

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 05

INTERET DE L'URETEROSTOMIE CUTANEE
DANS LA PRISE EN CHARGE DES MANIFESTATIONS
UROLOGIQUES DU SYNDROME DE WOLFRAM

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed KHAMLIHI

Né le 24 Août 1992 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Wolfram – Dérivation urinaire – Urétérostomie cutanée –
Insuffisance rénale.

JURY

Mr. L. BENSLIMANE
Professeur d'Urologie
Mr. Y. NOUINI
Professeur d'Urologie
Mr. A. IKEN
Professeur d'Urologie
Mr. M. ALAMI
Professeur d'Urologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

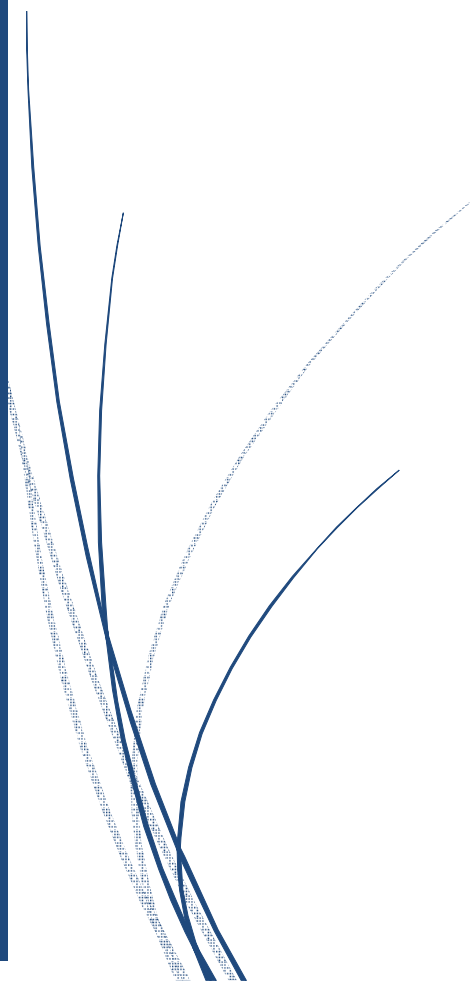
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



بِسْمِ اللَّهِ وَالصَّلَاةِ وَالسَّلَامِ عَلَى رَسُولِ اللَّهِ

Je remercie Dieu tout Puissant pour tout ce que j'étais, ce que je suis, et ce que je serai.

A ma mère, mon père, mon frère et mes deux sœurs, et toute ma famille :

Merci pour tout votre soutien pendant ces 7 longues années d'études médicales. Que Dieu vous garde.

A mes amis :

Merci de m'avoir toléré pendant toutes ces années, exploit dont vous devez être fiers. Que Dieu vous garde.

Remerciements particuliers :

Pour tous les professeurs qui m'ont marqué pendant mon cursus :

Mr. Le Professeur El Kandry : Service de chirurgie viscérale B HMVI

Mr. Le Professeur Ait Ali : Service de chirurgie viscérale A HMVI

Mr Le Professeur Chaari : Service de médecine interne HMVI

Mr Le Professeur Mikdam : Service d'hématologie clinique HMVI

Mr Le Professeur Amer : Service d'urologie HMVI

Mr Le Professeur Boumediane : Service de radiologie HMVI

Mr Le Professeur Ennouali : Service de radiologie HMVI

Mme Le Professeur Tazi : Service de médecine interne (médecine A) HIS

Mme Le Professeur Bourkja : Service de médecine interne (médecine A) HIS

Mr Le Professeur Hijri : Service de réanimation chirurgicale HIS

Mr Le Professeur Moussaoui : Service de réanimation chirurgicale HIS

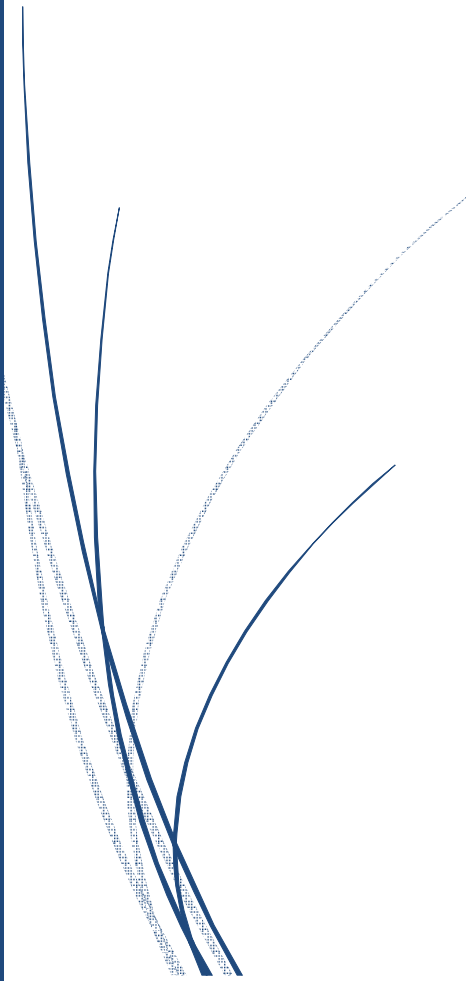
Mr Le Professeur Aalilou : Service de réanimation chirurgicale HIS

*Mr le Professeur Mahraoui : Service de pneumo-allergologie et infectiologie
pédiatrique HÉR*

*Mr Le Docteur Assermouh : Service de pneumo-allergologie et infectiologie
pédiatrique HÉR*



REMERCIEMENTS



A notre président du jury :

Monsieur le Professeur L. BENSLIMANE,

Professeur d'urologie

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, malgré le peu de temps que vous aviez. Je n'oublie guère la qualité de vos cours à la faculté, ni le temps que vous nous avez consacré au sein du service pendant mon stage de 6^{ème} année. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

Au rapporteur de la thèse :

Monsieur le Professeur Y. Nouini,

Professeur d'urologie

merci de m'avoir initié, puis donné goût à cette spécialité : l'urologie. C'est en passant mon stage de 6^{ème} année au sein de votre service que j'ai eu envie de réaliser une thèse dans cette discipline. J'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines et votre dévouement pour les patients. Je vous exprime ma gratitude pour tout le temps que vous avez passé à m'enseigner, à diriger et à corriger mon travail.

Aux membres du jury :

Mr. Le Professeur A. Iken

Professeur d'urologie

Nous n'ignorons pas l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Aux membres du jury :

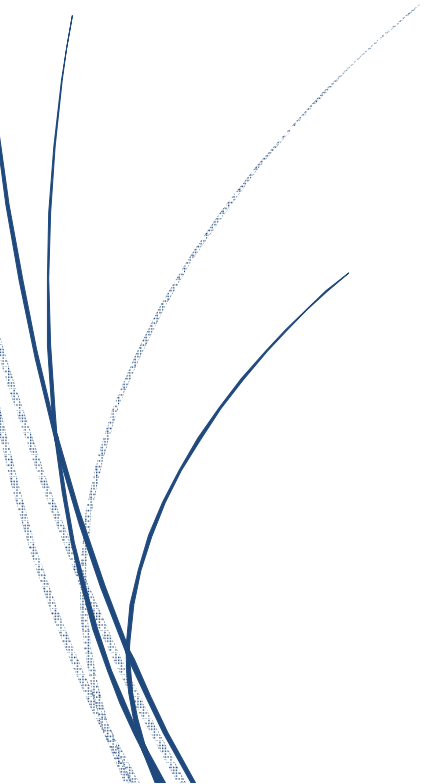
Mr. Le Professeur M. Alami

Professeur d'urologie

Vous avez bien voulu faire partie du jury de notre thèse, nous vous en remercions vivement et vous prions de croire en l'assurance de notre sincère gratitude.



LISTE DES ILLUSTRATIONS

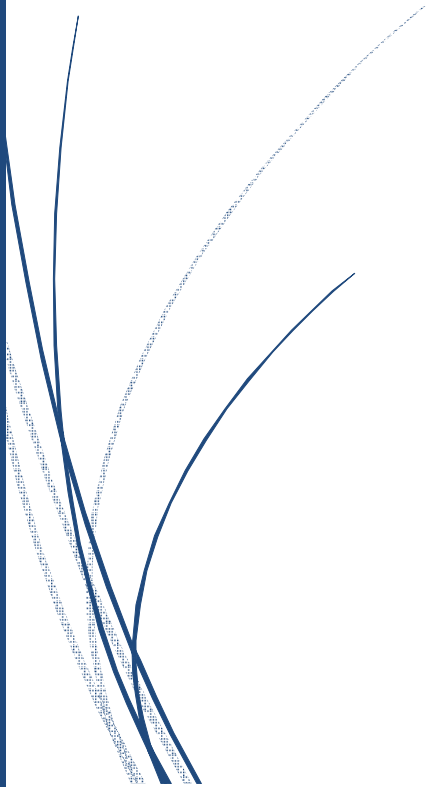


ABBREVIATIONS

CIP	: Cathétérisme intermittent propre
D	: Defness (surdité)
DI	: Diabetus Insipidus (diabète insipide)
DID	: Diabète insulino-dépendant
DID	: Diabète insulino-dépendant
DM	: Diabetus Mellitus (diabète sucré)
GAD	: Glutamate acid decarboxylase
IU	: Infection urinaire
OA/AO	: Optic Atrophy (atrophie optique)
RE	: Réticulum endoplasmique
SBAU	: Signes du bas appareil urinaire
SW	: Syndrome de Wolfram
UHN	: Urétéro-hydronéphrose
UPR	: Unfolded protein response



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
ETAT DES CONNAISSANCES	4
1 Définition.....	5
2 Epidémiologie	8
3 Physiopathologie	9
4 Génétiques	12
A – SW type 1	12
B – SW type 2	13
5 manifestations cliniques	15
A – Diabète insulino-dépendant	15
B – Atteinte optique	16
C – diabète insipide	16
D – atteinte auditive	17
E – manifestations urologiques	17
F – manifestations neuro-psychiatriques	20
H – Autres manifestations	21
6 Diagnostic positif et différentiel	22
7 Prise en charge	26
A – Manifestations endocrinologiques	26
B – manifestations ophtalmologiques	27

C – manifestations auditives	28
D – manifestations urologiques	28
E- Manifestations neurologiques	30
F – Manifestations psychiatriques	31
RAPPORT DE CAS	32
DISCUSSION	45
CONCLUSION	54
RESUMES	56
BIBLIOGRAPHIE	60



INTRODUCTION

Le syndrome de Wolfram (SW) est une maladie rare définie principalement par l'association de diabète insulino-dépendant (DID) et d'une atrophie optique(OA) (1). L'acronyme DIDMOAD (DI : Diabetus Insipidus ; DM : Diabetus Mellitus ; OA : Optical Atrophy ; D : Deafness) est le résultat de l'adjonction du diabète insipide(DI) et de la surdité, atteintes prépondérantes du syndrome (22). Il existe d'autres manifestations de fréquences inégales, on en note plus particulièrement les manifestations neurologiques et l'atteinte urologique. L'acronyme DIDOADUD (Urinary Dysfonction) a été récemment suggéré à cause de la fréquence des anomalies du tractus urinaire (8,9).

Le SW est un trouble neurodégénératif héréditaire à transmission autosomique récessive (3). Deux gènes, situés au niveau du chromosome 4 sont tenus responsables de deux types d'expression du syndrome. Chacun de ces gènes code pour une protéine transmembranaire au niveau du réticulum endoplasmique(RE) dont la perte de fonction induit l'apoptose précoce. D'autres auteurs rapportent un défaut du génome mitochondrial responsable de cette pathologie.

La chronologie des signes et symptômes est bien connue, malgré plusieurs variations. Classiquement, le diabète insulino-dépendant et l'atteinte ophtalmique apparaissent pendant la 1^{ère} décennie de la vie, suivis du diabète insipide et de l'atteinte auditive au cours de la 2^{ème} décennie, l'atteinte urinaire et neurologique le long de la 3^{ème} et 4^{ème} décennie (2,4).

A ce jour, il n'y a pas de traitement curatif pour cette maladie. Les manifestations cliniques ne peuvent être que gérées pour éviter les complications et améliorer la survie ainsi que la qualité de vie des patients atteints.

Le décès survient à un âge moyen de 30 ans (25-49 ans) (2,5), résultat des complications neurologiques et urinaires(6).

L'atteinte urologique au cours du SW se présente sous différents aspects, on en note plus particulièrement la vessie neurogène, et les dyssynergie vésicosphinctériennes(7). Non traités, l'insuffisance rénale terminale est l'évolution finale de ces symptômes avec une altération significative de la qualité de vie de ces patients(8).

