

UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 65

## LE SYNDROME DE WOLFRAM « A PROPOS DE DEUX CAS »

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2007  
PAR

Mr. **SOUFIANE RBIA**

Né le 25 Mars 1981 à Essaouira

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS CLES

Diabète sucré – Diabète insipide – Atrophie optique  
Surdité – Didmoad syndrome – Wolframine.

---

JURY

Mr. **M. BOUSKRAOUI**

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. **A. MOUTAOUAKIL**

Professeur Agrégé en Ophtalmologie

RAPPORTEUR

Mr. **S. AIT BEN ALI**

Professeur de Neurochirurgie

Mr. **M. SBIHI**

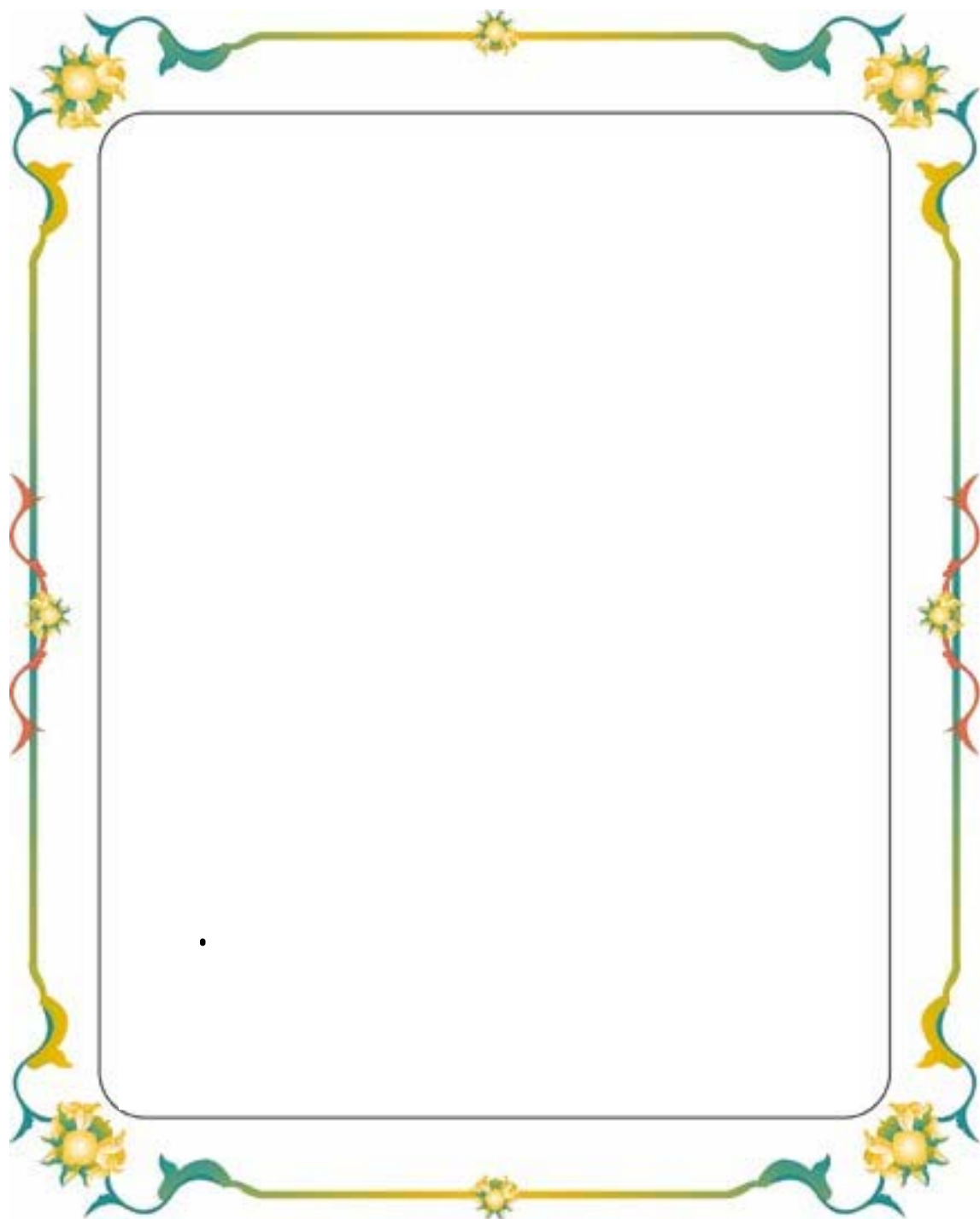
Professeur de Pédiatrie

Mr. **A. OUBAAZ**

Professeur Agrégé en Ophtalmologie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie- azzamann

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH .sabah

: Pr. AIT BEN ALI .said

**ADMINISTRATION**

DOYEN : Pr. Abdelhaq .ALOUI YAZIDI

VICE DOYEN : Pr. Najib . BOURASS

**PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-Phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique

## PROFESSEURS AGREGES

Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAJAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. BOURASS	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophthalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie–Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

## PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto–Rhino–Laryngologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhasane	Anesthésie–Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MAHMAL	Loussine	Hématologie – Clinique
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Anesthésie – Réanimation
Pr. NEJM	Hicham	Traumato – Orthopédie
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies – Infectueuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie – Mycologie

## Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948.*

# **ABBREVIATIONS**

AA : ACIDE AMINE

AC : ANTICORPS

ACTH : ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE

ADN : ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE

ADNC : ADN COMPLEMENTAIRE

BAV : BAISSSE DE L'ACUITE VISUELLE

DB : DECIBEL

DID : DIABETE INSILUNO DEPENDANT

DNID : DIABETE NON INSULINO DEPENDANT

FO : FOND D'OEIL

FSH : FOLLICULE STIMULATING HORMONE

GH : GROWTH HORMONE

GOT : GLUTAMIC OXALACETIC - TRANSAMINASE

HLA : HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN

HPO : HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE

HZ : HERTZ

IRM : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

IP3 : INOSITOL TRIPHOSPHATE

KB : KILOBASE

KDA : KILODALTON

LH : LUTEINING HORMONE

LHRH : LUTEINING HORMONE - RELEASING HORMONE

ORL : OTORHINOLARYNGOLOGIE

PEV : POTENTIELS EVOQUES VISUELS

PB : PAIRE DE BASES

RE : RETICULUM ENDOPLASMIQUE

STH : SOMATOTROPIC HORMONE

SW : SYNDROME DE WOLFRAM

T3 : TRI-iodothyronine

T4 : TETRA-iodothyronine

TDM : TOMODENSITOMETRIE

TRH : THYROID-RELEASING HORMONE

TRP : TRANSIENT RECEPTOR POTENTIEL

TSH : THYROID STIMULATING HORMONE

VN : VALEUR NORMALE

# PLAN

I. INTRODUCTION.....	1
II. OBSERVATIONS.....	3
<u>Observation N°1</u> .....	4
<u>Observation N°2</u> .....	6
III. DISCUSSION.....	7
<u>1. HISTORIQUE</u> .....	8
<u>2. EPIDEMIOLOGIE</u> .....	9
2-1-frequence.....	9
2-2 age et sexe.....	10
a- Age.....	10
b- Sexe.....	10
<u>3. ASPECTS GENETIQUES</u> .....	13
3-1- anomalie chromosomique du bras court du chromosome 4.....	13
3-2- gene wfs1.....	15
3-3- mutations du gene wfs1.....	16
3-4- mitochondriopathie.....	19
<u>4. PHYSIOPATHOLOGIE</u> .....	20
<u>5. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DU SYNDROME DE WOLFRAM</u> .....	24
5-1- le diabete sucre .....	24
5-2- l'atteinte oculaire.....	26
5-3- l'atteinte auditive.....	29
5-4- le diabete insipide.....	30
5-5- les manifestations endocriniennes.....	31
a- Atteinte hypophysaire.....	32
b- Atteinte gonadique.....	32
- <i>Chez la femme</i> .....	32

- <i>Chez l'homme</i> .....	33
c- <i>Atteinte surrénalienne</i> .....	34
d- <i>Atteinte thyroïdienne</i> .....	34
5-6. <i>les autres manifestations</i> .....	35
- <i>Les signes urologiques</i> .....	35
- <i>Les signes neuropsychiatriques</i> .....	37
. <i>Les signes neurologiques</i> .....	38
. <i>Les signes psychiatriques</i> .....	41
- <i>Les signes digestifs</i> .....	43
- <i>Les autres signes</i> .....	43
- <i>Les malformations congénitales</i> .....	44
<b>6. CORRELATION GENOTYPE-PHENOTYPE</b> .....	44
<b>7. L'EVOLUTION</b> .....	47
<b>8. LE PRONOSTIC</b> .....	49
8-1- <i>le pronostic vital</i> .....	49
8-2- <i>le pronostic fonctionnel</i> .....	50
<b>IV. CONCLUSION</b> .....	51
<b>V. ANNEXES</b> .....	53
<b>VI RESUMES</b>	
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE</b>	

# INTRODUCTION

Le syndrome de wolfram est une maladie rare, mais bien définie, associant un diabète insipide, un diabète sucré, une atrophie optique et une surdité, ce qui correspond à son appellation de « DIDMOAD syndrome » par les auteurs anglo-saxons.

Le syndrome de wolfram se manifeste souvent en premier lieu par un diabète sucré insulino-dépendant et se complète plus au moins rapidement par l'apparition de l'atrophie optique et /ou de la surdité. Une prise en charge multidisciplinaire au long cours est alors à prévoir.

Les auteurs restent partagés entre une origine chromosomique autosomique et une origine mitochondriale. Cependant selon les études récemment effectuées, ces deux mécanismes semblent s'intriquer et se compléter.

Dans notre travail, nous allons, à la lumière des deux cas cliniques du syndrome de wolfram, suivis au service d'ophtalmologie de CHU Mohamed VI de Marrakech, discuter les différents aspects épidémiologiques, génétiques, cliniques, paracliniques et pronostique de la maladie.

# OBSERVATIONS

## Observation N°1

Il s'agit d'une fillette âgée de 12 ans, issue d'un mariage non consanguin, droitrière de latéralité originaire et résidente à Ouarzazate, sans antécédents familiaux, elle a comme antécédent personnel un diabète sucré insulino-dépendant apparu à l'âge de 8 ans, pas de notion d'habitudes toxiques, ni de prise médicamenteuse, ni de d'atteinte générale surtout neurologique.

Cette patiente a consulté pour une baisse progressive de l'acuité visuelle

L'examen ophtalmologique a objectivé :

- L'acuité visuelle (AV) est limitée à compter les doigts à 4 mètres aux deux yeux. Elle est non améliorable avec correction optique.
- Le segment antérieur est normal au niveau des deux yeux, le réflexe photomoteur direct et consensuel sont présents.
- Le fond d'œil a objectivé une atrophie optique bilatérale sans signes de rétinopathie diabétique (*figure 1 et 2*).

L'examen générale est sans particularités, l'examen neurologique n'a pas mis en évidence ni l'abolition des réflexes ostéo tendineux ni signes de neuropathie périphérique végétative, l'examen uro-génital n'a pas révélé d'anomalies du tractus urinaire, l'examen ORL est normal, l'examen pédiatrique n'a pas objectivé d'anomalies notamment l'absence du retard staturo-pondéral.

Des examens complémentaires ont été effectués : la glycémie est normale (patiente est sous insulinothérapie intensive), l'urée, la créatinine et l'uricémie sont normaux, la protéinurie de 24h est normale, l'examen Cyto-bactériologiques des Urines est stérile, la numération formule sanguine est normale, l'échographie abdomino-pelvienne n'a pas montré des anomalies du tractus uro génital, la TDM cérébrale n'a pas objectivé d'anomalies.



**Figure 1 : Atrophie optique de l'oeil droit,  
service d'ophtalmologie, CHU Mohamed VI, Marrakech**



**Figure 2: Atrophie optique de l'œil gauche,  
service d'ophtalmologie, CHU Mohamed VI, Marrakech**

## Observation N°2

Il s'agit d'un garçon âgé de 13 ans, issu d'un mariage non consanguin, droitier de latéralité, originaire et résidant à Zagoura, sans antécédents familiaux, il a comme antécédent personnel un diabète sucré insulino-dépendant apparu à l'âge de 6 ans, pas de notion d'habitudes toxiques, ni de prise médicamenteuses, ni d'atteinte générale surtout neurologique.

Ce patient a consulté pour une baisse de l'acuité visuelle progressive gênant sa scolarité.

L'examen ophtalmologique a montré que :

- L'acuité visuelle (AV) est limitée à compter les doigts au niveau des deux yeux. Elle est non améliorable avec correction optique.
- Le segment antérieur est normal au niveau des deux yeux, le réflexe photomoteur direct et consensuel sont présents.
- Le fond d'œil a objectivé une atrophie optique sans signes de rétinopathie diabétique

L'état général est sans particularités, l'examen neurologique n'as pas mis en évidence aucune anomalie notamment pas d'abolition des réflexes ostéo tendineux ni signes de neuropathie périphérique végétative, l'examen uro-génital a objectivé une infection urinaire, l'examen ORL est normal, l'examen pédiatrique est normal notamment pas de retard staturo- pondéral ni retard psycho moteur.

Des examens complémentaires sont effectuées : la glycémie est normale (patient est sous insulinothérapie), l'urée, la créatinine et l'uricémie sont normaux, la protéinurie de 24h est normale. la numération formule sanguine est normale, l'échographie abdomino-pelvienne n'a pas montré de dilalation du tractus urinaire , pas d'anomalies morphologiques du tractus urinaire, la TDM cérébrale n'as pas objectivée d'anomalies.

# DISCUSSION

### **III. DISCUSSION**

#### **1. HISTORIQUE**

En 1938, Wagner et Wolfram décrivent, pour la première fois un syndrome, qui associe diabète sucré, diabète insipide, atrophie optique et surdité chez 4 individus d'une famille. Celui-ci prend alors l'appellation de « syndrome de wolfram » (1).

De nombreuses études, en particulier celle de Crewer C.W en 1977 (2), furent effectuées afin d'apporter de plus amples précisions sur les aspects cliniques, permettant ainsi de mettre en évidence l'atteinte, à plus ou moins longue échéance d'autres organes et /ou fonctions de l'organisme et l'hypothèse que cette maladie est probablement héréditaire de transmission autosomique récessive par Fraser-Gun T.

Au cours des années 80, les études vont s'axer plus sur une éventuelle explication pathogénique du syndrome avec en 1983 la recherche d'un éventuel type HLA et de l'existence ou non d'anticorps dirigés contre les îlots cellulaires par Monson J.P (3).

Dans les années 90, l'hypothèse que le syndrome de wolfram est d'origine mitochondriale prend de plus en plus d'importance avec les découvertes faites par Bundel et ses collaborateurs et par Vander Ouweland J.M.W (4). La mise en évidence des mutations au niveau du génome mitochondriale chez certains patients par Pilz va alors conforter cette hypothèse (4).

Mais au cours de l'année 1996, Barrientos définit le syndrome de wolfram comme une maladie autosomique récessive associée à une délétion unique de l'ADN mitochondrial (5), après que Polymeropoulos et ses collaborateurs (4), aient mis en évidence un lien entre le bras court du chromosome 4 et le syndrome de wolfram en 1994, confirmé par l'étude de David Collier (2).

En 1997 Barrett T (6), en réalisant l'étude génétique de 12 familles présentant au moins deux ou plusieurs sujets ayant le syndrome de wolfram, conforte ainsi le lien de cette maladie au bras court du chromosome 4, sans pour autant exclure la possibilité d'une délétion du génome mitochondrial.

## **2. EPIDEMIOLOGIE**

### **2-1. Fréquence**

La fréquence du syndrome de wolfram reste jusqu'au la inconnue, ceci quelque soit le pays. Au cours de l'étude de Barrett T (6) la prévalence de ce syndrome a été estimée à environ 1/770000 habitants en Angleterre et à 1/100000 habitants en Amérique du Nord. Ceci met ainsi en évidence la rareté de cette maladie.

La prévalence de ce syndrome dans la population infantile (enfant ayant moins de 15 ans d'âge) avait été estimée Fraser et Gunn (7) à 1/100000 en se basant sur la fréquence de survenue de l'atrophie optique dans la population diabétique juvénile, qui était 1/148. En 1992, Barrett T va évaluer cette prévalence infantile à 1/500000, en se basant sur le nombre de sujets ayant le syndrome de wolfram dans la population totale en Angleterre.

Jusque là, la fréquence de ce syndrome n'as pas été calculé, dans notre pays, car les sujets n'ont pas encore fait l'objet d'un recensement précis.

A la rareté des cas, vient s'ajouter le fait que ce syndrome n'est d'ordinaire évoqué qu'après apparition du deuxième symptôme et ceci plusieurs années après le début de la maladie(3). Ainsi comme le signale la plupart des auteurs, la grande majorité des patients présente un seul symptôme, qui est souvent le diabète sucré et qui apparaît au cours de l'enfance. Le diagnostic sera évoqué et recherché devant la mise en évidence du deuxième symptôme qui survient le plus souvent au cours du début de la deuxième décennie (3).

## **2-2. Age et sexe**

### **a- Age**

L'âge de survenue de la maladie correspond généralement à l'âge d'apparition du premier symptôme clinique (Voir tableau 1). Dans la plupart des cas, le premier signe clinique est un diabète sucré, identique en tout point au diabète sucré commun, ce qui ne permet pas d'évoquer le syndrome de Wolfram en première intention. Le diagnostic ne sera alors rectifié qu'avec l'apparition d'autres signes cliniques. Il en est de même lorsque la maladie débute par un autre signe que le diabète sucré, à savoir l'atrophie optique ou encore la surdité (3).

L'âge de début et la prévalence des différents signes du syndrome de wolfram sont représenté dans le tableau n° 1 (3).

Nos deux patients ont débuté leur maladie au cours de la première décennie par un diabète sucré, ne se distinguant pas de la majorité des patients de la littérature.

### **b- Sexe**

Le syndrome de Wolfram touche indifféremment les deux sexes, comme le montre l'étude de Barrett T, en 1995, qui comprenait 45 patients atteints du syndrome de wolfram, soit 24 femmes et 21 hommes. On y distinguait 29 sujets témoins, sujets chez qui le diagnostic de la maladie a été posé en premier au sein d'une famille (soit 14 hommes et 15 femmes) et 16 patients secondaires, sujets dont le diagnostic de la maladie a été posé après investigation au sein de la famille d'un malade (soit 7 hommes et 9 femmes) (3).

