retard scolaire à cause des troubles cognitifs qu'elle présente.

OBSERVATION 10 :

Il s'agit de l'enfant N .K, de sexe masculin, né le 29/06/ 2000, 2ème d'une fratrie de deux, issu d'un mariage consanguin du 1^{er} degré.

Ayant comme antécédent un diabète sucré depuis l'âge de sept ans sous insuline suivi à Khmissat, et présente une baisse de l'acuité visuelle avec des lunettes de correction depuis l'âge de 5ans et une baisse de l'acuité auditive depuis l'âge de onze ans (depuis2011) non suivi. Il a comme antécédents familiaux le grand père paternel, trois oncles paternels et deux cousins maternels diabétiques sous ADO.

Le patient a été hospitalisé à l'âge de treize ans (en 2013) pour un diabète déséquilibré avec énurésie secondaire. Le schéma d'insulinothérapie a été modifié, et on a fait des séances d'éducation thérapeutique et diététique pour l'enfant et ses parents sur le diabète.

Devant l'association du diabète sucré, la baisse de l'acuité visuelle et celle de l'acuité auditive on a évoqué le diagnostic du syndrome de Wolfram et on a complété par :

- un examen ophtalmologique avec un fond d'œil et un champ visuel qui ont objectivé une atrophie optique bilatérale, avec des papilles pâles de contenu nette.
- un examen ORL avec audiogramme ce qui a permis de mettre en évidence une surdité de perception bilatérale.

Une étude génétique a aussi été demandée dont le résultat est en cours.

A l'âge de quatorze ans (en 2014) le patient a été ramené par ses parents aux urgences pédiatriques pour des céphalées, une hypotonie, une polypnée et des vomissements post prandiaux.

L'examen clinique a objectivé un enfant obnubilé déshydraté polypnéique et hypertendu.

Un bilan réalisé aux urgences a révélé une DAC avec une insuffisance rénale.

Une échographie rénale réalisée devant l'insuffisance rénale, a montré une UHN bilatérale et une vessie de lutte, d'où l'hospitalisation du patient en service de néphrologie pédiatrique pour des séances de dialyse.

Le patient a un diabète déséquilibré sous 1,8 UI/Kg/jour d'insuline avec la moyenne de son HbA1c à 11%.

Les tableaux 1 et 2 résument tous nos patients.

Tableau 1 : résumé des patients de 1 à 5.

Observation :	1	2	3	4	5
Sexe	F	F	F	M	F
Age actuel	33 ans	18 ans	19 ans	17 ans	16 ans
Age de début	9 ans	2 ans	4 ans	3 ANS	5 ans
Consanguinité des parents	2 ^{er} degré	2 ^{ème} degré	2 ^{ème} degré	1 ^{ER} degré	2 ^{ème} degré
Motif d'hospitalisation Initial :	Diabète sucré	- Diabète sucré	Diabète sucré	Diabète sucré	Diabète sucré
Evolution :	Une atrophie Optique à 12 ans	- Une AO à 6 ans -une UHN avec une vessie neurogène à 7 ans - une surdité de Perception à 10 ans - Troubles cognitif à 16 ans - des crises convulsives à 17 ans	Une atrophie optique à 7ans - surdité de perception bilatérale à 7 ans	- vessie neurogène à 11 ans, avec une discrète dilatation des voies excrétrices gauches -DI à 11 ans - atrophie optique à 14 ans	- une atrophie optique à 8 ans - une surdité de perception -une hydronéphrose à 12 ans - un retard scolaire
Besoins en insuline	2UI/Kg/jour	1,5UI/Kg/jour	1UI/Kg/jour	1,6UI/Kg/jour	2UI/Kg/jour
Equilibre glycémique : HbA1C	9%	10%	7%	7%	11%
Complications :	rien	Arrêt de Scolarisation à 16 ans	rien	Vessie de Bricker sur vessie neurogène à 17 ans	rien

Tableau 2: résumé des patients 6 à 10.

Observation :	6	7	8	9	10
Sexe	F	M	F	F	M
Age actuel	22 ans	18 ans	14ans	10 ans	14 ans
Age de début	11 ans	7 ans	7 ans	3 ans	7 ans
Consanguinité des parents	1 ^{er} degré	1 ^{er} degré	2 ^{ème} degré	1 ^{er} degré	1 ^{er} degré
Motif d'hospitalisation Initial :	Diabète sucré	Diabète sucré	Diabète sucré	- diabète sucré	Diabète déséquilibré avec une énurésie secondaire
Evolution :	- diabète insipide à 11 ans -UHN à 11 ans - atrophie optique à 16 ans - IU à répétition, des hypo-glycémies à 18 ans.	- une atrophie optique, un diabète insipide, une surdité de perception et une UHN à 14 ans. - un retard scolaire	-Une atrophie optique et surdité de perception à 14ans. -Un diabète insipide à 17 ans.	- découverte d'une CIA à 3 ans - Diabète insipide à 4 ans - AO à 4 ans - retard scolaire - retard de croissance -surdité de perception à 4 ans - des hypoglycémies à 4 ans.	- surdité de perception à 11 ans - atrophie optique à 13ans - UHN et une vessie de lutte à 14 ans
Equilibre glycémique HbA1C :	9%	8%	6,5%	9%	11%
Besoins en insuline	2UI/Kg/jour	1,6UI/Kg/jour	1,4UI/Kg/jour	2UI/Kg/jour	1,8UI/Kg/jour
Complication :	IR et Hémodialyse à 19 ans Décès à 22ans.	rien	rien	rien	Insuffisance rénale et hémodialyse à 14 ans

ANALYSE DES DONNEES ET RESULTATS

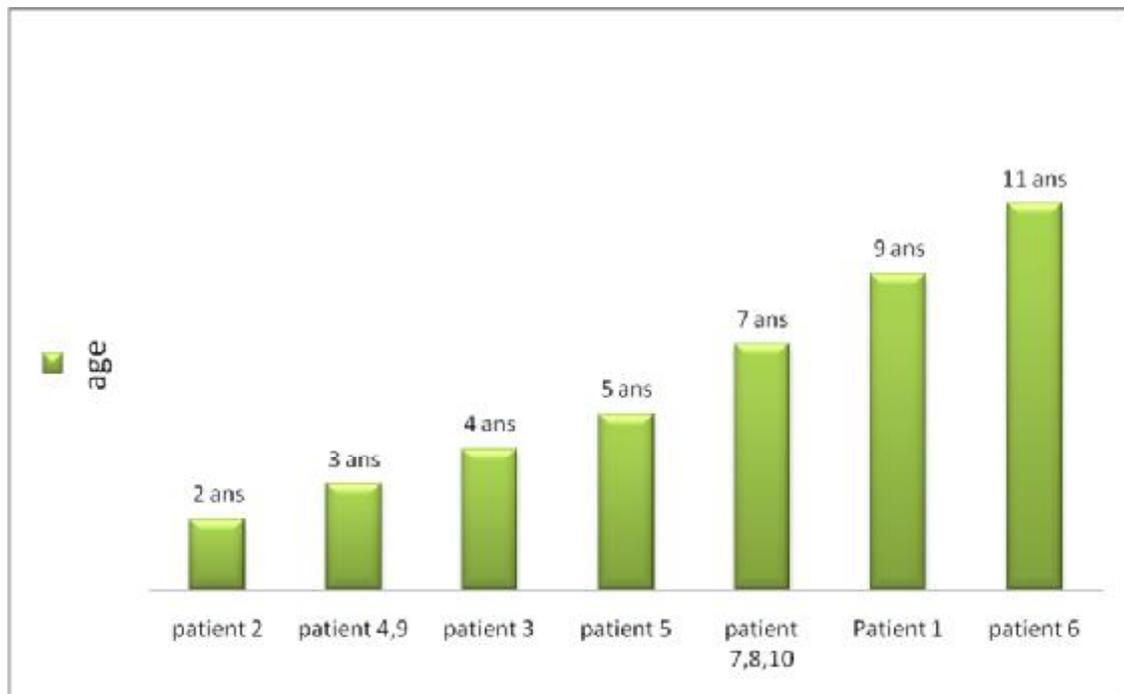
I) Epidémiologie :

1) fréquence du syndrome :

Parmi les hospitalisations effectuées à l'unité de diabétologie, pendant la période de notre étude qui s'étale entre Janvier 1998 et Décembre 2014, 10 cas de syndrome de Wolfram ont été diagnostiqués et suivis, ce qui nous donne une fréquence de 0,28%.

2) Age du début du diabète sucré :

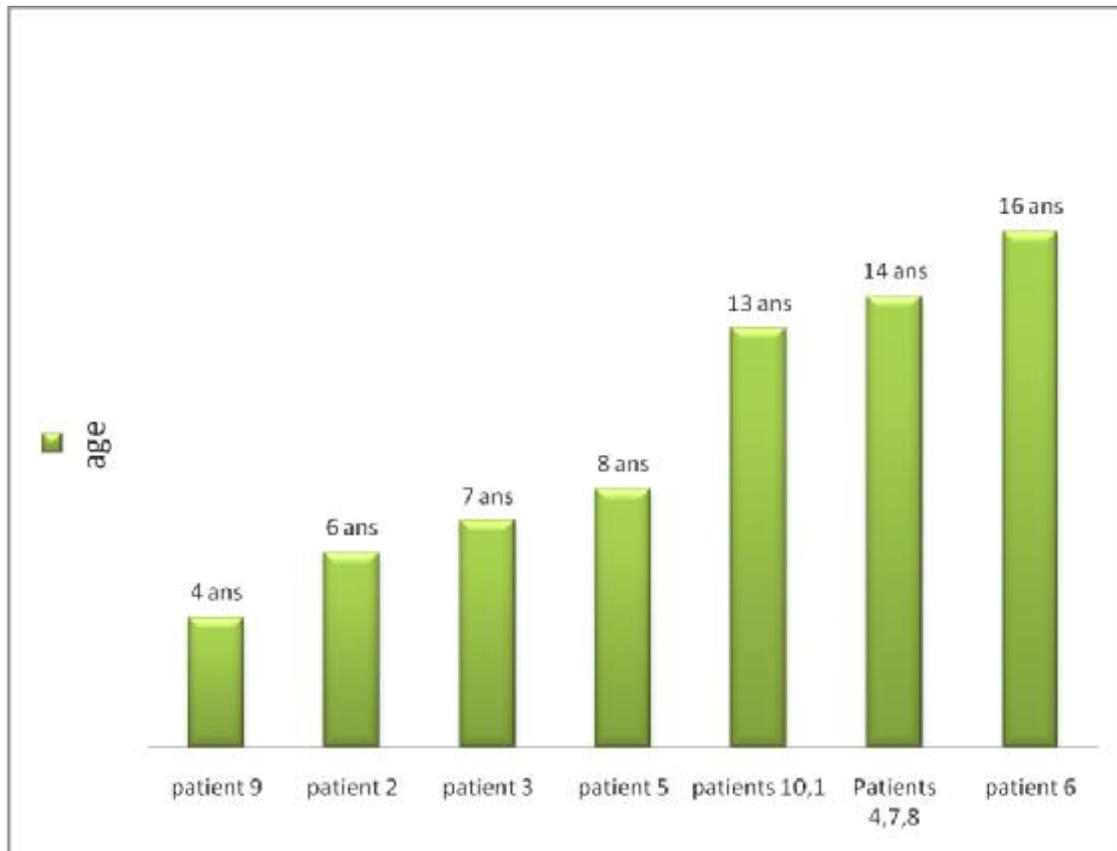
Tous nos patients présentent un diabète sucré. L'âge moyen du début est de 5,8 ans avec des extrêmes d'âge de 2 ans et 11 ans. Graphique1.



Graphique 1: âge des patients au moment du diagnostic du diabète sucré.

3) Age de début de l'atrophie optique :

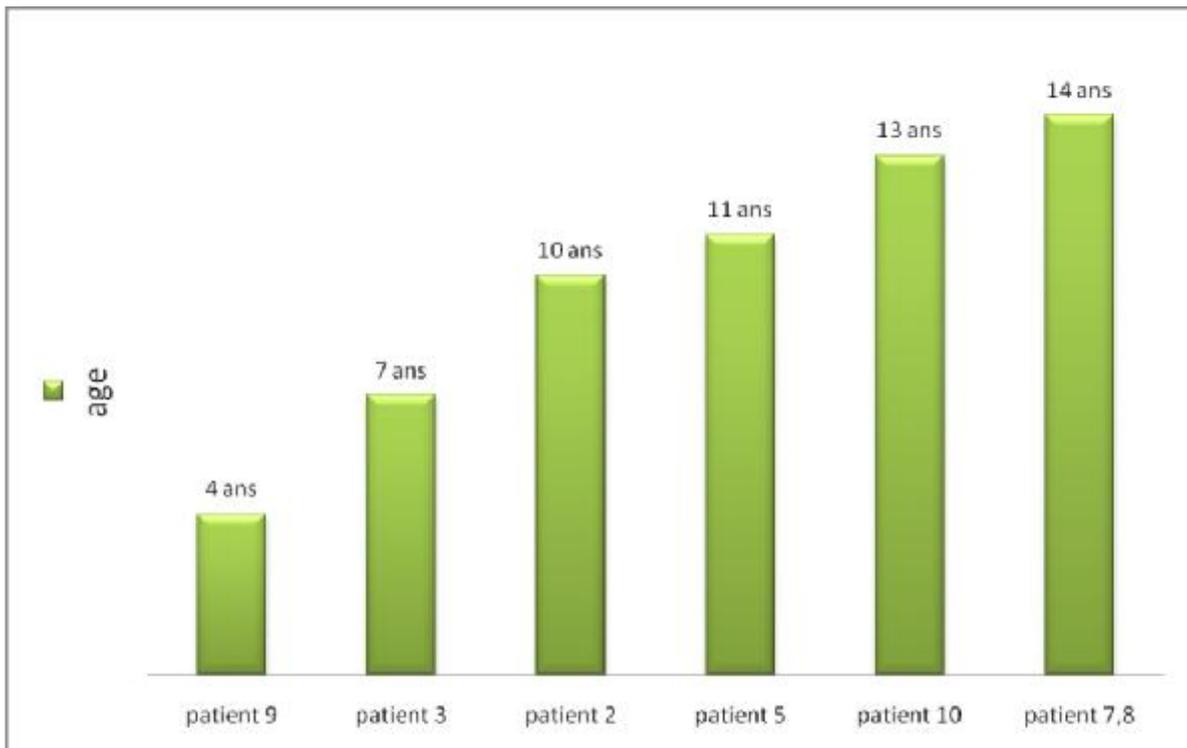
Tous nos patients présentent une atrophie optique. L'âge moyen du début est de 10,9 ans avec des extrêmes d'âge de 3 et 16 ans. Graphique2.



Graphique 2 : âge des patients au début de l'atrophie optique.

4) Age de début de la baisse de l'acuité auditive :

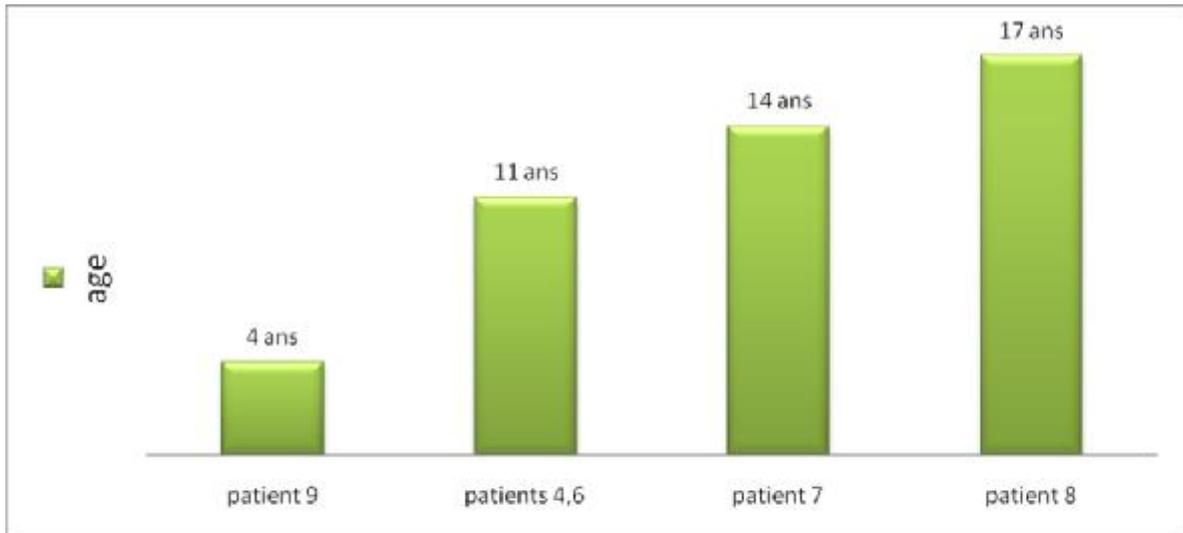
Dans notre étude, 7 patients sur 10 présentent une baisse de l'acuité auditive en rapport avec une surdité de perception, avec une moyenne d'âge de début de 10,14 ans et des extrêmes d'âge de 4 et 14ans. Graphique3.