Le traitement des manifestations urologiques au cours du SW nécessite la prise en compte des particularités propres à cette pathologie. Mais en raison de sa rareté, il n'y a pas de prise en charge codifiée de ces malades.

Notre étude présente une revue de la littérature concernant cette pathologie lourde, ainsi qu'un rapport de 2 cas de SW, et nous essayons de démontrer l'intérêt de l'urétérostomie cutanée dans la prise en charge des manifestations urologique de ce syndrome.



ETAT DES CONNAISSANCES

1 Définition

Le SW a été découvert par Wolfram et Wagener en 1938 qui ont constaté la présence de DID et d'AO chez 4 personnes issues d'une fratrie de 8(1). Il est actuellement reconnu comme maladie neurologique et endocrinologique dégénérative héréditaire à transmission autosomique récessive.

Il est défini par l'association de diabète sucré insulino-dépendant infantile à début précoce et d'atrophie optique bilatérale progressive. D'autres manifestations sont possibles, plus particulièrement le diabète insipide et la surdité neurosensorielle dont résulte l'acronyme DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness) (22).

Selon la classification internationale des maladies (CIM-11), le SW est catégorisé comme un DID spécifique rare (sous-catégorie 5A16.1, Syndrome de Wolfram)

L'histoire naturelle du syndrome a été décrite(1), bien qu'il y ait plusieurs variations cliniques. La majorité des patients présentent un DID non auto-immun (absence d'anticorps anti-GAD) (25) à un âge moyen de 7.3 ans(2,38) , suivi par une atrophie optique au début de la 2^{ème} décennie ; le diabète insipide, le plus souvent d'origine central, et la surdité neurosensorielle plus tard pendant la deuxième décennie ; l'atteinte du tractus urinaire au début de la troisième décennie, et les manifestations neurologiques et psychiatriques tôt pendant la 4^{ème} décennie(2,4).

Le DID et l'AO sont les 2 manifestations les plus susceptibles à apparaître en 1^{er} ; Quoique l'AO ou le DI peuvent émerger avant le début du DID. De plus, l'AO ne précède pas toujours les autres manifestations cliniques comme le DI,

les troubles auditifs et les troubles neuro-psychiatriques. On en conclue que l'ordre des symptômes est variable.

Aussi, le SW peut exister avec une grande variété de présentations cliniques, allant de formes mineures à sévères avec toute une constellation de signes et symptômes différents observés chez des cas avec la même mutation dans une famille donnée (26).

**Tableau 1 : Fréquence des différentes atteintes du SW
selon Barrett (2) et Matsunaga (38)**

Atteintes	Barrett (45 patients)	Matsunaga (67 patients)
Diabète insulino-dépendant	99%	100%
Atrophie optique	98%	100%
Diabète insipide	73%	55%
Détérioration auditive	62%	75%
Atteinte urologique	58%	46%
Manifestations neuro-psychiatriques	62%	69%
DIDMOAD complet	54%	45%

Tableau 2 : Moyennes d'âge de début des différentes atteintes du SW selon Barrett (2) et Matsunaga (38)

Atteintes	Barrett (45 patients)	Matsunaga (67 patients)
Diabète insulino-dépendant	6 ans (3semaines – 16 ans)	8.7 ans (3 ans – 40 ans)
Atrophie optique	11 ans (6 semaines – 19 ans)	15.8 ans (3 ans-40 ans)
Diabète insipide	14 ans (3mois – 47 ans)	17.2 ans (3ans-47ans)
Détérioration auditive	16 ans (5 ans – 39 ans)	16.4 ans (9ans-58ans)
Atteinte urologique	20 ans (10 ans – 44 ans)	20.2 ans (3ans-53ans)
Manifestations neuro-psychiatriques	30 ans (5ans – 44 ans)	24.4 ans (3ans-53ans)

C'est une pathologie lourde avec altération notable de la qualité de vie et survie réduite. Les principales causes de décès rapportées dans la littérature sont l'insuffisance respiratoire et les inhalations d'aliments dues à l'atrophie du tronc cérébral et perte de protection des voies aériennes(27), le suicide, les complications de l'atonie des voies urinaires, à noter l'insuffisance rénale terminale et les infections urinaires récidivantes ; le coma hypoglycémique et l'état de mal épileptique (2,24).

2 Epidémiologie :

La prévalence du SW est très variable selon l'ethnie et le taux de consanguinité qui joue un rôle important, ce syndrome étant une maladie héréditaire autosomique récessive.

Une étude nationale au Royaume Uni a estimé une prévalence de 1/770.000 dans la population générale(2), et le syndrome peut se manifester chez 1/150 cas de diabète juvénile insulino-dépendant(29). En plus, un sujet sur 350 est estimé hétérozygote, donc porteur asymptomatique du gène défectueux responsable de la maladie (28).

Malgré le caractère autosomique récessif de la maladie, il y a plusieurs rapports de hautes prévalences de DID (31,32), surdité(33), et manifestations psychiques (34-35-36) chez les porteurs hétérozygotes.

D'autres études ont permis d'estimer la prévalence du SW : 1/68.000 en Liban (30) (haut taux de mariage consanguin), 1/100.000 en Amérique du nord(37) et 1/710.000 au Japon (38).

Aussi, il n'a pas été démontré de prédominance par rapport au sexe dans la littérature.

3 Physiopathologie :

Le gène WFS1 code pour la Wolframine, une glycoprotéine hydrophobe de 100KDa, située au niveau du RE, constituée de 890 acides aminés, avec 9 segments transmembranaires et 2 extrémités hydrophiles : la N-terminale située au niveau du cytoplasme, et la C-terminale située dans la lumière du RE (24).

Cette protéine est spécifique du RE, mais présente au niveau de plusieurs organes : principalement le système nerveux central et les cellules Beta pancréatiques(25,52), et secondairement au niveau du cœur, foie, reins, muscle squelettique, oreille interne et poumons(52). La Wolframine est impliquée dans plusieurs processus, tel que la sécrétion d'insuline (53,54), traitement des messages intracellulaires(54), régulation du cycle cellulaire (55,56), la réponse UPR(57,58) et la production d'AMPc(59).

Le réticulum endoplasmique (RE) offre aux protéines y pénétrant un environnement favorable à l'acquisition d'une conformation correcte. Les protéines y subissent de nombreuses modifications post-traductionnelles sous la surveillance de protéines chaperons. Néanmoins dans certaines conditions physiologiques ou physiopathologiques, des protéines anormalement conformées s'accumulent dans le RE, ce qui conduit à l'induction d'une réponse adaptative nommée UPR : *unfolded protein response* (87). Ce processus permet à la cellule d'une part de résorber l'accumulation de protéines dans la lumière du RE, *via* l'atténuation de la synthèse protéique, d'autre part de réduire la surcharge protéique observée dans le RE *via* un programme transcriptionnel spécifique, permettant une augmentation de l'expression de protéines chaperons ou de protéines impliquées dans la machine de dégradation des protéines associée au RE (ERAD=Endoplasmic Reticulum Associated protein

Degradation). Si l'homéostasie du RE n'est pas rétablie, alors la deuxième phase du programme conduisant à l'apoptose se déclenche (88).

Le gène WFS1 muté amène à la production de Wolframine défectueuse. Ceci mène à la réponse cellulaire au stress du réticulum endoplasmique, ce dernier étant lié à une mauvaise conformation des protéines synthétisées. L'augmentation du stress du RE déclenche l'UPR.

L'UPR est un mode de réponse binaire qui orientera la cellule vers 2 éventualités en fonction de l'intensité et de la durée du stress :

=> Soit le déclenchement des phénomènes de réparation dégradant les protéines mal formées, et la survie cellulaire.

=> Soit l'apoptose quand la quantité de protéine anormale dépasse les capacités de réparation de la cellule.

La Wolframine joue aussi un rôle modérateur de la réponse adaptative au stress, et évite le basculement vers l'apoptose en maintenant l'UPR dans des limites tolérables pour la cellule(62). L'absence ou le dysfonctionnement de cette protéine aboutit à une apoptose plus importante de ces cellules, notamment les cellules Beta pancréatiques et les neurones, expliquant la survenue du diabète et des symptômes neurodégénératifs du SW.

Cas particulier du SW type 2, la cause en est une protéine nommée ERIS (Endoplasmic Reticulum Intermembrane Small protein). Cette protéine est localisée au niveau du pancréas, cerveau, et plaquettes, et joue un rôle important dans l'homéostasie du calcium et la régulation du stress du RE comme la Wolframine, mais sans aucune interaction avec cette dernière (60,61,62,63). En effet, un déséquilibre du calcium au niveau du RE produit un stress dont résulte

une accumulation des protéines mal repliées, et par conséquent l'activation de l'UPR.

Vu que les symptômes sont restreints aux cellules consommant de l'énergie, ceci laisse à penser que ces gènes pourraient avoir un effet sur les fonctions mitochondriales(64). Cette hypothèse a été confirmée par des études sur des souris knock-out(65), Le knock-out étant une mutagenèse ciblée dans la mesure où elle n'altère que la séquence du gène étudié.

4 Génétiques :

A – SW type 1 :

Le syndrome de Wolfram est une maladie neurodégénérative héréditaire à transmission autosomique récessive. Les sujets atteints sont soit homozygotes soit hétérozygotes composite(66), et les mutations causant la maladie sont distribuées partout au niveau du gène WFS1.

Ce gène se situe sur le bras court du chromosome 4 (4p16), il mesure 33.4kb d'ADN génomique et consiste en 8 exons, le 1^{er} étant non codant, 2-7 codants, et l'exon 8 mesurant 2.6 kb.

La région de l'exon 8 peut être considérée comme point chaud de mutations (hotspot) (83), résultat de glissement de l'ADN polymérase en raison de l'appariement décalé de séquences répétées lors de la réplication de l'ADN, phénomène plus fréquent au niveau des courtes répétitions en tandem.

Plusieurs mutations responsables du syndrome ont été décrites, essentiellement des délétions, mais aussi des mutations non-sens, translocations, insertions et délétions d'acide aminé. A ce jour, plus de 200 mutations ont été rapportées chez plusieurs groupes d'ethnies différentes (24,83).

Ces mutations peuvent être classées en 3 types (24,91):

- les mutations type I : absence de Wolframine (ARN-m non sens (NMD))
- les mutations type II : synthèse, puis dégradation totale de la Wolframine défectueuse

-les mutations type III : synthèse de Wolframine défectueuse, plus courte.

La majorité des patients sont porteurs de mutations récessives du gène WFS1, mais de multiples mutations dominantes ont été reportées. Ces mutations dominantes sont une cause commune de la surdité neurosensorielle isolée autosomique dominante à basses fréquences (LFSHNF = Low Frequency Sensory-Neural Hearing Loss) (40-41).

Les mutations inactivatrices donnent des formes sévères du syndrome(8). Des corrélations génotype-phénotype peuvent exister, mais ne sont pas la règle (38). En plus, Il apparaît que la prévalence des anomalies du tractus urinaire et du DI est plus basse pour les sujets SW avec des allèles WFS1 intacts(38).

Le gène WFS1 est associé à d'autres phénotypes pathologiques comme la surdité neurosensorielle isolée autosomique dominante à basses fréquences (LFSNHL) et la maladie Wolfram Syndrome-like(23). Il y a eu aussi des rapports de patients porteurs de mutations du WFS1 avec un DID autosomique dominant(42).

B – SW type 2 :

Le SW type 2 est causé par une mutation au niveau du gène CISD2, communément appelé WFS2 (43) ; localisé dans le bras long du chromosome 4 (4q24). Ce gène code pour une protéine nommée ERIS (Endoplasmic Reticulum Intermembrane Small protein).

Dans le SW type 2, le DID apparaît au cours de la 1^{ère} ou 2^{ème} décade. Après survient l'atrophie optique, et ceci chez tous les patients. La surdité neurosensorielle peut se présenter ensuite, mais le DI n'a pas été rapporté dans

ce type. Autres symptômes sont la dilatation du tractus urinaire, la dépression, les ulcères gastroduodénaux (UGD) et le défaut d'agrégation plaquettaire. L'association de ces 2 derniers symptômes résulte en saignements digestifs fréquents.

5 Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques sont très variables et le nombre des patients dans la majorité des rapports est petit.