L'étude de Kinsley J.N, faite chez 68 patients atteints de syndrome de wolfram, comprenait 35 hommes et 33 femmes provenant de 44 familles, recensées dans 23 états des Etats-Unis d'Amérique et nés entre 1940 et 1980. Au moment de cette étude, seulement 27 patients étaient encore en vie (73). Cette étude, comme bien d'autres conforte le fait que cette maladie est ubiquitaire.

L'étude de Medlej. R, faite en 2004, comprenait 31 patients atteints de syndrome de wolfram, soit 18 hommes et 13 femmes provenant de 17 familles des différentes communautés libanaises (55).

Notre étude clinique comporte deux cas, mais de sexe différent.

**Tableau I (3)**

Age de début et prévalence des différents signes du syndrome de Wolfram						
SIGNES CLINIQUES	1 <sup>er</sup> Signe Clinique		Autres Signes		Total	
	PREV.	AGE*	PREV.	AGE*	PREV.	AGE*
<b>Diabète Sucré</b>	100%	6(3s-16a)	100%	6,5(4-15)	100%	6(3s-16)
<b>Atrophie Optique</b>	100%	10(6s-19)	100%	11,5(3-15)	100%	11(6s-19)
<b>Diabète Insipide</b>	72%	15,5(2-39)	81%	12(3m-40)	73%	14(3m-40)
<b>Surdité</b>	66%	16(5-32)	56%	15(6-39)	62%	16(5-39)
<b>Anomalies du Tr. Rénale</b>	55%	22(10-44)	62%	20(10-33)	58%	20(10-44)
<b>Anomalies Neurologiques</b>	66%	32(5-44)	56%	30(16-36)	62%	30(5-44)

**NB :**

- 1<sup>er</sup> signe : Premier signe apparu
- \* : moyenne et valeurs extrêmes en année (a), semaine (s), ou mois (m)
- Tr : Tractus
- PREV. : Prévalence

### **3. ASPECTS GENETIQUES**

Les auteurs restent partagés entre une origine chromosomique autosomique et une origine mitochondriale. Cependant selon les études récemment effectuées, ces deux mécanismes semblent s'intriquer et se compléter (8, 4, 9).

#### **3-1. Anomalies chromosomiques du bras court du chromosome 4**

En 1976, PAGE et COLL (8) émettent l'hypothèse que le syndrome de Wolfram est une maladie à transmission autosomique récessive devant les faits suivants :

- Il existe une consanguinité dans 25% des cas.
- le syndrome atteint aussi bien les filles que les garçons avec un sexe ratio de 1.
- Il existe deux sujets atteints ou plus dans la fratrie au sein d'une même famille.

La majorité des patients (90%) ont des mutations du gène codant la Wolframine (protéine membranaire de 890 acides aminés), il est localisé au niveau du bras court du chromosome 4 (4p16.1). C'est le syndrome de Wolfram de type 1 (WSF1), de transmission récessive ou semi dominante (10).

La wolframine s'est avéré présente principalement dans les neurones de l'hippocampe, du secteur amygdaloïde, du tubercule olfactif et de la couche superficielle de l'allocortex, ces emplacements peuvent être impliqués dans les anomalies psychiatriques comportementales et émotionnelles caractéristiques de ce syndrome (41).

Certains patients toutefois n'ont pas de mutations dans ce gène. les études de ségrégation familiale chez des familles jordaniennes consanguines ont montré qu'il s'agit en effet d'un autre gène, non encore découvert, qui siège au niveau du locus 4p22-24, c'est le syndrome de Wolfram de type 2 (WSF2) (11).

L'analyse génétique a démontré que les mutations du gène WSF1 sont associées au syndrome de DIDMOAD (12). Le gène de wolfram code pour une protéine de 100kDa (wolframine) possédant 9-10 segments prévus transmembranaire (42,14).

Christine Philbrook a prouvé que la wolframine est localisé au niveau du réticulum endoplasmique (RE). Cette localisation suggère que la wolframine puisse jouer un rôle dans la membrane du réticulum endoplasmique, sécrétion, proression et / ou régulation d'homéostasie de calcium au niveau de cette membrane (13).

La redistribution rapide mais contrôlée du calcium dans les cellules eucaryotes est importante pour la signalisation, la sécrétion et l'apoptose dans toutes les cellules eucaryotes.

Des observations rapportées dans une étude récente (15) suggèrent que la wolframine puisse servir directement comme un nouveau canal de calcium du réticulum endoplasmique ou alternativement comme régulateur d'activité du canal de calcium de RE.

Les mutations de la wolframine au cours du syndrome du wolfram réduit la susceptibilité de l'inhibition du calcium (15).

Il est possible que la régulation du calcium intracellulaire par la wolframine fournisse une fonction protectrice importante des cellules sécréteuses qui dépendent du réticulum endoplasmique pour la signalisation de calcium. Ces mutations qui perturbent l'inhibition de calcium de cette protéine peuvent stimuler des décisions cellulaires de mortalité médiée par le réticulum endoplasmique, de ce fait, elles engendrent des anomalies neurologiques et la dégénération progressive de cellules bêta pancréatiques caractéristiques du syndrome de wolfram (15).

Bien que les études récentes confrontent l'hypothèse d'une origine autosomique récessive du syndrome de Wolfram, chez certains patients, cette anomalie génétique n'est guère retrouvée. Ceci a permis d'émettre l'hypothèse qu'un dysfonctionnement mitochondrial pourrait être à l'origine du syndrome de Wolfram.

### 3- 2. Gène WFS1

La transmission autosomique récessive de ce syndrome était supposée devant les observations de plusieurs enfants atteints dans des mêmes fratries de parents sains et le fort taux de consanguinité chez les familles touchées. Les différents signes cliniques retrouvés dans le syndrome de Wolfram étaient cependant également compatibles avec un déficit de la chaîne respiratoire. Certains auteurs (16, 17) ont considéré le syndrome de Wolfram comme étant la conséquence d'une mutation du génome mitochondrial et/ou nucléaire avec retentissement mitochondrial. Barrientos et coll. (5) ont retrouvé des délétions multiples de l'ADN mitochondrial chez des sujets atteints issus de deux familles espagnoles. Néanmoins, l'hypothèse mitochondriale n'est plus retenue actuellement. Une étude portant sur 50 patients (18) n'a pas pu mettre en évidence l'association de ce syndrome avec une anomalie de l'ADN mitochondrial, ou un dysfonctionnement de cet organe intracellulaire.

En 1998, deux équipes travaillant indépendamment ont identifié le gène nucléaire responsable de ce syndrome sur le chromosome 4 en 4p16 : gène appelée *WFS1* par l'équipe de Inoue (14) et gène de la wolframine par l'équipe de Strom (20).

L'hétérogénéité génétique dans ce syndrome, décrite en 1996 (2), a été confirmée par l'identification, dans une population jordanienne, d'un second *locus* (*WFS2*) situé en 4q22–q24 (11), associé à des variations phénotypiques : présence d'ulcérations digestives, antécédents de saignements digestifs et absence de diabète insipide (21).

Le gène *WFS1* s'étend sur une région de 33,44 kb. Il est composé de 7 exons de petites tailles et d'un huitième exon volumineux (2609 pb). Le premier exon est non codant. L'ARN

messager (3,6 kb) code pour la wolframine, une protéine de 890 acides aminés, ayant 9 (selon Inoue) ou 10 (selon Strom) segments transmembranaires et une masse moléculaire d'environ 100 kDa. Des homologues du gène *WFS1* ont été retrouvés chez les mammifères (souris, rat) et la drosophile, et il existe une forte conservation au niveau de l'extrémité C-terminale entre les gènes du rat, de la souris et de l'homme (22). La séquence

nucléotidique de l'ADNc de WFS1 chez la souris présente 83,9% d'homologie avec celle de l'homme (86,1% en ce qui concerne la séquence en AA) (14).

### **3-3. Mutations dans le gène WFS1**

Plus de 90 mutations dans le gène de la wolframine ont actuellement été décrites. Ces mutations peuvent être associées au syndrome de wolfram mais également à d'autres atteintes, notamment à des surdités portant sur les basses fréquences.

#### **Syndrome de wolfram :**

Les mutations associées au phénotype clinique du syndrome de wolfram sont réparties sur toute la longueur du gène, avec cependant une prédominance de mutations dans l'exon 8 (23). Elles se composent de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites.

Deux types de mutations peuvent être considérés :

- mutations inactivatrices, i.e. entraînant la formation d'une protéine tronquée, pour laquelle une perte de fonction est supposée : ce sont les mutations non-sens (i.e. substitution entraînant l'apparition d'un codon stop), les insertions et les délétions perturbant le cadre de lecture (frameshift) ou concernant plus d'un AA, et les mutations perturbant l'épissage.
- Mutations non inactivatrices : mutations faux-sens (substitution modifiant la signification d'un codon) et délétions ou insertions, en phase, d'un seul AA.

La majorité des mutations décrites dans le syndrome de wolfram sont inactivatrices (55% selon Cryns (24). Vingt cinq pour cent sont des mutations non-sens, 19% des mutations

perturbant le cadre de lecture, 10% des délétions ou insertions de plusieurs AA en phase et 1% une anomalie au niveau du site d'épissage. Les mutations non- inactivatrices sont composées de mutations faux-sens (37% de total des mutations) et de délétions d'un

AA (8%). Quatre vingt dix pour cent des patients étudiés ont au moins une, si non 2 mutations dans WFS1, soulignant l'implication de ce gène dans cette pathologie. De plus, les séquences introniques, l'exon 1 non codant et les régions promotrices n'étant en général pas étudiées, la possibilité de mutations dans ces régions ne peut pas être éliminée.

Hormis l'exception de 2 mutations, une insertion de 16 nucléotides et une délétion de 16 nucléotides, qui semblent respectivement plus fréquentes dans les populations espagnole et italienne (25, 26), les mutations décrites sont pour la plupart propres à un individu ou à une famille donnée. Il est ainsi difficile d'établir clairement une corrélation génotype-phénotype. Ce qui semble ressortir des données de la littérature est que l'homozygotie ou la double hétérozygotie pour une mutation faux-sens (ce qui est la minorité des cas) serait associée à un phénotype moins sévère.

### **Gène WFS1 et surdité**

La surdité est le plus fréquent des déficits sensoriels. Cinquante à soixante pour cent des surdités sont attribuées à une cause génétique et parmi ces surdités dites « génétiques » 75% sont isolées ou non syndromiques. Parmi ces surdités non syndromiques, 70 loci (27, 28) associés à une transmission autosomique dominante du déficit sensoriel sont décrits : loci nommés « DFNA », ou DFN est l'abréviation du terme anglais deafness et A se réfère au mode de transmission autosomique dominant. Parmi ces loci, seulement 4 sont associés à une surdité portant spécifiquement sur les basses fréquences : loci DFNA 1, DFNA 6 /14, DFNA 38 et DFNA 54 (27, 29, 30). Le gène WFS1 est impliqué dans les surdités de type DFNA 6/14 et DFNA 38. Les mutations du gène de la wolframine responsables de surdités portant sur les basses fréquences sont retrouvées à l'état hétérozygote. Ce sont des mutations faux-sens et elles se situent en majorité dans l'extrémité C-terminale de la protéine. Dans le syndrome de Wolfram, où les mutations sont préférentiellement localisées dans la portion transmembranaire de la protéine (23), la surdité touche au contraire les hautes fréquences et survient chez les patients homozygotes. Cette différence sur le type de fréquence atteinte n'est pas élucidée. Une seule étude a suggéré une augmentation du risque de surdité

(basses et hautes fréquences) dans la famille des patients atteints d'un syndrome de Wolfram (31).

### **Gène WFS1 et diabète**

Dans une étude réalisée sur une population japonaise, Awata et coll. (32) ont mis en évidence 3 variants du gène WFS1 associés au diabète de type 1 : R456H, H611R et I720V. Deux autres équipes ont décrit des polymorphismes associés au diabète de type 2 :

–Polymorphismes H611R et S855S, chez une population espagnole (33)

–H611R et haplotype H611R–R456H, chez une population anglaise (22).

Domenech et coll. (33) ont également mis en évidence 2 mutations (hétérozygotes) chez un groupe de patients suivis pour un diabète non insulino-dépendant associé à une surdité : ce sont les mutations D729N, L757I. Une troisième mutation (V871M) a été retrouvée par ces auteurs chez un patient sourd et diabétique et chez une patiente sourde, ces sujets n'étant pas apparentés. L'étude de la famille de cette dernière patiente montre la mutation V871M à l'état hétérozygote chez sa sœur sourde, mais également chez son père asymptomatique. Cette substitution n'était pas retrouvée chez les sujets sains témoins. Son rôle dans l'apparition de ces atteintes n'est pas clairement défini. Plusieurs polymorphismes ont aussi été décrits en association avec un DNID et une surdité : H611R et S855S précédemment cités, ainsi que 2 autres variants : V395V et K811K (33).

### **Gène WFS1 et troubles psychiatriques :**

Certains polymorphismes dans le gène de la wolframine pourraient être associés à des troubles psychiatriques. Une augmentation des suicides a été rapportée chez des porteurs homozygotes de H611R (34) et WFS1 est impliqué dans les troubles bipolaires (35, 36). Swift et coll. ont montré que les apparentés hétérozygotes de patients atteints d'un syndrome de wolfram avaient un risque augmenté d'avoir une maladie psychiatrique (37, 38).

### **3-4. Mitochondriopathie**

En 1993, ROTIG (18) a mis en évidence chez certains patients une délétion hétéroplasmique au niveau de l'ADN mitochondrial. Ceci confirme la présence d'une anomalie de l'ADN mitochondrial associée au syndrome de Wolfram.

En 1996, BARRIENTOS et COLL ont mis en évidence une délétion de 8,5 kb hétéroplasmique au niveau de l'ADN mitochondrial au sein d'une famille. Cette anomalie équivaut à 23% du génome mitochondrial chez le patient ayant le syndrome de Wolfram, mais de 5% chez les autres membres de la famille (8). Le pourcentage de cette délétion varie d'un tissu à l'autre chez un même patient (de l'ordre de 85% à 90% au niveau du système nerveux central contre moins de 5% au niveau du tissu hépatique ou des muscles) (5). Il varie aussi d'un membre à l'autre au sein d'une même famille. Cette anomalie est aussi bien retrouvée chez les sujets sains (parents et fratrie) que les sujets malades.

Les patients atteints du syndrome de Wolfram dans cette étude, ont présenté une anomalie génétique au niveau du bras court du chromosome 4 et une anomalie mitochondriale. On peut ainsi conclure que l'anomalie mitochondriale ne peut être la seule responsable du syndrome du Wolfram. Dans la même année, Sabine Hofmann et coll (39) ont mis en évidence l'anomalie mitochondriale au cours du syndrome de Wolfram. Elle correspond à un ensemble de variations nucléotidiques Mitochondriales appelées HAPLOTYPE B.

En 1997, Sabine Hofmann et coll. (40) ont conclut que le syndrome de Wolfram serait probablement une maladie mitochondriale avec un arrière plan génétique nucléaire (anomalie du chromosome 4p16) ou mitochondrial, car il existe des cas de syndrome de Wolfram, sans anomalie chromosomique au niveau du locus 4p16, apparus de manière sporadique au sein des familles saines.

#### **4. PHYSIOPATHOLOGIE**

La fonction de la wolframine n'est pas encore connue. C'est une glycoprotéine (5 sites de glycosylation dont 2 seraient transmembranaires), sensible à l'action de l'endoglycosidase H, localisé dans le réticulum endoplasmique (41), avec une extrémité N-terminale intracytosolique et une extrémité C-terminale dans la lumière du réticulum endoplasmique (42). Cette localisation dans le réticulum endoplasmique (RE) suggère un rôle dans la synthèse des protéines, leurs modifications post-traductionnelles, les mécanismes d'adressage et/ou dans l'homéostasie calcique intracellulaire (41). La glycosylation est la seule modification post-traductionnelle connue de cette protéine et elle aurait un rôle important dans sa biosynthèse et/ou sa stabilité (43). L'expression de la wolframine est ubiquitaire mais d'intensité variable selon les tissus : elle est hautement exprimée dans le cœur et les muscles et faiblement exprimée dans les reins et la rate. De plus dans le cerveau l'expression de WSFI est préférentielle dans certaines régions (hippocampe, noyaux amygdaliens, tubercules olfactifs, noyaux cochléaires ventraux, colliculi inférieurs). Ces données sont issues d'expériences de marquage à l'aide d'anticorps dirigés contre l'extrémité N-terminale de la protéine sur différents échantillons de tissus chez le rat (41). De plus, la wolframine semble s'associer en homotétramères (42).

Des études d'expression ectopique de la wolframine dans les oocytes de xénope (44) ont confirmé la localisation de cette protéine dans le RE. De plus, une activité canal ionique à cations est associée à la présence de cette protéine dans la membrane du RE. Sa surexpression conduit à une augmentation de la concentration calcique intracytosolique aux dépens de la concentration calcique dans la lumière du RE. Le courant ionique induit par la présence de wolframine dans ce modèle expérimental est sensible au magnésium et au calcium et cette sensibilité est réduite lors de l'expression dans la membrane d'une protéine mutée. Ces données suggèrent que la wolframine serait un nouveau canal calcique avec des propriétés similaires aux canaux de la famille des TRP (de transient receptor potentiel), d'autant plus que la structure de la wolframine présente des similitudes avec le pore de cette famille de canaux ioniques (44) et que de nombreux canaux ioniques ont des formes

tétramériques. Par ailleurs, cette même équipe a montré que le courant cationique est augmenté en présence d'inositol triphosphate (IP3). Cette augmentation, bien que restant mesurable, est moins importante si la wolframine n'est pas exprimée dans la membrane du RE. La wolframine pourrait ainsi augmenter le nombre de récepteurs IP3-dépendants ou augmenter leur sensibilité à l'IP3. Ainsi les résultats de cette étude suggèrent que la wolframine a une activité canal cationique, ou qu'elle régule l'activité de canaux calciques du RE. Enfin, l'activité canal cationique de la wolframine porteuse de substitutions retrouvées dans le syndrome de Wolfram (R456H et I296S) n'est pas modifiée par la présence de calcium. En effet l'enrichissement du milieu en calcium entraîne une baisse sélective du courant cationique de 90% quand la protéine non mutée est exprimée, alors qu'aucune inhibition n'est observée lors de l'ajout de calcium en présence de la wolframine mutée. Un trouble de la régulation calcique intracellulaire résultant d'une protéine anormale pourrait jouer un rôle dans les décisions de mort cellulaire médiée par le RE, conduisant à une perte de cellules exprimant fortement cette protéine, les cellules bêta-pancréatiques et les cellules neuronales.