Graphique 3: âge de début de la baisse de l'acuité auditive :

5) Age de début du diabète insipide :

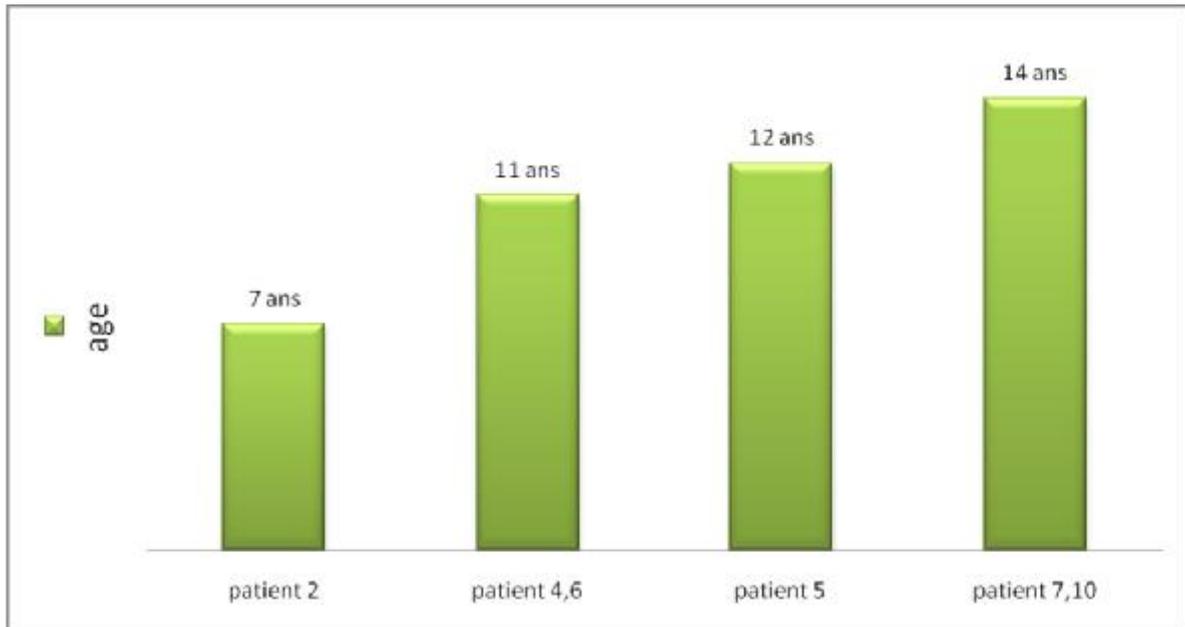
5 patients sur 10, dans notre étude, présentent un diabète insipide, avec une moyenne d'âge de 10,8 ans, et des extrêmes d'âge de 4 et 17 ans. Graphique 4.



Graphique 4: âge de début du diabète insipide :

6) âge de début des anomalies urologiques :

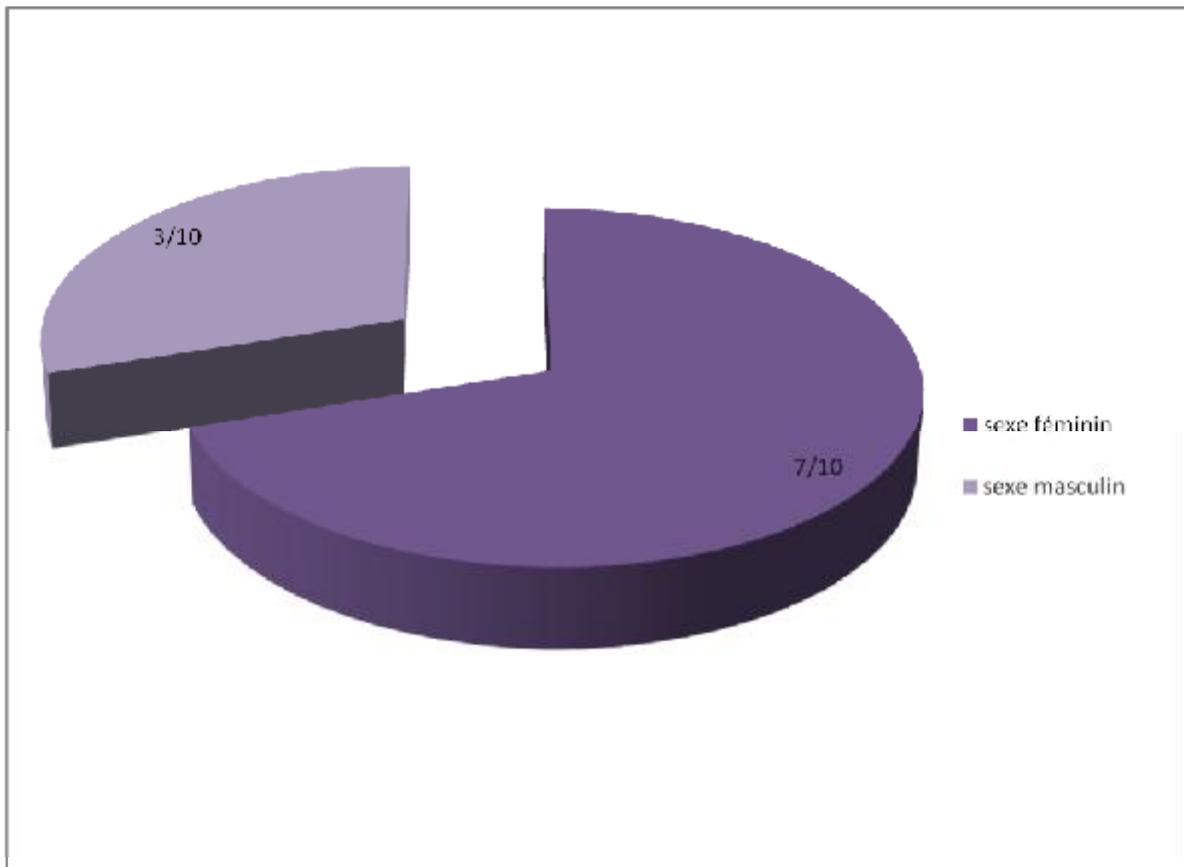
Six sur dix de nos patients présentent des anomalies urologiques, l'âge moyen de survenu de ces anomalies est de 11,5 ans avec des extrêmes d'âge de 7 et 14 ans. Graphique 5.



graphique 3: âge de début des anomalies urologiques :

7) Sexe des patients :

Nos patients se répartissent en 7 filles et 3 garçons avec un sexe ratio de 2,33. Graphique 6.



Graphique 4 : répartition des patients selon le sexe

8) Terrain génétique :

Le mariage est consanguin chez les 10 patients, avec une consanguinité de 1^{er} degré chez 5 patients (observations 4, 6, 7, 9, 10) et de 2^{ème} degré chez 5 patients (observations 1, 2, 3, 5, 8).

II) antécédents :

- Toutes les grossesses étaient suivies et menées à terme.
- sept de nos patients, soit 70%, ont des antécédents familiaux de diabète insulino-dépendant.

Patiente 1 : deux sœurs diabétiques sous insuline : les patientes 3 et 8 deux tantes paternelles et deux oncles maternels diabétiques type 1.

Patiente 2 : une sœur ayant un diabète insulino-dépendant : la patiente 5

Patiente 3 : 2 sœurs diabétiques : Les patientes 1 et 8, deux tantes paternelles et deux oncles maternels diabétiques type 1.

Patient 4 : un frère aîné diabétique.

Patient 5 : une sœur diabétique ayant le syndrome de Wolfram, c'est la patiente 2.

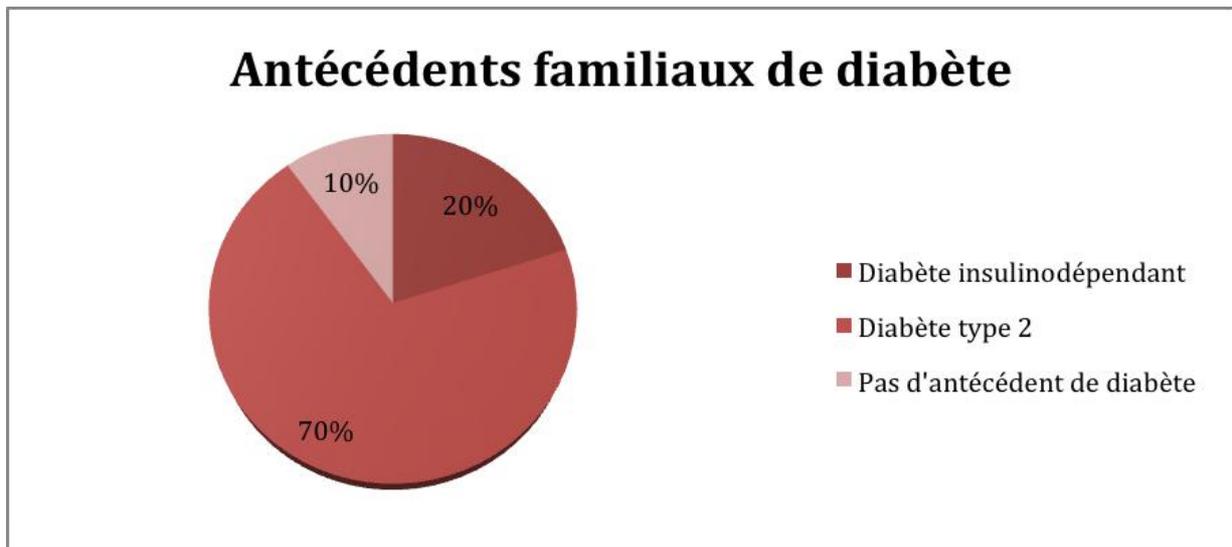
Patiente 8 : deux sœurs diabétiques sous insuline, ayant le syndrome de Wolfram : les patientes 1 et 3, deux tantes paternelles et deux oncles maternels diabétiques type 1.

Patiente 9 : une sœur diabétique type 1.

– deux de nos patients, soit 20 %, ont des antécédents familiaux de diabète type 2.

Patiente 6 : le père diabétique type 2 sous insuline.

Patient 10 : Le grand père paternel, trois oncles paternels et deux cousins maternels diabétiques sous ADO. Graphique 7.



Graphique 5 : les antécédents familiaux de diabète chez nos patients.

III) Donnée cliniques :

1) motif de la première hospitalisation :

Chez 90% de nos patients, le motif de la 1^{ère} hospitalisation était la prise en charge d'un diabète sucré se révélant par une cétose ou une acidocétose diabétique, sauf pour le patient 10 qui était connu diabétique, et qui a été hospitalisé pour un déséquilibre glycémique.

2) Diabète sucré :

Tous nos patients avaient un diabète sucré comme la première manifestation clinique du syndrome de Wolfram, avec un bilan auto-immun négatif : Ac anti-TPO et Ac anti-GAD.

Ils ont été mis sous schéma conventionnel d'insulines rapide et NPH à 2 injections, avec une surveillance de la glycémie capillaire, de l'hémoglobine glyquée et de la microalbuminurie de 24 heures, en insistant sur une bonne éducation diététique sur le diabète, sa prise en charge thérapeutique et ses complications aiguës : hypoglycémie et hyperglycémie avec cétose.

L'évolution a été marquée par :

- un bon équilibre glycémique chez les patients : 3, 4 et 8
- des épisodes d'hypoglycémie chez les patients : 4, 6, 7 et 9
- des décompensations acidocétosiques chez la patiente 6 ayant nécessité plusieurs hospitalisations.

3) Atrophie optique :

Tous nos patients ont présenté une atrophie optique à des âges variables allant de 3 à 16 ans.

Cette atrophie se manifestait par une baisse progressive de l'acuité visuelle rapportée à la consultation soit par l'enfant lui-même soit par ses parents. L'examen ophtalmologique associé à un fond d'œil et un champ visuel met en évidence une pâleur papillaire bilatérale.

Le patient 10 avait déjà une baisse de l'acuité visuelle avant son Hospitalisation, depuis l'âge de 5 ans, avec une correction par des lunettes, et il n'a présenté l'atrophie optique qu'à l'âge de 13 ans.

On a prescrit chez tous les patients des verres de correction.

4) la surdité de perception :

Sept de nos patients présentent une surdité de perception :

Les patients 2, 3, 5, 7, 8, 9 et 10. Chez cinq de ces patients la surdité est apparue au cours de la 2^{ème} décennie. Elle a nécessité la mise en place d'un appareillage chez la patiente 5 à cause du retentissement scolaire.

5) le diabète insipide :

Le diabète insipide est présent chez cinq de nos patients : 4, 6, 7, 8 et 9, avec une prédominance d'apparition dans la 2^{ème} décennie chez les patients 4, 6, 7 et 8.

Le diabète insipide s'est manifesté par une polyurie arrivant parfois jusqu'à 5l/jour (160ml/Kg/jour) : le patient 4.

On a réalisé chez ces patients un test de restriction hydrique dont les résultats confirmaient le diabète insipide. On a aussi réalisé une IRM cérébrale chez la patiente 9, qui a montré un hypersignal post hypophysaire appuyant le diagnostic et confirmant l'origine centrale.

On a mis alors ces patients sous antidiurétique à action centrale,

Par voie nasale ou orale, ce qui a permis la régression de la symptomatologie urinaire.

6) Anomalies urologiques :

Six de nos patients ont présenté une atteinte de l'arbre urinaire :

la patiente 2 a présenté à partir de l'âge de 7 ans, des infections urinaires à répétition, des pyonéphroses, une insuffisance rénale, une uretérohydronéphrose bilatérale et une vessie neurogène, elle a été mise sous antibiothérapie et on a opté chez elle pour l'autosondage.

Le patient 4 a présenté à l'âge de 11 ans une vessie neurogène avec une dilatation des voies excrétrices gauches, et à l'âge de dix sept ans on a réalisé chez lui une vessie de Bricker pour drainage des urines suite à l'apparition d'une insuffisance rénale.

La patiente 5 a fait plusieurs épisodes d'infection urinaire à l'âge de 6 ans, et a présenté à l'âge de 12 ans une uretérohydronéphrose bilatérale.

La patiente 6 a présenté à l'âge de 11 ans une UHN bilatérale sur des méga uretères secondaires, une mégavessie avec un résidu post mictionnel. Et à l'âge de 18 ans elle a fait plusieurs épisodes d'infections urinaires.

Le patient 7 a présenté une UHN bilatérale à l'âge de 14 ans.

Le patient 10 a présenté à l'âge de 14 ans une insuffisance rénale, une UHN bilatérale et une vessie de lutte.

IV) Paraclinique :

1) – Hémoglobine glyquée :

Tous nos patients ont bénéficié d'une surveillance de leur diabète sucré par la réalisation de l'hémoglobine glyquée qui se fait par DCA 2000 au service. Les valeurs diffèrent d'un patient à l'autre, on en a cité les moyennes. Tableau 3 :

Tableau 3 : La moyenne de l'HbA1C chez nos patients

Patients	La moyenne de l'HBA1C
Patiante 1	9%
Patiante 2	10%
Patient 3	7%
Patient 4	7%
Patiante 5	9%
Patient 6	9%
Patient 7	8%
Patiante 8	6,50%
Patiante 9	9%
Patient 10	11%

On a alors juste 3 de nos 10 patients qui sont équilibrés : patients 3,4 et 8.

2) –microalbuminurie de 24h :

Tous nos patients ont réalisé des microalbuminurie de 24h dans le cadre du bilan dégénératif concomitantes à des ECBU stériles, et elles sont toutes négatives.

Aucun de nos patients ne présente une néphropathie diabétique

3) -Etude génétique :

Huit de nos patients ont bénéficié d'une étude génétique, réalisée en 2011, devant la suspicion du syndrome de Wolfram, en collaboration avec le laboratoire français [Cécile Julier UMR-S958 Inserm Faculté de Médecine Villemin à Paris] qui a permis la confirmation de ce syndrome comme le montre le tableau 4 . Par contre l'étude génétique chez les patients 9 et 10 est en cours de réalisation.

Tableau 4 : Résultats des études génétiques chez nos patients :

Patients	Gène muté	Mutation de protéine	Mutation génomique	Mutation c DNA
Patient 1	WFS1	p.S443R	Chr4 :6302851C>G	c.1329C>G
Patient 2	WFS1	p.W371X	Chr4 :6302635G>A	c.1113G>A
Patient 3	WFS1	p.S443R	Chr4 :6302851C>G	c.1329C>G
Patient 4	WFS1	p.V509_Y513del	chr4: 6303047-6303061 del GTCTACCTGCTCTAT	c.1525_1539del
Patient 5	WFS1	p.W371X	Chr4 :6302635G>A	c.1113G>A
Patient 6	WFS1	---	Chr 4	----
Patient 7	WFS1	p.W371X	Chr4 :6302635G>A	c.1113G>A
Patient 8	WFS1	p.S443R	Chr4 :6302851C>G	c.1329C>G

4) Radiologique :

- L'échographie réno-vésicale a été réalisée chez les patients 1, 3, 4, 5, 6 et 9, ce qui a permis de poser le diagnostic des anomalies urinaires sus citées.
- Une IRM hypothalamo-hypophysaire a montré un hyper signal post hypophysaire confirmant l'origine centrale du diabète insipide chez la patiente 9.
- Une deuxième IRM hypothalamo-hypophysaire a été réalisée chez la patiente 9 en faveur d'une atrophie vermienne entrant dans le cadre du syndrome de Wolfram.