Les signes majeurs du SW apparaissent dès l'enfance, selon une chronologie variable étalée sur plusieurs années. La chronologie la plus fréquente décrite par Barrett (2) est : le DID sucré vers 7 ans suivi de l'AO vers 12 ans ; suivi par la surdité de perception et le DI, et ultérieurement les anomalies urinaires et neuro-psychiatriques.

A – Diabète insulino-dépendant :

Le diabète sucré insulino-dépendant non immunologique est souvent le premier signe clinique de la maladie et est considéré comme critère diagnostic indispensable.

Il y a plusieurs différences entre le classique diabète auto-immun type 1 et celui du SW, en terme de présentation et d'évolution : les patients atteints de SW ont une fréquence plus basse d'acidocétose diabétique au temps du diagnostic (3% comparé aux 30% du diabète type 1) ; ont besoin de beaucoup moins d'insuline au cours des premières années après le diagnostic, ont rarement des complications microvasculaires et sont rarement porteurs d'auto-anticorps (9).

Aussi, les patients avec un SW ne présentent que de faibles variabilités de la glycémie comparés aux patients avec un DID classique; ceci est probablement dû à la faible sécrétion résiduelle d'insuline qui persiste (10).

Les signes cliniques sont les mêmes que ceux du classique DID, faits du syndrome cardinal (polyurie, polydipsie, amaigrissement, polyphagie) (19,20)

B – Atteinte optique :

L'atrophie optique est constante, à côté du DID ; c'est l'atteinte la plus grave et est non traitable. L'âge moyen de début est de 12 ans, et après 8 ans d'évolution, l'acuité visuelle est réduite à 6/60 (2).

C'est une atteinte primaire, bilatérale, symétrique et souvent progressive, aboutissant éventuellement à la cécité (19,20). Occasionnellement, elle peut précéder l'apparition des désordres endocriniens.

C'est l'atteinte des fibres optiques pré-géniculées qui en est responsable. Elle débute par l'apparition d'une papille pâle à bord net au niveau du champ temporal qui évolue vers une décoloration blanchâtre diffuse en quelques mois à quelques années (21).

D'autres atteintes ophtalmiques à part l'AO ont été rapportées : cataracte(67,68), strabisme rétinopathie pigmentaire et diabétique, réflexes papillaires anormaux, nystagmus et glaucome (8, 69,70).

C – Diabète insipide :

Le diabète insipide est une atteinte classique du SW, et touche approximativement 70% des patients (2). Il est le plus souvent central. La perte de neurones sécrétrices de vasopressine au niveau de l'hypothalamus a été documentée au cours du SW, et constitue très probablement la cause sous-jacente du DI (11,12).

Dans de rare cas, ce diabète insipide se présente sous forme néphrogénique par atteinte tubulaire, secondaire à l'urétéro-hydronephrose (UHN) (20).

Des neuroradiologues rapportent une perte de signal au niveau du lobe postérieur de l'hypophyse, indiquant une absence ou dégénération de la

neurohypophyse (12,13). Une selle turcique vide a aussi été décrite chez quelques patients (14).

D – Atteinte auditive :

Elle touche 65% des patients, et commence à un âge moyen de 12.5 ans (2), avec une sévérité variable allant d'une surdité congénitale à une baisse mineure de l'acuité auditive qui s'aggrave au cours du temps.

La plupart des patients atteints de SW ne rapportent pas de diminution subjective de l'audition, mais l'étude audiométrique révèle une détérioration auditive qui est bilatérale, symétrique et qui intéresse les bruits à hautes fréquences.

L'atteinte auditive est souvent modérée et ne s'aggrave pas rapidement.

Les résultats de l'audiométrie vocale sont très bas, et ne peuvent être expliqués par la détérioration auditive seule, suggérant l'implication de la neurodégénération cérébrale dans ce processus (16)

E – Manifestations urologiques :

L'atteinte urologique est un défi majeur pour les patients de SW, affectant 60% à 90% de ces sujets(2,7). Elle débute à un âge moyen de 20.1 ans (2,38) mais pourrait apparaître et/ou inaugurer le tableau clinique à partir de la période néonatales (87). Aussi, des cas rares de progression rapide vers l'insuffisance rénale à un âge très jeune (9 ans) ont été reportés (71). Les anomalies urinaires peuvent être présentes au moment du diagnostic mais restent indétectables à moins qu'un bilan urologique ne soit fait.

Ce sont des anomalies structurales et fonctionnelles qui altèrent significativement la qualité de vie des patients atteints et diminuent leur espérance de vie, résultat de complications précoces et tardives.

Les manifestations les plus fréquentes sont :

- une vessie neurogène prenant l'aspect de large vessie atone (aspect le plus fréquent) ou petite vessie à haute pression avec dyssynergie vésicosphinctérienne (7).
- une dilatation du haut appareil qui peut varier d'une hydronéphrose mineure à un méga-uretère (2,5,7)
- L'incontinence urinaire.
- Les IU récidivantes.
- Le reflux vésico-urétéral (71).

Ces atteintes se présentent sous une multitude de signes fonctionnels : dysurie, pollakiurie, incontinence urinaire, sensation de vidange incomplète, polyurie, brûlures mictionnelles, ...

L'atteinte du tractus urinaire peut être une dysfonction vésicosphinctérienne isolée responsable de signes du bas appareil urinaire (SBAU), ou une atteinte isolée du haut appareil, voire les deux.

Ces anomalies sont tenues en compte comme manifestations primaires de la maladie, et non secondaire à la polyurie du diabète insipide ou au diabète sucré. Aucune corrélation n'a été prouvée entre la dysfonction vésicale et la durée du diabète sucré et/ou diabète insipide, l'atteinte vésicale pouvant se manifester même en l'absence de ce dernier(7).

Quand même, un diabète insipide central de longue durée pourrait exacerber l'atteinte des voies urinaires, causant plus de dilatation et induisant un diabète insipide néphrogénique ; situation qui se voit chez des patients avec un suivi irrégulier ou perdus de vue, et dans les pays où l'offre de soin n'est pas accessible.(25).

Actuellement, c'est l'atteinte neurodégénérative, qu'elle soit centrale, et/ou périphérique, somatique ou autonome, et les dysfonctions urétéro-vésicosphinctériennes qui en résultent, qui est retenue comme hypothèse physiopathologique pour expliquer l'atteinte du haut appareil.

L'étude anatomopathologique, réalisée chez certains patients, montre une dénervation progressive plus ou moins rapide de la vessie avec perte plus importante des fibres sensibles (86). Il est quasi certain que l'atteinte urinaire dans le syndrome de Wolfram a pour origine une dégénérescence neurologique primitive progressive (86). La dénervation urétérale a aussi été rapportée (8).

La seule étude vidéo-urodynamique par Tekgul chez 14 patients atteints de SW a mis en évidence des atteintes aussi diverses que la dysfonction détrusorienne et la dyssynergie vésicosphinctérienne(7).

Il est important de rechercher des malformations urinaires associées pouvant aggraver la symptomatologie et l'évolution(82). La sévérité de l'atteinte urologique peut être appréciée par le retentissement sur la qualité de vie des SBAU, et par les complications uronéphrologiques associées.

F – Manifestations neuro-psychiatriques :

Plus de 60% des patients développent des troubles neurologiques, se présentant principalement sous forme de troubles de l'équilibre et de la coordination (ataxie) qui débutent précocement à l'âge adulte(89).

L'atteinte neurologique est progressive et est le résultat de l'atrophie corticale, du tronc cérébral et des nerfs crâniens (2, 17, 18)

Les manifestations neurologiques incluent ataxie, myoclonies, neuropathie périphérique, retard mental, démence, apnée, dysphagie, céphalées, neuropathie périphérique végétative (dérégulation thermique, hypotension orthostatique, constipation/diarrhée, hyperhydrose/anhydrose,...) hyposmie/anosmie, hypoguesie/agueusie et affections psychiatriques.

L'imagerie cérébrale par IRM chez ces patients révèle une atrophie cérébrale, cérébelleuse et pontine ainsi qu'une atrophie des nerfs optiques, chiasma et voies optiques. A ceci s'ajoute une dilatation ventriculaire et une absence de signal au niveau de la neurohypophyse (17).

Les manifestations psychiatriques du SW sont moins fréquentes et donc peu rapportées dans la littérature. 22% à 50% des patients atteints peuvent développer des troubles psychiatriques, selon plusieurs séries de cas (11,36). Les principales manifestations incluent : dépression sévère, risque suicidaire, échec scolaire, troubles de l'humeur, attaques de panique, anxiété, psychose, syndrome cérébral organique, impulsion verbale et agression physique (11,30).

H – Autres manifestations :

Autres symptômes incluent (4, 39, 72) ; Spina bifida ; hypogonadisme hypergonadotrope; faible activité du lobe frontal de l'hypophyse ; limitation des mouvements articulaires ; anomalies cardiaques malformatives ; cardiomyopathies ; petite stature ; anémie mégaloblastique ou sidéoblastique ; thrombocytopénie ; maladie céliaque.

Les UGD et le défaut d'agrégation plaquettaire sont plutôt spécifiques au SW type 2.

6 Diagnostic positif et différentiel :

Le diagnostic du SW est suspecté devant des signes cliniques évocateurs ou une histoire familiale de SW. Le cas le plus fréquent est la constatation de début de l'atrophie optique avant l'âge de 16 chez un sujet avec un DID.

L'étude génétique s'est avérée d'une grande utilité pour la confirmation du diagnostic (3). Il existe 2 types de tests génétiques : le séquençage de gènes et la recherche de délétions/duplications en 2eme intention s'il y a une forte suspicion clinique.

Le séquençage génétique par la méthode de Sanger est généralement suffisant pour confirmer le diagnostic(44). Sinon, chez les sujets avec un gène WFS1 intact, on pratique le séquençage génétique par la méthode Sanger du gène CISD2/WFS2.

De stricts critères combinant les symptômes cliniques et/ou le test génétique ont été élaborés. De plus, tout patient avec 2 mutations pathologiques définitives au niveau des deux allèles est diagnostiqué SW même avant le début de symptômes (92).

Tableau 3 : Critères diagnostiques pour le syndrome de Wolfram (73)

Critères majeurs	Critères mineurs	Autres signes suggestifs
Diabète sucré (DM) < 16ans Atrophie optique < 16 ans	-DI ou surdité neurosensorielle -DM >16 ans ou AO >16 ans -Signes neurologiques : ataxie, épilepsie, neuropathie, troubles cognitifs -Anomalies du tractus urinaire -Mutation inactivatrice dans WFS1 /CISD2 et/ou histoire familiale de SW	-hypogonadisme (males) -absence d'anticorps au cours du diabète type 1. -cataracte bilatérale juvénile -symptôme psychiatriques -troubles gastro-intestinaux

Critères minimum requis : 2 critères majeures ou critère majeur + 2 mineurs (en prenant en considération d'autres signes suggestifs)

Due à l'hétérogénéité génétique du SW, et l'apparition tardive de certaines manifestations incluant les anomalies urologiques, neurologiques, psychiatrique et endocrinologiques, le diagnostic du SW pourrait se faire à tout âge allant de la vie feutale à l'âge adulte.

Dans la série de Matsunaga (38), si le diagnostic du SW est retenu par la présence de DID + AO, seulement 70% des patients étaient porteurs homozygotes de la mutation du WFS1, le reste des patients avait soit un seul allèle muté, ou 2 allèles intacts. Ceci laisse à penser la possibilité d'autres mutations au niveau du promoteur ou autres régions régulatrices du WFS1 ou des mutations sur d'autres gènes qui n'ont pas pu être explorées.

Certains auteurs rapportent l'achromatopsie et l'anosmie comme des manifestations fréquentes même chez des sujets très jeunes atteints de SW, manifestations facilement identifiables et permettant le diagnostic et la prise en charge précoce de la maladie(90). Aussi, le test génétique pour le WFS1 pourrait permettre un diagnostic précoce même avant l'installation du DM ou DI chez des patients avec des troubles auditifs, visuels, ou histoire familiale et ou autres manifestations suggestives du SW.

Néanmoins, un diagnostic tardif peut occlure chez certains patients et altérerait significativement leur qualité de vie en prolongeant la durée de symptômes non traités(38).

Le conseil génétique doit être fait chez toute famille où la mutation a été identifiée chez un enfant. Ce conseil comporte l'apport d'information aux parents concernant la maladie, son évolution, les complications possibles, la transmission, les possibilités thérapeutiques existantes et l'importance de la prise en charge multidisciplinaire (71). On peut aussi expliquer aux parents la possibilité d'un diagnostic prénatal lors d'une grossesse suivante (83).