La wolframine semble aussi intervenir dans la prolifération (renouvellement) des cellules bêta (44).

Un modèle de souris porteuse d'un gène WFSI muté (45) a récemment souligné le rôle de la wolframine dans l'homéostasie calcique et glucidique montrant que son absence d'expression est responsable d'un déficit de l'insulinosécrétion. Ce déficit est secondaire à une perte progressive des cellules bêta, cellules ayant aussi une réponse anormale aux stimulations. Effectivement, les îlots issus de souris mutantes présentent une insulinosécrétion plus faible et une moindre augmentation de calcium intracellulaire en réponse à une stimulation par du glucose ou du carbachol, par rapport à ceux issus de souris témoins. La surexpression de WFSI entraîne, au contraire, une augmentation à l'insulinosécrétion en réponse au glucose ou au carbachol par rapport aux cellules sauvages. WFSI serait ainsi impliqué dans le contrôle de l'exocytose de l'insuline en réponse à une stimulation de la cellule bêta. De plus, le phénomène d'apoptose pourrait être en cause dans

la déplétion insulaire en cellules bêta. Ainsi, les cellules bêta des îlots de souris déficientes en wolframine semblent être sensibles à l'apoptose secondaire à une hyperglycémie ou à un stress du RE. Par contre, la mort cellulaire consécutive à l'exposition à des agents chimiques induisant l'apoptose par des voies indépendantes du RE est similaire pour les cellules déficientes en wolframine et les cellules normales. WFSI semble donc intervenir dans l'homéostasie calcique intracellulaire, dans l'équilibre glucidique et dans l'apoptose médiée par le RE. Néanmoins, son rôle ainsi que les relations entre ces différentes voies ne sont pas encore élucidés. Plusieurs études récentes confirment la présence de la wolframine dans les cellules bêta du pancréas et son rôle dans le stress du reticulum endoplasmique (46-47). Le travail de Philbrook et coll (13) se distingue par ses résultats : en effet les auteurs montrent que la diminution d'expression de la wolframine entraîne une susceptibilité à l'apoptose induite par d'autres stimuli que ceux entraînant un stress du réticulum endoplasmique : c'est l'apoptose induite par la libération de cytochrome c qui semble être favorisée lors de l'exposition de fibroblastes issus d'un patient atteint d'un syndrome de wolfram à différents stimuli apoptogènes. Ceci n'est peut être pas contradictoire si l'on se réfère aux travaux de Boehning et coll (48) montrant que le cytochrome c interagit avec l'IP3 à un stade précoce de l'apoptose induite par le RE.

Un autre groupe a étudié plus spécifiquement le profil d'expression de la wolframine dans les cellules de l'oreille interne des souris (49) : la wolframine est exprimée à tous les stades du développement et de manière plus marquée dans les premiers jours de vie, suggérant son importance dans le développement de la fonction auditive et dans sa maintenance. Par ailleurs, la wolframine est fortement exprimée dans les cellules bordant l'endolymphe, cellules dans lesquelles le réticulum canalaire est abondant. Cette protéine pourrait jouer un rôle dans l'homéostasie de l'endolymphe et donc dans l'audition en plus de sa potentielle dans l'homéostasie calcique et glucidique.

### **Etude des hétérozygotes pour une mutation dans le gène WFS1**

Peu d'études se sont intéressées aux hétérozygotes de la famille de sujets atteints du syndrome de wolfram. En 1977, Fraser et coll (7) ont décrit une fréquence augmentée du

diabète sucré dans les familles de patients présentant la triade suivante : diabète sucré, diabète insipide et atrophie optique. Ni les patients, ni les cas familiaux n'étaient cependant caractérisée sur le plan moléculaire. Dans l'étude de Barrett (3), la glycémie à jeun a été dosée chez 10 familles de sujets atteints, les résultats étant normaux. Par contre, des antécédents de DNID étaient répertoriés dans 7 familles sur les 29 étudiées. Dans ce cas encore, l'étude de la biologie moléculaire n'était pas réalisable (gène non identifié). Ohata et coll (31), en 1998, rapportent un risque augmenté de diabète sucré et, avec une plus forte corrélation, de surdité chez les hétérozygotes dans une grande famille japonnaise de 53 sujets dont 4 atteints. Outre l'interrogatoire, l'audiogramme et la glycémie à jeun, l'exploration de ces patients comprenait une étude des haplotypes liés à la maladie mais pas la recherche des mutations du gène WFS1. Enfin en 2000, Swift et coll (50) montrent que les risques d'hospitalisation pour troubles psychiatriques sont 26 fois plus importants en cas d'antécédent familial de syndrome de wolfram. Compte tenu de l'implication de ce gène dans plusieurs pathologies, Giulano et coll, en 2005 (12), ont entrepris un bilan clinique, paraclinique et génétique chez les familles touchées de cette affection en France. Leur premier objectif était de dépister, par un examen clinique et génétique et la réalisation d'un bilan paraclinique, d'éventuelles atteintes organiques nécessitant une prise en charge. D'autre part, ils ont tenté de mettre en évidence des facteurs de prédisposition génétique au développement de certains symptômes dans le but de proposer une surveillance particulière adaptée à chaque cas.

## **5. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DU SYNDROME DE WOLFRAM :**

### **5-1. Le Diabète sucré**

Le diabète sucré est retrouvé dans 95% des cas selon l'étude de Barrett T (3), comprenant 45 patients et dans 100% des cas dans l'étude de R. Medlej (55). L'âge de début du diabète est en moyenne de 6 ans avec des extrêmes variant entre 3 semaines de vie et 16 ans.

Dans l'étude de Giuliano (12), le diabète insulino-dépendant n'était pas associé aux marqueurs immunogénétiques classiques, comme cela a été déjà décrit (3, 55) : le DID n'était en effet pas corrélé aux marqueurs habituels d'auto-immunité (Ac anti-IA2 et Ac anti-GAD négatifs chez les 9/9 patients). Les allèles classiquement retrouvés dans le DID (DRB1\*04, DRB1\*03, DQB1\*03, DQB1\*02) n'étaient pas majoritaires ici. HLA DRB1\*01 était présent chez trois patients (parmi les 10 patients de 9 familles différentes pour lesquelles ces données étaient disponibles), alors que sa fréquence dans une population contrôle de 230 sujets originaires du sud de la France est de 17%. Cependant vu le faible effectif étudié il est impossible de conclure à une prépondérance de cet allèle dans le syndrome de wolfram (12). En 1994 Vendrell et coll. (51) soulignaient la prépondérance de l'antigène HLA DR2 dans une population de patients atteints du syndrome de wolfram (44,4%) comparé à la population générale (21,9%) et à une population DID (6,7%). Ce qui pourrait aller contre une prédisposition HLA particulière dans ce syndrome. L'étude de Giuliano (12) est considérée comme l'une des premières qui décrit avec précision chaque atteinte du syndrome de wolfram, deux autres équipes, celle de Simsek en Turquie (52) et de Medlej au Liban (55) ont également récemment décrit les caractéristiques de chaque atteinte sur des séries de 9 et 31 patients respectivement (caractéristiques génétiques non données). L'hémoglobine glycosylée médiane était de 9,4% dans la population Turque, un seul des patients souffrait de rétinopathie diabétique et un autre de néphropathie (âge médian de la population = 13,2 ans). Par contre dans l'étude libanaise, la prévalence des microangiopathies diabétiques était supérieure à ce qui est habituellement décrit chez les patients atteints de syndrome de wolfram, avec 16 à 43% des patients (selon la durée d'évolution du diabète) souffrant de rétinopathie et 16 à 75% de néphropathie.

Le diabète insulino-dépendant est le plus souvent la première manifestation clinique du DIDMOAD syndrome (53). Il se révèle fréquemment par un syndrome polyuropolydipsique avec un amaigrissement important ou exceptionnellement par un coma diabétique, source de mortalité lorsqu'il survient au cours de la troisième décennie (53).

Malgré l'évolution chronique de ce diabète, les complications dégénératives diabétiques, en particulier celles micro vasculaires, se développent beaucoup plus lentement qu'au cours du diabète sucré commun, les rendant exceptionnelles dans le syndrome de Wolfram (53).

Il est confirmé par les examens biologiques, mettant en évidence une hyperglycémie avec polyurie. C'est un diabète non auto-immun, du à un déficit en insuline. On ne retrouve aucun lien avec le système HLA (54).

Sur le plan histologique, on a mis en évidence chez certains patients une raréfaction des cellules ou encore une atrophie des îlots de Langerhans (55).

Nos deux patients ont débuté leur maladie par un diabète sucré au cours de la première décennie, qui a été bien contrôlé sous insuline, comme la plupart des patients de la littérature.

#### **5-2. L'Atteinte oculaire**

L'atteinte oculaire est retrouvée chez 35 des 45 patients de l'étude de Barrett T (3), soit 78 % des cas. Elle est retrouvée chez 100 % des cas de l'étude de R.Medlej (55).

Elle débute le plus souvent en moyenne à l'âge de 11 ans avec des extrêmes comprises entre 6 semaines d'âge et 19 ans (3).

L'atteinte oculaire peut être un mode de révélation de la maladie, mais elle est normalement d'apparition secondaire, qui a lieu vers l'âge de 10 ans en moyenne (56). Cette atteinte oculaire est bilatérale.

Sur le plan clinique, elle se caractérise par une perte de vision de couleurs, rapidement suivie d'une diminution de l'acuité visuelle, qui aboutit en 5 à 10 ans à la cécité. L'étude de champ visuel à un stade précoce de la maladie, va alors montrer un scotome central ou une constriction de champ visuel périphérique (56) (*figure 3*), dans les deux cas que nous présentons, l'acuité visuelle est réduite aux comptes des doigts aux deux yeux.

Le fond d'œil finira par poser le diagnostic d'atrophie optique bilatérale à un stade avancé de l'évolution (56,57,81) (*figure 4*). *C'est le cas pour nos deux patients qui ont été diagnostiqués à un stade tardif avec atrophie optique bilatérale.*

Cette atteinte oculaire peut simplement se manifester par un nystagmus souvent horizontal, une diminution ou abolition des réflexes photomoteurs et cornéens ou encore des troubles de l'oculomotricité quand l'apparition est précoce (58).

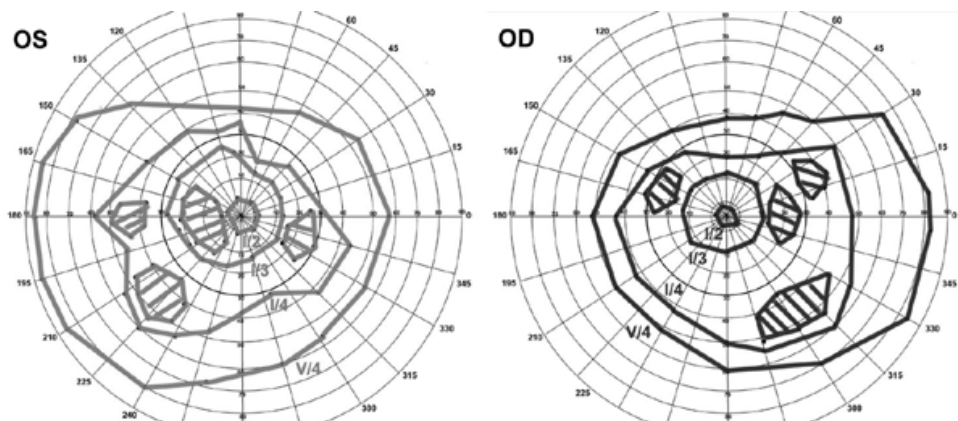
De ce fait, chez tout enfant diabétique, il faut surveiller aussi son champ visuel et sa vision des couleurs afin de diagnostiquer précocement le syndrome de wolfram.

Les potentiels électriques visuels mettent en évidence des anomalies, qui concordent avec une atteinte du nerf optique chez tous les patients (59).

L'électrorétinogramme est normal dans la majorité des cas (60).

L'imagerie par résonance magnétique, pratiquée précocement, va mettre en évidence un hyposignal et une atrophie bilatérale des nerfs optiques, du chiasma et des bandelettes optiques (61). De ce fait l'IRM doit être systématique chez tout enfant diabétique avec atteinte du champ visuel et de la vision des couleurs afin de diagnostiquer la maladie de wolfram à un stade précoce.

L'atteinte oculaire est due à une atrophie progressive de tout le système visuel à savoir nerf optique, chiasma et bandelettes optiques, dont l'origine jusque là est mal définie. Elle est indépendante du diabète sucré. Elle entre dans le cadre d'une atteinte nerveuse centrale probable (61).



**Figure 3 : Constriction du champ périphérique bilatéral et scotome paracentral dans l'étude du W. Dedes (56)**



**Figure 4 : Atrophie optique bilatérale dans l'étude de W. Dedes (56)**

### 5-3. L'Atteinte auditive

L'atteinte auditive est retrouvée chez 28 des 45 patients de l'étude de Barrett T (3), soit 62 % des cas. Elle est retrouvée chez 64,5 % des cas de l'étude de R. Medlej (55).

Elle débute le plus souvent en moyenne à l'âge de 16 ans avec des extrêmes variant entre 5 et 39 ans (3). Dans les études 1, 2 et 4, la chronologie d'apparition des quatre atteintes principales est comparable. Les atteintes rénales et neurologiques semblent être plus précoces dans l'étude de Giuliano. F (12). Ceci, bien que pouvant être en rapport avec une différence intrinsèque des deux populations, et peut être lié à un dépistage plus précoce à la lumière des études précédentes. De plus, la population de Giuliano étant plus jeune que celle de Barrett. Dans l'étude de Colosimo (26), la surdité apparaît avant le diabète insipide, Cependant, on peut noter que si le début du diabète sucré peut être connu avec certitude du fait d'une présentation initiale généralement bruyante, les ages de début des autres atteintes sont probablement moins précis du fait de leur installation progressive et insidieuse.

**Tableau II : Comparaison des médianes d'âge de début des différentes atteintes entre l'étude de Giuliano et les 3 études précédemment publiées. (DS, diabète sucré ; AO : atrophie optique ; DI : diabète insipide ; nd : donnée non disponible).**

Etudes	Nombre de patients	DS	AO	DI	Surdité	Atteinte urinaire	Atteinte neurologique
1. Barrett, 1995	45	6	11	14	16	20	30
2. Gomez-Zaera, 2001	22	8	13	16	18	nd	nd
3. Colosimo, 2003	19	5	10	11	10	nd	nd
4. Giuliano, 2005	30	6	10	14,5	10	10	17

L'atteinte auditive survient toujours au décours de la maladie. Elle est le plus souvent latente, évolue très progressivement et elle est mise en évidence par l'étude de la fonction auditive. Dans 39 à 47% des cas, l'atteinte auditive se traduit uniquement par des anomalies audiométriques (62), qui correspondent à une perte plus ou moins rapide et importante de l'audition des fréquences aiguës supérieures à 80 décibels aux environs de 2000Hz (63), il s'agit d'une surdité de perception bilatérale, symétrique et d'origine neurogène.

Sur le plan histologique, on retrouve une anomalie rétrocochléaire qui correspond à un processus dégénératif avec une atrophie des noyaux vestibulocochléaires et du tubercule du quadrijumeau postérieur. Cette atteinte auditive s'intègre dans le cadre d'une atteinte nerveuse centrale (64).

#### **5-4. Le Diabète insipide.**

Le diabète insipide, touchant surtout l'adolescent peut débuter précocement à 3 mois d'âge ou tardivement vers 40 ans.

Cette atteinte partielle ou complète est fréquente, comme le confirment les études de Barrett T (3) et de R. Medlej (55) ou respectivement 44 patients des 45 (soit 98 % des cas) et 27 patients des 31 (soit 87 % des cas) avaient un diabète insipide.

Le diabète insipide est rarement d'installation précoce et apparaît surtout au cours de la première décennie.

Concernant le diabète insipide il faut souligner la difficulté de son diagnostic clinique, la polyurie étant parfois attribuée trop facilement à un déséquilibre du diabète sucré ou à une conséquence de la vessie neurologique. Il est important de poser ce diagnostic afin de traiter ces patients chez lesquels la desmopressine s'avère très efficace (12).

Sur le plan clinique, le diabète insipide est en général asymptomatique, mais parfois il est responsable de polyurie sévère, qui s'accompagne souvent d'une déshydratation plus ou moins importante (65). Nos deux patients ne présentent pas de signes du diabète insipide vu leur âge jeune et que ce diabète est rarement d'installation précoce.

L'imagerie par résonance magnétique confirme l'origine haute du diabète insipide en mettant en évidence une atrophie de la post-hypophyse avec l'absence de l'hyper signal en T1 de la post-hypophyse, parfois associée à une atrophie hypothalamique (66).

L'étude histologique retrouve une atrophie des noyaux hypothalamiques et de la post-hypophyse (66).

Ce diabète insipide correspond à une atteinte pituitaire postérieure partielle ou totale, qui aurait comme étiopathogénie la dégénérescence progressive nerveuse (66).

A ces principales manifestations cliniques vont s'associer à plus ou moins long terme (sans ordre chronologique), l'atteinte des autres organes et des différents systèmes de l'organisme.

#### **5-5. Les Manifestations endocriniennes**

Ces manifestations endocriniennes sont souvent mises en évidence lors de l'investigation du syndrome de Wolfram. Elles entraînent des perturbations plus ou moins importantes selon l'organe ou la fonction atteinte et apparaissent au cours de la deuxième ou troisième décennie.

Les insuffisances somatotrope et gonadotrope sont les plus décrites dans la littérature. L'atteinte corticotrope et /ou thyrotrope n'a pas été rapportée, bien que celles-ci s'intègrent dans le cadre d'insuffisance antéhypophysaire.

Cependant l'atteinte primitive gonadique, thyroïdienne ou surrénalienne, au cours du syndrome de Wolfram, reste possible.

### **a. Insuffisance hypophysaire**

L'atteinte hypophysaire n'est pas fréquente au cours du syndrome de Wolfram. Il s'agit essentiellement d'insuffisance de sécrétion de ses différentes hormones.

L'insuffisance somatotrope est la plus connue, car souvent décrite dans la littérature. Elle correspond à une déficience en hormones de croissance avec retard staturo-pondéral et mise en évidence d'une selle turcique partiellement vide à l'exploration morphologique TDM, IRM (67).

Mais elle pourrait se traduire par un déficit en hormones somatotrope avec perturbation du métabolisme des glucides et des lipides.

### **b- Insuffisance gonadique**

L'atteinte gonadique est d'autant plus grave lorsqu'elle est précoce .Elle est responsable des conséquences irréversibles et incurables, compromettant la fonction de reproduction (55).