V) Evolution :

1) des anomalies de croissance :

Un retard staturo-pondéral a été trouvé chez les patients : 2, 5 et 9, jusqu'à moins quatre déviations standrad.

2) Retard psychomoteur et troubles cognitifs :

Quatre de nos patients présentent un retard scolaire avec des troubles cognitifs : 2, 5, 7 et 9, avec arrêt de la scolarisation chez la patiente 2.

3) Complications :

L'évolution de quelques uns de nos patients a été marquée par certaines complications :

- une insuffisance rénale nécessitant la réalisation d'une vessie de Bricker chez le patient 4.

- une insuffisance rénale nécessitant l'hémodialyse chez la patiente 6 à l'âge de 19ans. Puis le décès de la patiente après avoir été admise aux urgences adultes à l'âge de 22 ans, dont la cause n'a pas pu être précisée par faute de documents hospitaliers.
- une insuffisance rénale nécessitant l'hémodialyse chez le patient 10.
- arrêt de scolarisation chez la patiente 2 à cause des troubles cognitifs.

DISCUSSION

1) Définition :

Le Syndrome de Wolfram également dit DIDMOAD , acronyme de Diabetes Insipidus , Diabetes Mellitus , Optic Atrophy et Deafness , est une maladie génétique autosomique récessive rare et grave du fait des multiples handicaps qu'elle occasionne, avec un âge moyen de décès de 30 ans [2, 3].

Elle est due à la mutation du gène WFS1 situé sur le bras court du chromosome 4 (4p16.1) qui code pour la wolframine : une protéine transmembranaire ubiquitaire localisée dans le réticulum endoplasmique [4, 5, 6, 8].

A noter la présence d'une autre forme moins fréquente appelée le syndrome de Wolfram type 2, qui est une mutation de novo du gène CISD2 [13, 14, 29].

Il s'agit d'un processus neurodégénératif progressif prédominant dans le système nerveux central et le système endocrinien, étalé sur les trois premières décennies de la vie, occasionnant un tableau syndromique complexe fait de diabète insulino-dépendant (DID) et une atrophie optique avant l'âge de 15 ans , suivis d'autres atteintes au cours de son évolution comme un diabète insipide (DI) ,une surdité neurosensorielle ,et des signes urologiques [8] .

D'autres manifestations sont assez fréquentes au cours de ce syndrome telles que les atteintes neuropsychiatriques et l'hypogonadisme [9, 10].

2) Epidémiologie :

- La fréquence du Syndrome de Wolfram au Nord Est de Sicile dans une étude faite à l'unité d'endocrinologie pédiatrique est de 1/55000 habitants, qui est un chiffre élevé par rapport aux études faites dans la Grande Bretagne : 1/770000, et au nord de l'Inde 1/805000, et proche

- de la fréquence rapportée en Amérique du Nord : 1/100000 habitants [12, 13, 14, 29, 53].
- Malgré le risque de surestimation de la part des centres de recherche pour la prévalence des maladies rares, on peut conclure à partir des études, italienne et celle de l'Amérique du Nord que le syndrome de Wolfram n'est pas aussi rare que ne le montre les autres bases de données épidémiologiques [12, 13, 14, 15].
 - L'incidence est plus importante dans les pays à taux de consanguinité élevée comme le Liban : 1/68000 [5, 9, 16, 51, 56, 58].
 - Il n'y a pas eu d'études dans la littérature sur la prédominance de cette pathologie chez un sexe particulier mais selon les différentes publications sur ce syndrome qui ont précisé le sexe de leurs patients on a pu avoir les résultats suivants : tableau 5.

Tableau 5 : les différentes publications déterminant le sexe des patients

Pays de la publication	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe/ratio
Italie/Sicile [12]	6	6	
France/Nice [9]	11	11	
Allemagne [17]	1	0	
France/Nancy [6]	-	2	
Chine [18]	-	1	
Maroc/Rabat [19]	2	1	
Italie/Naples [13]	-	1	
Jordanie [20]	-	3	
Iran/Téhéran [21]		2	
Brésil [22]	12	15	
Japon [23]	1	-	
Danemark [24]	3	7	
Allemagne/Munich [25]	6	3	
Grande Bretagne [26]	18	12	
Italie/Genova [16]	5	3	
Brésil [22]	12	15	
Polond/Warsaw [27]	1	4	
Notre étude	3	7	
Total	82	96	1,17

Le résultat obtenu, permet alors de conclure qu'il existe une légère prédominance chez le sexe féminin : le ratio fille/garçon : 1,1 par rapport à la nette prédominance chez le sexe féminin dans notre étude avec un sexe ratio de 2,33.

3) Physiopathologie :

Il est important de connaître que le syndrome de Wolfram est, en grande partie, à l'origine d'un concept faisant intervenir une hyperactivité des mécanismes correcteurs du stress du réticulum endoplasmique, en relation avec la disparition des cellules bêta-pancréatiques [28].

Ce mécanisme est mis en jeu dans certains diabètes monogéniques, dont le syndrome de Wolfram, mais probablement aussi dans l'aggravation spontanée du DT2 et, peut-être même, dans l'incapacité de certains immunosuppresseurs à empêcher la perte progressive du capital insulino-sécréteur dans le diabète de type 1 (DT1).

Ce mécanisme fait intervenir la **wolframine** qui est une glycoprotéine hydrophobe de 100 KDa, faite de 890 acides aminés, de neuf segments transmembranaires traversant la membrane du réticulum endoplasmique et de deux extrémités hydrophiles : la N-terminale située dans le cytoplasme, et la C-terminale située dans la lumière du réticulum endoplasmique. Figure 1 [29].

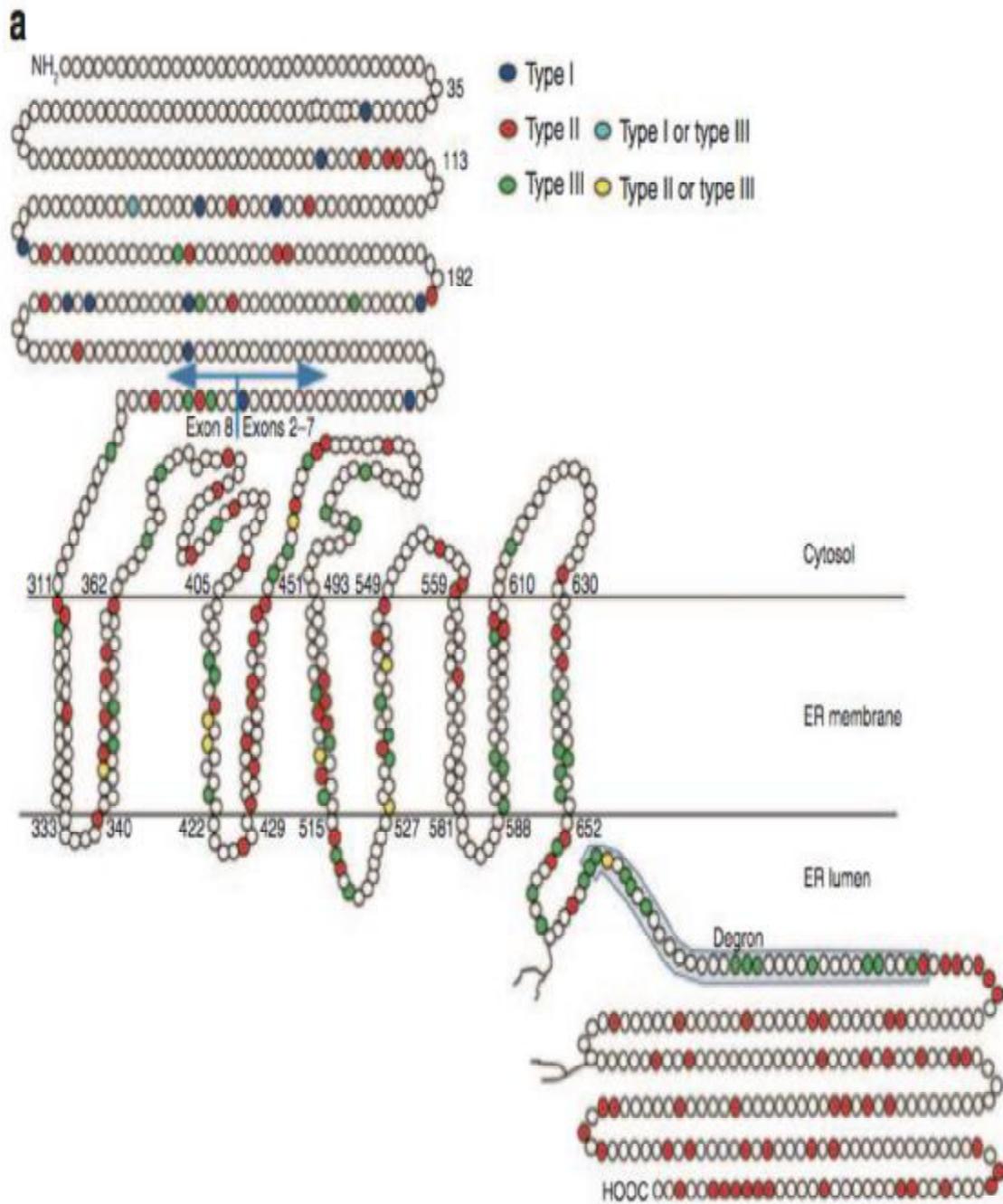


Figure 1: la wolframine . ER : réticulum endoplasmique [29]

Elle est localisée exclusivement dans le réticulum endoplasmique des cellules, où elle participe à l'homéostasie du calcium, ce qui est un argument contre les anciennes hypothèses disant que le syndrome de Wolfram est une maladie mitochondriale [6, 8].

Sa répartition tissulaire est relativement ubiquitaire, mais elle est surtout présente dans le système nerveux central et la cellule bêta pancréatique [7, 8].

Une étude faite par Hofmann et al sur l'expression de cette protéine dans les différentes lignées cellulaires en utilisant des anticorps dirigés contre ses deux extrémités hydrophiles, et en utilisant la technique d'immunoblot sur des tissus de souris, a démontré que la wolframine existe en grandes quantités au niveau du pancréas, le cerveau et le muscle, et en faibles quantités au niveau du foie, les reins et la rate [8].

Elle est un élément important dans la réponse physiologique de la cellule au stress du réticulum endoplasmique, ce dernier est lié à une mauvaise conformation des protéines synthétisées, et il est causé dans la cellule bêta pancréatique :

- soit par une sur-demande de synthèse d'insuline et/ou une hyperproduction de protéine amyloïde,
- soit par des mutations du gène de la proinsuline, particulièrement dans les zones de clivage,
- soit par une agression extérieure (acides gras libres à longues chaîne, cytokine Pro-inflammatoires, hypoxie...).

Au moment du stress du RE s'active l'UPR.

L'UPR (pour unfolded protein response) : est un mode de réponse binaire qui, en fonction de l'intensité et de la durée du stress, oriente la cellule, soit vers la survie, soit vers l'apoptose.

Dans le cas de stress modéré et/ou transitoire, il va favoriser des phénomènes de réparation (diminution de la synthèse protéique, sécrétion de protéines chaperones, sécrétion de protéine ERAD pour (Endoplasmic Reticulum Associated protein Degradation) dégradant les protéines mal conformées [2].

Cela se fait grâce à trois effecteurs principaux qui le constituent :

- la protéine kinase IRE-1 (pour Inositol Requiring Enzyme 1), qui contrôle indirectement la synthèse de protéines chaperones et de protéines ERAD ;
- la protéine kinase PERK (pour protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase), qui contrôle la diminution des synthèses protéiques.
- le facteur de transcription ATF6 (pour Activating Transcription Factor6) qui joue un rôle amplificateur de l'UPR. Figure2.

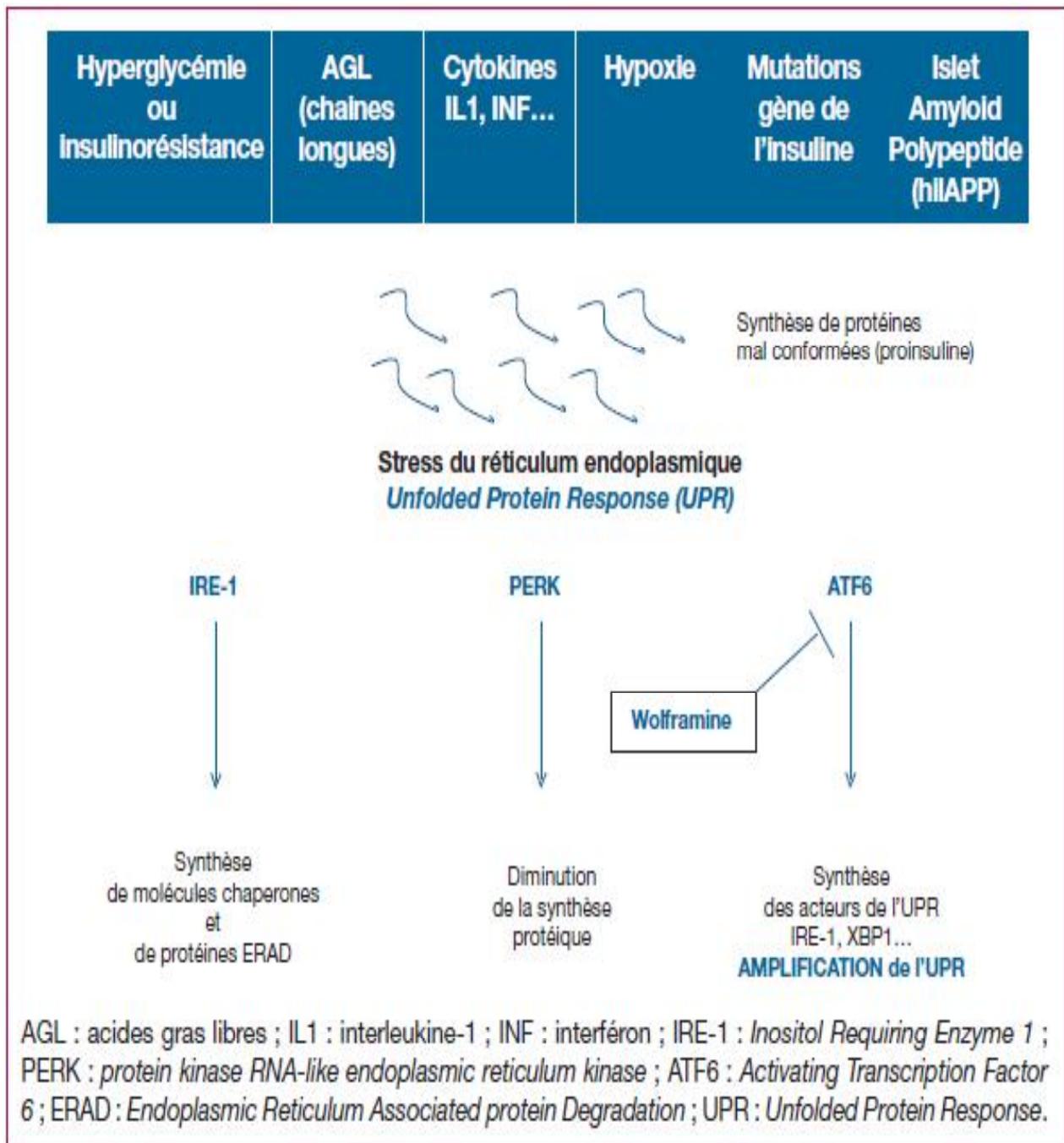


Figure 2. Schéma réunissant les divers facteurs impliqués dans le stress du réticulum endoplasmique et dans la réponse UPR (pour *Unfolded Protein Response*) [2].

La protéine wolframine est un inhibiteur de l'activation d'ATF6, et donc, joue un rôle modérateur de la réponse adaptative au stress. Elle évite ainsi le basculement vers les phénomènes pro-apoptotiques en maintenant l'UPR dans des limites tolérables pour la cellule. L'absence alors de cette protéine ou son dysfonctionnement aboutissent à une apoptose plus importante de ces cellules expliquant la survenue du diabète [6,11].

Un autre rôle a été dévolu à la wolframine, en migrant du réticulum endoplasmique vers la membrane plasmique, elle peut s'associer à la cadmoduline et à l'adénylate cyclase 8 (AC8), favoriser la production d'AMP cyclique et permettre l'insulinosécrétion induite par le glucose et/ou le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [30].