Le diagnostic différentiel du SW est fait de (73) :

maladies neurodégénérative avec diabète sucré	atrophies optiques avec déficience auditive :	Autres diagnostics différentiels
syndrome d'Alstrom ; syndrome de Bardet-Biedl ; ataxie de Friedreich ; l'anémie mégaloblastique sensible à la thiamine ; Dystrophie myotonique/ maladie de Steirner ; syndrome de Kearns-Sayre	Atrophie optique autosomique dominante type 1 ; syndrome surdité-dystonie-neuropathie optique ; Neuropathie de Charcot-Marie-Tooth type 5 liée à l'X	Maladies mitochondriale : diabète sucré et surdité héréditaire maternelle ; neuropathie optique héréditaire de Leber ; Syndrome de la rubéole congénitale

De plus, l'association de diabète sucré avec l'atrophie optique peut se rencontrer aussi au cours de la maladie de Refsum, le syndrome de Lawrence-Moon et la surdité et diabète au cours de la mutation d'ADN mitochondrial 3243 (5).

7 Prise en charge :

Avant la prise en charge du SW, il est conseillé de pratiquer ces examens complémentaires(23) :

- Diabète : HGPO, HbA1C, bilan d'auto-immunité comprenant les AC anti-GAD, microalbuminurie de 24h.
- Fond d'œil ; test de l'acuité visuelle ; vision des couleurs ; champs visuel
- évaluation audiométrique comprenant les auto-émissions acoustiques et potentiels auditifs évoqués.
- Examen neurologique complet avec imagerie par IRM, EEG si suspicion d'épilepsie associée.
- évaluation comportementale chez les jeunes enfants, et évaluation cognitive chez les grands enfants et adolescents.
- évaluation psychologique.
- consultation urologique avec imagerie du tractus urinaire comprenant les reins, urée et créatinine sanguine avec mesure de la clairance de la créatinine.
- Osmolarité urinaire et test de restriction hydrique

A – Manifestations endocrinologiques

Le DID et le DI sont des manifestations traitables de manière standard. Un suivi à long terme devrait être entretenu.

L'hyponatrémie est une complication à craindre chez les patients mis sous desmopressine pour le DI, et l'escalade thérapeutique devrait se faire de manière prudente.

L'hypogonadisme est observé chez quelques patients. La dysfonction érectile, les troubles de fertilité chez les sujets hommes, et l'infertilité, aménorrhée et l'oligoménorrhée chez les sujets femmes ont été rapportés. Ces problèmes sont pris en charge et traités de manière standard (44).

B – Manifestations ophtalmologiques :

L'atrophie optique est un signe cardinal du SW, et représente la principale préoccupation des patients atteints, le pronostic fonctionnel étant mis en jeu.

Un bilan annuel est fortement recommandé, comprenant un test de l'acuité visuelle, test de perception des couleurs, fond d'œil, champ visuel et une tomographie de cohérence optique (OCT).

Les potentiels visuels évoqués sont utiles pour juger l'efficacité de potentiels traitements.

L'amincissement de la rétine a été prouvé comme marqueur fiable de la progression de l'atrophie optique (15,45).

Les verres grossissants et les systèmes numériques d'amplification d'images sont utiles. Des mesures de rééducation peuvent être nécessaires.

Quelques patients développent une cataracte durant l'enfance et ont recours à la chirurgie.

Il n'y a pas actuellement de traitement médical qui a fait sa preuve d'efficacité pour l'atrophie optique au cours du SW.

L'utilisation de l'idebenone ou de l'acide docosahexaénoïque pourraient ralentir la progression de cette atrophie, mais leur efficacité n'a pas été prouvée par des études internationales de grande échelle (46,47).

C – Manifestations auditives :

La surdité neurosensorielle est présente chez environ 70% des personnes atteintes de SW (8,48).

Cette atteinte affecte les hautes fréquences en premier, et progresse lentement (2,5,50).

Une audiométrie standard est recommandée chaque an ou 2 années. Les potentiels auditifs évoqués du tronc cérébral devraient être performés au moment du diagnostic pour confirmer la physiopathologie et examiner l'efficacité des traitements possibles(44).

La prise en charge de l'atteinte auditive du SW comprend les prothèses auditives et les implants cochléaires.

Les manifestations auditives devraient être minutieusement explorées, les mutations dominantes du gène WFS1 étant une cause commune de LFSNHL, pathologie différente du SW (40 ; 41 ; 50). Ces patients développent une déficience auditive intéressant les basses fréquences, mais ne développent pas les autres symptômes remarqués chez les sujets avec SW, tel que le DID et l'ataxie.

D – Manifestations urologiques

La prise en charge des troubles de la vidange vésicale chez les patients atteints de SW est similaire à celui des autres causes. Indépendamment du mécanisme causal, l'amélioration du drainage urinaire aide à résoudre

l'hydronéphrose et prévient la détérioration de la fonction rénale et par-dessus tout, améliore la qualité de vie et la survie des sujets atteints(6).

Les options thérapeutiques pour la dysfonction vésicale incluent des médicaments comme anticholinergiques et les myorelaxants, les sondes à demeure, le cathétérisme intermittent propre (CIP) et les dérivations urinaires chirurgicales.

Les patients peuvent être vus dans un contexte d'urgence, le plus souvent dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë en relation avec une UHN bilatérale et une rétention vésicale chronique (2,74), il est dans ce cas urgent de dériver les urines afin de permettre un affaissement des voies excrétrices urinaires.

Dans les situations de grandes vessies atones, le traitement fait appel aux différents procédés de vidange vésicale : sonde à demeure ou auto-sondage intermittent. Mais malgré les précautions d'asepsie et de propreté, ce type de traitement est souvent greffé d'un lourd taux d'infections nécessitant la mise en route fréquente de traitements antibiotiques. Des résultats satisfaisants peuvent néanmoins être obtenus (82).

D'autre part, on note une bonne réponse, dans les cas de vessie hypertonique avec tonicité sphinctérienne normale, au traitement anticholinergique. En cas d'association entre vessie hypertonique et dyssynergie sphinctérienne, le traitement est plus délicat. Une rééducation vésicale peut être tentée ainsi que l'association d'anticholinergiques et myorelaxants(82).

Un bilan urologique annuel est recommandé, comprenant une évaluation de la fonction rénale, mesure échographique du volume résiduel post-mictionnel, échographie rénale et tests urodynamiques(44).

L'électrostimulation et la physiothérapie sont des alternatives thérapeutiques qui se sont avérées efficaces chez certains patients (44).

Les infections urinaires(UI) récidivantes représentent un problème majeur dans la prise en charge des manifestations urologiques du SW. La dysfonction vésicale causée par la dégénération du système nerveux central et périphérique est pensée être l'origine sous-jacente de ces IU(44), sans oublier la présence du résidu post-mictionnel et l'existence du diabète sucré va fragiliser le terrain en facilitant la colonisation bactérienne(82).

L'ECBU avec culture est recommandé pour les patients SW qui présentent une fièvre ou d'autres symptômes tels que les céphalées. L'état inflammatoire associé aux IU peut causer des céphalées et d'autres symptômes. Le traitement antibiotique est débuté en empirique puis guidé par l'antibiogramme(44).

E- Manifestations neurologiques :

Multiples manifestations neurologiques sont observées chez les patients SW, notamment l'ataxie, l'apnée centrale secondaire à l'atrophie du tronc cérébral, neuropathie périphérique et autonome, hypersomnolence, céphalées, crises convulsives. Ces manifestations ont un retentissement majeur chez ces patients et sont fortement associées à l'origine neurodégénérative du SW.

L'ataxie cérébelleuse est fréquemment rencontrée, et devrait être évaluée annuellement ou 1 an sur deux. La dysarthrie et les troubles de déglutition ou dysphagie sont aussi fréquents.

Le recours à un traitement de la déglutition par un orthophoniste est bénéfique pour la prévention des pneumonies d'inhalation. Des procédures chirurgicales telles que la dilatation œsophagienne ou œsophagomyotomie se

sont montrées bénéfiques chez certains patients. L'hygiène orale et les soins dentaires sont d'une grande importance, la dysphagie causant l'élimination défectueuse des microorganismes et à la colonisation pathologique(44).

L'atrophie du tronc cérébrale est une composante proéminente, étant la première cause responsable de décès secondaire à l'apnée de sommeil centrale (2). La polysomnographie et l'oxymétrie nocturne peuvent être utilisés comme tests de dépistage. L'apnée de sommeil centrale devrait être prise en charge par un pneumologue. Certains patients requièrent la pose d'une trachéostomie(44).

La neuropathie autonome est aussi un problème fréquent et frustrant pour plusieurs sujets atteints de SW. Une anamnèse précise et un examen minutieux pourrait révéler la majorité de ces signes. Les troubles digestifs pourraient être gérés par un changement de régime alimentaire, des petits repas fréquents, un régime riche en fibres et une bonne hydratation(44).

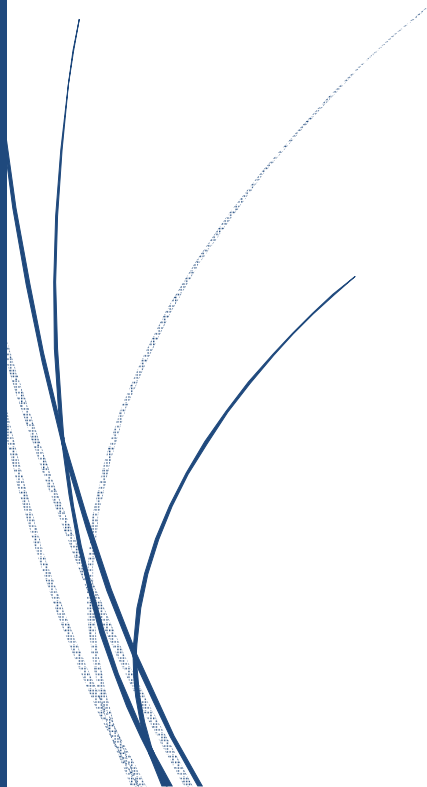
Les céphalées du SW pourraient être liées à la neuropathie autonome. Certains patients se plaignent de douleurs unilatérales vives décrites comme des coups de couteau, similaires à la névralgie du trijumeau. Une Consultation chez un neurologue est recommandée. La carbamazépine et l'amitriptyline se sont montrés efficaces chez certains patients(44).

F – Manifestations psychiatriques

Elles se présentent principalement sous forme de dépression et d'anxiété. La psychose est constatée chez quelques patients mais n'est que peu fréquente. La prise en charge par un psychiatre est recommandée. L'anxiété et la dépression sont prises en charge de manière standard (44). Les fonctions cognitives sont généralement normales chez les patients WS, surtout chez les sujets jeunes (51).



RAPPORT DE CAS



Cas n°1 :

Jeune patiente née en 1987, ayant 13 ans au moment du diagnostic (2000), aux parents consanguins 1^{er} degré (cousins germains), ayant un frère et une sœur plus âgés (2 et 4 ans de plus respectivement), indemnes de tout signe clinique ou biologique pouvant évoquer un syndrome de Wolfram, et deux frères jumeaux, plus jeunes, dont l'un constitue le cas n°2, l'autre ayant développé un DID, mais sans troubles urinaires à l'heure du diagnostic.

Son histoire clinique remonte à l'âge de 6 ans par la découverte d'un diabète insulino-dépendant, 4 ans plus tard une atrophie optique bilatérale et une surdité de perception étaient diagnostiquées. Le diagnostic de SW fut posé.

Quand elle fut vue en consultation en janvier 2000, elle se plaignait depuis environ une année d'une énurésie secondaire, qui était en fait une miction par regorgement, avec dysurie et impression de vessie toujours pleine après la miction. L'examen clinique retrouvait effectivement un globe vésical, on ne notait pas par contre de contact lombaire. L'examen neurologique était quant à lui normal. L'examen ophtalmologique retrouvait une atrophie optique bilatérale isolée.

Au point de vue biologique, la fonction rénale était altérée avec une urée à 0.58g/l et une créatinémie à 19.7mg/l et malgré un traitement par insuline semi-lente, la glycémie était fortement augmentée à 3.7g/l avec une hémoglobine glyquée à 12%. L'étude de l'osmolarité urinaire, après correction du diabète sucré, ne révélait pas de diabète insipide. Les urines étaient stériles et on ne notait pas de protéinurie ni de microalbuminurie.

L'échographie mettait en évidence, outre un important résidu post-mictionnel (130 cc), une urétéro-hydronephrose bilatérale avec une légère réduction de l'index cortical du rein gauche.