#### ***❖ Chez la femme***

Dans l'étude de Barrett T (3), bien que beaucoup de femmes aient un retard d'apparition de la ménarche et/ou un cycle menstruel irrégulier, cinq des 24 femmes de cette étude eurent 9 grossesses de déroulement et d'accouchement normaux donnant naissance à des enfants sains (dont l'âge variait entre 8 et 23ans). Dans l'étude de R. Medlej (55), seulement une femme avait une aménorrhée.

Dans l'étude de Giuliano.F (12), qui comprenait 30 cas, 4 patients présentaient un hypogonadisme hypergonadotrophique dans tous les cas. Parmi les femmes une patiente avait pu mener une grossesse à terme en avril 2005, c'est la douzième femme ayant menée une grossesse à terme dans le cadre d'un syndrome de wolfram. (3, 68, 69). Le déroulement de cette grossesse avait été marqué par une augmentation des besoins en hormone antidiurétique aggravant le diabète insipide. L'équilibre glycémique était par contre

satisfaisant (HbA1c= 6% pendant la grossesse, HbA1c=9-11% avant) grâce à 6 injections d'insuline par jour. Cette patiente avait comme antécédents deux interruptions volontaires de grossesse. Parmi les cas décrits dans la littérature le diabète insipide s'est révélé pendant la grossesse chez deux patients et après l'accouchement chez une. Cette atteinte mérite donc une attention particulière pendant la grossesse d'autant plus que ses complications peuvent être sérieuses (infarctus cérébral après hypovolémie post césarienne chez une des deux patientes décrites par Davidson (68).

Elle va surtout se manifester après la puberté soit par un retard pubertaire ou une aménorrhée primaire, soit par un cycle menstruel irrégulier avec survenue d'aménorrhée secondaire. Cette atteinte gonadique a comme conséquence majeure , une diminution de la fertilité de la femme avec parfois des avortements spontanés(55).

#### ❖ *Chez l'homme*

Dans l'étude de Barrett T (3), 7 des 21 hommes avaient une insuffisance gonadique primaire avec un taux de gonadotrophines (FSH et LH) élevé et un faible taux de testostérone.

Au cours de l'étude de R. Medlej (55), 4 des 18 hommes présentaient tous des petits testicules, deux d'entre eux avaient de plus une gynécomastie.

L'atteinte gonadique se manifeste par un simple retard pubertaire ou une diminution de la fertilité. On peut retrouver parfois une atrophie testiculaire avec ou sans gynécomastie (55).

Les dosages hormonaux mettent en évidence, dans de rares cas, une diminution des gonadotrophines (LH et FSH), faisant suspecter un déficit d'origine centrale dégénératif dans les deux sexes, vu que les signes cliniques apparaissent le plus souvent après la puberté (55). Nos deux patients ne présentent pas des signes d'hypogonadisme vu leur âge jeune et que la plupart des signes cliniques n'apparaissent qu'après la puberté.

### **c- Insuffisance surrénalienne**

L'atteinte surrénalienne, au cours du syndrome de Wolfram, correspond à un déficit en hormones corticotropes (55).

Cliniquement, ce déficit en Cortisol se traduit par des malaises hypoglycémiques, une hypotension artérielle orthostatique et / ou une mélanodermie. Nos deux patients ne présentent pas de signes d'insuffisance surrénalienne.

Sur le plan biologique, ce déficit est d'origine haute en rapport avec une insuffisance hypophysaire, s'intégrant dans le cadre d'un processus dégénératif (3, 55).

### **d- Insuffisance thyroïdienne**

L'atteinte de l'axe thyroïdien correspond essentiellement à une insuffisance d'origine haute (TSH), qui entrerait plus aisément dans le cadre du syndrome de Wolfram, plutôt qu'à une atteinte de la grande thyroïde elle-même (55).

Sur le plan clinique, l'hypothyroïdie avec ou sans goitre apparaît au cours de la troisième décennie, ce qui justifie l'absence des signes d'insuffisance thyroïdienne chez nos jeunes patients objet de notre étude.

Au cours du syndrome de Wolfram l'insuffisance hypophysaire peut intéresser une ou plusieurs hormones (TSH, FSH, LH, GH...) Elle ferait alors suspecter une neuro-dégénérescence hypothalamo-hypophysaire responsable (55).

### **e. Les Autres manifestations cliniques**

#### ***❖ Manifestation urologiques***

Les manifestations urologiques sont souvent tardives et diagnostiquées à un âge moyen de 20 ans avec des extrêmes comprises entre 10 et 44 ans (3). Elles touchent 19 des 31 patients (73, 7 %) dans l'étude de R. Medlej (55), elles sont à type d'atonie vésicale et

vessie neurogène. Dans l'étude de Barrett T (3), 26 des 45 patients présentaient des troubles urologiques.

Dans l'étude de Giuliano. F (12) les anomalies des voies urinaires, retrouvées chez 16 patients (53%) (tableau 3), étaient à type de dilatation pyélocalicielle et/ou urétérale et de vessie neurologique (12). Plusieurs patients nécessitaient un auto-sondage urinaire quotidien. Un angiomyolipome et un kyste rénal ont été diagnostiqués, mais non inclus dans les atteintes rénales attribuées au syndrome de Wolfram du fait de leur fréquence élevée dans la population générale (12).

La fréquence l'atteinte urinaire, de même que celle de la surdité et du diabète insipide, a pu être sous-estimée du fait de l'absence d'exploration paraclinique chez certains patients asymptomatiques (12).

**Tableau III (12) : Caractéristiques de l'atteinte urinaire. DPC, Dilatation Pyélo-Calicielle ; D /G , Droit/Gauche ; MGU, Mégauretère ; nd, données non disponibles ; SF, Signes Fonctionnels ; SJPU, Syndrome de la jonction pyélo-urétérale ; /, examens paracliniques non réalisés.**

Patients	Anomalie des voies urinaires (paracliniques)	ATCD chirurgie urologique	SF urinaires
1	SJPU, MGUG, vessie neurologique	Oui	Incontinence
2	MGU et DPC bilatérale, valva urètre postérieure	Oui	Besoins impérieux
3	MGU bilatérale	Non	Non
4	Angiomyolipome droit	Non	Oui
5	Urétéro- hydronéphrose bilatérale, kyste rein D	Non	Non
6	Urétérohydronéphrose bilatérale, résidu post-mictionnel	Non	Non
7	Urétéro- hydronéphrose bilatérale	nd	Rétention vésicale chronique
8	Hydronéphrose, résidu post- mictionnel	Non	Incontinence
9	DPC et urétérale	Oui	Vessie neurologique
10	Urétéro- hydronéphrose bilatérale	Non	Non
11	Urétéro- hydronéphrose bilatérale	nd	Vessie neurologique
12	Hypotonie voies excrétrices	Non	Vessie neurologique
13	/	Non	Non
14	/	Non	Non
15	SJPU, urétéro- hydronéphrose bilatérale	Non	Incontinence
16	RVU, urétéro- hydronéphrose bilatérale	Oui	Non
17	Non	Non	Vessie neurologique
18	nd	nd	Rétention urinaire
19	nd	Non	Vessie neurologique
20	nd	Non	Pollakiurie, énurésie secondaire
21	nd	Non	Non

Ces manifestations urinaires apparaissent souvent au cours de la troisième décennie. Le tableau clinique est de gravité variable. Il débute le plus souvent par une complication très grave et met en jeu le pronostic vital du sujet, telle que une septicémie succédant à une pyélonéphrite, une insuffisance rénale terminale révélant une hydronéphrose bilatérale ou une incontinence urinaire permanente responsable d'une déshydratation parfois alarmante, ou encore une hypertension artérielle maligne, ceci quelque soit l'âge du malade. Les autres atteintes urologiques au cours du syndrome de wolfram sont représentées par des infections du tractus urinaire plus ou moins graves, récurrentes ou chroniques (allant de la simple cystite à la pyélonéphrite), une vessie neurogène ou une uropathie obstructive bilatérale sans obstacle (70, 71).

L'étude morphologique, faisant appel à l'échographie rénale et à l'urographie intraveineuse, met en évidence une dilatation bilatérale et complète du tractus urinaire sans obstacle, dans la grande majorité des cas (71). L'étude urodynamique met en évidence une instabilité vésicale se traduisant par une vidange incomplète de la vessie, une petite vessie irritable ou dans les formes graves une atonie vésicale. Nos deux patients ne présentent pas des anomalies du tractus uro-génital à l'échographie abdomino-pelvienne.

L'étude anatomopathologique, réalisée chez les patients, montre une dénervation progressive plus ou moins rapide de la vessie avec perte surtout des filets sensoriels (72), il est quasi certain que l'atteinte urinaire dans le syndrome de Wolfram a pour origine une dégénérescence neurologique primitive progressive (72).

#### ❖ *Signes neuropsychiatriques*

L'atteinte neuropsychiatriques est responsable de conséquences fonctionnelles ou parfois vitales très graves. Ils apparaissent au cours de la troisième décennie.

- *Signes neurologiques*

Tous les patients des différentes études de la littérature ont au moins un ou plusieurs signes neurologiques comme le démontrent les études de Barrett T et R. Medlej. (voir tableaux 4 et 5).

Les signes neuropsychiatriques sont divers, de gravité variable, le tableau clinique peut se résumer à de simples manifestations apparemment isolées, pouvant être une ataxie tronculaire avec une démarche instable responsable de chutes fréquentes, une anosmie, une dysarthrie, un nystagmus le plus souvent horizontal associé ou non à des anomalies de la pupille ou parfois une diminution de la sensibilité tactile (3, 55).

Dans de nombreux cas, le patient présente des myoclonies parfois violentes et invalidantes, un tremblement intentionnel discret des extrémités, une diminution des réflexes ostéotendineux ou un signe de Babinski uni ou bilatéral (55).

Chacun de ces signes peut apparaître isolément et passer inaperçu, mais dans la plupart des cas, ils s'associent. Cependant, on peut avoir un tableau typique plus ou moins complet de neuropathie périphérique ou de syndrome de Parkinson ou encore une rigidité axiale. L'atteinte neurologique peut commencer par une complication, dont la plus fréquente et la plus grave est l'apnée respiratoire d'origine centrale par dysfonctionnement bulbaire (3, 55, 73).

Lorsque ces signes neurologiques surviennent au cours de l'enfance, ils se traduisent essentiellement par un retard mental plus ou moins sévère. Nos deux patients ne présentent pas de troubles neurologiques, à type de retard mental, ou de signes de neuropathie végétative.

L'imagerie par résonance magnétique, réalisée chez quelques patients, montre une atrophie touchant le tronc cérébral avec atteinte étendue et marquée du Pont. Les pédoncules cérébelleux moyens sont significativement fins et il existe une proéminence du quatrième ventricule suggérant une atrophie mineure du cervelet. Le vermix est normal.

Chez certains malades, on a une atrophie corticale frontale sans dilatation ventriculaire ou une atrophie des olives inférieure et supérieure (74).

Cette symptomatologie neurologique serait en rapport avec une dégénérescence nerveuse progressive plus ou moins lente, confortée par les données histologiques et morphologiques, et expliquant l'évolution naturelle du syndrome de Wolfram.

**Tableau IV : Manifestations neurologiques**  
**Chez les 31 patients de l'étude de R. Medlej.(55)**

Manifestations	Nombre de patients	%
Tous les signes neurologiques	22	70,9
Abolition du réflexe nauséeux	19	61,3
Démarche ataxique	16	51,6
Intolérance au froid	13	41,9
Nystagmus horizontal	10	32,2
Perte de goût et / ou de l'odorat	7	22,6
Neuropathie végétative	7	22,6
Désordres psychologiques	7	22,6
Dysarthrie cérébelleuse	5	16,1
Crises d'épilepsie	4	12,9

**Tableau V : Manifestations neurologiques**  
**Chez les 45 patients de l'étude de BARRETT T.(3)**

Manifestations	Nombre de patients
Ataxie tronculaire	15
Aréflexie ostéotendineuse	9
Myoclonies des muscles squelettiques	9
Nystagmus horizontal	7
Apnée centrale	5
Dysarthrie cérébelleuse	5
Neuropathie végétative	4
Perte de goût et/ou de l'odorat	4
Hémi-parésie	4
Signe de BABINSKI positif	3
Diminution de la sensibilité tactile	2

**Tableau VI : Manifestations neurologiques**  
**Chez les 68 patients de l'étude de KINSLEY J.N.(73)**

Manifestations	Nombre de patients
Anomalies pupillaires	28
Neuropathie périphérique	25
Ataxie	21
Dysfonctionnement bulbaire	14
Instabilité du développement mental	7
Anosmie	6
Tremblements intentionnels	4
Chorée	1

- *Signes psychiatriques*

Les manifestations psychiatriques peuvent être observées dans le syndrome de Wolfram à plus ou moins long terme.

Dans l'étude de R. Medlej (55), 7 des 31 patients (soit 22,6 %) avaient la maladie psychiatrique, trois d'entre eux avaient des troubles bipolaires, trois avaient la dépression et un cas de psychose franche. Cette proportion est plus haute que celle de la série de Barrett T (3).

Sur les 284 sujets des 25 familles de syndrome de Wolfram interrogés au cours de l'étude de Swift R (75), 11 patients ont été hospitalisés pour maladie mentale (tableau n°7). La première hospitalisation se fait souvent à l'âge adulte (75), bien que les manifestations psychiatriques peuvent apparaître bien avant.

Les patients peuvent présenter des troubles du comportement (Agressivité, Insomnie ou Hypersomnie), des troubles dysthymiques ou des troubles de l'écriture.

Chez l'enfant, on a souvent un retard scolaire, un syndrome maniaco-dépressif, une anxiété ou des attaques de panique récurrentes. Mais dans la grande majorité des cas, ces patients souffrent de dépression plus ou moins sévère, qui est à l'origine de fréquentes tentatives de suicide, responsables d'un grand nombre de décès dans le syndrome de Wolfram et réduisant ainsi leur espérance de vie ( 3, 55, 75).

Etant donnée la fréquence élevée de suicide chez ces sujets, les manifestations psychiatriques doivent être impérativement et systématiquement recherchées et prévenues le plus précocement possible (75). Les deux enfants faisant objet de notre étude ne présentent pas de troubles psychiatriques.

**Tableau 7 : Manifestations psychiatriques chez 11 patients ayant le syndrome de WOLFRAM de l'étude de SWIFT R.(75).**

N°	Sexe	Age de la 1ere Hospitalisation	Signes cliniques		
			Dépression	Tentative de suicide	Anxiété
1	M	23	X	X	X
2	M	36	X	X	X
3	F	20	X		X
4	F	37	X		X
5	F	20	X		
6	F	42	X	X	X
7	M	21	X	X	X
8	M	26	X		X
9	M	30	X		X
10	F	30	X		
11	F	20	X		

**NB :** N° : Numéro du patient

X : Motif d'hospitalisation

### ❖ *Les signes digestifs*

Certains patients présentent des troubles gastro-intestinaux, pouvant être soit une constipation souvent associée à un fécalome ou une diarrhée chronique. Dans de rares cas, il s'agit d'une colite ulcéreuse compliquant une dysmobilité gastro-intestinale (3, 55, 73).

### ❖ *Les autres signes*

L'évolution spontanée du syndrome de Wolfram se fait vers une atteinte multiviscérale avec des conséquences diverses à plus ou moins long terme.

L'atteinte la plus alarmante et la plus dévastatrice est l'atteinte respiratoire qui correspond à une hypoventilation d'origine centrale, causant une insuffisance respiratoire souvent aiguë avec apnée respiratoire obstructive neurogène et anesthésie trachéale dans de rares cas. Cette atteinte respiratoire, mortelle dans la quasi-totalité des cas, elle est totalement imprévisible et cadre bien avec une origine neurodégénérative centrale progressive du syndrome de Wolfram (3, 55).

La plupart du temps, il n'y a pas d'atteinte hématologique dans le syndrome de Wolfram. Mais quelques patients peuvent présenter une anémie hypochrome et microcytaire modérée ou mégalo-blastique grave mettant en jeu le pronostic vital. On retrouve fréquemment des anomalies cardiaques à type de tachycardie sinusale ou d'arythmie ventriculaire et atriale. On a remarqué que les sujets homozygotes, ayant un syndrome de Wolfram, ont souvent des anomalies cardiaques tels qu'une tétralogie de Fallot ou sténose pulmonaire (55).

Le gène du syndrome de Wolfram prédisposerait donc à des malformations et des anomalies cardiaques, ce qui conforte ainsi la notion d'hérédité de ce syndrome.

## ❖ *Les malformations congénitales*

Comme toute maladie héréditaire, le syndrome de wolfram peut se manifester dès le plus jeune âge par des malformations qui lui seront rattachées uniquement après apparition des signes cardinaux.

Les malformations cardiaques (surtout la tétralogie de Fallot ou la sténose de la valve pulmonaire) sont les plus décrites. Mais on peut avoir un spina bifida souvent occulte, la persistance de la lobulation fœtale des reins, l'hypoplasie congénitale de l'humeur vitrée, l'hypospadias du premier degré (3, 73).

## **6. CORRELATION GENOTYPE-PHENOTYPE :**

### **6-1. Syndrome de wolfram :**

Giuliano. F et coll (12) ont comparé le phénotype de leur patients en fonction de la présence ou non de mutation faux-sens. Cette distinction, bien qu'artificielle, permet de différencier grossièrement des anomalies entraînant a priori une perte de fonction totale, d'anomalies plus mineures préservant potentiellement une activité au moins partielle de la protéine. Ils ont mis en évidence un âge de début du diabète et de l'atrophie optique plus précoce chez les patients ne présentant pas des mutations faux-sens. Même si certaines tendances se dessinaient en faveur d'une atteinte clinique plus modérée en présence de 2 mutations faux-sens, l'effectif étudié était trop faible pour le confirmer. Ainsi, il leur a paru intéressant d'étudier un plus grand nombre de cas. Ils ont ajouté aux caractéristiques des patients de leur étude, celles des patients (pour lesquels les 2 mutations étaient identifiées) de 5 autres études (23, 25, 26, 76, 77). Ces publications ont été choisies sur les critères suivants : description clinique comportant les âges de début des 4 atteintes principales chez des patients avec 2 mutations identifiées et pour lesquels les exons 2-8 étaient séquencés. Des mutations devaient être retrouvées chez un nombre pertinent d'allèles (au moins 80%). Les caractéristiques du phénotype étudiées étaient celles précédemment décrites. Ils ont ainsi pu faire 3 sous-groupes de génotypes :

- Génotype 1 : patients ne présentant aucune mutation faux-sens : 58 patients.
- Génotype 2 : patients présentant 1 mutations faux-sens : 27 patients.
- Génotype 3 : patients présentant 2 mutations faux-sens : 10 patient.