Ainsi, les patients présentant un déficit quantitatif et/ou qualitatif de wolframine cumulent deux raisons de développer un diabète :

- des anomalies fonctionnelles de l'insulino-sécrétion ;
- et, surtout, une incapacité à contrôler le stress du réticulum endoplasmique, qui conduit irrémédiablement à la perte du capital insulino-sécréteur. Ce dernier mécanisme lié à une dérégulation de l'UPR est partagé avec certaines formes de diabètes monogéniques, comme le syndrome de Wolcott-Rallison (mutations dans le gène EIF2AK3 codant PERK) ou les diabètes néonataux par mutation du gène de l'insuline [28].

Un mécanisme voisin a également été incriminé pour expliquer, au moins en partie, les phénomènes de gluco-lipo-toxicité dans le DT2, d'autant plus d'ailleurs que certains SNP de WFS1 font partie des gènes de prédisposition à cette affection [10, 30]. La participation de ces phénomènes dans la pathogénie du DT1 est également possible [31].

D'autre par, il existe un 2ème type de syndrome de Wolfram dit le type 2, dans ce cas la protéine responsable est une protéine à doigts de zinc du ERIS pour Endoplasmic Reticulum Intermembrane Small. Cette protéine se localise au niveau du pancréas, le cerveau et les plaquettes et joue un rôle important dans l'homéostasie du calcium et la régulation du stress du réticulum endoplasmique aussi bien que la wolframine sans aucune interaction de cette dernière avec l'ERIS [15, 20, 32,33, 62]. En effet, un déséquilibre dans l'homéostasie du calcium du réticulum endoplasmique provoque un stress au niveau de cet organite ce qui va donner une accumulation des protéines mal repliées. Par conséquent on aura la création d'une situation de stress, et en ce moment s'active l'UPR.

4) Description clinique :

Le syndrome de Wolfram appelé également DIDMOAD (Diabetes Insipidus , Diabetes Mellitus , Optic Atrophy et Deafness) est caractérisé par la constitution progressive, étalée sur les trois premières décennies de la vie, d'un tableau complexe touchant de très nombreux organes et responsable de handicaps sévères et multiples.

C'est un syndrome cardinal décrit pour la première fois en 1938 par **Wolfram** et Wegener, regroupant un diabète sucré, une atrophie optique, un diabète insipide et une surdité de perception. L'appellation de DIDMOAD a par la suite été critiquée car elle met sur un pied d'égalité des éléments de fréquences très inégales ; d'une part le diabète sucré et l'atrophie optique présents respectivement dans 99% et 98% des cas et d'autre part, la surdité de perception et le diabète insipide moins courants : 66,26%, ce qui montre que un tiers des patients qui ont le syndrome de Wolfram ne présentent pas la tétrade clinique

classique [19, 29]. Par ailleurs cette dénomination tient pour mineures d'autres manifestations telles que les troubles urinaires et neurologiques pourtant présents jusqu'à respectivement 58% et 62% des cas dans certaines séries [4, 42].

Chez certain auteurs alors, il est admis que l'association de diabète sucré et une atrophie optique bilatérale ayant débuté dans l'enfance ou durant l'adolescence suffit pour poser le diagnostic de ce syndrome [4]. Figure 3.

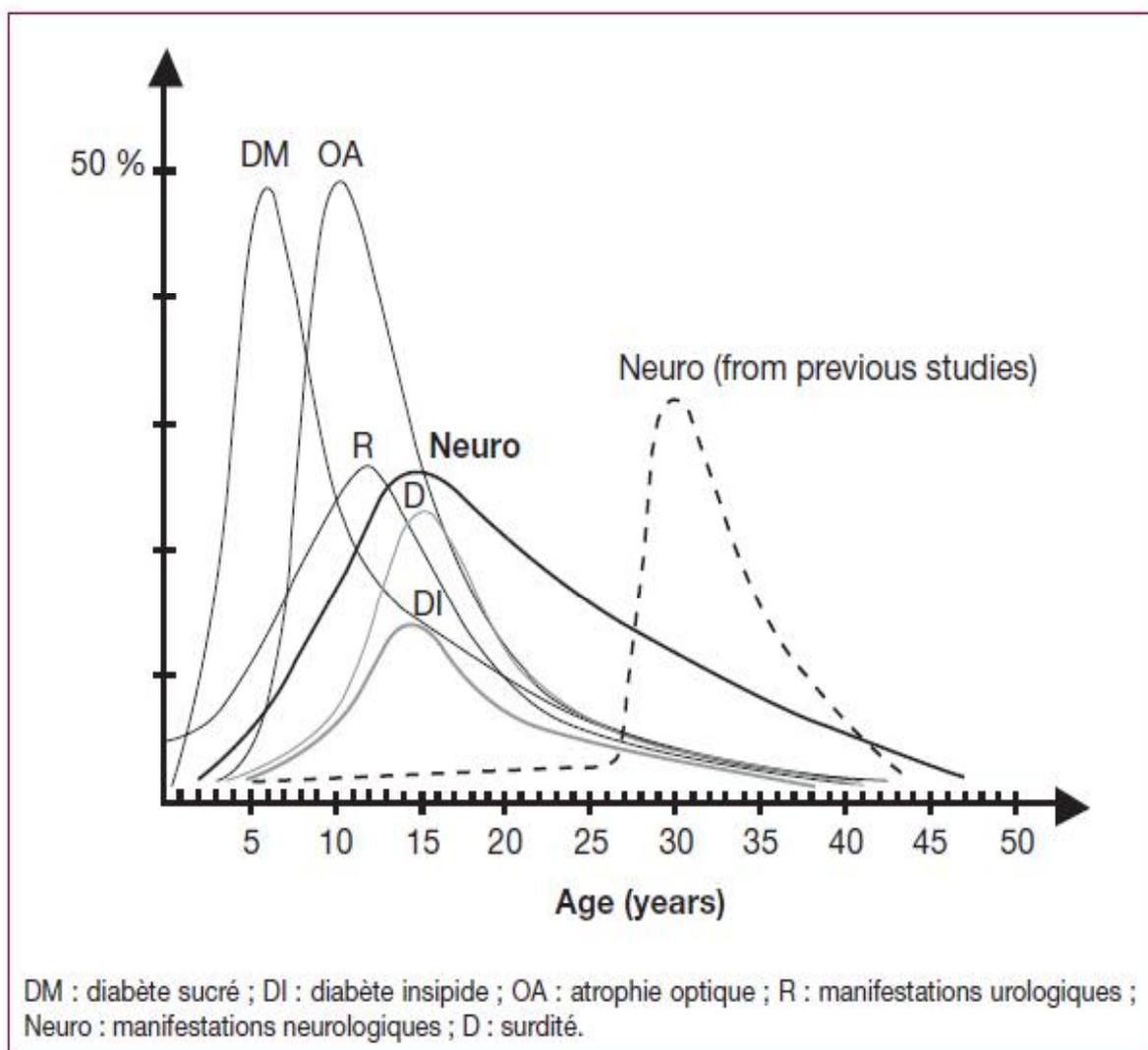


Figure 3 : Représentation de la répartition des âges de découvertes des diverses manifestations du syndrome de Wolfram dans la cohorte française. [4]

Le pic de chaque courbe indique la médiane et l'intervalle entre les deux points où celle-ci coupe l'axe des x, les extrêmes. La courbe en pointillé représente les données historiques pour les manifestations neurologiques issues du travail de Tim Barrett [4] (emprunté à Chaussonot *et al.* [36]) La différence entre les deux courbes « neuro » montre que le diagnostic de certaines manifestations du syndrome de Wolfram est d'autant plus précoce que celles-ci sont recherchées systématiquement.

La première manifestation clinique est, en général, le diabète sucré (âge médian de survenue: vers 6 ans), suivi de l'atrophie optique (médiane : vers 10 ans). Les autres manifestations surviennent plus tardivement: les anomalies du tractus urinaire vers 12 ans, le diabète insipide vers 15 ans, les complications neurologiques vers 15 ans et la surdité vers 16 ans. Il s'agit de médianes, et l'élargissement de la base de certaines courbes d'incidence la figure 3, montre bien, s'il en était besoin, qu'il existe une grande diversité interindividuelle dans l'ordre ou dans la rapidité d'apparition des diverses manifestations cliniques.

La comparaison de plusieurs études montre également que la connaissance du syndrome de Wolfram et une recherche systématique des manifestations attendues, modifient singulièrement les âges de découvertes de celles-ci, et permet d'en améliorer la prise en charge [2].

Il faut noter qu'il existe une autre forme de mutation non plus de *WFS-1*, mais du gène *CISD2*, codant la protéine ERIS (pour *Endoplasmic Reticulum Intermembrane Small protein*). Cette forme, beaucoup plus rare que la précédente, est légèrement différente dans son expression clinique [37, 59, 62, 64].

a) le diabète sucré:

Il est quasiment toujours la première manifestation clinique, 98,21% des patients étudiés dans la revue de la littérature de De Haredi et al comprenant 392 cas, présentent un diabète sucré [29].

Il débute dans la petite enfance avec un âge moyen de six ans dans la littérature par rapport à 5,8 ans dans notre étude [4,38, 39, 40, 53, 55].

Il s'agit d'un diabète juvénile non immunologique qui ressemble en tous points au DT1 dans sa présentation et son traitement, et qui est rapporté à la dégénérescence progressive des cellules bêta du pancréas. Effectivement, dans notre étude, tous les patients ont été pris en charge initialement comme des diabétiques type 1.

C'est un diabète insulino-prive, cétosique, devenant rapidement insulino-dépendant, sans signe de réaction auto-immune décelable : Les auto-anticorps habituellement associés au DT1 : anti-GAD, anti-IA-2, anti-insuline et anti-Zn T-8 [Zn T-8 est un transporteur participant à la sortie du cation], sont négatifs. Dans notre étude on a trouvé des difficultés pour réaliser ces anti-insuline et anti Zn T-8 et on s'est contenté des Ac anti-TPO et anti-GAD.

En outre, on ne retrouve pas dans les séries publiées l'association classique avec les antigènes de classe 2 du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

S'il existe alors des différences avec le DT1, celles-ci sont mineures : Le diabète commence légèrement plus tôt, et moins souvent par un incident cétosique [41], et les hypoglycémies sont plus fréquentes que dans le DT1. Dans notre étude, quatre de nos patients ont présenté des hypoglycémies surtout nocturne : les patients 4, 6, 7 et 9.

Enfin, il est vraisemblable que la sécrétion insulinaire résiduelle et/ou la sensibilité à l'insuline de ces patients expliquent qu'ils soient significativement moins exposés aux complications de microangiopathie que les sujets DT1 [35, 42].

b) l'atrophie optique :

C'est une autre manifestation majeure, elle est présente chez 82,14% des patients ayant le syndrome de Wolfram selon l'étude de De Haredia et al [29, 45,59].

L'âge moyen de découverte est un peu tardif, en général dans la deuxième décennie [19, 38].

Dans notre étude, tous les patients présentent une atrophie optique avec un âge moyen de début de 10,9 ans.

La lésion typique est représentée par une atrophie optique. Elle est bilatérale et évolue progressivement. D'abord elle se manifeste par des anomalies de la vision des couleurs, puis un rétrécissement du champ visuel et une baisse de l'acuité visuelle qui conduit à la cécité. Le fond d'œil est évocateur lorsqu'il montre un aspect particulièrement pâle de la papille, dite en « cachet d'aspirine ».

Le diagnostic repose sur les données de l'électrophysiologie, qui vont confirmer l'atteinte du nerf optique. Figures 4 et5.

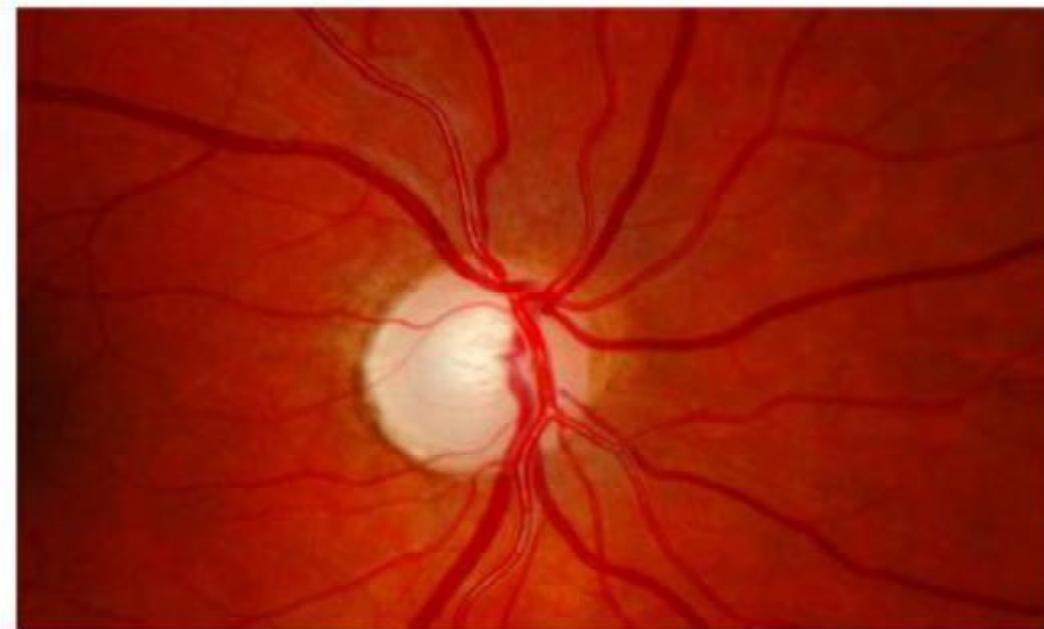


Figure 4 : Rétinographie de l'œil droit chez une patiente âgée de 15 ans et qui a le syndrome de Wolfram [6].

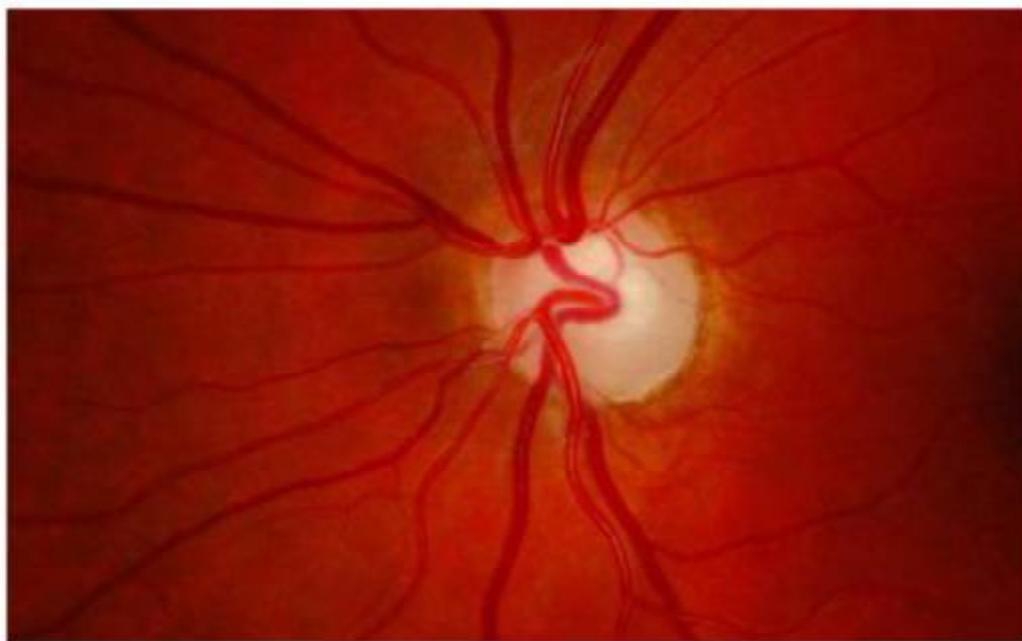


Figure 5: Rétinographie de l'œil gauche chez une patiente âgée de 15 ans et qui a le syndrome de Wolfram [6].

La cataracte pourrait être aussi une manifestation précoce de syndrome de Wolfram dans certaines familles [43].

D'autres atteintes ophtalmologiques ont été décrites de façon sporadique, en particulier une rétinopathie pigmentaire, un nystagmus, un glaucome et bien sûr une rétinopathie diabétique [38].

Toutes ces manifestations sont absentes chez nos patients.

c) la surdité de perception:

L'atteinte de l'appareil auditif est représentée par une surdité neurosensorielle bilatérale et symétrique dont la sévérité est variable d'un patient à l'autre [11, 44].

Elle touche environ 48,21 % des patients, et apparaît le plus souvent au cours de la deuxième décennie. Le diagnostic positif est établi grâce à l'audiogramme [2, 29].

Dans notre étude, elle est présente chez sept sur dix patients avec une moyenne d'âge de début de 10,14 ans.

Cette manifestation clinique n'est pas due à une neuropathie auditive mais plutôt à la dégénérescence de l'organe de Corti faisant parti de la cochlée, où de nombreuses cellules expriment *WFS-1* [27, 44]. Une atteinte vestibulaire est également possible surtout si le contingent « basses fréquences » est également atteint [11, 44].