Malgré l'insuffisance rénale, une urographie intra-veineuse (UIV) avait été réalisée confirmant les données de l'échographie, une uréthro-cystographie rétrograde ne retrouvait ni reflux vésico-urétéral ni obstacle.

Le bilan urodynamique mettait en évidence une hypotonie vésicale isolée.

La patiente fut d'abord drainée par sonde vésicale à demeure avec amélioration rapide de la fonction rénale.

Après, elle fut soumise à un cathétérisme intermittent pendant 36 mois car sa vidange vésicale spontanée était incomplète. La patiente était coopérante et vidait sa vessie régulièrement et sans difficulté.

Sa fonction rénale était normale mais il persistait une UHN bilatérale modérée. Elle présentait par ailleurs des infections urinaires récidivantes. On notait par contre une très nette altération de sa fonction visuelle.

Elle est décédée en 2004, les causes de la mort n'ayant pu être définies de façon précise (décès extra-hospitalier). Le seul élément de certitude était l'existence d'une détérioration de la fonction rénale.



Figure 1 UIV- ca n°1 : urétéro-hydronéphrose bilatérale

Cas n°2 :

Enfant né en 1988, frère du cas n°1, ayant 12 ans au moment du diagnostic.

Ce jeune patient était suivi pour diabète sucré depuis l'âge de 6 ans. Une échographie de dépistage fut réalisée en mars 2000 (après diagnostic du SW chez sa sœur), qui a permis de découvrir une UHN bilatérale.

Il fut alors hospitalisé dans notre formation. Sa fonction rénale était normale avec une créatininémie à 11mg/l et une urée à 0.3g/l, sa glycémie tout d'abord élevée à 3.02g/l, avec une hémoglobine glyquée à 11% fut rapidement rééquilibrée, ses urines étaient stériles. L'UIV montrait un important résidu post-mictionnel (110 cc). L'uréthrocystographie rétrograde ne retrouvait ni reflux ni obstacle.



Figure 2 : UIV – cas n°2 : Urétéro-hydronéphrose bilatérale avec vessie de grande capacité

Le bilan urodynamique révélait une vessie atone de grande capacité avec un besoin mictionnel tardif. La sphinctérométrie était normale. La débitmétrie montrait un débit très faible avec un Qmax à 4ml/s.

L'examen ophtalmologique retrouvait un début de cataracte bilatérale avec des signes d'atrophie optique. L'examen ORL a révélé une légère surdité de perception. Le patient présentait aussi une hypo-osmolarité urinaire, après restriction hydrique, qui répondait bien au traitement par hormone antidiurétique, témoin d'un diabète insipide. Le patient fut mis sous desmopressine comme traitement de fond. L'examen clinique révélait aussi une légère gynécomastie sans autres signes associés. L'examen neurologique était quant à lui normal.

Il fut décidé, par ailleurs, de pratiquer un cathétérisme intermittent propre (CIP) afin d'affaiblir son UHN ; il développa après ce geste une infection urinaire avec orchite, ce qui a conduit à remplacer sa sonde urinaire par un cathéter sus-pubien et le démarrage d'une antibiothérapie guidée par un antibiogramme.

Il se produira une amélioration nette de l'UHN sous drainage urinaire, ce qui permettra l'ablation de la sonde au 16^{ème} jour, après calcul du résidu post-mictionnel qui était mineur.

Le patient sembla équilibré durant 24 mois, avec pratique régulière de CIP, puis une échographie de contrôle montra une récurrence franche de l'UHN prédominant du côté droit. Le bilan ne montrait pas de déséquilibre des diabètes insipide et sucré. Cette récurrence a entraîné la réalisation d'une réimplantation urétérale droite intempestive qui fut à l'origine d'une aggravation sensible de

l'UHN de ce même coté, il fut alors décidé de pratiquer une urétérostomie cutanée sur cet uretère en 2001.

Après ce geste, la dilatation de la voie excrétrice du côté droit avait franchement diminué. Il persistait une UHN d'allure séquellaire et non évolutive du même côté. Devant l'absence de solution thérapeutique alternative, il fut décidé initialement de maintenir la dérivation urinaire jusqu'à la maturité du patient. Le haut appareil gauche était le siège d'une UHN importante mais le patient refusait tout nouveau geste chirurgicale. Il y a eu aussi une tentative de montée de sonde double J du côté gauche, qui a échoué à plusieurs reprises. Une NPC fut proposée en per-opératoire, mais le patient a refusé. Sa fonction rénale était toujours altérée mais stable.



Figure n°3 : AUSP cas n°2 : sonde double J en place du coté droit.

Le suivi semestriel pendant 15ans (2000-2015) était régulier, le patient continuait à développer une surdité bilatérale, à côté d'une diminution progressive de son acuité visuelle. Son diabète n'était pas équilibré, malgré un suivi régulier semestriel dans le service d'endocrinologie, à cause d'erreurs diététiques fréquentes ; et le patient faisait plusieurs épisodes d'hypoglycémie non ressenties la plupart du temps. Le patient avait développé une gynécomastie bilatérale évidente en 2015 avec une voie féminine. L'examen de ses organes génitaux a révélé un micro-pénis avec des testicules prépubères. Un bilan hormonal montrait les résultats ci-dessous, confirmant l'hypogonadisme hypergonadotrope.

Progestérone	0.7 ng/l (N=0.14-2.10)
Œstradiol	22pg/l (N=11-44)
Prolactine	5.58 ng/ml (N=<20)
Testostérone	1.5 ng/ml (N=1.42-9.23)
FSH	44.66 mUI/ml (N=3-7)
LH	19.68 mUI/ml (N=3-7)

En avril 2015, Il fut aussi décidé de pratiquer une montée de sonde double J du coté gauche, afin d'affaïsser l'UHN, celle du coté droit étant stable, le patient refusant toute intervention chirurgicale majeure. Le geste était réussi, et on procédait à un changement de sonde tous les 6 mois pour chaque côté.



Figure n°4 : A USP cas n°2 : sondes double J en place au niveau des cotés droit et gauche.

Un mois après, le patient a présenté des lombalgies droites avec un syndrome fébrile, qui a révélé une pyélonéphrite droite (coté de l'urétérostomie). L'échographie montrait une collection intra-parenchymateuse droite mesurant 26 x17 mm, isoéchogène, à contours réguliers avec présence de contenu isoéchogène au niveau du pyélon et uretère droits. L'aspect TDM était en faveur d'une urétéropyonéphrose du coté droit, et d'une importante UHN du coté gauche avec les mensurations suivantes :

-> coté droit : rein= 115x61x46mm, pyélon=22mm

->coté gauche : rein= 12x63x63mm, pyélon=30mm

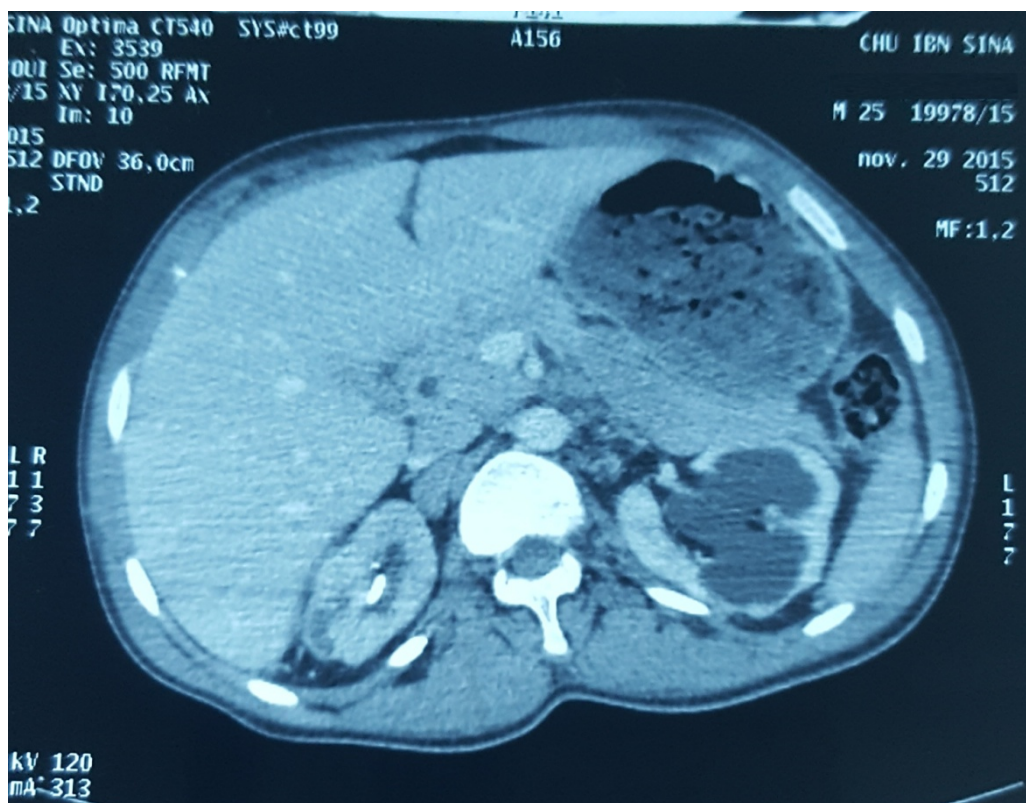


Figure n°5 : TDM cas n°2 : dilatation pyélocalicielle du rein gauche + UHN

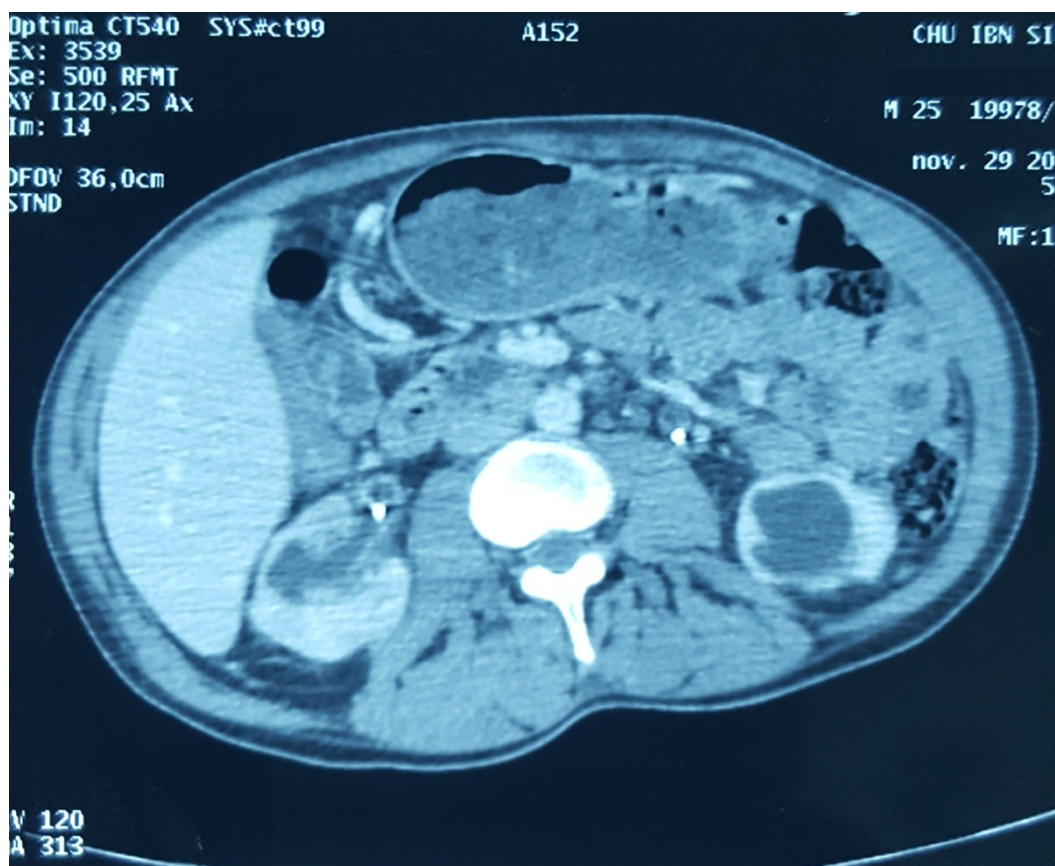


Figure n°6 : TDM cas n°2 : utéro-pyelonéphrose au niveau du rein droit

La pyélonéphrite fut traitée par double antibiothérapie guidée par l'antibiogramme, avec changement de la sonde double J.

Sa créatininémie variait entre 27.7 mg/l et 35mg/l, excluant l'épisode de pyélonéphrite en 2015.