Cette méta-analyse a confirmé le fait que le diabète apparaissait plus tot chez les patients avec 2 mutations inactivatrices (0 mutation faux-sens) par rapport à ceux ayant une ou 2 mutations faux-sens (médiane d'âge d'apparition du diabète de 5 ans, 9,5 et 13,5 respectivement).

L'âge de début du diabète était significativement différent entre les groupes 1 et 3, et 1 et 2. Par contre entre les patients présentant au moins une mutation faux-sens (groupe 2 et 3) l'âge de début du diabète n'était pas différent. L'atrophie optique était également diagnostiquée plus tot chez les patients avec 2 mutations inactivatrices (médiane d'âge au diagnostic= 10 ans) par rapport aux sujets avec 0 mutation inactivatrice (médiane d'âge au diagnostic= 19,5 ans). L'âge au diagnostic de l'atteinte clinique visuelle n'était pas significativement différent entre les patients des groupes 2 et 3, et 1 et 3 respectivement. La rapidité d'évolution de l'atteinte clinique était également confirmée par cette méta-analyse montrant que non seulement le nombre de manifestations principales présentés était dépendant du génotype au cours des 10 premières années (comme dans la série française) mais aussi avant l'âge de 20 ans et à un age plus tardif.

Dans la population française, 3 patients présentaient une mutation retrouvée chez 50% des familles espagnoles étudiées. En regroupant la population française avec les 5 autres et notamment la population espagnole (25), Giuliano et ses coll ont recherché des particularités phénotypiques propre à ce génotype hispanique. Il apparaissait que l'âge de début de la surdité était significativement plus tardif chez les sujets ayant l'insertion de 16 nucléotides dans l'exon 4 à l'état homozygote, par rapport aux génotypes comportant au moins une autre mutation. Ceci confirme le rôle important des domaines de la wolframine codés par l'exon 8. En effet dans les surdités de transmission autosomique dominante c'est l'exon 8 qui est muté, de même que pour la majorité des patients atteints d'un syndrome de wolfram. Cryns (28), en regroupant des données de la littérature a comparé le nombre de

mutation faux-sens dans les phénotypes dits modérés (définis par la présence de 3 atteintes, sans diabète insipide ni atteinte neurologique) par rapport aux phénotypes sévères: parmi les 6 sujets qui avaient 2 mutations faux-sens, 3 avaient une atteinte sévère et 3 une atteinte modérée. Parmi les 59 patients qui avaient au moins une mutation inactivatrice, 4 seulement avaient une atteinte modérée, ce qui suggérait que le génotype comportant au moins une mutation inactivatrice était associé à un phénotype sévère. Dans leurs observations Hardy (23) et Van Den Ouweland (78) n'ont pas pu mettre en évidence de relation génotype-phénotype même s'ils notaient que les patients homozygotes pour une mutation faux-sens semblaient avoir un phénotype atténué. Giuliano, en se basant sur un nombre important de patients, complète donc les données de la littérature sur ce point et fait apparaître une particularité du phénotype hispanique. Domenech et coll. (10) ont comparé les âges de début de chaque atteinte entre les populations espagnole, anglaise, italienne, et danoise et il semble que l'atrophie optique soit d'apparition plus tardive au sein de la population danoise. Par ailleurs le diabète insipide apparaîtrait plus tôt chez les patients d'origine turque (52, 10). Cependant le petit nombre des cas étudiés dans les populations danoise et turque (69, 52) ne permet pas de conclusions définitives quant à ces particularités géographiques.

## **6-2. Apparentés**

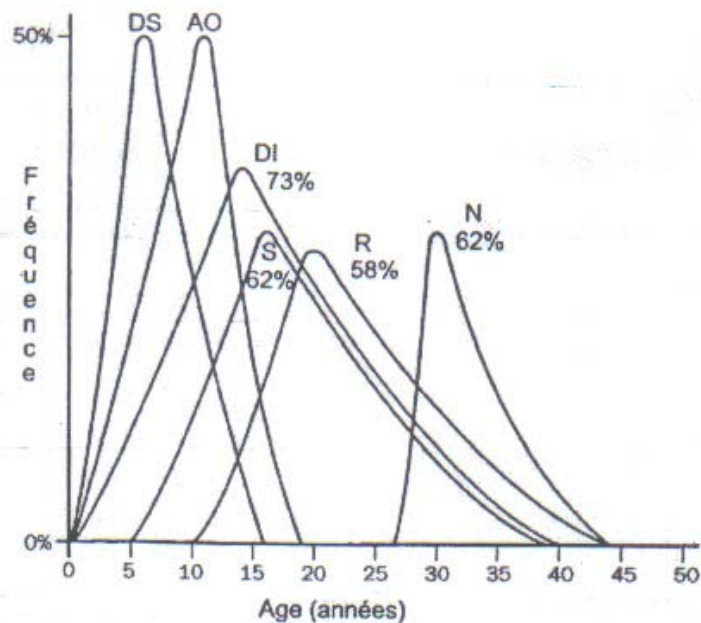
Dans l'étude de Giuliano.F (12), le nombre d'hétérozygotes étudiés sur le plan phénotypique était faible malgré la sollicitation régulière des médecins traitant des patients atteints. Aucun ne présentait d'intolérance glucidique ou malformation des voies urinaires. Un sujet apparenté, mais non hétérozygote, avait une HPO perturbée. L'étude de ses polymorphismes serait intéressante. Par contre plusieurs hétérozygotes avaient un audiogramme perturbé. Les audiogrammes montraient chez 6 sujets sur 7 une surdité prédominant sur les aigus. Cependant, dans 3 cas il s'agissait de surdités unilatérales ce qui ne va pas dans le sens d'une atteinte génétique. Les 3 autres individus avaient une anomalie bilatérale affectant les aigus et un seul sujet présentait également une atteinte bilatérale touchant cette fois-ci les graves. Le gène WFS1 est impliqué dans les surdités touchant les hautes ou les basses fréquences. Dans la population Française, chez 2

hétérozygotes pour une même mutation les fréquences touchées n'étaient pas les mêmes. Il est donc difficile de conclure quant à son implication dans les surdités décrites ici. L'étude des polymorphismes, non réalisée chez ces sujets, pourrait là encore être intéressante. De plus, 4 personnes sans mutation dans WFS1 avaient un audiogramme anormal, avec des atteintes non systématisées. Même si le nombre de cas étudiés est faible, et si un contrôle des audiogrammes semble nécessaire avant toute conclusion, on peut s'interroger sur le rôle des polymorphismes (et non mutations) de WFS1 dans l'apparition de déficits auditifs pour les sujets apparentés. Effectivement la fréquence de la surdité dans la population générale (adulte) étant de 1/10, le taux de 11/21 était supérieur chez les apparentés (WFS1 étant muté ou non).

## **7. EVOLUTION:**

Chaque manifestation du syndrome de wolfram peut apparaître au cours de l'enfance, de l'adolescence ou de la vie adulte; bien que le diabète sucré et l'atrophie optique soient typiquement les premières manifestations, car rencontrés associés dans 83% des cas (3). La période de détection de la surdité, de la vessie neurologique et du diabète insipide est l'adolescence, même si les problèmes tels que le dysfonctionnement bulbaire et le syndrome cérébrale organique sont habituellement observés après l'âge de 20 ans (73). Mais pour un individu donné, bien sûr, il n'est pas possible de prédire lesquelles des manifestations il aura et à quel âge elles apparaîtront.

L'étude faite par Barrett T. (3) a permis d'avoir une approche schématique de l'histoire naturelle de la maladie, donnant ainsi une idée sur l'évolution chronologique de ce syndrome (figure 8)

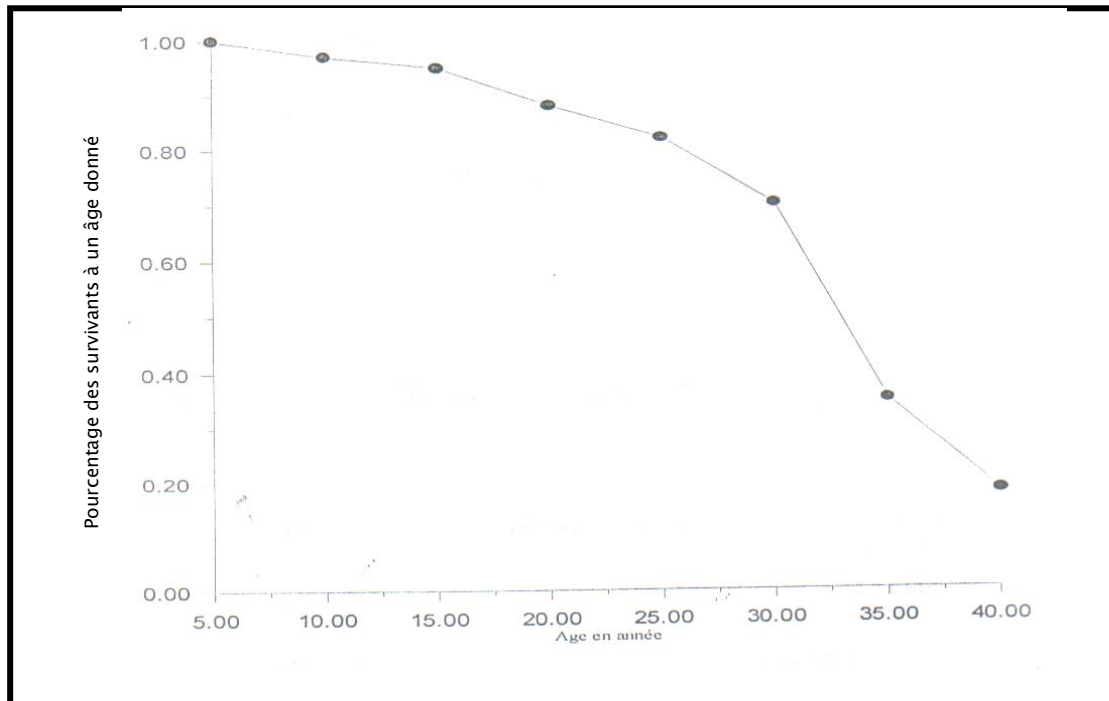


**Figure 8. Histoire naturelle du syndrome de wolfram: fréquences et âge de début des principales atteintes du syndrome de Wolfram. DS, diabète sucré; AO, atrophie optique; DI, diabète insipide; S, surdité; R, atteinte rénale; N, atteinte neurologique (3).**

L'histoire naturelle du syndrome de wolfram suggère que la plupart des sujets développeront à plus ou moins long terme les différentes complications de cette neurodégénérescence progressive.

Ces complications, qu'elles soient neurologiques (dysfonctionnement bulbaire), infectueuses (septicémie à point de départ urinaire) ou psychiatriques (tentative de suicide) sont létales dans 60% des cas (73).

On estime ainsi l'âge moyen de décès de ces sujets à 30 ans avec des extrêmes comprises entre 25 et 49 ans (3, 6, 73).



**Figure 9: Courbe de survie des patients ayant le syndrome de wolfram(73)**

## **8. LE PRONOSTIC**

### **8-1. Le pronostic vital**

Le suicide suite à la dépression grave des sujets, qui sont affectés émotionnellement par leur maladie, représente 50% des causes de décès au cours du syndrome de Wolfram (34 ; 79).

Dans l'autre moitié des cas, le décès découle de l'évolution naturelle de la maladie. Il peut être dû à un coma hypoglycémique, une acidocétose diabétique avec défaillance rénale ou à une hémorragie digestive haute. Il peut succéder également à l'arrêt respiratoire d'origine centrale par dysfonctionnement bulbaire, à une septicémie consécutive à des infections urinaires récurrentes ou à une insuffisance rénale terminale secondaire à une dilatation chronique et bilatérale de tout le tractus (3, 73). L'arrêt cardio-pulmonaire dû à une malformation cardiaque peut engendrer le décès du patient dans certains cas rares (73).

Sur ce fait il paraît qu'on peut augmenter de manière significative le pronostic vital de ces sujets par une prise en charge rapide et correcte des différentes complications survenant au décours de la maladie et par un suivi psychiatrique précoce et permanent pour pouvoir lutter efficacement contre la dépression et diminuer ainsi le risque de suicide.

### **8-2. Le pronostic fonctionnel**

Le syndrome de wolfram est une pathologie très invalidante, qui s'installe très progressivement, aura pour conséquence des troubles fonctionnels plus ou moins importants. La cécité et la surdité irréversibles s'installant au cours de la période de croissance et pendant l'enfance, nécessiteront une prise en charge en milieu hospitalier. La survenue de complications graves avec hospitalisations fréquentes au cours de l'évolution est très souvent source de séquelles irréversibles telles qu'une insuffisance respiratoire chronique après une défaillance respiratoire ou encore une insuffisance rénale.

L'apparition des troubles neuropsychiatriques va alors augmenter la morbidité du syndrome de wolfram, compliquant ainsi sa prise en charge à l'âge adulte et l'altération du pronostic fonctionnel du sujet, bien que connue et progressive, reste difficilement contrôlable, ceci malgré les progrès de la médecine actuelle (3,73).

# CONCLUSION

Le syndrome de wolfram est une maladie autosomique récessive, elle est caractérisée par l'apparition d'un diabète sucré juvénile associé à une atrophie optique bilatérale qui aboutit souvent à la cécité. Ce syndrome correspondrait à une neurodégénérescence centrale et progressive, responsable d'une atteinte multiviscérale du sujet avec des conséquences plus au moins graves.

L'origine de cette affection dans 90% des cas est constitué par des mutations du gène codant la wolframine (protéine membranaire de 890 Acides aminées). Une délétion de l'ADN mitochondrial (mtDNA) de 8,5kb a été retrouvée dans plusieurs cas de maladie de wolfram. Ceci a rendu la théorie de la pathogénique de dysfonctionnement mitochondrial forte probable.

Le syndrome de wolfram est une maladie grave de pronostic sombre avec une espérance de vie qui ne dépasse pas la trentaine.

Chez tout enfant diabétique, il faut surveiller le champ visuel et la vision des couleurs, au moindre anomalie de ces examens complémentaires, on doit suspecter la maladie de wolfram et indiquer systématiquement une IRM afin de faire un diagnostic précoce et une prise en charge efficace et ainsi prolonger l'espérance de vie des malades et sûrement d'améliorer la qualité de cette survie.

# ANNEXES

## I. Rappels sur le nerf optique(80)

2<sup>ème</sup> paire crânienne. Le nerf optique est une structure neurosensorielle destinée à la vision.

### 1- EMBRYOLOGIE DU NERF OPTIQUE

Jusqu'à la 5<sup>ème</sup> semaine l'ébauche oculaire est la vésicule optique (figure 1).

A partir de cette date et pendant le 2<sup>ème</sup> mois la fissure foetale se ferme progressivement et circonscrit les vaisseaux hyaloïdiens.

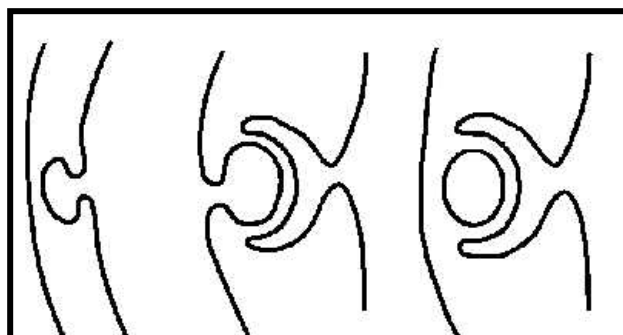
Cette fermeture se fait par accolement des deux feuillets qui constituent la vésicule et le pédicule optique (figure 2).

L'insertion du pédicule se déplace en remontant vers le milieu du pôle postérieure puis l'extrémité proximale et le prolongement antérieur de la fente embryonnaire s'invaginent en enserrant les vaisseaux hyaloïdiens et forment un repli qui se détache progressivement de la paroi et deviendra un cordon plein cylindrique centré par l'artère hyaloïde : c'est la pièce intercalaire.

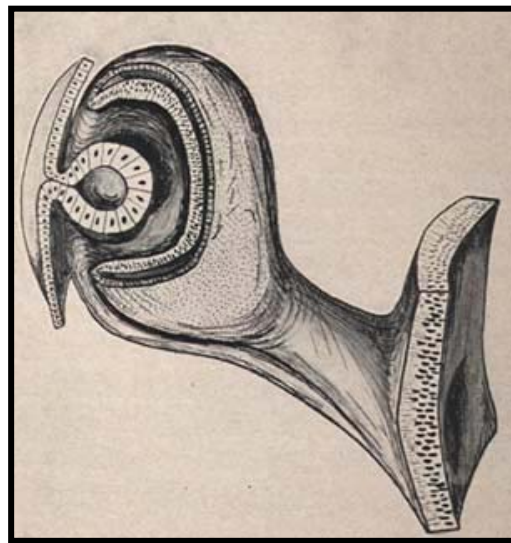
Dès la 5<sup>ème</sup> semaine les fibres optiques naissent des cellules ganglionnaires et entourent la papille primitive et les vaisseaux hyaloïdiens puis s'engagent dans le pédicule qui constituera le futur nerf optique.

Au début de la 7<sup>ème</sup> semaine les fibres nerveuses remplissent presque complètement le pédicule optique.

A la fin du 2<sup>ème</sup> mois, le pédicule est en longueur et en épaisseur entièrement occupé par les fibres nerveuses qui vont jusqu'au chiasma.



**Figure 1 : Les étapes de la formation de la vésicule optique**



**Figure 2 : Vésicule optique au 33<sup>ème</sup> jour**

- |                                       |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| 1. Ectoderme de surface               | 4. Couches rétinienne   |
| 2. Vésicule cristallinienne           | A. Couches pigmentaires |
| 3. Tige                               | B. Couches nerveuses    |
| 5. Paroi du 3 <sup>é</sup> ventricule |                         |

C'est au début du 3<sup>ème</sup> mois que la trame neuroglie apparaît, le mésoderme se condense au tour du tronc nerveux et en forme la charpente conjonctive qui va se diviser en deux couches : externe qui sera la dure-mère, interne très vascularisée qui sera la pie-mère. L'arachnoïde s'intercalera entre les deux.

C'est au cours du 3<sup>ème</sup> mois que des bourgeons vasculaires qui proviennent de la gaine gliale vont pénétrer le nerf.