Au début, les hautes fréquences sont les plus concernées, donc le patient ne se rend pas compte de son déficit et cela mène au retard diagnostic [18].

Un appareillage auditif est nécessaire dans environ 25 % des cas. Ça a été réalisé chez la patiente 5 vue le retentissement scolaire de la surdité chez elle.

d) le diabète insipide :

Il s'agit d'une forme centrale de diabète insipide qui répond bien au traitement par les analogues de la vasopressine. Il est présent chez 37,76% des patients atteints du syndrome de Wolfram présentés dans l'étude de De Heredia et al.

Il est d'apparition plus tardive :souvent dans la deuxième et troisième décennie, et inconstante [4].

Cinq de nos patients, soit la moitié, présentent un diabète insipide avec une moyenne d'âge de début de 10,8 ans.

Le diagnostic en est souvent difficile, du fait de la concomitance de la polyurie osmotique liée au diabète sucré. Il peut parfois se manifester par une énurésie.

Le test de restriction hydrique suivi d'une injection de desmopressine confirmera le diagnostic et l'atteinte centrale.

Ce diabète pourrait être lié à des anomalies du lobe postérieur de l'hypophyse qui vont se manifester par une perte du signal normal de cette zone à l'imagerie par résonance magnétique, ou à des atrophies de l'hypothalamus mises en évidence par des études neuroradiologiques [34].

Chez la patiente 9 on a un hypersignal hypophysaire en faveur de l'origine centrale du diabète insipide.

e) les troubles urologiques :

Par sa fréquence, l'atteinte urinaire doit être considérée comme étant l'un des éléments majeurs du syndrome de Wolfram. Elle est présente chez 19,39% des cas dans l'étude de De Herdia , chez 58% des cas dans l'étude de Barret et chez 93% des cas dans l'étude de Tekgul [4,29, 45, 61].

Dans notre étude elle est aussi fortement présente, chez six sur dix patients, soit 60% des patients avec une moyenne d'âge de début de 11,5 ans.

La sévérité des atteintes recensée peut se mesurer, d'une part, aux complications uro-néphrologiques associées et, d'autre part, au profond retentissement sur la qualité de vie, lié à des symptômes du bas appareil urinaire, éprouvé par les patients [16].

Cette atteinte urinaire revêt le plus souvent la forme d'une vessie rétentioniste, ce qui a été analysé dans la seule étude vidéo-urodynamique disponible réalisée chez 14 patients atteints de syndrome de Wolfram par l'équipe de Tegkül et al, qui mettait en évidence des atteintes aussi diverses que des hyperactivités ou des hypoactivités détrusoriennes et des dyssynergies vésicosphinctériennes , avec fréquemment (78% des cas) une dilatation plus ou moins importante du haut appareil [45].

L'étiopathogénie des troubles urinaires dans le syndrome de Wolfram reste incomplètement élucidée. Ceux ci ne sont la conséquence, ni de la neuropathie diabétique, ni de phénomènes obstructifs, comme cela avait été un moment supposé. Une altération primaire de l'innervation urétérale et vésicale est incriminée [4, 19, 47].

La symptomatologie clinique peut être diverse, faite de polyurie, de rétention urinaire, d'incontinence, d'infections urinaires récidivantes voir d'épisode d'insuffisance rénale aiguë [4, 52].

En effet trois des six patients ayant les troubles urologiques ont présenté une insuffisance rénale ayant nécessité l'hémodialyse chez deux d'entre eux et la réalisation d'une vessie de Bricker chez le troisième.

Il est important aussi de rechercher des malformations urinaires associées, qui peuvent aggraver de manière importante la symptomatologie et l'évolution [19].

La responsabilité de la polyurie prolongée conséquence du diabète insipide a été longuement discutée, mais bien que cela puisse être un facteur d'aggravation, son rôle semble être tout à fait accessoire, en effet les troubles perdurent toujours malgré la correction de l'hyper débit urinaire. La présence et la durée des autres manifestations du syndrome ne sont pas corrélées avec l'existence et le type de dysfonction vésicale suggérant son origine primaire neurodégénérative [19, 61].

D'un point de vue anatomopathologique, il existe une dénervation progressive de la paroi vésicale avec une perte marquée de fibres sensibles, ça n'a été réalisé chez aucun de nos patients [61].

f) les troubles neurologiques :

Les troubles neurologiques ont longtemps été sous estimés : Ils sont fréquents, puisque Chaussonot *et al.* , dans la série française, en détecte les signes dans 45 % des cas.

Ils sont également très variés : Dans plus de la moitié des cas avec manifestations neurologiques, l'atteinte est cérébrale et/ou cérébelleuse : ataxie

cérébelleuse, dysarthrie, dysphagie, perte du réflexe nauséux, nystagmus, myoclonies, déficit moteur localisé, agueusie, anosmie...Une atteinte des nerfs périphériques est également possible [2, 34, 36].

Un certain degré d'atteinte cognitive et de comitialité est également observé dans certains cas (épilepsie généralisée ou partielle) [2, 5, 6].

Dans notre série, une seule patiente : la patiente 2, a présenté une épilepsie idiopathique traitée par le Valproate de sodium à l'âge de dix huit ans, et quatre de nos patients ont présenté des troubles cognitifs : les patients : 2, 5, 7 et 9.

Une dysautonomie végétative est parfois présente, se manifestant par une hypotension orthostatique, ainsi que des épisodes d'apnées centrales et de collapsus des voies aériennes supérieures (spasme de la glotte) à l'origine de détresses respiratoires causes de certains décès [17, 19].

Les patients présentant des manifestations neurologiques sont plus à risque que les autres de complications métaboliques aiguës du diabète : hypoglycémie grave, ou acidocétose.

L'imagerie par résonance magnétique met en évidence souvent une atrophie cérébrale généralisée prédominant sur le tronc cérébral et le cervelet, et c'est le cas chez la patiente 9 chez qui cette imagerie a mis en évidence une atrophie vermienne [17, 54, 57,63].

g) Autres manifestations :

Il existe d'autres manifestations cliniques moins fréquentes que celles sus-citées, mais qui sont importantes car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient, et doivent, alors, être recherchées :

- Les troubles psychiatriques (anxiété, dépression, bipolarité...) ne sont pas rares au cours du syndrome de Wolfram et peuvent mener au suicide. Ils sont liés soit à l'atteinte neurodégénérative ou une conséquence des atteintes systémiques [33, 34].
- On décrit également des troubles digestifs, à type d'alternance de constipation et de diarrhée, ou des épisodes d'iléus paralytique.
- La fonction de reproduction peut également être atteinte : l'hypogonadisme chez l'homme, le retard pubertaire en rapport avec un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance, une dysménorrhée chez la femme... [2, 6, 11,34, 50].

h) cas particuliers :

– syndrome de Wolfram type 2 :

Il s'agit du syndrome de Wolfram causé par la mutation de novo du gène CISD2, dit syndrome de Wolfram type 2.

Il a été décrit pour la première fois chez trois familles jordaniennes par Ajlouni et al en 2002 [20].

Le premier cas caucasien a été décrit en 2014 par Mozillo et al [13].

Cette forme de syndrome de Wolfram est caractérisée par la présence d'un diabète sucré avec une moyenne d'âge d'apparition de 12 ans dans l'étude jordanienne. Pour l'étude italienne il est apparu à un âge moyen de 17 ans. L'atrophie optique est aussi présente dans les deux études avec une moyenne d'âge d'apparition de 14 ans dans l'étude jordanienne. Dans l'étude italienne une baisse de l'acuité visuelle avec dyschromatopsie sont apparues à l'âge de 16ans [13, 20, 62].

La particularité de cette forme du syndrome de Wolfram est l'absence du diabète insipide, les troubles urologiques et psychiatriques ,et la présence d'un ulcère peptique et un défaut de l'agrégation plaquettaire par anomalie du collagène ou du l'ADP (adénosine phosphate) pouvant mener à des hémorragies digestives hautes, selon l'étude jordanienne : Tableau 6. [46].

– les « **Wolfram-like syndromes** » :

Certaines formes atténuées de syndrome de Wolfram avec un mode de transmission autosomique dominante ont été décrites. Une mutation du gène *WFS1* peut être responsable de syndromes associant un diabète (ou intolérance au glucose), une atrophie optique et une surdité neurosensorielle, à des degrés divers selon les pédigrées et les individus, car la pénétrance du syndrome est incomplète [43, 48].

Plus récemment, une forme de diabète non syndromique à transmission autosomique dominante a été décrite [9].

Enfin, on rappellera que des mutations de *WFS1* à transmission autosomique dominante ont aussi été décrites à l'origine de surdités neurosensorielles congénitales non syndromiques portant sur les fréquences basses [13, 49].

<i>Clinical features</i>	<i>WFS 1</i>	<i>WFS2</i>	<i>WFS2 our case</i>
<i>Diabetes mellitus</i>	X	X	X
<i>Optic atrophy</i>	X	X	
<i>Sensorineuronal Deafness</i>	X	X	X
<i>Diabetes Insipidus</i>	X		
<i>Neurological and Psychiatric disorders</i>	X		
<i>Genitourinary tract problems</i>	X		
<i>Male hypogonadism</i>	X		
<i>Bowel disfunction</i>	X		X
<i>Upper intestinal ulcers</i>		X	X
<i>Platelet aggregation defects to collagen</i>		X	
<i>Platelet aggregation defects to ADP</i>			X
<i>Optic neuropathy</i>			X

Tableau 6 : les points communs et différents entre : le syndrome de Wolfram type 1 et type 2 dans les deux études jordanienne (la 3^{ème} colonne) et italienne (la 4^{ème} colonne) [13].

5) Paraclinique :

a) bilans biologiques :

- **dans le cadre du Diabète sucré :**
 - Le bilan d'auto-immunité est demandé pour préciser le type de diabète : type 1 ou monogénique ce qui est le cas dans le syndrome de Wolfram : le bilan thyroïdien Ac anti-TPO, Ac anti GAD.
 - L' HGA1C est réalisée tous les trois mois pour la surveillance du diabète.
 - la microalbuminurie de 24heurs est demandée pour rechercher une atteinte rénale dans le cadre des complications du diabète [2, 18].
- **dans le cadre du diabète insipide :**
 - Le test de restriction hydrique est réalisé chez les patients ayant un syndrome polyuro-polydipsique à la recherche d'un diabète insipide [9, 19]
- **dans le cadre de l'atteinte urologique :**
 - Une urée avec une créatinémie sanguine sont demandées pour évaluer la fonction rénale, avec la mesure de la clairance de la créatinine.
 - Une microalbuminurie de 24 heures est demandée à la recherche d'une néphropathie diabétique.
 - en cas de brûlures mictionnelles, des coliques néphrétiques fébriles ou une fièvre sans point d'appel précis, un examen cyto bactériologique des urines est demandé [19, 52, 61]

b) bilans radiologiques :**- dans le cadre de l'atteinte urologique :**

En cas de manifestation clinique telle qu'une rétention des urines ou une colique néphrétique fébrile, ou dans le cas d'un bilan rénal perturbé orientant vers une atteinte de l'arbre urinaire, on réalise des examens radiologiques tels que : un arbre urinaire sans préparation :figure 6, une UIV, une échographie réno- vésicale [19] .



Figure 6 : urétéro-hydronéphrose bilatérale chez un patient qui a le syndrome de Wolfram [19]

– dans le cadre du diabète insipide et l'atteinte neurologique :

Une imagerie par résonance magnétique objective une atrophie surtout au niveau du tronc cérébral et du mésencéphale responsable des troubles neurologique.

le diabète insipide pourrait être lié à des anomalies du lobe postérieur de l'hypophyse qui vont se manifester par une perte du signal normal de cette zone à

l'imagerie par résonance magnétique, ce qui est le cas chez la patiente 9, ou à des atrophies de l'hypothalamus mises en évidences par des études neuroradiologiques [4, 17,].

C) les explorations neurophysiologiques :

– le champ visuel :

Réalisé systématiquement après l'examen ophtalmologique. Il permet de mettre en évidence des anomalies du champs visuel :figure 7, entrant dans le cadre de l'atrophie optique [27, 34] .

Il a montré chez la patiente 9 un scotome du champ visuel inférieur.

– le potentiel visuel évoqué :

Met en évidence des anomalies morphologiques dans le cadre de l'atteinte du nerf optique [27].

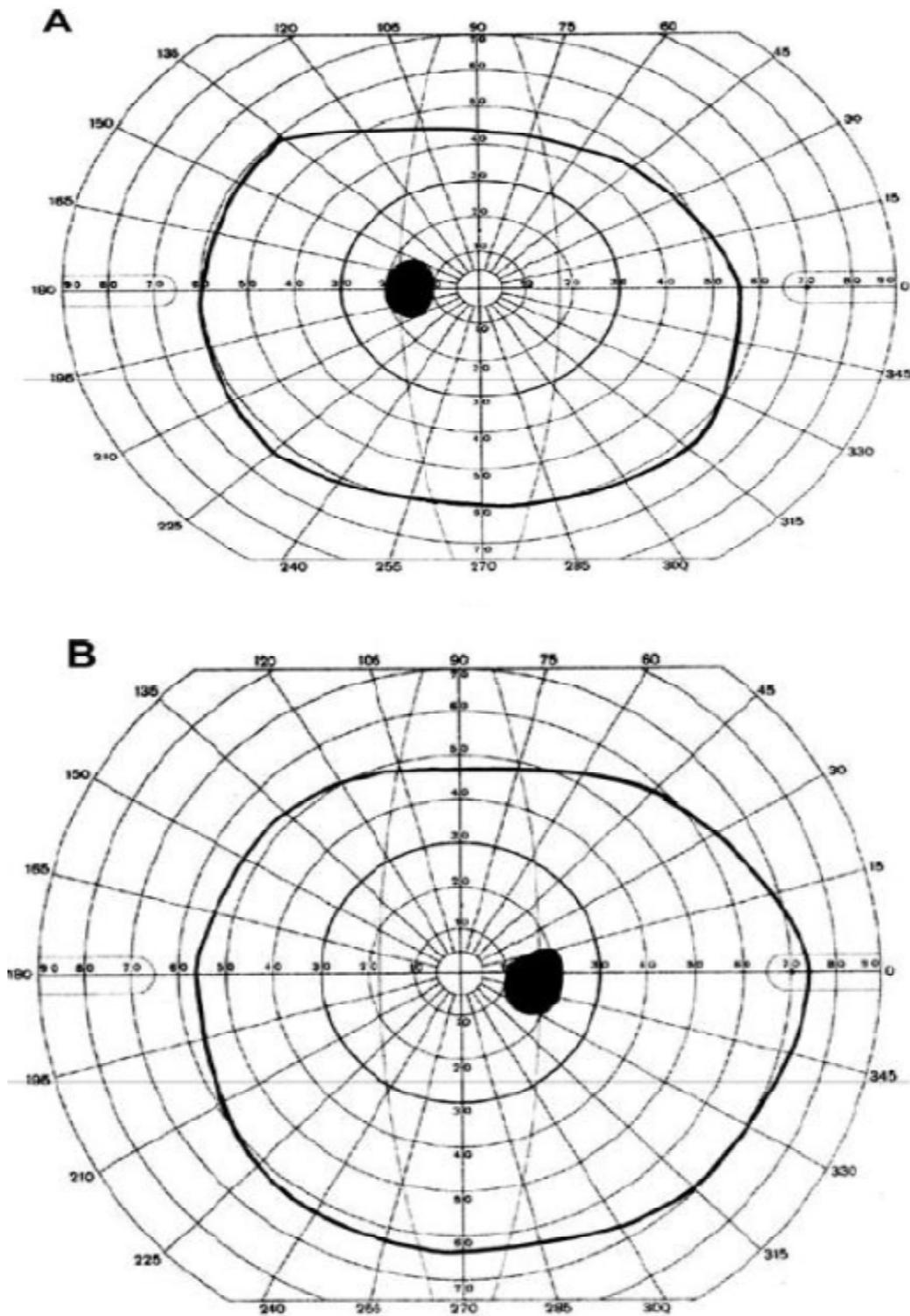


Figure 7: le champ visuel chez une patiente atteinte du syndrome de Wolfram mettant en évidence un scotome centrale des yeux : droit (A) et gauche (B) [6].

– l'audiogramme :

Est réalisé systématiquement devant la baisse de l'acuité auditive. Il permet de mettre en évidence la surdité de perception dans le syndrome de Wolfram [66]. Il a objectivé chez sept de nos patients une surdité de perception.