Sur les échographies de contrôle, le rein droit était de taille normale, avec une dilatation urétéro-pyélocalicielle modérée et stable, la taille du pyélon variait entre 20mm et 26 mm. Le rein gauche était aussi de taille normale mais toujours plus grand que le rein droit, avec une dilatation urétéro-pyélocalicielle importante, la taille du pyélon variait entre 30mm et 43mm.



DISCUSSION

Notre travail a porté sur un petit nombre de patients (fratrie de deux), avec un suivi régulier pendant 4 ans pour le cas n°1, et 17 ans pour le cas n° 2, chez des patients atteints de SW avec initialement une dilatation du haut appareil urinaire ; une vessie neurogène et une insuffisance rénale.

Un troisième cas n'a malheureusement jamais été pris en charge par volonté de la mère. Il s'agissait du frère jumeau du cas n°2. Il était suivi pour DID et à développé très rapidement une insuffisance rénale terminale (sous hémodialyse). Selon les critères de définition déjà cités (critère majeur : DID<16 ans ; 2 critères mineurs : atteinte urologique+ antécédents familiaux) c'était effectivement un malade atteint de SW et représentatif de l'évolution naturelle de la maladie concernant ces manifestations urologiques.

Sur le plan urologique, le 1^{er} cas est fut géré par CIP régulier; Le 2^{ème} cas fut soumis à une urétérostomie cutanée du coté droit après échec des autres essaies thérapeutiques et une montée de sonde double J au niveau de l'uretère gauche avec une stabilisation de sa fonction rénale et amélioration nette de son UHN, plus importante du coté droit que du coté gauche. Il n ya pas eu de complications précoces ou tardives de cette stomie.

Le frère jumeau du cas n°2, est décédé en 2009 d'après la famille de complications liées à son hémodialyse (complication infectieuse).

L'étude génétique n'a pas pu être réalisée ni chez les patients ni chez leurs famille.

A ce jour, il n y a pas eu d'étude nationale pour estimer la prévalence de cette maladie au Maroc, mais cette dernière est probablement supérieure à la

moyenne, ceci dû aux haut taux de consanguinité estimé au Maroc à 15% selon l'INH (2009).

Le SW est une maladie neurodégénérative ayant une prise en charge difficile et les manifestations urologiques sont fréquentes. En outre, ces manifestations mettent en jeu le pronostic vital et altèrent la qualité de vie des patients atteints par une multitude de signes fonctionnels, dominés par les SBAU.

Contrairement aux études de Barrett (2), Kumar (8) et Rigoli (84) où les manifestations urinaires survenaient majoritairement durant la 3^{ème} décennie, on observe comme Tekgul (7) et Ribière(76), un âge d'apparition des symptômes urinaires plus précoce, avec les 2 patients touchés au début de la 2^{ème} décennie, confirmant la haute fréquence des atteintes urinaires dans le SW comme Barrett(2), Simsek(85) , Ribière(76) et Tekgul(7) qui la rapportent dans respectivement 58%, 89%, 91% et 93% des patients. Malgré cette haute prévalence de l'atteinte urinaire au cours du SW, ce sujet n'a pas été traité suffisamment dans la littérature.

Colliver (75) a publié une étude sur 4 patients dont l'un atteint de SW à propos de la dilatation non obstructive du tractus urinaire au cours du diabète insipide et les options thérapeutiques. Les 3 autres patients étaient suivis pour diabète insipide néphrogénique.

Certes, le traitement pharmacologique avait réduit le volume urinaire chez ces patients, mais ils ont continué à développer l'UHN et l'altération de la fonction rénale ; le drainage vésical a été nécessaire même en l'absence d'obstacle anatomique au niveau du tractus urinaire.

Selon Colliver, le CIP n'est pas une option thérapeutique chez les garçons jeunes à cause de la sensibilité de l'urètre.

Tous les patients ont subi une insertion endoscopique d'un bouton de cystostomie pour améliorer la vidange vésicale et ralentir la progression vers l'IRC, avec résolution de l'incontinence et amélioration nette de l'indépendance des patients et de leur qualité de vie.

Le bouton de cystostomie était propre et bien toléré, et les patients ne l'utilisaient qu'après la miction pour vider le résidu post-mictionnel. Pendant la nuit, le bouton assurait le drainage vésical en continu.

3 patients ont vu la réduction de leur UHN ; un patient a développé initialement des UI récidivantes qui ont bien répondu aux lavages répétitifs, et un autre patient a présenté des spasmes vésicaux nécessitant la mise en route d'un traitement médical par anticholinergiques.

Mozafarpour (77) a rapporté dans son étude la prise en charge de la dysfonction vésicale au cours du SW par l'appendicovésicostomie utilisant le principe de Mitrofanoff chez 12 patients suivis pour SW souffrant de dysfonction vésicale avec UHN sévère.

Tous ces patients ont été traités initialement par CIP chaque 1h-3h pendant le jour et un drainage vésical nocturne continu assuré par un sac à urines accolé à la cuisse. Chez certains patients ayant initialement refusé le CIP, une sonde à demeure ou une cystostomie a été mise en place pendant 3-4 jours avant de démarrer proprement le CIP. Les garçons arrivaient à se faire cathétériser facilement, par contre les filles avaient des difficultés et utilisaient un miroir pour localiser l'orifice urétral.

6 des 12 patients (5 filles et 1 garçon) continuaient à souffrir de SBAU sévères et d'IU récidivantes, et ne pouvaient plus pratiquer le CIP indépendamment dû au déclin de la vision. Aussi, ces patients refusaient de se faire aider par leurs parents. Il fut décidé de pratiquer l'appendicovésicostomie utilisant le principe de Mitrofanoff. Les suites opératoires étaient simples.

Après un long suivi (3-7 ans) le CIP par l'intermédiaire du canal de Mitrofanoff avait diminué le degré de d'hydronéphrose et la fréquence des infections urinaires, et avait stabilisé la valeur de la créatinine sanguine.

Selon Mozafarpour, tous les patients pouvaient s'auto-sonder personnellement sans aide parentale malgré l'acuité visuelle basse, et étaient satisfaits. Ils trouvaient la stomie par palpation, et le drainage nocturne était assuré par une poche à urines fixée à la cuisse. Il n'y a pas eu de complications précoces ni tardives de la stomie.

L'urétérostomie cutanée trans-iléale type Bricker a été rapportée comme traitement pour l'atonie vésicale secondaire au SW, mais sans résultats ni suivi (76).

Il est logique de commencer en premier par un drainage vésical, soit par une cystostomie à minima, geste peu invasif qui permet de gérer au mieux le risque infectieux, soit par un sondage trans-urétral avec dans ce cas un risque majeur de complications septiques comme cela a été le cas pour notre patient n° 2. Toutefois, du fait du processus neurodégénératif et de l'atonie urétérale, le simple drainage vésical n'est pas satisfaisant, il faut alors dans ces situations en plus mettre en place une dérivation rénale soit interne de type vésico-rénale (sonde double J) soit externe (néphrostomie/urétérostomie). Aussi, quand le pronostic vital est mis en jeu, on a recours à l'épuration extra-rénale.

Le CIP est suffisant pour vider la vessie à chaque fois que le cathétérisme est performé, mais le drainage vésical nocturne est primordial pour l'évacuation de la surproduction d'urine pendant la nuit ; de plus, le CIP est difficile à performer par des patients progressant vers la cécité. Aussi, la majorité des adolescents refusent de se faire cathériser par leurs parents et par conséquent arrêtent le CIP et évoluent vers l'insuffisance rénale. D'autre part, quand un patient se présente avec une vessie de grande capacité, un traitement conservateur tel que le CIP est insuffisant(77).

La dysfonction vésicale au cours du SW est généralement gérée par le CIP *per urethra*. Néanmoins, ceci est associé à une altération de la qualité de vie des patients et à la dépression(78).

Le CIP aggrave la dépression, surtout chez la femme, ceci probablement dû à la difficulté de l'auto-cathétérisme chez cette dernière, encore plus difficile chez les enfants en y ajoutant la progression vers la cécité et la haute fréquence des cathétérismes. Cela mène au recours irrégulier voire l'arrêt du CIP et l'évolution vers l'insuffisance rénale. Ajoutons à ceci les changements psychologiques chez les adolescents qui refusent l'aide(78).

La capacité à pratiquer le CIP est d'une importance capitale chez les patients Wolfram pour prévenir la surdistension vésicale et la progression vers l'IR(8). Aussi, les patients Wolfram ont besoins de CIP plus fréquents la nuit à cause de l'hyperdiurèse nocturne du DI comparés aux patients avec une diurèse normale(75).

L'absence de dérivation urinaire chez un patient SW avec des manifestations urologiques évolue vers l'IRC et finalement vers l'hémodialyse(80).

La transplantation rénale aggrave les manifestations urologiques déjà présentes du SW(79) et nous pensons donc qu'elle n'est pas une option thérapeutique valide.

Il n'y a pas eu d'étude comparative des différentes méthodes utilisées pour dériver les urines au cours du SW, et le suivi ne peut être que relativement court, ceci dû au décès précoce de ces patients. Notre étude offre des résultats satisfaisants avec un recul de plus de 16 ans après la pratique de l'urétérostomie.

Ces données laissent à penser que la pratique d'une dérivation urinaire est d'une importance vitale chez les patients souffrants d'UHN et/ou de vessie neurogène dans le cadre du SW. Certes, l'hyperpression vésicale n'est pas la cause unique de l'UHN, mais elle est quand même un facteur aggravant majeur(82).

L'étiopathogénie de l'atteinte urologique au cours du SW est bien évidente après l'élucidation de la physiopathologie de cette maladie. La dégénération de l'innervation (motrice et sensitive) du tractus urinaire cause l'atonie vésicale et urétérale ainsi qu'une hyperpression vésicale, et les complications qui en résultent, expliquent la majorité des symptômes urologiques de cette pathologie.

Les dérivations urinaires citées précédemment gèrent le risque infectieux du CIP en offrant des unités cathétérissables propres, et réduisent la fréquence des signes fonctionnel du bas appareil urinaire, ce dernier étant mis au repos, mais elles ne court-circuitent pas la vessie pathologique et ne règlent pas le problème de l'atonie urétérale.

Il nous apparaît que, le meilleur traitement pour diminuer la pression au niveau du tractus urinaire, réduire au mieux l'UHN et de préserver le capital

rénal le plus longtemps possible serait une dérivation des urines supprimant le maximum de résistance entre le rein et le méat uréthral. La néphrostomie percutanée (NPC), pourrait donc être, théoriquement, une solution thérapeutique provisoire.

L'évolution naturelle du SW, conduit le tôt ou tard, à la dérivation urinaire chirurgicale. Il nous semble que la mise des uretères à la peau (urétérostomie cutanée) peut parfois constituer une solution palliative satisfaisante. En l'absence de traitement de fond ou de traitement curatif de cette affection, toute stabilisation, même temporaire est appréciable (82).

De plus, nous pensons que les dérivations continentales ne sont pas une option valide pour préserver encore plus la qualité de vie, car ces dernières augmentent les résistances au niveau du tractus urinaire. De plus, la neurodégénération réduit les chances de succès de la continence.

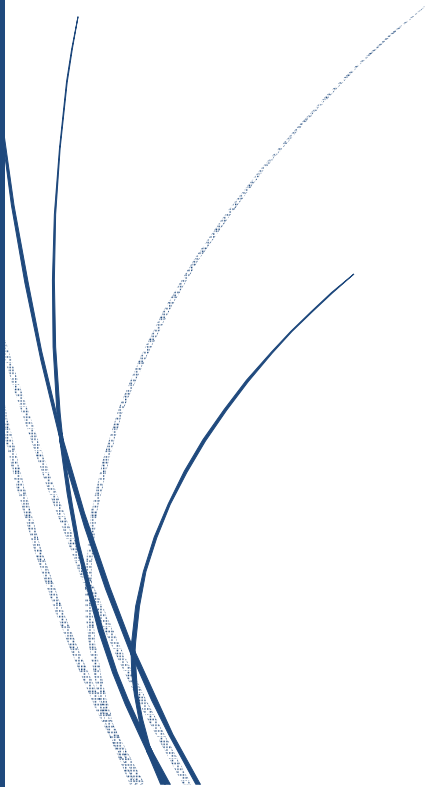
Dans cette optique, toutes les actions pouvant baisser les pressions vésico-urétérales, que ce soit en baissant le débit urinaire par correction de la polyurie des DI et DID, ou en luttant contre l'hyperpression vésicale par des moyens médicaux ou chirurgicaux, seraient souhaitables afin de retarder la détérioration du haut appareil et, à terme, de la fonction rénale, évolution inévitable de cette maladie neurodégénérative(82).