Au 7<sup>ème</sup> mois la myélinisation des fibres se fait au niveau du chiasma, d'origine centrifuge, au 8<sup>ème</sup> mois elle atteint le nerf optique et au 9<sup>ème</sup> elle s'arrête à la lame criblée.

Ces fibres nerveuses ont les caractères de celles de l'axe cérébrospinal : elles ne possèdent pas de gaine de schwann.

## **2- ANATOMIE DU NERF OPTIQUE**

### **2-1. Généralités :**

Le nerf optique s'étend de la papille jusqu'à l'angle antéro-latéral du chiasma.

On lui décrit 3 parties :

La portion intraorbitaire divisée en 2 :

- La partie intraoculaire qui est représentée par la portion rétrolaminaire de la papille,
- La portion orbitaire proprement dite longue de 2.5cm ou le nerf optique est l'axe du cone musculo-aponévrotique. il dessine deux fluctuosités en S allongé : antérieure à convexité interne, postérieure à convexité externe.

La portion intracanaulaire longue de 0,6cm est située dans le canal optique.

La portion intracrânienne est longue d'environ 1 cm et représente le tiers postérieur du nerf.

À ce niveau, le nerf situé dans la base du crâne à son étage moyen.

### **2-2. Les gaines du nerf optique**

Les gaines du nerf optique : dure-mère, arachnoïde et pie-mère, sont en continuité avec les méninges.

- La dure-mère enveloppe le nerf depuis l'orifice intracrânien du canal optique jusqu'à la sclérotique sur laquelle elle se perd.
- L'arachnoïde comprend deux feuillets, l'un pariétal qui tapisse la face profonde de la

dure-mère, et l'autre viscéral.

- La pie-mère entoure le nerf et envoie à son intérieur des fibres qui forment les septa. En arrière du globe la pie-mère rejoint la sclère et la choroïde, plus en arrière elle se continue à travers le canal optique pour former la seule membrane de recouvrement du nerf optique intracrânien.

L'espace situe entre l'arachnoïde et la pie-mère est en continuité avec l'espace intracrânien et contient du liquide céphalo-rachidien.

On lui donne le nom de cul de sac vaginal.

### **2-3. Rapports du nerf optique**

Variables au cours de son trajet.

- ♦ La région rétrolaminaire

À ce niveau le nerf optique est en rapport avec les artères et les nerfs ciliaires courts.

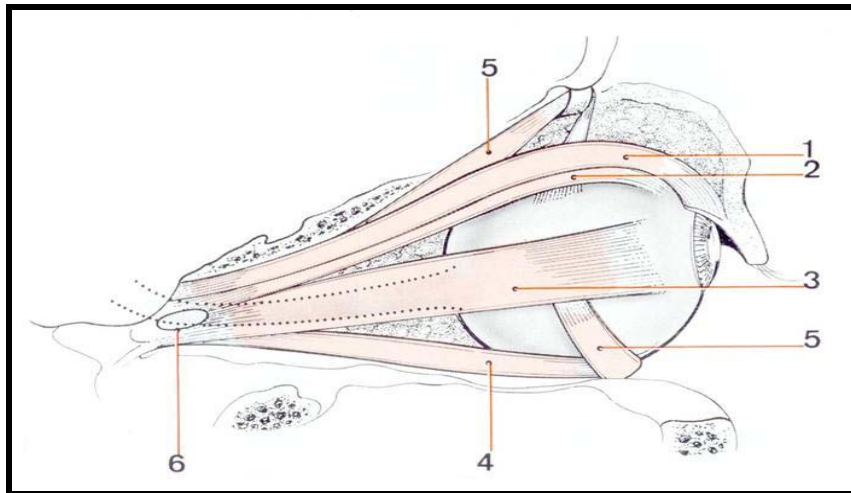
- ♦ Le trajet intra-orbitaire proprement dit

Tout au long du trajet orbitaire le nerf est entouré par les 3 gaines méningées,

Dans ce trajet le nerf optique entre en rapport avec :

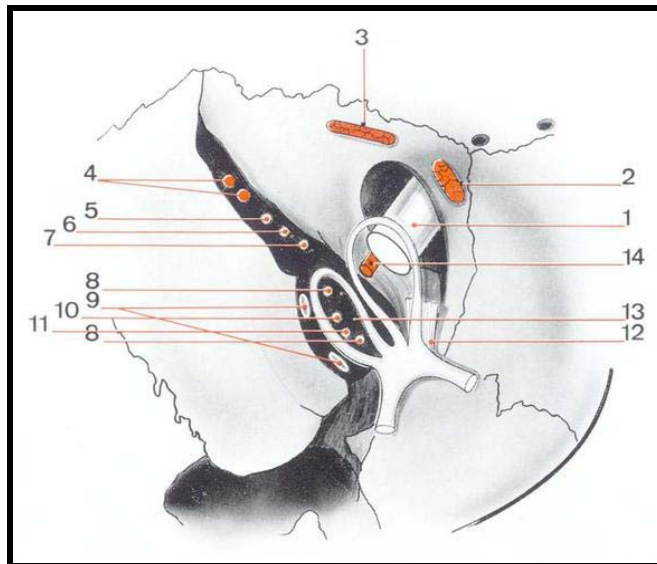
- ♦ Le cône musculo-aponévrotique (figure 3)

Constitué par les 4 muscles droits renforcés par les muscles obliques et l'aponévrose de Tenon.



**Figure 3 :**

- |                                       |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
| 1. Releveur de la paupière supérieure | 4. Droit inférieur |
| 2. Droit supérieur                    | 5. Petit oblique   |
| 3. Droit externe                      | 6. Anneau de Winn  |



**Figure 4 :**

- |                                      |                        |
|--------------------------------------|------------------------|
| 1. Nerf optique                      | 8. Nerf III            |
| 2. Grande oblique                    | 9. Veines ophtalmiques |
| 3. Releveur de la paupière supérieur | 10. Nerf VI            |
| 4. Artère méningée moyenne           | 11. Nerf nasal         |
| 5. Lacrymal                          | 12. Tendon de Zinn     |
| 6. Frontal                           | 13. Racine sympathique |
| 7. Nerf VII                          | 14. Artère ophtalmique |

Les rapports directs se font avec le droit supérieur, le grand oblique et le releveur de la paupière supérieure. Le nerf est également proche du droit interne et plus à distance du

droit externe et du droit inférieur.

La bandelette supéro-interne du tendon de Zinn se divise en deux languettes qui vont se réunir et former l'orifice de passage (circonscrivant en avant l'orifice orbitaire du canal optique) du nerf optique et d'où va venir l'artère ophtalmique (figure 4).

- A l'intérieur du cône

Le nerf entouré de ses gaines méningées et par l'intermédiaire de la graisse orbitaire entre en rapport avec :

*L'artère ophtalmique et ses branches* (figure 5)

Située d'abord dans la partie postérieure du cône musculo-aponévrotique sous la face inférieure du nerf optique, elle s'en dégage peu à peu et se place à l'union de ses faces inférieure et externe. Puis elle croise le nerf optique passant d'abord sur sa face externe puis surcroisant sa face supérieure d'arrière en avant et de dehors en dedans.

Parmi les branches collatérales, seules sont en rapport avec le nerf optique :

- L'artère lacrymale
- L'artère centrale de la rétine, qui pénètre dans le nerf optique à sa face inférieure entre 5 et 15mm du pôle postérieur du globe,
- Les artères ciliaires postérieures : longues et courtes
- L'artère sus-orbitaire

*Les veines*

La veine ophtalmique supérieure

La veine ophtalmique inférieure

La veine centrale de la rétine

Les veines vortiqueuses

*Les nerfs* (figure 6)

- Le ganglion ciliaire
- Les nerfs ciliaires : longs et courts

- Le nerf nasal
- Les nerfs occulo-moteurs : le moteur oculaire commun, le pathétique et le moteur oculaire externe

❖ Le trajet intra-canalair

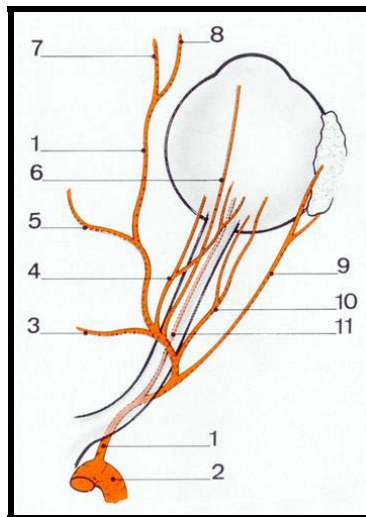
Le nerf optique –entouré de ses 3 gaines méningées– est fixé au périoste des parois osseuses par la dure-mère, accompagné par l'artère ophtalmique qui le sous-croise, et par son plexus sympathique.

Par l'intermédiaire du canal optique, le nerf optique entre en rapport d'une part avec le sinus sphénoïdal en dedans et en arrière, avec les cellules ethmoïdales en dedans et en avant, et le lobe frontal en haut.

❖ Le trajet intra-crânien (figure 7)

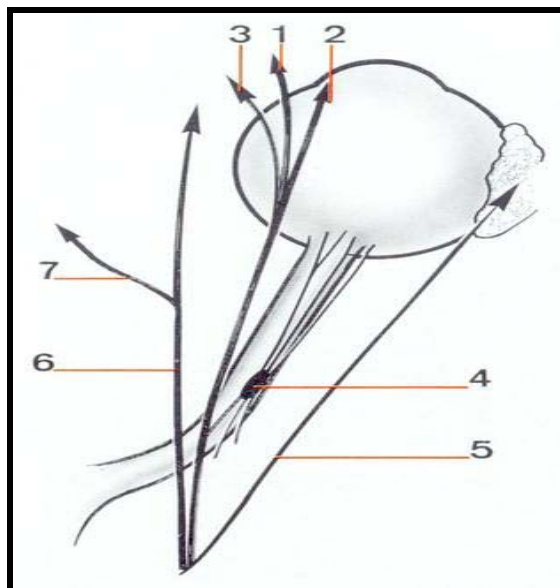
À ce niveau le nerf optique est en rapport avec :

- En bas la partie externe de la gouttière optique, puis la partie antérieure de la tente de l'hypophyse,
- En arrière et en dehors la partie antérieure du toit du sinus caverneux d'où émerge la carotide interne qui donne l'artère ophtalmique
- En haut :
  - Le repli falciforme dure-mérien
  - L'espace perforé antérieur situé
  - L'artère cérébrale antérieure



**Figure 5 :**

- |                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Artère ophtalmique             | 7. Artère nasale                   |
| 2. Carotide interne               | 8. Artère frontale interne         |
| 3. Artère ethmoïdale postérieure  | 9. Artère lacrymale                |
| 4. Artère ciliaire longue interne | 10. Artère ciliaire longue externe |
| 5. Artère ethmoïdale antérieure   | 11. Artère centrale de la rétine   |
| 6. Artère sus-orbitaire           |                                    |



**Figure 6 :**

- |                                      |                       |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 1. Frontal interne                   | 5. Nerf lacrymal      |
| 2. Frontal externe ou sous orbitaire | 6. Nerf nasal externe |
| 3. Rameaux sus trochléaire           | 7. Nerf nasal interne |
| 4. Ganglion ciliaire                 |                       |
- En dehors la carotide interne.
  - En dedans l'espace opto-chiasmatique

## 2-4. Vascularisation du nerf optique

### ❖ La vascularisation artérielle

- La partie intra-crânienne du nerf

Reçoit des branches collatérales venant de l'artère ophtalmique en nombre variable. La plus importante des branches vient de l'artère hypophysaire antérieure et supérieure.

- La partie intra-canaulaire

Est irriguée par des branches de l'artère ophtalmique

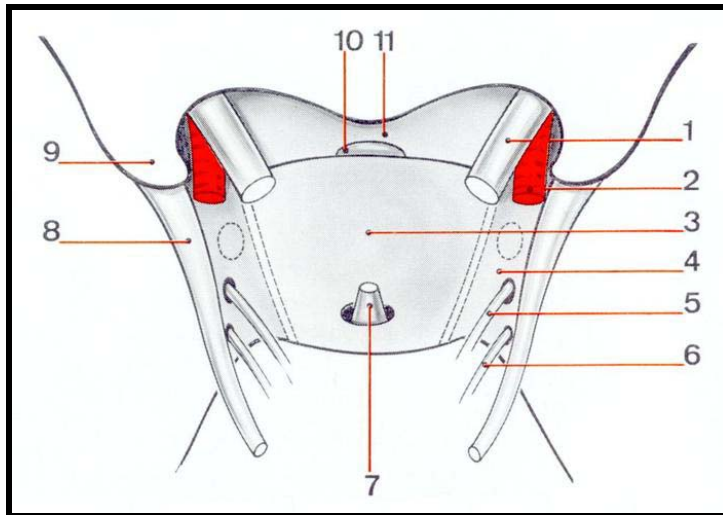
- La partie intra-orbitaire (figure 8)

Celle-ci est divisée en deux par le point d'entrée variable de l'artère centrale de la rétine.

- En arrière du point de pénétration de l'artère centrale la vascularisation est uniquement périphérique et centripète, assurée par des artères piales provenant de l'artère ophtalmique et de l'artère centrale de la rétine.
- Entre ce point et le globe, la vascularisation comporte :
  - Un système axial centrifuge, formé par les branches collatérales intra-neurales de l'artère centrale de la rétine.
  - Un système périphérique centripète, formé par les branches récurrentes piales provenant : des vaisseaux péripapillaires choroïdiens, de l'artère centrale de la rétine et de l'artère ophtalmique.

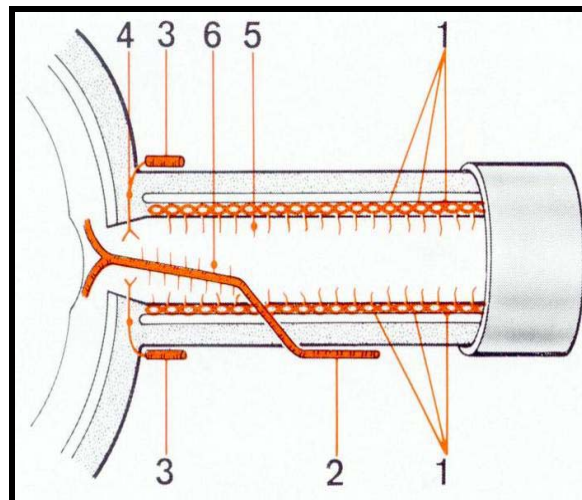
- La partie intra-oculaire

Nous n'envisageons ici que la région rétro-laminaire qui est irriguée par des branches centripètes venant des vaisseaux piaux qui sont le plus souvent des branches récurrentes piales de la choroïde péripapillaire.



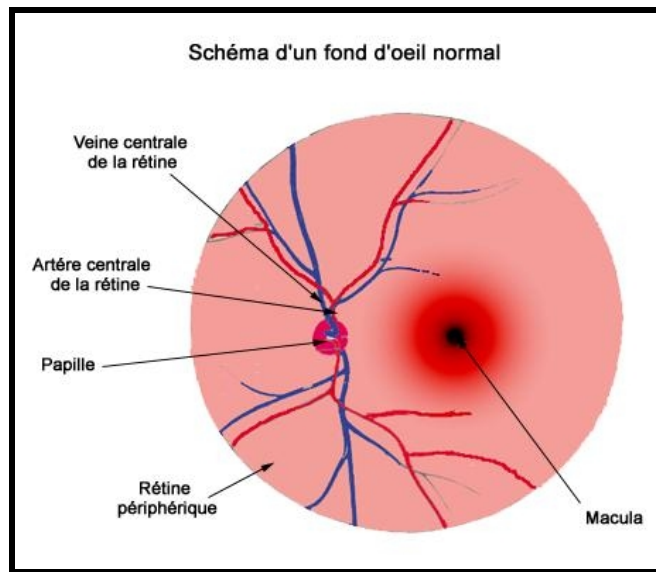
**Figure 7:**

- |                            |   |
|----------------------------|---|
| 1. Nerf optique            | 7. Tige pituitaire                              |
| 2. Carotide interne        | 8. Petite circonférence de la tente du cervelet |
| 3. Tente hypophysaire      | 9. Clinode antérieure                           |
| 4. Toit de sinus caverneux | 10. Tubercule de la selle                       |
| 5. Nerf III                | 11. Gouttière optique                           |
| 6. Nerf IV                 |   |



**Figure 8 :**

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| 1. Artérioles pré-mérienne            | 4. Cercle inconstant de Zinn – Haller                          |
| 2. Artère centrale de la rétine       | 5. Artérioles intra-neurales d'origine piale                   |
| 3. Artère ciliaire courte postérieure | 6. Artérioles intra-neurales de l'artère centrale de la rétine |



**Figure 9 : Schéma d'un fond d'oeil**

❖ La vascularisation veineuse

Le sang veineux est drainé :

- dans l'orbite par la veine centrale de la rétine, les veines pie-mériennes qui se jettent dans les veines ciliaires postérieures ;
- dans le canal optique par la veine centrale postérieure de kunht.

L'ensemble du sang veineux est drainé pour la plus grande partie vers le sinus caverneux, mais aussi vers les réseaux orbito-facial et orbito-ptéroïdien.

### **2-5. Innervation**

Les nervi nervorum du nerf optique proviennent des plexus nerveux péri vasculaires de la gaine piaie et des artères de l'orbite.

### **2-6. Systématisation du nerf optique**

Trois faisceaux : temporal, nasal, maculaire.

Dans le segment intra-scléral

- Le faisceau maculaire s'étale du centre à la périphérie externe, en forme de triangle.
- Le faisceau temporal est divisé en deux, une partie supérieure, une partie inférieure.
- Le faisceau nasal est interne.

Dans le segment orbitaire

- Le faisceau maculaire s'arrondit et devient central.
- Les parties supérieure et inférieure du faisceau temporal se rejoignent.
- Le faisceau nasal reste en place.

Dans le segment canalaire

- Le faisceau maculaire devient central.
- Le faisceau nasal est interne et inférieur.
- Le faisceau temporal externe et supérieur.

Dans la segment intra-crânien

- Les faisceaux -temporal et nasal- ont la même disposition.
- Le faisceau maculaire s'aplatit et se déporte en dedans.

## **3- HISTOLOGIE**

*Les fibres* : 500000 à 1000000 selon les auteurs, ces fibres ont une épaisseur de 2 $\mu$ ,

certaines plus épaisses seraient en réalité les fibres pupillaires. Elles sont groupées en fascicules ; ceux-ci sont réunis en faisceaux indépendants les uns des autres. Nues jusqu'à la lame criblée, myélinisées ensuite, elles n'ont jamais de gaine de schwann.