Figure 8 :

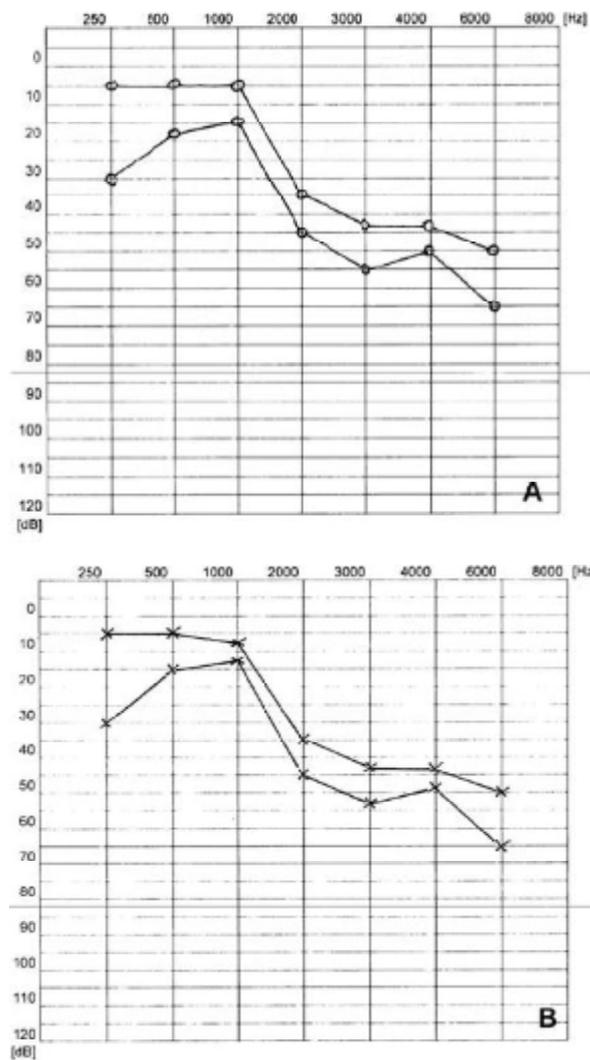


Figure 8 : l'audiogramme chez une patiente atteinte du syndrome de Wolfram objectivant une surdité de perception bilatérale : A :l'oreille droite, B : l'oreille gauche [27].

– **l'électroencéphalogramme :**

Utilisé pour confirmer les crises d'épilepsie et les analyser. Il a objectivé chez la patiente 2 une épilepsie généralisée idiopathique.

6) Génétique du syndrome de Wolfram :

La forme commune du syndrome de Wolfram est liée à des mutations du gène WFS1.

Il existe une forme beaucoup plus exceptionnelle du syndrome de Wolfram : WFS2, dont le gène responsable est le CISD2, situé en 4q22–24 et code pour une protéine de l'ERIS (pour Endoplasmic Reticulum Intermembrane Small protein). Cette forme a été décrite chez trois familles jordaniennes, ayants le syndrome de Wolfram, par Ajlouni et al en 2002 [6, 15, 20, 37].

La transmission est autosomique récessive. Théoriquement, le sujet atteint est soit homozygote pour la mutation (cas le plus fréquent en cas de consanguinité), soit il présente une hétérozygotie composite (pédigrées sans consanguinité). Dans la série française rapportée par Vialettes et al en 2013, chez 53 patients sur 59 (90 %), deux allèles mutés ont été retrouvés (dont 20 homozygoties). Dans trois cas, un seul allèle était muté, suggérant un autre réarrangement qui aurait pu passer inaperçu. Enfin, dans 3 cas, aucune mutation n'a pu être détectée sur WFS1 et CISD2 [2].

Il existe un certain degré de relation génotype–phénotype selon la fonctionnalité de la mutation. Ainsi, chez les sujets présentant deux mutations inactivatrices, les âges de début du diabète et de l'atrophie optique sont significativement plus précoces que chez les porteurs d'une ou de deux mutations « faux-sens » [2, 6, 38].

Cette tendance a été retrouvée pour l'âge de survenue du diabète sucré et du diabète insipide dans la revue de la littérature réalisée par De Heredia et al, et dans la mutation du gène CISD2 responsable d'un phénotype différent par rapport à celui trouvé dans la mutation du gène WFS1 [2, 20, 29, 62].

1) les mutations du gène WFS1 :

Le gène WFS1 est situé sur le bras court du chromosome 4 : 4p16, et se trouve au niveau des cellules du cerveau, le foie, les reins, la rate, et au niveau des cellules bêta pancréatiques sans se trouver au niveau du pancréas exocrine.

Il est composé de huit exons dont le premier ne code pas et il mesure 33,4 Kbp [13, 21].

Malgré l'expression ubiquitaire de ce gène, la différence de cette expression est significative entre les tissus à taux élevé (les cellules bêta pancréatiques et le cerveau) et ceux à taux bas (le sang et les reins).

Ce gène code pour la wolframine, donc Les mutations qui le touchent altèrent l'expression de cette protéine et augmentent ainsi le niveau du stress du réticulum endoplasmique ce qui va mener à des troubles de production et de sécrétion de l'insuline. Ces mutations sont très nombreuses et réparties sur l'ensemble des exons avec une prédominance pour l'exon 8 [21, 60]. Une revue de la littérature faite par Heredia et al en 2013, portant sur 337 cas, a fait état de 178 mutations différentes. Ces mutations sont distribuées d'une façon aléatoire le long de la protéine. Elles se concentrent surtout au niveau des domaines transmembranaires qui constituent une région importante pour la glycosylation, qui assure la stabilité de la protéine, et la dégradation. On a noté aussi la concentration de certaines mutations au niveau de deux autres régions qui

sont l'extrémité N-terminale qui contient les acides aminés du 94 à 237, et au niveau des derniers acides aminés : **figure 9**.

Ces mutations ont été classées en trois types selon le retentissement qu'elles pourraient avoir sur l'expression du gène WFS1 :

-**la mutation type I** : présente chez 5,62% des patients, c'est une déplétion de la protéine du WFS1 par activation de la dégradation des ARNm non -sens : NMD (pour nonsense-mediated decay), incluant les mutations non-sens et les mutations de décalage qui produisent les codons stop. On aura alors une absence de la wolframine. Et bien que les mutations qui mènent à des codons stop dits prématurés, qui apparaissent avant le début du dernier exon (exon 8 pour le WFS1), n'aient pas été démontrées, elles sont à risque d'activer ce mécanisme.

-**la mutation type II** : présente chez 55,61% des patients, cette mutation provoque une dégradation complète de la protéine du WFS1, elle inclut toutes les mutations faux-sens sauf celles qui se localisent entre les acides aminés 671 et 700.

- **la mutation type III** : présente chez 38,20% des patients, elle mène à la synthèse d'une protéine courte et inclut les mutations non-sens, les mutations de décalage qui introduisent un codon stop après l'exon huit, et les mutations faux-sens localisées au niveau des acides aminés de 671 à 700 : [29, 60].

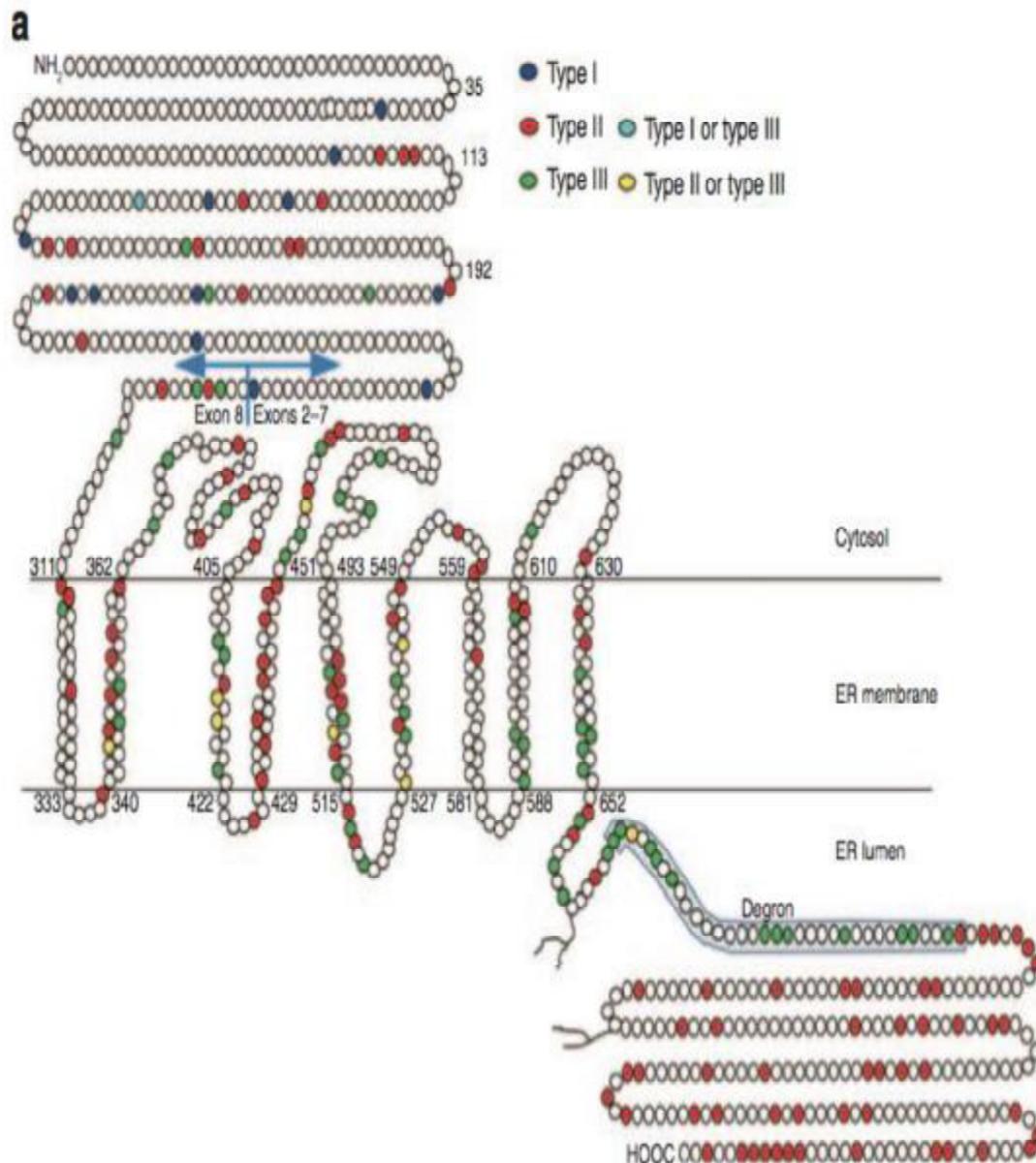


Figure 9 : la distribution des mutations au niveau du WFS.

Les couleurs indiquent le type de mutations et leurs positions sur les acides aminés: le bleu pour le type I, le rouge pour le type II, le vert pour le type III, le cyan pour II ou III et le jaune pour I ou II [29].

Toujours dans le cadre de l'étude de De Herdia et al, les pays ont été classés en deux groupes:

- groupe 1 : c'est la classe génotypique où la wolframine n'est pas produite, il s'agit de : l'Australie, le Danemark, la France, l'Iran, le Liban, l'Espagne et le Royaume-Uni.
- groupe 2 : c'est la classe génotypique où la wolframine est défectueuse, il s'agit du Brésil, l'Allemagne, l'Italie, les pays bas, et la Pologne [29].

Dans notre étude on a eu les résultats de l'étude génétique chez huit patients confirmant chez eux la mutation homozygote du gène WFS1. Ces études génétiques sont réalisées à l'étranger ce qui constitue un obstacle réel devant la bonne exploration de ce syndrome au Maroc.

2) les mutations du gène CISD2 :

le gène CISD2 est situé au niveau sur la bras long du chromosome 4 : 4q22–24, il code pour une petite protéine à doigts de zinc de l'ERIS (pour Endoplasmic Reticulum Intermembrane Small), cette dernière montre le large profil d'expression cellulaire au niveau du pancréas, le cerveau et les plaquettes, et joue un rôle important dans l'homéostasie du calcium et la régulation du stress du réticulum endoplasmique.

L'étude de Colan et al faite en 2009 a montré que le domaine 2Fe–2S est essentiel pour l'activité de la protéine à doigts de zinc, ce domaine se trouve entre les acides aminés 99 (Cys) et 112 (Gly) [50].

Le triplet qui code pour les acides aminés de la position 102 à 106 du polypeptide représente la région qui subit la délétion, ce qui va donner une protéine non fonctionnelle à cause de la perte du domaine du doigt de zinc [13].

7) diagnostic positif :

L'âge au diagnostic syndromique et l'âge au moment de la réalisation du diagnostic

moléculaire sont étonnamment tardifs dans la série française : respectivement 10 ans (extrêmes : 4–43 ans) et 24 ans (extrêmes : 5–55 ans). Ces chiffres plaident en faveur d'une curiosité clinique accrue des diabétologues afin d'améliorer le diagnostic du syndrome de Wolfram. Le diagnostic syndromique repose sur des éléments qui divergent avec le tableau classique du DT1, comme une association inhabituelle avec une atrophie optique, une surdité, des manifestations neurologiques ou un diabète insipide [2, 53, 57, 63].

L'absence de stigmata d'auto-immunité doit également élever le niveau d'attention et faire évoquer la possibilité d'un diabète atypique. On se méfierait également des cas où il existe des mariages consanguins dans la famille. Certaines ethnies, où cette tradition perdure, peuvent être plus exposées, comme l'a montré une enquête au Liban, où le syndrome de Wolfram est apparu exagérément fréquent dans certaines communautés [51].

Enfin, il existe des cas où le diagnostic est fait très précocement lors de l'enquête clinique et moléculaire systématique réalisée dans la fratrie d'un enfant atteint.

- Selon un projet européen de recommandations sur le syndrome de Wolfram (*The Wolfram Guideline Project*), le diagnostic de ce syndrome repose sur une série de critères. **Tableau 7 :**
- pour les cas compatibles avec une transmission autosomique récessive, le syndrome de Wolfram est évident lorsque trois critères

majeurs, ou deux critères majeurs associés à deux critères mineurs, sont réunis ;

- le diagnostic est probable s'il n'existe que deux critères majeurs, ou un critère majeur et deux critères mineurs ;
- le diagnostic n'est que possible si seulement un critère majeur et un critère mineur sont présents.

Dans les cas où un autre mode de transmission est possible, l'on pourra parler de « *Wolfram-like syndrome* » si l'un de ces critères majeurs, diabète (ou intolérance au glucose), atrophie optique et surdité neurosensorielle, est associé à un critère mineur [7].

Éléments diagnostiques	Critères majeurs	Critères mineurs	Autres signes évocateurs
Système endocrine	- Diabète sucré < 30 ans	- Diabète insipide - Diabète sucré > 30 ans	- Hypogonadisme - Absence d'immunité anti-cellule β -pancréatiques
Atteinte sensorielle	- Atrophie optique < 30 ans	- Surdité neurosensorielle - Atrophie optique > 30 ans	- Cataracte bilatérale
Génétique	- 2 allèles mutés sur <i>WFS1</i> ou <i>CISD2</i>	1 allèle muté sur <i>WFS1</i> ou <i>CISD2</i>	
Autres	- Antécédents familiaux de syndrome de Wolfram	- Signes neurologiques : ataxie, épilepsie, neuropathie, troubles cognitifs - Troubles urologiques	- Désordres psychiatriques - Troubles gastro-intestinaux

Tableau 7 : Projet européen de recommandation sur le syndrome de Wolfram. [7]

Dans notre étude, et en se basant sur ces critères, on a pu conclure que le diagnostic du syndrome de Wolfram est évident chez tous nos patients, comme le résume le tableau 8 :

Tableau 8 : les différents critères diagnostics du syndrome de Wolfram chez les patients de notre étude : CM : critères majeurs, Cm : critères mineurs

	Critères majeurs	Critères mineurs	Total des critères
Patient 1	DS, AO, 2 allèles mutés sur WFS1	-----	3 CM
Patient 2	DS, AO	Surdité, UHN, épilepsie, troubles cognitifs	2 CM et 4 Cm
Patient 3	DS, AO, 2 allèles mutés sur WFS1, ATCD chez la sœur : patiente1	Surdité –	4 CM et 1 Cm
Patient 4	DS, AO, 2 allèles mutés sur WFS1	DI, vessie neurogène	3 CM et 2 Cm
Patient 5	DS, AO, 2 allèles mutés sur WFS1, ATCD chez la sœur : patiente 2	Surdité, hydronéphrose	4 CM et 2 Cm
Patient 6	DS, AO	DI, UHN	2 CM et 2 Cm
Patient 7	DS, AO, 2 allèles mutés sur WFS1	DI, surdité, UHN, troubles cognitifs	3 CM et 4 Cm
Patient 8	DS, AO, ATCD du syndrome chez deux sœurs : patientes 1 et 3, 2 allèles mutés sur WFS1	Surdité, DI	4 CM et 2 Cm
Patient 9	DS, AO, 2 allèles mutés sur WFS1	DI, surdité, troubles cognitifs	3 CM et 3 Cm
Patient 10	DS, AO	Surdité, UHN	2 CM et 2 Cm

Prise en charge : [2, 9, 19, 42, 66, 68]

La prise en charge clinique et l'accompagnement des patients atteints de syndrome de Wolfram et de leurs familles est particulièrement difficile. Ceci est lié à la sévérité du tableau clinique, à sa constitution inéluctable, au caractère diffus des atteintes nécessitant une approche multidisciplinaire et, enfin, à la rareté du syndrome qui fait que nul clinicien ou centre – quelle que soit sa spécialité – sera réellement à l'aise, par manque d'expérience personnelle.