La thérapie génique et la thérapie régénérative sont deux futures alternatives thérapeutiques espérant voir le jour, et révolutionner le traitement des maladies héréditaires neurodégénératives incluant le SW. En fait, des progrès ont été faits dans le domaine de la thérapie génique.

L'étude de Hamel a révélé des résultats prometteurs suite à l'injection d'un vecteur thérapeutique chez des animaux ayant des gènes WFS1 mutés et des phénotypes pathologiques. Le suivi de ces animaux à 3 et 6 mois a mis en évidence une stabilisation de leur acuité visuelle avec une réduction de la pâleur papillaire et de l'atteinte du nerf optique. Ceci encouragera peut-être des recherches plus approfondies sur ce sujet(81).



CONCLUSION



Le SW est une maladie neurodégénérative héréditaire incurable, avec un pronostic péjoratif à moyenne échéance

Le dépistage précoce dès l'enfance de l'atteinte urologique chez les sujets atteints de SW est primordial pour éviter l'évolution vers des complications uronéphrologiques graves susceptibles d'altérer la qualité de vie et d'aggraver le pronostic vital de ces patients.

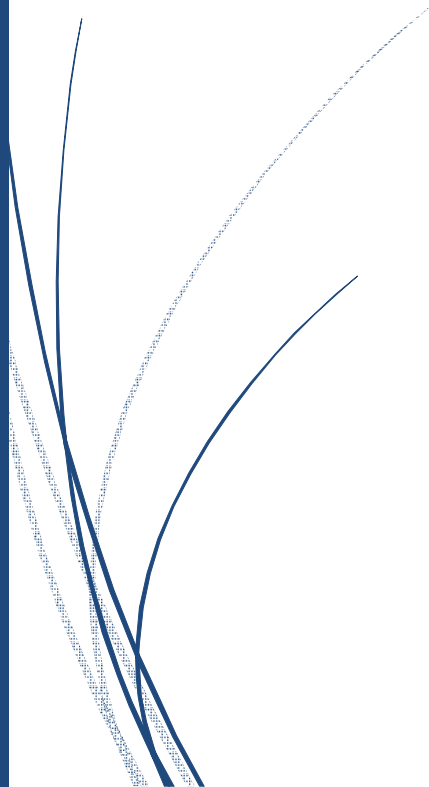
La connaissance de la prévalence, sévérité et diversité des signes et symptômes chez les sujets SW pourrait améliorer notre habilité à diagnostiquer proprement et précocement la maladie.

Les endocrinologues, pédiatres et ophtalmologues ont la première opportunité de reconnaître un SW après le diagnostic de la 1^{ère} manifestation clinique, très probablement le DID ou l'atrophie optique. En plus, les programmes de santé de dépistage scolaire augmentent les chances d'identifier des troubles visuels ou auditifs, ou des anomalies des tests biologiques urinaires de routine.

Dans l'espoir de trouver un cure pour le SW, sa prise en charge ne peut être que symptomatique et on ne peut que retarder au maximum sa progression naturelle, tout en préservant une qualité de vie satisfaisante aux patients atteints.



RESUMES



RESUME

Titre: intérêt de l'urétérostomie cutanée dans la prise en charge des manifestations urologiques du syndrome de Wolfram

Auteur: KHAMLICHI Mohamed

Mots-clés: Wolfram, Dérivation urinaire, urétérostomie cutanée, insuffisance rénale

Le syndrome de Wolfram est une affection neurodégénérative héréditaire à transmission autosomique récessive responsable d'atteintes diverses et handicapantes. Il est essentiellement défini par l'association d'un diabète insulino-dépendant et d'atrophie optique, et peut être suivi d'autres manifestations, principalement le diabète insipide, la surdité, l'atteinte urologique et les manifestations neuro-psychiatriques.

C'est une maladie avec espérance de vie réduite. L'âge moyen de décès est 30ans, résultat des complications neurologiques et urologiques.

Ce syndrome est causé par la mutation de deux gènes au niveau du chromosome 4, dont résultent 2 formes cliniques distinctes. Chacune code pour une protéine différente dont la perte de fonction induit de multiples désordres cellulaires, résultant en l'apoptose.

Les anomalies urologiques au cours de ce syndrome sont fréquentes, mais non suffisamment traitées en littérature malgré l'implication pronostique.

Notre travail offre une revue non exhaustive de la littérature concernant cette pathologie, ainsi qu'un point sur les aspects cliniques et thérapeutiques de l'atteinte urologique. C'est un travail rétrospectif dans lequel nous rapportons 2 patients atteints qui ont été diagnostiqués et pris en charge au service d'urologie A à l'hôpital Ibn Sina de Rabat. C'est une fratrie de deux, une sœur aînée et un frère plus petit, issus d'un mariage consanguin.

Nous essayons à travers notre expérience et les rares publications concernant le traitement des complications urologiques de cette affection, de dégager les attitudes thérapeutiques pouvant être proposées à ces jeunes malades. Il nous est apparu que l'atteinte urinaire a pu être, améliorée par la correction et le contournement de l'hyperpression vésicale.

Malgré les progrès scientifiques et thérapeutiques, le syndrome de Wolfram persiste sans traitement curatif, avec une qualité de vie gravement altérée et une espérance de vie réduite.

ABSTRACT

Title : the benefit of cutaneous ureterostomy in the treatment of the urological manifestations of Wolfram syndrome.

Author : KHAMLICHI Mohamed

Keywords : Wolfram, urinary diversion, cutaneous ureterostomy, renal failure

Wolfram syndrom is a neurodegenerative hereditary affection with an autosomal recessive transmission, responsible of multiple and handicaping disorders. It is essentially defined by the association of diabetes mellitus and optic atrophy. Other manifestatios can be encountered, such as diabetes insipidus, deafness, urological abnormalities and neurological disorders.

It is a life-shortening disease. The mean âge of death is 30 years, as a result of neurological and urological complications.

This syndrom is caused by the mutation of 2 genes in the chromosome 4, giving 2 distinct clinical forms. Each gene codes for a protein wich the loss of function induces multiple cellular disorders, resulting in apoptosis.

The urological abnormalities seen with this syndrome are frequent, yet not enough treated in the litterare despite the prognosis implication.

Our work offers a non exhaustive review of the littérature with a focus on the clinical and therapeutic aspects of the urological features. It is a retrospective work in which we report 2 patients that had been diagnosed and supported in the urology clinic A at Ibn Sina Hospital in Rabat.

We try through our experience and the rare publications concerning the treatment of the urological complications of this affection, to show the therapeutic possibilities that can be suggested to these young patients. We believe that the urological disfunction was improved, even partially and temporarily, by correcting and short-fusing the vesical hyper-pressure.

Despite the scientific and therapeutic progress, Wolfram syndrome remains without a curatif treatment, with a severely altered quality of life and a reduced life expectancy

ملخص

العنوان : فائدة فغر الإحليل الجلدي في معالجة المظاهر البولية لمتلازمة ولفرام

الكاتب : خمليشي محمد

الكلمات الأساسية : ولفرام, التحويل البولي, فغر الإحليل الجلدي, الفشل الكلوي

متلازمة ولفرام هي علة تنكسية عصبية وراثية ذات انتقال جسي متتحي, مسؤولة عن إصابات مختلفة ومعيقة. يعرف هذا المرض أساسا بتزايط داء السكري و ضمور الألياف البصرية, و يمكن أن يكون متبوعا بمظاهر أخرى, أهمها السكري الكاذب, الصمم الحسي, الإضطرابات البولية و الأضرار العصبية.

إنه مرض ذو أمد حياة مخفض. سن الوفاة المتوسط هو 30 سنة, نتيجة للمضاعفات العصبية و البولية.

هذه المتلازمة سببها طفرة على مستوى مورثتين اثنتين في الصبغي 4, ينتج عنهما شكلين سريريين للمرض. كل واحدة ترمز لبروتين خاص, حيث يسبب فقدان مهامه إلى عدة اختلالات خلوية تنتهي بالموت الخلوي.

المظاهر البولية خلال هذه المتلازمة مترددة, لكنها غير معالجة كفاية في المراجع الأدب رغم أهميتها التنبؤية.

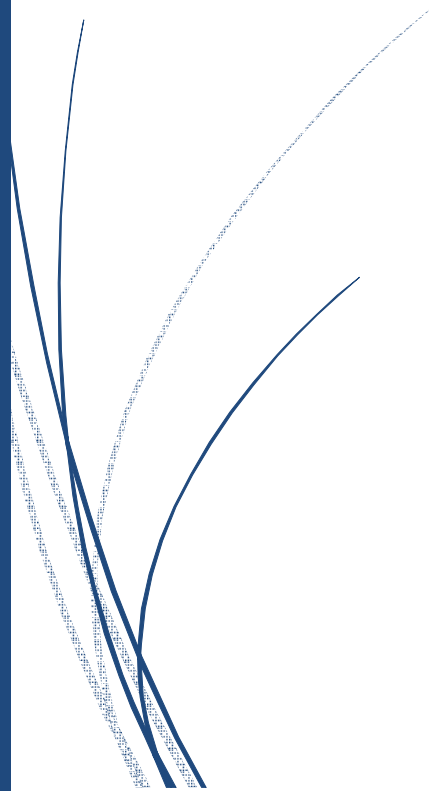
يقدم عملنا دراسة غير شاملة للأدب بخصوص هذه العلة, بالإضافة إلى وقفة بخصوص الجوانب السريرية و العلاجية للاختلالات البولية. بحثنا عمل رجعي حول مريضين مصابين تم تشخيصهما و التكفل بهما في مصلحة جراحة المسالك البولية أ بمستشفى ابن سينا بالرباط. يتعلق الأمر بشقيقين, أخت كبرى و أخ أصغر, كلاهما نتيجة زواج ذو قرابة.

نحاول عبر تجربتنا, و المنشورات النادرة الملمة بعلاج المضاعفات البولية لهذه العلة, أن نستعرض الطرق العلاجية المتاحة لهؤلاء المرضى اليافعين. و قد ظهر لنا أن الإصابة البولية, ولو جزئيا و مؤقتا, تحسنت بتصحيح والإحاطة بفرط الضغط داخل المثانة.

بالرغم من التطور العلمي و العلاجي, تظل متلازمة ولفرام دون علاج شفاي, مع جودة حياة جد متدنية, و أمد حياة مخفض.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 13: 715–718
- [2] Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458–1463
- [3] Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20: 143–148.
- [4] Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome): a review of 88 cases from the literature with personal observations on three new patients. *Acta Paediatr Scand* 1977; 264: S3–S16.
- [5] Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet*. 1997;34(10):838–41.
- [6] Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RJ. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995; 18: 1566–1570
- [7] Tekgul S, Oge O, Simsek E, Yordam N, Kendi S. Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. *J Urol* 1999; 161: 616–617.

- [8] Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2010;11(1):28–37.
- [9] Garcia-Luna PP, Villechenous E, Leal-Cerro A, et al. Contrasting features of insulin dependent diabetes mellitus associated with neuroectodermal defects and classical insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:413e418.
- [10] Zmyslowska A, Fendler W, Szadkowska A, et al. Glycemic variability in patients with Wolfram syndrome is lower than in type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52:1057e1062.
- [11] Medlej R, Wasson J, Baz P, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1656e1661.
- [12] Scolding NJ, Kellar-Wood HF, Shaw C, Shneerson JM, Anton Nagui. Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol*. 1996;29:352e360.
- [13] Galluzzi P, Filosomi G, Vallone IM, Bardelli AM, Venturi C. MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). *Neuroradiology*. 1999;41:729e731.
- [14] Soliman AT, Bappal B, Darwish A, Rajab A, Asfour M. Growth hormone deficiency and empty sella in DIDMOAD syndrome: an endocrine study. *Arch Dis Child*. 1995;73:251e253.