*L'appareil de soutien :*

- La trame conjonctive, d'origine mésodermique : il s'agit de cloisons émanées de la pie-mère. elles divisent le nerf en faisceaux.
- La trame neurogliale, d'origine ectodermique comporte :

Les astrocytes et les oligodendroglies

#### **4- Physiologie du nerf optique**

Les cellules ganglionnaires génèrent des potentiels d'action. Leurs champs récepteurs (c'est-à-dire toute portion de rétine qui, stimulée, modifie leurs rythmes de base) sont sensiblement circulaires et présentent une organisation spatiale antagoniste.

On distingue chez l'homme 2 grands types de cellules ganglionnaires.

1. les cellules M (parasols) ou magno-cellules, dont les axones se terminent aux couches ventrales du corps géniculé latéral. Ce sont des cellules de grande taille avec des champs récepteurs étendus. Elles sont activées par des stimuli de faible contraste, de basses fréquences spatiales ou de hautes fréquences temporelles. Leurs axones, qui conduisent rapidement les potentiels d'action sur un mode phasique, forment le début de la voie M ou magno (environ 20% des fibres du nerf optique). La voie M a une fonction dans la détection des mouvements rapides et celle des faibles contrastes.
2. les cellules P (naines) ou parvocellules dont les axones se terminent dans les couches dorsales du corps géniculé latéral, reçoivent les messages provenant des cônes L ou M et des bâtonnets. Elles ont des corps cellulaires et des champs récepteurs de petite taille. Elles sont à l'origine de la voie P ou parvo (environ 80% des fibres du nerf optique). Leurs axones conduisent lentement les potentiels d'action sur un mode tonique. Elles sont sensibles à la composition spectrale de la stimulation, ont une

résolution spatiale élevée et une résolution temporelle faible. la voie P a une fonction dans la vision des forts contrastes.

Les deux voies M et P travaillent en parallèle en transmettant tous les paramètres du stimulus sur un mode phasique ou tonique, sous forme de potentiels d'action propagés et adressés aux structures cibles du cerveau. Ces 2 voies restent séparées jusqu'à l'aire visuelle primaire (ou aire striée ou V1). Le corps géniculé latéral est la destination principale des axones des cellules ganglionnaires. Mais un petit contingent se projette également sur l'hypothalamus et le colliculus supérieur.

Outre la propagation de l'information sensorielle par les potentiels d'action, les axones sont le siège d'un transport axonal ou circulation à double courant (ortho- et rétrograde) de molécules et d'organites cellulaires, entre le corps cellulaire et leurs terminaisons axonales, et entre le corps cellulaire et les dendrites. Ce système de transport biochimique est bidirectionnel fournit à l'axones les éléments nécessaires à la production des neurotransmetteurs, à l'élaboration et à la maintenance de son métabolisme.

## **5- Moyens d'exploration**

L'ophtalmologie bénéficie depuis de nombreuses années des progrès considérables réalisés en imagerie médicale ainsi qu'en explorations fonctionnelles.

### **5-1. L'imagerie du nerf optique**

#### **❖ La scanographie**

Est un progrès très important dans l'exploration radiologique de l'orbite, en raison de son caractère non invasif et de la possibilité d'évaluation sélective des parties molles du contenu orbitaire. La seule critique à son encontre est l'irradiation oculaire, qui demeure

néanmoins tout à fait acceptable (3,5 à 5 rads pour un examen avec deux plans de coupe). Les coupes axiales sont réalisées en décubitus, dans le plan neuro-oculaire de Cabanis qui englobe d'avant en arrière le cristallin, le grand diamètre du globe oculaire, le nerf optique, le chiasma, les voies optiques et le lobe occipital. Les coupes coronales nécessitent l'extension céphalique, elles devraient être perpendiculaires aux coupes axiales. L'épaisseur de coupe est généralement de l'ordre de 5 mm, mais des coupes d'épaisseur 1 mm sont nécessaires pour préciser les zones pathologiques intéressantes :

- gros nerf optique : c'est en fait la gaine du nerf qui est habituellement concernée, mais la différence ne peut être faite : gliome du nerf optique, méningiome de la gaine du nerf, sarcoïdose.
- déplacement direct par un processus anormal localisé : masse tumorale ou pseudo-tumorale déplaçant le nerf optique.
- changement de densité du nerf optique (il faut savoir que la densité est fonction de l'endroit de la mesure, en raison de l'effet de volume partiel)

#### ❖ Résonance magnétique

Les principaux avantages de la résonance magnétique sont l'absence de radiation ionisante, la possibilité de réaliser des coupes dans les trois plans de l'espace (axial, coronal, sagittal) sans mobiliser le patient, et l'absence d'effets indésirables. Il existe cependant des impératifs techniques : longue durée de l'examen, nécessité d'une antenne « de surface » adaptée à l'orbite, épaisseur de coupe relativement importante d'où des effets de volume partiel. En pratique on utilise surtout les plans axial transverse neuro-oculaire, coronal et sagittal. La reconstruction en 3 D est possible. C'est la séquence  $T_2$  qui est utilisée en pathologie ophtalmologique. En séquence pondérée en  $T_1$ : le tissu adipeux donne un signal très intense et apparaît blanc ; le vitré est noir. En séquence pondérée en  $T_2$ : le vitré devient blanc, les muscles et le nerf optique sont bien visibles, les lésions pathologiques se manifestent par un hypersignal en cette séquence.

#### **5-2. Explorations fonctionnelles du nerf optique**

Après l'examen ophtalmologique clinique complet [acuité visuelle, réfraction, examen à la lampe à fente, examen du fond d'oeil et de la papille en particulier (figure 9)], le clinicien peut et doit parfois s'aider des explorations fonctionnelles visuelles.

#### ❖ **Champ visuel**

Le relevé du champ visuel est un examen capital pour l'exploration du nerf optique. Les méthodes d'exploration du champ visuel sont de deux types : la périmétrie manuelle, ou champ visuel de Goldmann (périmétrie cinétique), et la périmétrie automatisée (périmétrie statique). La périmétrie de Goldmann a comme avantages sa rapidité, sa simplicité, et le fait qu'elle explore la périphérie du champ visuel au-delà des 30° centraux ; cependant, elle est dépendante de l'opérateur et n'est donc pas totalement reproductible ; de plus, elle explore moins bien le champ visuel central que la périmétrie statique. Dans l'exploration des neuropathies optiques, elle est donc surtout utilisée lorsque l'acuité visuelle est basse, qu'il existe un large scotome central et (ou) que le patient a du mal à fixer la cible. La périmétrie automatisée est utilisée, en particulier dans l'étude du champ visuel central. Elle trouve donc tout son intérêt dans l'exploration des neuropathies optiques. Ses avantages sont le caractère standard de l'examen, l'existence d'indices de « fiabilité patient » et la quantification précise des déficits ; cependant, cette technique nécessite un apprentissage et une coopération du patient. Plus récente, la périmétrie bleu-jaune permet une détection plus précoce des déficits campimétriques, en particulier glaucomateux.

#### ❖ **Vision des couleurs**

Quelques précautions doivent être prises pour effectuer ce test dans de bonnes conditions (éclairage de type lumière du jour, fond brun non réfléchissant). Il doit être effectué en vision monoculaire avec port de la correction optique éventuelle (verres non teintés), des temps de repos, et seulement si l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 2 dixièmes. Le test le plus utilisé permettant la détection des anomalies acquises est le test de Farnsworth 15 Hue dénaturé de Lanthony. Il permet le diagnostic précoce des dyschromatopsies acquises. Le sujet doit classer 15 pastilles qui ne diffèrent que par leur tonalité en partant de la pastille

de référence. Chez le sujet normal, on obtient un cercle superposable au cercle de schéma. Lors des atteintes à minima du nerf optique, il existe des confusions variables de tonalité, évolutives au cours du temps, mais qui se font selon une direction qui suit le plus souvent celle d'un axe de type « rouge-vert » dans les atteintes non glaucomateuses, et « bleu-jaune » dans la neuropathie glaucomateuse. L'étude de la vision des couleurs, examen psychophysique, permet d'affirmer l'atteinte du nerf optique au cours de pathologie par lésions de fibres véhiculant le sens du codage chromatique.

#### ❖ Examens électrophysiologiques

La participation restreinte du sujet classe le bilan électrophysiologique parmi les examens objectifs et en fait un examen de choix pour tester les sujets difficiles, du fait de leur âge ou de leur pathologie. Les principes de l'électrophysiologie visuelle reposent sur la connaissance de la physiologie du système visuel, sur la mise en activité de tout ou partie du système visuel à l'aide de stimulations judicieusement choisies, sur le recueil à distance des différences de potentiel engendrées par des variations d'activité cellulaires avec sommation et moyennage des signaux, et enfin sur l'interprétation des réponses. Des protocoles internationaux sont publiés *par l'international society for clinical Electrophysiology of vision (ISCEV)*. Lors d'une pathologie du nerf optique, l'examen de choix est le recueil des potentiels évoqués visuels (PEV). L'électrorétinogramme-pattern permet de tester le fonctionnement de la partie intra rétinienne du nerf (corps des cellules ganglionnaires). L'interprétation de ces examens ne peut s'effectuer que couplée à celle de l'électrorétinogramme.

#### *-L'électrorétinogramme*

L'électrorétinogramme (ERG) est le témoin de l'état fonctionnel de la rétine. La plupart du temps, il est normal dans les atteintes fonctionnelles récentes du nerf optique mais il est indispensable de le contrôler. Il présente une morphologie constante et caractéristique pour des conditions précises de stimulation et de recueil. La durée de l'examen peut varier de 5 min (protocole court) à 40 min si on utilise le protocole international de l'ISCEV (20 min d'obscurité totale avant la pose des électrodes). L'interprétation des réponses porte sur

l'analyse de la morphologie, l'amplitude et le temps de culmination de ces ondes, et leur comparaison avec une population témoin.

#### - *ERG-pattern*

ERG-pattern traduit l'activité de la couche des cellules ganglionnaires de la rétine. La stimulation est réalisée par des damiers alternants comme pour les PEV, après correction optique du patient. Le recueil du signal s'effectue avec des électrodes de type *gold-foil* introduites dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, afin de ne pas gêner le champ de vision. ERG-pattern peut être utile pour différencier les dysfonctionnements rétinien maculaires des maladies de la tête du nerf optique.

#### - *Potentiels évoqués visuels*

Potentiels évoqués visuels (PEV) résultent de l'enregistrement des variations de potentiels générés par l'activité bio-ionique du cortex occipital consécutif à un stimulus visuel dont un paramètre varie dans le temps. Ils étudient le fonctionnement maculaire et péri maculaire ainsi que la conduction des voies visuelles. Deux types de stimulations peuvent être utilisés pour générer 2 types de PEV.

1. les PEV flashes, qui étudient le fonctionnement de la rétine centrale et l'ensemble des voies de conduction.
2. les PEV par damiers alternants : cette technique s'est imposée comme la technique de référence. Les PEV par damiers étudient les capacités de détection de la rétine centrale et la conduction des voies visuelles. Les PEV par damiers alternants de taille 60 min étudient la zone péri maculaire, ceux de 30 min la zone maculaire, et ceux de 15 min la zone fovéolaire avec les voies de conduction qui leurs sont respectivement attribuées. Les réponses obtenues comportent une onde principale positive P100 (dénomination internationale). La réponse fovéolaire participe très largement à la genèse des potentiels évoqués. Le signal émis par la rétine centrale est conduit par les voies visuelles, avec amplification importante du signal issu de la macula par le corps géniculé latéral et par l'aire corticale striée. Ainsi, quand l'intégrité du

fonctionnement rétinien est certaine, les PEV renseignent sur l'état des voies de conduction visuelle.

Dans le diagnostic des neuropathies optiques, par exemple toxiques (alcoolo-tabagiques, ethambutol, cordarone), dans la neuropathie optique de leber et dans les atrophies optiques. L'intérêt des PEV est majeur.

De nouvelles techniques de PEV (PEV stationnaires, PEV au mouvement) ont un intérêt dans le glaucome.

#### *-Sensibilité au contraste*

La sensibilité au contraste (SC) est définie comme l'inverse du contraste minimal qui est nécessaire à un observateur pour détecter une fréquence spatiale donnée. La sensibilité est maximale pour les fréquences spatiales intermédiaires (d'environ 3 cycles par degré d'angle visuel). La variation du seuil de sensibilité au contraste en fonction de la fréquence spatiale définit la fonction de sensibilité au contraste. On établit, pour un sujet, sa courbe de sensibilité au contraste qui est comparée à celle des sujets normaux du même âge. La méthode est utilisée en complément des explorations dans la pathologie du nerf optique.

#### **5-3. Perspectives :**

D'autres explorations mises en œuvre très récemment dans le domaine de l'imagerie permettent de compléter les différentes investigations du nerf optique. Elles essentiellement au nombre de 4 :

1. les photographies du disque optique : stéréo-photos informatisées permettant des calculs sur le disque optique et l'excavation papillaire.
2. la tomographie laser confocale à balayage, qui procède à l'acquisition et à l'analyse d'images en 3 dimensions et permet une analyse morphologique de la papille et des fibres optiques (analyseur des fibres optiques, *Heidelberg retina tomograph HRT*).
3. l'analyse des fibres optiques par le *nerve fiber analyser* (NFA), qui apprécie l'épaisseur de la couche des fibres optiques.

4. la tomographie par cohérence optique (OCT) de résolution 10 fois supérieure à celle de l'échographie classique, qui permet de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres optiques

# RESUMES

# Résumé

Le syndrome de wolfram est une affection neurodégénérative autosomique récessive rare. Le diabète sucré et l'atrophie optique bilatérale juvénile en sont ses manifestations majeures et sont suffisants pour établir le diagnostic. C'est une maladie multiviscérale qui se complète plus au moins rapidement par l'apparition de signes divers et variés : le diabète insipide, la surdité, les manifestations endocriniennes, les troubles neuropsychiatriques et les malformations du tractus urinaire.

L'étude génétique recueillie dans la littérature a démontré que la majorité des patients (90%) ont des mutations du gène codant la wolframine (protéine membranaire de 890 acides aminés) siégeant au niveau du locus (4p16.1) du bras court du chromosome 4. L'origine mitochondriale est discutée car plusieurs cas ont été décrits avec délétion de l'ADN mitochondriale.

Notre étude rapporte le cas de deux jeunes patients, suivis dans le service d'ophtalmologie de CHU Mohamed VI de Marrakech pour syndrome de wolfram, le diagnostic est retenu sur l'association du diabète sucré et l'atrophie optique bilatérale juvénile sans autres signes associés. Nous essayons à travers ces deux cas et une revue de la littérature d'étudier la variabilité phénotypique et l'hétérogénéité génétique de cette maladie.

# Summary

The wolfram syndrome is a neurodegenerative, autosomal recessive rare affection. Its major manifestations are the diabetes Mellitus and the juvenile bilateral optic atrophy. These manifestations are sufficient to build up a diagnostic. It's a multisystem disease which is complemented more or less by the appearance of different varied signs: diabetes insipidus, deafness, endocrine manifestations, neuropsychiatric disorders and the appearance of urinary tract.

The genetic study collected in the literature has shown that the majority of patients (90%) have mutations of the gene coding the wolframin (membrane protein of 890 amines acids) located in the locus (4p16.1) of the short bras of chromosome 4. the mitochondrial origin is discussed because lots of cases have been described to have the mitochondrial AND deletion.

Our study is a report about 2 young patients, followed in the department of ophtalmology in the CHU Mohamed VI of Marrakech for the wolfram syndrome. The diagnostic is held, associating the diabetes mellitus and the juvenile bilateral optic atrophy without any other associated signs. We try trough these 2 cases and a literary revue to study the phenotypical variability and the genetic heterogeneity of this disease.

## ملخص

إن مرض وُلفر أمُ عبارة عن تنكس عصبي صبغي لاجنسي و هو مرض متنح و نادر. و يشكل داء السكري و الضمور الثنائي البصري الشبابي مظهرين مهمين و كافيين لوضع التشخيص. إنه مرض يؤثر على عديد من الأعضاء و يكتمل تدريجيا ببروز أعضاء متنوعة كالبوالة التافهة (داء السكري النقه) و الصمم و كذلك اضطرابات في الغدد الصماء و اضطرابات عصبية نفسية بالإضافة الى تشوهات عصبية (خلقية) في الجهاز البولي.

ولقد بينت الدراسة الوراثية التي أدلت بها المراجع، أن معظم المصابين (90%) يمثلون طفرة في المورثة التي ترمز للولفرامين (و هي بروتين غشائي يتكون من 890 حمض أميني). و تتموضع هذه الطفرة على المستوى (4p16.1) في الذراع القصيرة للصبغي رقم 4. كما أن المصدر الميتوكوندري لهذا المرض لازال تحت النقاش لأن حالات عديدة تعرف فقدان جزء من الميتوكوندري.

وتستعرض دراستنا حالة شابين يعانيان من مرض ولفرام، تمت متابعتها في مصلحة العيون بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش. و لقد تم تشخيص المرض اعتمادا على اقتران داء السكري بالضمور الثنائي البصري الشبابي دون وجود أعراض أخرى مصاحبة.

واستنادا على هاتين الحالتين و على فحص المراجع، نحاول دراسة قابلية تحول المظهر الخارجي أي الفينوتيب و كذلك التباين الوراثي لهذا المرض.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**1. COX ROBERT**

Renal failure in wolfram's syndrome.

*Diabetes Care, April 1993, Vol :16, n°4 : 662-663*

**2. Collier (D.A), Barrett (T.G), Et Collaborateurs**

Linkage of wolfram syndrome to chromosome 4p16.1 and evidence for heterogeneity.

*American journal of human genetic, 1996, Vol 58: 855-863*

**3. BARRETT (T.G.), BUNDEY (S.E.), MACLEAD (A.F.) ET COLLABORATEURS**

Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of wolfram (DIDMOAD) syndrome.

*The lancet, December 1995, Volume 346: 1458-1462.*

**4. HOFMANN(S), BEZOLD (R.) ET COLLABORATEURS**

Wolfram (DIDMOAD) and leber heredity optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes.

*Genomics 1997, Volume 39:8-18.*

**5. BARRIENTOS A. ; VALPINI. V ; CASADEMONT J ; GENIS.D ; MANZANARES J ; FERRER.I;  
CORRAL J ; CARDELLACH.F; URBANO MARQUEZ .A; ESTIVILL.X; NUNES.V ;**

A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with wolfram syndrome.