Le diabétologue est le plus souvent obligé de jouer le rôle de coordinateur de cette prise en charge. C'est l'une des raisons pour lesquelles il ne peut pas se désintéresser de cette maladie, dite « orpheline ».

a) prise en charge du diabète [69, 70] :

La prise en charge du diabète est relativement peu différente de celle du DT1, si ce n'est la nécessité de tenir compte des déficits sensoriels (lecteurs pour non-voyants, stylos injecteurs avec clics sonores témoignant de l'administration des doses...).

Elle est basée ainsi sur une insulinothérapie modifiée selon les besoins du patient avec une surveillance tous les trois mois de l'hémoglobine glyquée, et chaque année de la microalbuminurie de 24h

Les différents types d'insuline utilisée sont :

- les analogues rapides :
- la rapide,
- l'intermédiaire
- les mélanges de rapide et d'intermédiaire en proportion fixe.
- Ultralente

Il existe différents protocoles thérapeutiques :

- **Schéma conventionnel à deux injections :**

Ce schéma est le plus souvent employé. L'injection est administrée avant les repas du matin (Environ deux tiers de la dose quotidienne) et du soir (un tiers de la dose quotidienne)

- **Schéma à trois injections :**

Composé de l'insuline rapide injectée au stylo ou à la seringue au petit déjeuner et au déjeuner) et d'insulines rapide et lente injectées à la seringue au dîner. Prescrit aux patients, vers l'âge de 10 à 12 ans, surtout en cas de besoin de grande dose d'insuline le matin.

- **Schéma à 4 injections :**

Prescrit souvent vers l'âge de l'adolescence, consiste à 3 injections d'insuline rapide ou très rapide au stylo au petit déjeuner, le déjeuner et au dîner, et une injection au stylo, le soir au coucher d'une insuline ultra lente.

- **Pompe à insuline sous-cutanée**

Dans la prise en charge du diabète, on insiste sur les mesures hygiéno-diététiques et l'éducation des parents et du patient dans chaque consultation sur :

- La compréhension des mécanismes du diabète,
- L'apprentissage des mesures glycémiques et la manipulation du lecteur glycémique,
- La réalisation d'une mesure de l'acétonurie par les bandelettes urinaires en cas d'hyperglycémie supérieur à 2,5g/l, et la conduite à tenir en cas de positivité,
- La conduite à tenir en cas d'hypoglycémie,

- L'apprentissage des injections sous-cutanées si c'est le mode de traitement instauré ou en cas de panne de la pompe,
- l'apprentissage de la manipulation de la pompe si c'est le mode de traitement choisi : préparation de la cartouche, de la tubulure...etc

Le dépistage précoce des diverses atteintes supprime certaines souffrances ou gênes et permet, en outre, de mettre en place des mesures conservatoires.

b) Prise en charge de l'atrophie optique :

Sur le plan oculaire, il faut envisager chaque année une consultation d'ophtalmologie comportant : acuité visuelle, examen du fond d'œil, champ visuel et, éventuellement, tomographie à cohérence optique (*Optical Coherence Tomography*, OCT). La prise en charge pourra comporter le traitement d'une cataracte, la prescription de verres grossissants ou de systèmes numérisés d'amplification. Une consultation « basse vision » et des mesures de rééducations sont également parfois nécessaires.

c) prise en charge de la surdité :

L'audiogramme devrait être pratiqué tous les 2 ans. Un appareillage auditif peut être proposé en cas de besoin.

d) prise en charge du diabète insipide :

Le diabète insipide, s'il n'est pas diagnostiqué, doit être systématiquement recherché par l'interrogatoire à chaque consultation. En cas de doute, on s'aidera d'une épreuve de restriction hydrique suivi d'un test à la desmopressine. Si celui-ci confirme le diagnostic, un traitement par desmopressine sera introduit.

Le suivi du diabète insipide avéré ne se distingue pas de celui des formes répondant à d'autres étiologies.

e) prise en charge des troubles urologiques :

A côté des gestes urgents parfois indispensables (néphrostomie, cystostomie, sondage...), le traitement des complications urinaires est fonction des manifestations retrouvées et des données obtenues lors des bilans urodynamiques.

Dans les situations de grandes vessies atones, le traitement fait appel aux différents procédés de vidange vésicale : sonde à demeure ou auto-sondage intermittent. Mais malgré les précautions d'asepsie ou de propreté, ce type de traitement est souvent grevé d'un lourd taux d'infections nécessitant la mise en route fréquente de traitements antibiotiques, surtout que l'existence du diabète sucré va fragiliser le terrain en facilitant les colonisations bactériennes. Des résultats satisfaisants peuvent néanmoins être escomptés.

D'autre part on note une bonne réponse, dans les cas de vessie hypertonique avec tonicité sphinctérienne normale, au traitement anticholinergique.

En cas d'association entre vessie hypertonique et dysynergie sphinctérienne, le traitement est plus délicat. Une rééducation vésicale peut être tentée ainsi que l'association d'anticholinergiques et myorelaxants.

f) prise en charge des manifestations neurologiques :

Un examen neurologique spécialisé doit être réalisé chaque année chez les patients asymptomatiques, et tous les 6 mois chez les patients présentant déjà une atteinte neurologique. L'existence d'une ataxie peut être détectée en utilisant des

scores classiques (*Scale for Assessment and Rating of Ataxia* [SARA], ou *International Cooperative Ataxia Rating Scale* [ICARS]).

Le traitement par les anti épileptiques est instauré en cas de besoin.

g) conseil génétique :

Le syndrome de Wolfram a un mode de transmission autosomique récessif. Chacun des parents porte un gène de WFS1 sain.

Le conseil génétique doit être fait chez toute famille où la mutation a été identifiée chez un enfant. Ce conseil comporte l'apport d'information aux parents concernant la maladie, son évolution, les complications possibles, la transmission, les possibilités thérapeutiques existantes et l'importance de la prise en charge multidisciplinaire. On peut aussi expliquer aux parents la possibilité d'un diagnostic prénatal lors d'une grossesse suivante.

h) nouveautés thérapeutique [67] :

Une étude a été récemment réalisée dans le cadre de la recherche scientifique dans le but de trouver un traitement pour le syndrome de Wolfram et qui est en cours d'essais.

Elle a comme principe de transformer les cellules pancréatiques chez un porteur du syndrome, en cellules souches pluripotentes qu'on va exposer au 4 phényl butyrat acid qui va corriger les anomalies de repliement, ce qui permet de baisser l'intensité du stress du réticulum endoplasmique et empêcher le passage des cellules vers l'apoptose. C'est une technique qui va apporter beaucoup d'aide aux patients atteints du syndrome en empêchant l'évolution et l'apparition de nouveaux symptômes avec le temps

CONCLUSION

Le syndrome de Wolfram est une pathologie génétique autosomique récessive, rare et grave. Il s'agit d'une mutation du gène WFS1 situé dans le réticulum endoplasmique des cellules du système neuro-endocrinien, responsable d'un processus neurodégénératif qui provoque la survenue dans le temps, de multiples manifestations à savoir un diabète insulino-dépendant confondu dans son début avec le diabète de type 1, une atrophie optique, une surdité, un diabète insipide, des troubles urologiques et d'autres manifestations moins fréquentes psychiatriques et endocriniennes.

Dans la présente étude, portée sur 10 cas atteints de ce syndrome, diagnostiqués et suivis à l'unité de diabétologie au service de pédiatrie P2 à l'hôpital d'enfants à Rabat, nous mettons le point sur la consanguinité fréquente dans ce syndrome, la variabilité des manifestations cliniques, l'importance des troubles urologiques qui retentissent sur la qualité de vie par les infections urinaires à répétition et l'énurésie, et qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et vital par l'insuffisance rénale.

Tous nos patients ont un ensemble de critères qui confirment le diagnostic, et sont suivis de façon régulière à la consultation pour mettre le point sur leur évolution et chercher la survenue d'autres manifestations entrant dans le cadre de ce syndrome. [2, 4, 46]

RESUMES

RESUME

Le Syndrome de Wolfram également dit DIDMOAD, acronyme de Diabetes Insipidus , Diabetes Mellitus , Optic Atrophy et Deafness , est une maladie génétique autosomique récessive rare et grave du fait des multiples handicaps qu'elle occasionne, avec un âge moyen de décès de 30 ans [2, 3]. Selon les différentes études publiées, on peut conclure qu'il existe une prédominance de ce syndrome chez le sexe féminin, et il est plus fréquent chez les enfants issus de mariages consanguins.

Cette pathologie est due à la mutation du gène WFS1 qui code pour la wolframine, et qui se situe au niveau des cellules pancréatiques [4, 5, 6,]. Il existe aussi une autre forme beaucoup moins fréquente appelée le syndrome de Wolfram type 2.

Il s'agit d'un processus neurodégénératif progressif prédominant dans le système nerveux central et le système endocrinien, occasionnant un tableau syndromique complexe fait de diabète insulino-dépendant (DID) et une atrophie optique avant l'âge de 15 ans , suivis d'autres atteintes au cours de son évolution comme un diabète insipide (DI) , une surdité neurosensorielle ,et des troubles urologiques [8] .

D'autres manifestations sont assez fréquentes au cours de ce syndrome telles que les atteintes neuropsychiatriques et l'hypogonadisme [9, 10].

Notre travail consiste à faire le point sur les particularités épidémiologiques, cliniques et génétiques de ce syndrome chez l'enfant. C'est un travail rétrospectif dans lequel nous rapportons 10 patients atteints de ce syndrome, qui ont été diagnostiqués et suivis à l'unité de diabétologie du service de pédiatrie P2, à

l'hôpital d'enfants de Rabat. C'est des patients qui sont tous issus de mariages consanguins et ils ont tous présenté un diabète insulino-dépendant dans la petite enfance avec une moyenne d'âge de 5,8 ans. L'apparition des autres symptômes dans le temps a permis d'évoquer le syndrome de Wolfram qu'on a confirmé par l'étude génétique. On a ainsi l'atrophie optique présente chez tous les patients avec une moyenne d'âge de 10,9 ans, la surdité présente chez 70% des patients avec une moyenne d'âge de 10,14 ans, , le diabète insipide présent chez 50% des patients avec une moyenne d'âge de 10,8 ans et les troubles urologiques qui sont présents chez 60 % des patients avec une moyenne d'âge de 11,5 ans.

A la fin nous avons insisté sur la nécessité d'une intervention multidisciplinaire unissant endocrinologue, pédiatre, ophtalmologue, ORL, néphrologue, chirurgien urologue, généticien et psychiatre, afin d'assurer une bonne prise en charge et accompagner le patient et sa famille dans le suivi au long cours.

ABSTRACT

The Wolfram Syndrome also said DIDMOAD, acronym for Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness is a rare and serious autosomal recessive genetic disease due to the multiple disadvantages entailed by it, with an average age of death of 30 years [2,3]. According to multiple published studies, this syndrome mainly affects females, and it is more common among the children of consanguineous marriages.

This disease is caused by mutations in the gene WFS1 which codes for the wolframin, and which is located at the level of pancreatic cells [4, 5, 6]. The disease can manifest itself through a less common form called Wolfram type 2 syndrome.

This disease can be seen as a progressive neurodegenerative process predominant in the central nervous and the endocrine systems. It causes a complex syndromic table made of diabetes mellitus and optic atrophy before the age of 15, followed by other attacks during its evolution such as a diabetes insipidus (DI), neurosensorial deafness, and urological disorders [8].

Other events are quite common during this syndrome such as neuropsychiatric damage and hypogonadism [9,10].

The goal of our study is to highlight the epidemiological, clinical and genetic features of this syndrome among children. It is a retrospective study in which we report 10 cases that have been diagnosed and followed by the unity of diabetes in paediatric P2, in Children's Hospital, Rabat. Those patients are born from consanguineous marriages and they all presented a diabetes mellitus during their childhood with a median age of 5.8 years. The emergence of other symptoms at the time allowed evoking the Wolfram syndrome that has been confirmed by

genetic studies. Thus, we got that the optic atrophy is present in all patients with an age average of 10.9 years, deafness is present in 70% of patients with an average age of 10.14, 50% of patients suffer from diabetes insipidus with an average age of 10.8 and 60% of patients have urological disorders with a mean age of 11.5 years.

As a conclusion, we insisted on the need of a multidisciplinary intervention made up of endocrinologist, pediatrician, ophthalmologist, otorhinolaryngologist, nephrologist, Urologist, geneticist, psychiatric and surgeon in order to support and accompany both the patient and his family in long term follow-up.

ملخص

متلازمة ولفرام او (ديدمواد) الاسم المختصر لمرض السكري الكاذب، مرض السكري، ضمور الألياف البصرية والصمم، هو مرض وراثي متنحي جسدي نادر وخطير و ذلك بسبب العاهات المتعددة المترتبة عنه . متوسط سن الوفاة هو 30 سنة [2، 3].

وفقا لمختلف الدراسات المنشورة، نستنتج أن هناك غلبة لهذه المتلازمة عند جنس الإناث، و هي أكثر شيوعاً بين أطفال زواج الأقارب.

سبب هذا المرض هو حدوث طفرات في الجينات التي تشفر وولفرامين، والتي تقع على مستوى خلايا البنكرياس [4، 5، 6]. وهناك أيضا شكل آخر أقل شيوعاً، يسمى متلازمة ولفرام نوع 2.

انه عبارة عن إتلاف تدريجي في الجهاز العصبي المركزي ونظام الغدد، الناتج عنه متلازمة معقدة متكونة من داء السكري و ضمور اليااف البصرية قبل سن الخامسة عشرة ، تليها اتلافات أخرى تظهر خلال تطور المرض مثل داء السكري الكاذب ، الصمم الحسي و اضطرابات الجهاز البولي [8].

توجد أعراض أخرى شائعة جداً خلال هذه المتلازمة مثل الأضرار العصبية وقصور الغدد التناسلية [10].

هدف هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الخصوصيات الوبائية، السريرية والوراثية لهذه المتلازمة عند الطفل. انه عمل استرجاعي نقل فيه 10 مرضى مصابين بهذه المتلازمة، تم تشخيصهم وتتبعهم في وحدة داء السكري بمستشفى الأطفال في الرباط. كل هؤلاء المرضى منحذرون من زواج الأقارب، و اظهروا الإصابة بالسكري في مرحلة الطفولة ، متوسط عمر ظهوره هو 5.8 سنوات .

ظهور الأعراض الأخرى مع مرور الوقت سمح باستحضار متلازمة ولفرام الشيء الذي أكدته الدراسات الوراثة. وبالتالي لدينا ضمور الألياف البصرية عند جميع المرضى مع متوسط سن الظهور عند 10.9 سنوات، الصمم عند % 70 من المرضى مع متوسط سن الظهور عند 10.14 سنة، مرض السكري الكاذب عند % 50 من المرضى مع متوسط سن الظهور عند 10.8 سنوات واضطرابات المسالك البولية التي هي موجودة عند % 60 من المرضى مع متوسط سن الظهور عند 11.5 سنوات.

في النهاية أكدنا على ضرورة تدخل متعدد يشمل أخصائيين في طب الغدد ، طب الأطفال، طب العيون، الأنف والحجرة، أمراض الكلي، المسالك البولية، الأمراض الوراثة ، الأمراض النفسية و الجراحة، و ذلك لضمان دعم جيد، ومراقبة المريض وأسرته في التتبع على المدى البعيد .

**LISTE DES TABLEAUX,
DES FIGURES
ET DES GRAPHIQUES**

Liste des graphiques :

Graphique 1: âge des patients au moment du diagnostic du diabète sucré.....	26
Graphique 2 : âge des patients au début de l'atrophie optique.....	27
Graphique 3:âge de début du diabète insipide :	29
Graphique 4: âge de début de la baisse de l'acuité auditive :.....	28
graphique 5: âge de début des anomalies urologiques :.....	30
graphique 6 : répartition des patients selon le sexe	31
Graphique 7 : les antécédents familiaux de diabète chez nos patients.....	33

Liste des tableaux :

Tableau 1 : résumé des patients de 1 à 5.	23
Tableau 2: résumé des patients 6 à 10.	24
Tableau 3 : La moyenne de l'HbA1C chez nos patients.....	37
Tableau 4 : Résultats des études génétiques chez nos patients :.....	39
Tableau 5 : les différentes publications déterminant le sexe des patients.....	45
Tableau 6 : les points communs et différents entre : le syndrome de Wolfram type 1 et type 2 dans les deux études jordanienne (la 3ème colonne) et italienne (la 4ème colonne) [13].	65
Tableau 7 : Projet européen de recommandation sur le syndrome de Wolfram	78
Tableau 8 : les différents critères diagnostics du syndrome de Wolfram chez les patients de notre étude : CM : critères majeurs, Cm : critères mineurs.....	79

Liste des figures :

Figure 1: la wolframine . ER : réticulum endoplasmique	47
Figure 2. Schéma réunissant les divers facteurs impliqués dans le stress du réticulum endoplasmique et dans la réponse UPR (pour <i>Unfolded Protein Response</i>)	50
Figure 3 : Représentation de la répartition des âges de découvertes des diverses manifestations du syndrome de Wolfram dans la cohorte française.....	53
Figure 4 : Rétinographie de l'œil droit chez une patiente âgée de 15 ans et qui a le syndrome de Wolfram [6].....	57
Figure 5: Rétinographie de l'œil gauche chez une patiente âgée de 15 ans et qui a le syndrome de Wolfram [6].....	57
Figure 6 : <i>urétéro-hydronéphrose bilatérale chez un patient qui a le syndrome de Wolfram</i>	67
Figure 7:le champ visuel chez une patiente atteinte du syndrome de Wolfram mettant en évidence un scotome centrale des yeux : droit (A) et gauche (B)	69
Figure 8 : l'audiogramme chez une patiente atteinte du syndrome de Wolfram objectivant une surdité de perception bilatérale : A :l'oreille droite, B : l'oreille gauche [27].	70
Figure 9 : la distribution des mutations au niveau du WFS.....	74

Abréviations :

- AO : atrophie optique
- ADO : antidiabétique oral
- ADN : acide désoxyribonuléique
- Ac : anticorps
- AC 8 : adénylate cyclase 8
- Anti-GAD : anti-glutamic acid decarboxylase
- Anti-TPO : anticorps anti thyroperoxydase
- ATF6 : activating transcription factor 6
- AMP : adenosine monophosphate
- ATCD : antécédent
- anti- IA-2 : anti-insulinoma antigen- 2
- CV : champ visual
- chr : chromosome
- CMH : complexe Majeur d’Histocompatibilité
- cys : cysteine
- DAC : décompensation acidocétosique
- DT1 : diabète type 1
- DT2 : diabète type 2
- DI : diabète insipide
- del : délétion

- DID : diabète insulino-dépendant
- DIDMOAD : diabetes insipidus , diabetes mellitus, optic atrophy et deafness
- EEG : électroencéphalogramme
- PEV : potentiel évoqué visuel
- ER : endoplasmic reticulum
- ERAD : endoplasmic reticulum associated protein degradation
- ERIS : endoplasmic reticulum intermembrane small protein
- ETT : échographie transthoracique
- GLP-1 : glucagon like peptide -1
- gly : glycine
- HbA1c : hémoglobine glyquée
- ICARS : *International Cooperative Ataxia Rating Scale*
- Kg : kilogramme
- ml : millilitre
- OCT : *Optical Coherence Tomography*
- IRE-2 : Inositol Requiring Enzyme 1
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- Kbp : kilo base pairs
- KDa : kilodalton
- ORL : oto-rino-laryngologie

- PERK : protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase
- RNA : ribonucleic acid
- SARA : *Scale for Assessment and Rating of Ataxia*
- SD : syndrome
- SNP : single nucléotide polymorphisme
- UHN : urétérohydornéphrose
- UPR : unfolded protein response
- UCG : urétrocystographie
- UI : unité international

BIBLIOGRAPHIES

- 1 Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities(Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ (1977) .Acta Paediatr Scand Suppl 264:1-16
- 2 Le syndrome de Wolfram : une maladie « orpheline » que les diabétologues ne peuvent pas ignorer. B. Vialettes, N. Dubois-Léonardon Service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, CHU La Timone, Marseille ;Médecine des maladies Métaboliques – Décembre 2013 – Vol. 7 – N°6 © 2013
- 3 WFS-1 related disorders. Tranebjaerg L, Barrett T, Rendtorff N (2009) In: Pagon R, Bird T, Dolan C, K. S (eds) GeneReviews [Internet]. University of Washington, Seattle, accessed on 16/04/2010,
- 4 Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF (1995) . Lancet 346:1458-1463
5. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. Rigoli L, Di Bella C Curr. Opin Pediatr 2012;24:512—7
- 6 Le syndrome de Wolfram: mise au point clinique et génétique à propos du cas de deux sœurs. J.-B. Conart, T. Maalouf, P. Jonveaux, B. Guerci, K. Angioi. Journal français d'ophtalmologie (2011) .
- 7 Presentation and clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. Ganie MA, Laway BA, Nisar S et al (2011). Diabet Med 28:1337-1342
- 8 Wolfram syndrome: structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product. Sabine Hofmann, Christine Philbrook, Klaus-Dieter Gerbitz and Matthias F. Bauer. Human Molecular Genetics, 2003, Vol. 12.

- 9 Troubles vésicosphinctériens au cours du syndrome de Wolfram. C.Rivière, F.A.Kaboré , A.Chaussenot ,V.Paquis-Flucklinger ,K. Lenne-Aurier ,S Gaillet, R.Boissier , G.Karsenty. *progrès en urologie* 2013.
- 10 Wolfram syndrome and WFS1 gene. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C (2011) *Clin Genet* 9:103-117
- 11 Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG (1995) *Diabetes Care* 18:1566-1570
- 12 Phenotypical and genotypical expression of Wolfram syndrome in 12 patients from a Sicilian district where this syndrome might not be so infrequent as generally expected. F. Lombardo · G. Salzano · C. Di Bella · T. Aversa · F. Pugliatti · S. Cara · M. Valenzise · F. De Luca · L. Rigoli *J Endocrinol Invest* (2014) 37:195-202
- 13 Diabetes mellitus, diabetes insipidus, and optic atrophy. An autosomal recessive syndrome? Fraser FC, Gunn T (1977) *J Med Genet* 14:190-193
- 14 A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. Enza Mozzillo , Maurizio Delvecchio, Massimo Carella, Elvira Grandone, Concetta Aloi, Pietro Buono, Antonella Izzo, Rita Genesio, Francesca Simonelli and Adriana Franzese. Mozzillo et al. *BMC Medical Genetics* 2014,15:88.
- 15 Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K: *Am J Hum Genet* 2000, 66(4):1229-1236.

- 16 Wolfram Syndrome: New Mutations, Different Phenotype. Concetta Aloi, Alessandro Salina, Lorenzo Pasquali , Francesca Lugani, Katia Perri, Chiara Russo, Ramona Tallone , Gian Marco Ghiggeri, Renata Lorini, Giuseppe d'Annunzio. doi:10.1371 / journal.pone.0029150 anuary 2012 | Volume 7 | Issue 1 | e29150
- 17 Severe orthostatic dysregulation associated with Wolfram syndrome. Matthis Synofzik·Daniel Weiss·Jite Erharhaghen·Rejko Kruger·Ludger Schols . J Neurol (2010) 257:1751–1753
- 18 Clinical and molecular genetic analysis of a new mutation in children with Wolfram syndrome: A case report. QIANQIAN XU, HUAIYU QU and SHIHUI WEI. MOLECULAR MEDICINE REPORTS 7: 965–968, 2013.
- 19 Le syndrome de Wolfram.A propos de 3 cas .Abdellatif BENCHEKROUN, Yassine NOUINI, Ali IKEN, Mohamed IRAQUI, Haj Ahmed EL ALJ, Cheikhani OULD JDOUD. Progrès en Urologie (2001), 11, 1292–1297
- 20 Wolfram Syndrome:Identification of a Phenotypic and Genotypic Variant From Jordan. KAMEL AJLOUNI,* NADIM JARRAH, MOHAMMED EL–KHATEEB, MOHAMED EL–ZAHERI, HATEM EL SHANTI,AND ANDREW LIDRAL. American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.) 115:61–65 (2002).
- 21 Molecular characterization of WFS1 in an Iranian family with Wolfram syndrome reveals a novel frameshift mutation associated with early symptoms. Maryam Sobhani, Mohammad Amin Tabatabaiefar, Asadollah Rajab ,Abdol–Mohammad Kajbafzadeh, Mohammad Reza Noori–Dalooi. Gene 528 2013 (309–313) 2013
- 22 Identification of novel mutations of the WFS1 gene in Brazilian patients with Wolfram syndrome. Maria Regina R Gasparin, Felipe Crispim, Silvia L Paula et al. European Journal of Endocrinology (2009)160, 309–316.

- 23 A novel mutation of WFS1 gene in a Japanese man of Wolfram syndrome with positive diabetes-related antibodies. Akinobu Nakamura, Chikara Shimizua, So Nagai Satoshi Taniguchi et al. Diabetes Research and Clinical Practice 73 (2006) 215-21
- 24 Mutation analysis of the WFS1 gene in seven Danish Wolfram syndrome families; four new mutations identified. Lars Hansen , Hans Eiberg , Timothy Barrett, Toke Bek, Per Kjærsgaard et al. European Journal of Human Genetics (2005) 13,1275-1284.
- 25 Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. Tim M. Strom, Konstanze Hörtnagel, Sabine Hofmann, Florian Gekeler, Curt Scharfe, Wolfgang Rabl, Klaus D. Gerbitz and Thomas Meitinger .Human Molecular Genetics, 1998, Vol. 7, No. 13 2021-2028.
- 26 Clinical and Molecular Genetic Analysis of 19 Wolfram Syndrome Kindreds Demonstrating a Wide Spectrum of Mutations in WFS1. Carol Hardy, Farhat Khanim, Rosarelis Torres et al. Am. J. Hum. Genet. 65:1279-1290, 1999
- 27 A clinical case study of a Wolfram syndrome-affected family: pattern-reversal visual evoked potentials and electroretinography analysis. Ewa Langwin ska-Wosko• Karina Broniek-Kowalik•Kamil Szulborski. Doc Ophthalmol (2012) 124:133-141
- 28 Endoplasmic reticulum stress and pancreatic β -cell death. Fonseca SG, Gromada J, Urano F .Trends Endocrinol Metab 2011;22:266-74.

- 29 Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. de Heredia ML, Clèries R, Nunes V. *Genet Med* 2013;15:497–506
- 30 Wolfram syndrome 1 and adenylyl cyclase 8 interact at the plasma membrane to regulate insulin production and secretion. Fonseca SG, Urano F, Weir GC, et al. *Nat Cell Biol* 2012;14:1105–12.
- 31 ER stress as a trigger for β -cell dysfunction and autoimmunity in type 1 diabetes. O’Sullivan–Murphy B, Urano F. *Diabetes* 2012;61:780–1.
- 32 WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic β -cells. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, Oka Y, Urano F: *J Biol Chem* 2005, 280(47):39609–39615.
- 33 Sodium–potassium ATPase 1 subunit is a molecular partner of Wolframin, an endoplasmic reticulum protein involved in ER stress. Zatyka M, Ricketts C, da Silva XG, Minton J, Fenton S, Hofmann–Thiel S. *Hum Mol Genet* 2008, 17(2):190–200.
- 34 Diabetes and neurodegeneration in Wolfram syndrome: a multicenter study of phenotype and genotype. Rohayem J, Ehlers C, Wiedemann B et al (2011). *Diabetes Care* 34:1503–1510
- 35 Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, et al. *Nat Genet* 2007;39:951–3.
36. Neurologic features and genotype–phenotype correlation in Wolfram syndrome. Chausseot, A., et al., 2011 *Ann. Neurol.* 69, 501–508.
- 37 Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. Rigoli L, Di Bella C. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:512–7.

- 38** Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age- and duration matched comparison with common type 1 diabetes. Cano A, Molines L, Valero R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B. *Diabetes Care* 2007;30:2327–30.
- 39** Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. Aktan G: *Acta Paediatr* 92: 55–61, 2003.
- 40** Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. Medlej R, Wasson J, Baz P, *et al*: *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1656–1661, 2004.
- 41** Wolfram Syndrome Diabetes Writing Group. Diabetes and neurodegeneration in Wolfram syndrome: a multicenter study of phenotype and genotype. Rohayem J, Ehlers C, Wiedemann B, *et al*. *Diabetes Care* 2011;34:1503–10.
- 42** French Group of Wolfram Syndrome. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. Cano A, Molines L, Valéro R, *et al*; *Diabetes Care* 2007;30:2327–30.
- 43** Cataract as a phenotypic marker for a mutation in WFS1, the Wolfram syndrome gene. Titah SM, Meunier I, Blanchet C, *et al*. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:254–8.
- 44** Hearing impairment in genotyped Wolfram syndrome patients: Plantinga RF, Pennings RJE, Barrett TG, Vialettes B, Paquis-Fluklinger V, Lombardo F, Cremers CWRJ (2008). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117:494–500

- 45 Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. Tekgül S, Öge Ö, Simsek E, Yordam N, Kendi S. *J Urol* 1999;161:616
- 46 Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. Kumar S. *Pediatr Diabetes* 2010;11:28–37.
- 47 Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. TEKGUL S., OGE O., SIMSEK E., YORDAM N., KENDI S. *J. Urol.*, 1999, 161, 616–617.
- 48 Audiologic and vestibular findings in Wolfram syndrome. Karzon RK, Hullar TE. *Ear Hear* 2013, May 21 [Epub ahead of print].
- 49 Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, et al. *Hum Mutat* 2003;22:275–87.
- 50 Crystal structure of Miner1: the redox-active 2Fe-2S Protein causative in Wolfram syndrome 2: Conlan AR, Axelrod HL, Cohen AE, Yee D, Nechushtai R, Jennings PA, Paddock ML. *J Mol Biol* 2009, 392(1):143–153.
- 51 WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon. Zalloua PA, Azar ST, Delépine M, et al *Hum Mol Genet* 2008;17:4012–21
- 52 Les troubles mictionnels de la maladie de Wolfram : a propos de deux cas. P. Raibaut, K. Hubeaux, M. Damphousse, C. Jacq, M. Jousse, G. Amarenco. *Pelv Perineol* (2006) 1: 128–129
- 53 Wolfram(DIDMOAD)syndrome.Barrett,S E Bundey. *Med Genet* 1997;34:838–841)
- 54 L'insulinothérapie. *Actualités pharmaceutiques* • n° 532 • janvier 2014 •
Insulin treatment in children with type one diabetes. J. Beltrand*, J.-J. Robert. *Archives de Pédiatrie* 2013;20: S131–S135

- 55 Autosomal dominant optic atrophy associated with hearing impairment and impaired glucose regulation caused by a missense mutation in the WFS1 gene. Eiberg H, Hansen L, Kjer B, et al. *J Med Genet* 2006;43:435–40.
- 56 EURO-WABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alstrom syndrome and Bardet– Biedl syndrome. Farmer A, Aymé S, de Heredia ML, et al. *BMC Pediatr* 2013;13:130.
- 57 Presentation and Clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. Ganie MA, Laway BA, Nisar S, Wani MM, Khurana ML, et al. *Diabet Med* 2011;28:1337–42
- 58 Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. Simsek E, Simsek T, Tekgul S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. *Acta Paediatr* 2003;92:55–61
- 59 Ophthalmologic findings in 15 patients with Wolfram syndrome. Al Till M, Janah NS, Ajlouni KM. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:84–8.
- 60 Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois–Laforgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. *Ann Intern Med* 2001;134:721–8.
- 61 DIDMOAD syndrome with megacystis and megaureter. CHU P., STAFF W. G., MORRIS J. A., POLLAK J. M. *Postgrad. Med. J.* , 1986, 62: 859–863.
- 62 A homozygous mutation in a novel zinc–finger protein ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia XJ, Shows KH, Ajlouni K, Pandya A, Satin LS, El– Shanti H, Shiang R: *Am J Hum Genet* 2007, 81(4):673–683

- 63** MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). Galluzzi P, Fillosomi G, Vallone IM, Bardelli AM, Venturi C:Neuroradiology 1999, 41(10):729–731.
- 64** Phenotype–genotype correlations in a series of wolfram syndrome families. Smith, C.J.A., Crock, P.A., King, B.R., Meldrum, C.J., Scott, R.J., 2004.Diabetes Care 27, 2003–2009.
- 65** Insulin therapy: Insulin or analogs? Injections or infusion? Continuous glucose monitoring and closed–loop delivery. D. de La Haye Saint Hilaire a, F. Moreau a, S. Sigrist b, M. Pinget a, N. Jeandidier Médecine Nucléaire 34 (2010) 583–588
- 66** Autosurveillance dans la prise en charge du diabète de l'enfant. Robert JJ. Diabetes Metab 2003,29,2S47–2S53
- 67** Wolfram Syndrome iPS Cells:The First Human Cell Model of Endoplasmic Reticulum Disease. Fumihiko Urano. Diabetes 2014;63: 844–846 .
- 68** Renard E. Insulinothérapie par pompe à insuline : autosurveillance glycémique continue ou traditionnelle ?
Diabetes Metab 2003,29,2S54–2S62
- 69** The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Rubio–Cabezas O, Hattersley AT, Ellard S,White N, ChiDV, CraigME. Pediatric Diabetes 2014: 15 (Suppl. 20): 47–64.
- 70** Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent. EMC–Pédiatrie 2 (2005) 163–17