*J Clin Invest 1996; 97:1570-1576*

**6. BARETT (T.G), BUNDEY (S.E) ET COLLABORATEURS**

Wolfram (DODMOAD) syndrome.

*J.Med.Genet. 1997, Vol 34: 838-841*

**7. Fraser FC, Gunn T**

Diabetes mellitus, diabetes insipidus, and optic atrophy. An autosomal recessive syndrome?

*J.Med.Genet, 1977, vol 14:190-3*

**8. BARRIONTOS (A), CASADEMONT (J) ET COLLABORATEURS**

Autosomal Recessive Wolfram Syndrome Associated With an 8, 5-kb mt DNA Single deletion.

*American Journal of Human Genetic, March 1996, vol58:963-970.*

#### **9. SEYRANTEPE (V.) ET COLLABORATEURS**

Mitochondrial DNA studies in wolfram (DIDMOAD syndrome).  
*The lancet*, 1996, Volume 347:695–696.

#### **10. DOMENECH.E; GOMEZ-ZAERA.M; NUNES.V;**

Study of the WFS1 gène and mitochondrial DNA in spanish wolfram families.  
*Clin Genet*. 2004 JUN ; 65(6): 463– 9

#### **11. HATEM EL-SHANTI, ANDREW C. LIDRAL, NADIM JARRAH, LAWRENCE DRUHAN, and KAMEL AJLOUNI.**

Homozygosity Mapping Identifies an Additional Locus for Wolfram Syndrome on chromosome 4q.  
*Am. J. Hum. Genet* 66:1229–1236, 2000.

#### **12. GIULIANO.F; BANNWARTH.S; MANNOT.S; CANO.A; CHABROL.B; VIALETTES.B; DELOBEL.B; PAQUIS-FLUCKLINGER.V; FRENCH GROUP OF WOLFRAM SYNDROME**

Wolfram Syndrome In French Population: Characterization of novel mutation and polymorphisms in WFS1 gene.  
*Hum.Mutat*.2005 JAN; 25(1): 99– 100

#### **13. CHRISTINE PHILBROOK, EBERHARD FRITZ, AND HANS WEIHER**

Expressional and functional studies of Wolframin, the gene function deficient in Wolfram syndrome, in mice and patient cells.  
*Experimental Gerontology*. Volume 40, Issues 8–9, August–September 2005, Pages 671–678

#### **14. Hiroshi Inoue, Yukio Tanizawa, Jon Wasson, Philip Behn, Kamini Kalidas, Ernesto Bernal-Mizrachi, Mike Mueckler, Helen Marshall, Helen Donis-Keller, Patricia Crock, Douglas Rogers, Masahiko Mikuni, Hisashi Kumashiro, Koichiro Higashi, Gen Sobue, Yoshitomo Oka & M. Alan Permutt**

*A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram Syndrome)*  
*Nature Genetics* 20, 143–148 (1998).

**15. ABDULLAH A. OSMAN, MITSUYOSHI SAITO, CAROL MAKEPEACE, M. ALAN PERMUTT, PAUL SCHLESINGER, and MIKE MUECKLER.**

Wolframin Expression Induces Novel Ion Channel Activity in Endoplasmic Reticulum Membranes and Increases Intracellular Calcium.

*The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 278, No.52, Issue of December 26 pp. 52755–52762, 2003.

**16. Philbrook C, Fritz E, Weiher H**

Expression and functional studies of wolframin, the gene function deficient in wolfram syndrome, in mice and patient cells.

*Exp Gerontol*, 2005, vol: 40: 671–8

**17. Bu X, Rotter JI**

Wolfram syndrome: a mitochondrial-mediated disorder?

*Lancet* 1993, 342: 598–600

**18. A Rötig, V Cormier, P Chatelain, R Francois, J M Saudubray, P Rustin, and A Munnich**

Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300).

*J Clin Invest*. 1993 March; 91(3): 1095–1098.

**19. Barrett TG, Scott-Brown M, Seller A, Bednarz A, Poulton K, Poulton J**

The mitochondrial genome in wolfram syndrome.

*J Med Genet* 2000, 37: 463–6

**20. Strom TM, Hortnagel K, Hoffmann S, et al**

Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein.

*Hum Mol Genet*, 1998, vol7: 2021–8

**21. Ajlouni K, Jarrah N, El-khateeb M, El-Zaheri M, El Shanti, Lidral A**

Wolfram syndrome: identification of a phenotypic and genotypic variant from Jordan.

*Am J Med Genet*, 2002, vol 115: 61–5

**22. Minton JA, Hattersley AT, Owen k, et al**

Association studies of genetic variation in WFS1 gene and type 2 diabetes in UK populations.

*Diabetes*, 2002, vol 51: 1287–90

**23. Hardy C, Khanim F, Torres R, et al**

Clinical and molecular genetic analysis of 19 wolfram syndrome kindred demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1.

*Am J Genet, 1999, vol 65: 1279-90*

**24. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, et al**

Mutational spectrum of the WFS1 gene in wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease.

*Hum Mutat, 2003, vol 22: 275-87*

**25. Gomez-Zaera M, Strom TM, Rodriguez B, Estivill X, Meitinger T, Nunes V**

Presence of a major WFS1 mutation in Spanish wolfram syndrome pedigrees.

*Mol Genet Metab, 2001, vol 72: 72-81*

**26. Colisimo A, Guida V, Rigoli L, et al**

Molecular detection of novel WFS1 mutations in patients wolfram syndrome by a DHPLC-based assay.

*Hum Mutat, 2003, vol 21: 622-9*

**27. Toth T, Pfister M, Zenner HP, Sziklai I**

Phenotypic aracterizations of a DFNA6N family showing progressive low- frequency sensorineural hearing impairment.

*Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2006, vol 70: 201-6*

**28. Cryns k, Pfister M, Pennings RJ, et al**

Mutations in the WFS1 gene that cause low-frequency sensorineural hearing loss are small non-inactivating mutations.

*Hum Genet, 2002, vol 110: 389-94*

**29. Young TL, Ives E, Lynch E, et al**

Non- syndromic progressive hearing loss DFNA38 in caused by heterozygous missense mutation in wolfram syndrome gene WFS1.

*Hum Mole Genet, 2001,vol 10: 2509-14*

**30. Gurtler N, Kim Y, Mhatre A, et al**

Two families with non-syndromic low-frequency hearing loss harbor novel mutations in wolfram syndrome gene 1.

*J Mol Med*, 2005, vol 83: 553-60

**31. Ohata T, Koizumi A, Kayo T, et al**

Evidence of an increased risk of hearing loss in heterozygous carriers in a wolfram syndrome family.

*Hum. Genet*, 1998, vol 103: 470-4

**32. Awata T, Inoue K, Kurihara S, et al**

Missense variations of the gene responsible for wolfram syndrome (WFS1/wolframin) in Japanese: possible contribution of the Arg456His mutation to type 1 diabetes as a nonautoimmune genetic basis.

*Biochem Biophys Res Commun*, 2000, vol 268: 612-6

**33. Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V**

WFS1 mutations in Spanish patients with diabetes mellitus and deafness.

*Eur J Hum Genet*, 2002, vol 10: 421-6

**34. Sequeira A, Kim C, Seguin M, Lesage A, Chawky N, Desautels A, Tousignant M, Vanier C, Lipp O, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G.**

Wolfram syndrome and suicide: Evidence for a role of WFS1 in suicidal and impulsive behavior.

*Am J Med Genet*, 2003, vol 119B: 108-13

**35. Eurlong RA, Ho LW, Rubinsztein JS, et al**

A rare coding variant within the wolframin gene in bipolar and unipolar affective disorder cases.

*Neurosci Lett*, 1999, vol 277: 123-6

**36. Koido K, Koks S, Nikopensius T, et al**

Polymorphisms in wolframin (WFS1) gene are possibly related to increased risk for mood disorders.

*Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, vol 8: 235-44

**37. Swift RG, Perkins DO, Chase CL, Sadler DB, Swift M**

Psychiatric disorders in 36 families with wolfram syndrome.

*Am J Psychiatry*, 1991, vol 148:775-9

**38. Swift M, Swift RG**

Wolframin mutations and hospitalization for psychiatric illness.  
*Mol Psychiatry, 2005, vol 10: 799–803*

**39. Sabine Hofmann, Michaela Jaksch, Reimar Bezold, Sabine Martens, Simone Aholt, Armin Partita and Klaus–Dieter Gerbitz.**

*Population genetics and disease susceptibility: characterization of central European haplogroups by mtDNA gene mutations, correlation with D loop variants and association with disease.*  
*Human Molecular Genetics 1997, volume6, n°11:1835–1846*

**40. HOFMANN(S), BEZOLD ET COLLABORATEURS**

Analyse of Mitochondrial DNA from patients with WOLFRAM (DIDMOAD) syndrome.  
*Molecular and Cellular Biochemistry 1997, volume 174:209–213*

**41. Takeda K, Inoue H, Tanizawa Y, et al.**

WFS1(wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain.  
*Hum Mol Genet, 2001, vol 10: 477–84*

**42. Sabine Hofmann, Christine Philbrook, Klaus–Dieter Gerbitz and MATTIAS. Bauer.**

*Wolfram syndrome: structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product.*  
*Human Molecular Genetics, 2003; vol: 12 n°16 2003–2012.*

**43. Yamaguchi S, Ishihara H, Tamura A, et al.**

Endoplasmic reticulum stress and N- glycosylation modulate expression of WFS1 protein.  
*Biochem Biophys Res Commun, 2004, vol 325: 250–6*

**44. Osman AA, Saito M, Makepeace C, Permutt MA, Schlesinger P, Mueckler M.**

Wolframin expression induces novel ion channel activity in endoplasmic reticulum membranes and increases intracellular calcium.  
*J Biol Chem, 2003, vol 278: 52755–62*

- 45. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, et al.**  
Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta -cell loss and impaired stimulus–secretion coupling in insulin secretion.  
*Hum Mol Genet, 2004, vol 13: 1159–70*
- 46. Riggs AC, Bernal–Mizrachi E, Ohsugi M, et al.**  
Mice conditionally lacking the wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis .  
*Diabetologia, 2005, vol 48: 2313–2321*
- 47. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, et al.**  
WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta–cells.  
*J Biol Chem, 2005, vol 280/39609–15*
- 48. Boehning D, Patterson RL, Sedaghat L, Glebova NO, Kurosaki T, Snyder SH**  
Cytochrome c binds to inositol (1,4,5) trisphosphate receptors, amplifying calcium–dependent apoptosis.  
*Nat Cell Biol, 2003, vol 5: 1051–61*
- 49. Cryns K, Thys S, Van Laer L, et al.**  
The WFS1 gene, responsible for low frequency sensorineural hearing loss and Wolfram syndrome, is expressed in a variety of inner ear cells.  
*Histochem Cell Biol, 2003, vol 119:247–56*
- 50. Swift M, Swift RG**  
Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus.  
*Biol Psychiatry, 2000, vol 47:787–93*
- 51. Vendrell J, Ercilla G, Faundez A, et al.**  
Analysis of the contribution of the HLA system to the inheritance in the Wolfram syndrome.  
*Diabetes Res Clin Pract, 1994, vol 22:175–80*
- 52. Simsek E, Simsek T, Tekgul S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G**  
Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature.  
*Acta Paediatr, 2003, vol 92:55–61*

**53. BENCHEKROUN A, NOUINI Y, IKEN A , IRAQUI M , EL ALJ H. A, OULD JDOUD C.**

Le syndrome de wolfram à propos de 3cas.

*Prog Urol 2001 Dec; 11 (6): 1292 – 1297*

**54. HEALTER P. HARDING and DAVID RON.**

Endoplasmic Reticulum Stress and the Development of Diabetes.

*Diabetes. Vol. 51, supplement 3, December 2002.*

**55. R. Medlej,J.Wasson, P.BAZ, S.AZAR, I.SALTI, J.LOISELET, A.PERMUTT and G.HALABY.**

Diabetes Mellitus and Optic Atrophy: A study of Wolfram Syndrome in the Lebanese population

The Journal of Clinical endocrinology and Metabolism Vol89, n4:1656–1661

*The Endocrine–society 2004*

**56. W.DEDES, H.WILDBENGEN, K.LAND**

Optic Atrophy as a sign of Wolfram Syndrome “Oplikusatrophie als leitsymptom eines Wolfram Syndromes”.

*Klin Monatsbl Augenheilkd. 2005 Mar; 222(3):248–51.*

**57. SEYNAEVE H , VERMEIREN A, LEYS A, DRALANDS L.**

Four cases of Wolfram syndrome: ophthalmologic findings and complications.

*Bull Soc Belge Ophthalmol. 1994; 252:75–80.*

**58. AL–TILL M, JARRAH NS , AJLOUNI KM.**

Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome.

*Eur J Ophthalmol. 2002 Mar–Apr;12(2):84–8.*

**59. MEYER CH, RODRIQUES EB, SCHMIDT JC.**

Bilateral progressive optic atrophy and without diabetic retinopathy in a young diabetic patient. Wolfram syndrome: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD)].

*Ophthalmologe. 2004 Apr;101(4):394–6.*

**60. David Megighian and Marina Savastano**

Wolfram syndrome

*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. Volume 68, Issue 2 , February 2004, Pages 243–247*

**61. E.PAKDEMIRLI, N.KARABULUT, LS.BIR ET Y.SERMEZ**

Cranial magnetic resonance imaging of Wolfram syndrome (DIDMOAD)

*Radiologie Australienne page 189, issue 2, Vol49, Avril 2005*

**62. CYNTHIA C. MORTON.**

Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system.

*Human Molecular Genetics, 2002, Vol. 11. No.10. 1229–1240.*

**63. MARCI.M LESPERANCE, MD, JAMES W.HALL, III, PHD, THERESA B .SAN AGUSTIN, MD, SUZANNE M.LEAL, PHD**

Mutations in the Wolfram Syndrome type 1 gene (WFS1) Define a Clinical entity of Dominant low frequency sensorineural hearing loss.

*Arch. Otolaryngol Head Neck surg. 2003, Vol129 n4: 411–420.*

**64. Noguchi,Yoshihiro; Yashima,Takatoshi; Hatanaka,Akio; Uzawa, Masamichi; Yasunami, Michio; Kimura, Akinori; Kitamura, Ken**

A mutation in Wolfram syndrome type 1 gene in a Japanese family with autosomal dominant low-frequency sensorineural hearing loss.

*Acta Oto-Laryngologica. Vol125, N°11, November 2005, pp. 1189–1194(6)*

**65. BARRETT. (T.G), PORTER (J.R)**

Acquired non - type 1 diabetes in childhood: subtypes, diag- nosis, and management.

*Arch.Dis.Child.2004; 89; 1138–1144*

**66. Yang MSChen CC, Cheng YY, Tyan YS, Wang YF, Lee SK**

Imaging characteristics of familial Wolfram syndrome.

*J Formos Med assoc. 2005 Feb; 104(2):129–32.*

**67. SOLIMAN (A.T.) ET COLLABORATEURS**

Growth hormone deficiency and empty sella in DIDMOAD syndrome: an endocrine study.  
*Arch. Dis. Child.* 1995, Volume 73: 251–253.

**68. Davidson IR, McNicholl JM, O'Donnell J**

Successful pregnancy in two sisters with wolfram syndrome  
*Ir Med J*, 1993, vol 86: 33–4

**69. Hansen L, Eiberg H, Barrett T, et al**

Mutation analysis of the WFS1 gene in seven Danish wolfram syndrome families; four new mutations identified.

*Eur J Hum Genet*, 2005, vol 13: 1275–1284

**70. TEKFUL, SERDAL, OGE, SIMSEK, ENVER, YORDAM, NURSEN, KENDI, SEZER**

Urological Manifestation of the Wolfram Syndrome: Observations in 14 patients.  
*By. American Urological Association*, Vol.161 (2), February 1999, pp 616–617.

**71. Anglada Curado FJ, Leva Vallejo M, Blanco Espinosa A, Prieto Castro R, Regueiro Lopez JC, Moreno Arcas P, Requena Tapia MJ.**

Wolfram syndrome. Urologic implications  
*Actas Urol Esp.* 2000 Jun; 24(6):504–8

**72. SCOLDING (N.J.) ET CALLABORATEURS**

Wolfram syndrome: Hereditary Diabetes Mellitus with Brainstem and Optic atrophy.  
*Annals of Neurology*, Marsh 1996, Vol. 39, n°3: 352–360

**73. KINSLEY (B.T.) SWIFT (M) DUMONT (R.H.) ET SWIFT (R.G.)**

Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome.  
*Diabetes Care*, December 1995, Volume 18, n°12: 1566–1570

**74. MARTORELL, LOURDES, ZAERA, MONTSE GOMEZ, VALERO, JOAQUIN, SERRONO, DOLONS, FIGUERA, LIDIA, JOVEN, JORGE, LOBAD, ANTONIO, VILELLA, ELISABET, NUNES, VIRGINIA.**

The WFS1 (WOLFRAM SYNDROME1) is not a major susceptibility gene for the development of psychiatric disorders.

*Psychiatric Genetics*, vol. (13) march 2003. pp 29–32.

**75. SWIFT(R.G),POLYMEROPOULOS(M.H),TORRES(R),and SWIFT(M)**

Predisposition of wolfram syndrome hetrozygotes to psychiatric illenes.  
*Molecular psychiatric*, 1998,volume3: pages:86,91

**76. Smith CJ, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ**

Phenotype–genotype correlations in a series of wolfram syndrome families.  
*Diabetes Care*, 2004, vol 27:2003–9

**77.Tessa A, Carbone I, Matteoli MC, et al.**

Identification of novel WFS1 mutations in Italian children with Wolfram syndrome.  
*Hum Mutat*, 2001, vol 17:348–9

**78. Van Den Ouweland JM, Cryns K, Pennings RG, et al.**

Molecular characterization of WFS1 in patients with Wolfram syndrome.  
*J Mol Diagn*, 2003, vol 5:88–95

**79. Joanna Crawford , Marta A. Zielinski , Laura J. Fisher , Grant R. Sutherland , Robert D. Goldney**

Is there a relationship between Wolfram syndrome carrier status and suicide?  
*Am J Med Genet*. 12 Feb 2002 Volume 114, Issue 3 , Pages 343 – 346.

**80. Hamard. h**

Nerf optique  
*Encycl. Med. Chir. Paris France, ophtalmologie*, 21008 A10, 4. 10. 06, 7p.

**81. A. Sayouti, R. Benhaddou, R. Khoumiri, H.Guelzim, N, Benfdil, A. Moutaouakil**

Syndrome de wolfram à propos de deux cas  
*J. Fr. Ophtalmo*, 2007; 30, 6 : 607–609