- [15] Zmyslowska A, Fendler W, Niwald A, et al. Retinal thinning as a marker of disease progression in patients with Wolfram syndrome. *Diabetes Care*. 2015;38:e36ee37.
- [16] Pennings RJ, Huygen PL, Van Ven Ouweland JM, Cryns K, Dikkeschei LD, Van Camo G, Cremers CW. Sex-related hearing impairment in Wolfram syndrome patients identified by inactivating WFS1 mutations. *Audiol Neurootol*. 2004;9:51–62.
- [17] Pakdemirli E, Karabulut N, Bir LS, Sermez Y. Cranial magnetic resonance imaging of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Australas Radiol*. 2005;49:189–91.
- [18] Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V. Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3:249–57
- [19] Bernard C., Grange J.D. Le syndrome de Wolfram ou DIDMOAD syndrome. *Bull.Soc. Opht. Fr.*, 1987 : LXXXVIL : 651 – 3
- [20] Labrune B., Benichou J.J. Diabète sucré, diabète insipide, atrophie optique et surdité. *Ann. Pediatr.*, 1991 ; 38 : 249 – 54
- [21] Jackson MJ, Bindoff LA, Weber K, Wilson JN, Ince P, Alberti KG, Turnbull DM. Biochemical and molecular studies of mitochondrial function in diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. *Diabetes Care*. 1994 Jul;17(7):728-33.

- [22] Strom, T.M., Hörtnagel, K., Hofmann, S., Gekeler, F., Scharfe, C., Rabl, W., Gerbitz, K.D., Meitinger, T., 1998. 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.* 7, 2021–2028.
- [23] Tranebjærg Lisbeth, Barrett TG, Rendtorff, Nanna Dahl. WFS1 related disorders. *GeneReviews* February 24, 2009; Last Update: December 19, 2013.
- [24] de Heredia ML, Cleries R, Nunes V (2013) Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med* 15: 497–506.
- [25] Ganie MA, Laway BA, Nisar S, et al. Presentation and clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. *Diabet Med* 2011; 28:1337–1342.
- [26] Sobhani M, Tabatabaiefar MA, Rajab A, Kajbafzadeh AM, Noori-Dalooi MR. Significant expressivity of Wolfram syndrome: phenotypic assessment of two known and one novel mutation in the WFS1 gene in three Iranian families. *Mol Biol Rep* 2014;41:7499-7505. Epub 2014 Aug 31
- [27] Fabbri LP, Nucera M, Grippo A, Menicucci A, De Feo ML, Becchi C, et al. Wolfram syndrome. How much could knowledge challenge the fate? A case report. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2005;11(7):CS40-4.

- [28] Tessa A, Carbone I, Matteoli MC, Bruno C et al. Identification of novel WFS1 mutations in Italian children with Wolfram syndrome. *Hum Mutat.* 2001;17: 348-349.
- [29] Lim M, Thai A. A Chinese family with Wolfram syndrome presenting with rapidly progressing diabetic retinopathy and renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 1990; 19(4):548–55
- [30] Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: A study of Wolfram syndrome in the lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1656-61.
- [31] R.G. Swift, M.H. Polymeropoulos, R. Torres, M. Swift, Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness, *Mol. Psychiatry* 3 (1998) 86e91
- [32] Baz P, Azar ST, Medlej R, Bejjani R, Halabi G, Salti I (1999) Role of early fundoscopy for diagnosis of Wolfram syndrome in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:1376–1378
- [33] Ohata T, Koizumi A, Kayo T, Shoji Y, Watanabe A, Monoh K, Higashi K, Ito S, Ogawa O, Wada Y, Takada G (1998) Evidence of an increased risk of hearing loss in heterozygous carriers in a Wolfram syndrome family. *Hum Genet* 103(4):470–474
- [34] Swift M, Swift RG (2000) Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus. *Biol Psychiatry* 47:787–793

- [35] Swift RG, Perkins DO, Chase CL, Sadler DB, Swift M (1991) Psychiatric disorders in 36 families with Wolfram syndrome. *Am J Psychiatry* 148:775–779
- [36] Saran S, Philip R, Patidar PP, Gutch M, Agroiya P, Agarwal P, Gupta KK. Atypical presentations of Wolframs syndrome. *Indian J Endocr Metab* 2012;16:S504-5.
- [37] Eller P, Foger B, Gander R, Sauper T, Lechleitner M, Finkenstedt G, et al. Wolfram syndrome: a clinical and molecular genetic analysis. *Journal of medical genetics*. 2001;38(11):E37.
- [38] Matsunaga K, Tanabe K, Inoue H, Okuya S, Ohta Y, Akiyama M, et al. Wolfram syndrome in the Japanese population; molecular analysis of WFS1 gene and characterization of clinical features. *PloS one*. 2014;9(9):e106906. 6.
- [39] Hansen L, EibergH, 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;13(12):1275–84. doi:10.1038/sj.ejhg.5201491.
- [40] Bernalova IN, Van Camp G, Bom SJ, et al. Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. *Hum Mol Genet*. 2001;10(22):2501–8.

- [41] LesperanceMM, Hall 3rd JW, San Agustin TB, et al. Mutations in theWolfram syndrome type 1 gene (WFS1) define a clinical entity of dominant low-frequency sensorineural hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(4):411–20. doi:10.1001/ archotol.129.4.411.
- [42] Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, et al. Autosomal dominant diabetes arising from a wolfram syndrome 1 mutation. Diabetes. 2013;62(11):3943–50. doi:10.2337/db13-0571.
- [43] Amr S, Heisey C, Zhang M, et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syn- drome 2. Am J Hum Genet. 2007;81(4):673–83. doi:10.1086/ 520961.
- [44] Urano, Fumihiko, ,"Wolfram syndrome: Diagnosis, management, and treatment." Current Diabetes Reports.16,1. 6. (2016). http://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/4907
- [45] Hoekel J, Chisholm SA, Al-Lozi A, et al. Ophthalmologic corre- lates of disease severity in children and adolescents withWolfram syndrome. J AAPOS. 2014;18(5):461–5. doi:10.1016/j.jaapos. 2014.07.162.e1.
- [46] Bababeygy SR,WangMY, Khaderi KR, et al. Visual improvement with the use of idebenone in the treatment ofWolfram syndrome. J Neuroophthalmol. 2012;32(4):386–9. doi:10.1097/WNO. 0b013e318273c102.

- [47] Lu S, Kanekura K, Hara T, et al. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(49):E5292–301. doi:10.1073/pnas.1421055111.
- [48] Higashi K. Otologic findings of DIDMOAD syndrome. *Am J Otol*. 1991;12(1):57–60.
- [49] Karzon RK, Hullar TE. Audiologic and vestibular findings in Wolfram syndrome. *Ear Hear*. 2013;34(6):809–12. doi:10.1097/AUD.0b013e3182944db7.
- [50] 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;22(4):275–87.
- [51] Bischoff AN, Reiersen AM, Buttlair A, et al. Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:66. doi:10.1186/s13023-015-0282-1.
- [52] Hofmann S, Philbrook C, Gerbitz KD, Bauer MF. Wolfram syndrome: structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product. *Hum Mol Genet*. 2003 Aug 15;12(16):2003–12.
- [53] Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, et al. (2004) Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet* 13: 1159–1170.

- [54] Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, Ohta Y, Kondo M, et al. (2011) Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic beta-cells. *Hum Mol Genet* 20: 1274–1284
- [55] Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, et al. (2006) WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta- cells. *Hum Mol Genet* 15: 1600–1609.
- [56] Gharanei S, Zatyka M, Astuti D, Fenton J, Sik A, et al. (2013) Vacuolar-type H⁺-ATPase V1A subunit is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 (WFS1) protein, which regulates its expression and stability. *Hum Mol Genet* 22: 203– 217.
- [57] Akiyama M, Hatanaka M, Ohta Y, Ueda K, Yanai A, et al. (2009) Increased insulin demand promotes while pioglitazone prevents pancreatic beta cell apoptosis in Wfs1 knockout mice. *Diabetologia* 52: 653–663.
- [58] Fonseca SG, Ishigaki S, Osowski CM, Lu S, Lipson KL, et al. (2010) Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest* 120: 744–755
- [59] Fonseca SG, Urano F, Weir GC, Gromada J, Burcin M (2012) Wolfram syndrome 1 and adenylyl cyclase 8 interact at the plasma membrane to regulate insulin production and secretion. *Nat Cell Biol* 14: 1105–1112

- [60] Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K: *Am J Hum Genet* 2000, 66(4):1229-1236
- [61] Wolfram Syndrome: Identification of a Phenotypic and Genotypic Variant From Jordan. Kamel Ajlouni,* Nadim Jarrah, Mohammed El-Khateeb, Mohamed El-Zaheri, Hatem El Shanti, And Andrew Lidral. *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)* 115:61-65 (2002).
- [62] WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic b-cells. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, Oka Y, Urano F: *J Biol Chem* 2005, 280(47):39609-39615.
- [63] Sodium potassium ATPase 1 subunit is a molecular partner of Wolframin, an endoplasmic reticulum protein involved in ER stress. Zatyka M, Ricketts C, da Silva XG, Minton J, Fenton S, Hofmann-Thiel S. *Hum Mol Genet* 2008, 17(2):190-200.
- [64] Kanki T, Klionsky DJ. Mitochondrial abnormalities drive cell death in Wolfram syndrome 2. *Cell research*. 2009;19(8):922-3.
- [65] Chen YF, Kao CH, Chen YT, Wang CH, Wu CY, Tsai CY, et al. Cisd2 deficiency drives premature aging and causes mitochondria-mediated defects in mice. *Genes & development*. 2009;23(10):1183-94. 8.

- [66] Hardy C, Khanim F, Torres R, Scott-Brown M, Seller A, Poulton J, Collier D, Kirk J, Polymeropoulos M, Latif F, Barrett T (1999) Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet* 65:1279–1290
- [67] Titah SMC, Meunier I, Blanchet C, Lopez S, Rondouin G, Lenaers G, Amati-Bonneau P, Reynier P, Paquis-Flucklinger V, Hamel CP (2012) Cataract as a phenotypic marker for a mutation in WFS1, the Wolfram syndrome gene. *Eur J Ophthalmol* 22:254–258
- [68] Mets RB, Emery SB, Lesperance MM, Mets MB (2010) Congenital cataracts in two siblings with Wolfram syndrome. *Ophthalmic Genet* 31:227–229
- [69] Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM (2002) Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol* 12:84–88
- [70] Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D (2010) Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 23:24–28
- [71] Sevil Ari Yuca, Nanna Dahl Rendtorff, Houda Boulahbel, Marianne Lodahl, Lisbeth Tranebjærg, Yasar Cesur, Murat Dogan, Cahide Yilmaz, Cihangir Akgun, Mehmet Acikgoz(2012). Rapidly progressive renal disease as part of Wolfram syndrome in a large inbred Turkish family due to a novel WFS1 mutation (p.Leu511Pro). *European Journal of Medical Genetics* 55 ,(37-42)

- [72] Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/Wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat.* 2001;17: 357-367
- [73] Barrett T, Gharanei S. Wolfram Syndrome [internet]. Diapedia 4104640117 rev. no. 16. Available from:. 2014 Aug 13 [http://dx.doi.org/ 10.14496/dia.4104640117.16](http://dx.doi.org/10.14496/dia.4104640117.16).
- [74] Ankotche A, Delmas V, Larger E . Insuffisance rénale aigue chez un patient diabétique. *Diabetes Metab.* 1998 Jun ; 24(3) :256-9
- [75] Colliver D , Storey R, Dickens H, Subramaniam R. Nonobstructive urinary tract dilatation in children with diabetes insipidus. *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47, 752–755.
- [76] Ribière C, Kaboré F.A, Chaussenot A, Paquis-Flucklinger V, Lenne-Aurier, K, Gaillet S, Boissier R, Karsenty G. Troubles vésicosphinctériens au cours du syndrome de Wolfram. *Progrès en urologie* (2013) 23, 519—523.
- [77] Mozafarpour S, et al, Management of bladder dysfunction in Wolfram syndrome with Mitrofanoff appendicovesicostomy: long-term follow-up, *J Pediatr Surg* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.058>
- [78] Oh S, Shin H, Paik N, et al. Depressive symptoms of patients using clean intermittent catheterization for neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006; 44(12):757–62.

- [79] Ben-Dov IZ, Meiner V, Eid A. Kidney transplantation unraveling Wolfram syndrome: a case report. *Transplantation* 2001; 72 (5):958–60 [PubMed PMID: 11571467].
- [80] Hasan M, Hazza I, Najada A. Wolfram's (DIDMOAD) syndrome and chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000;11 (1):53–8.
- [81] Hamel C et al. Advances in gene therapy for Wolfram syndrome. *Acta Ophthalmologica*, Volume 95, Issue S259 September 2017
- [82] Benchekroun A, Nouini Y, Iken A, Iraki M, El Alj H.A, Ould Jdoud C. Le syndrome de Wolfram, à propos de 3 cas. *Progrès en urologie* 2001, 11, 1292-1297.
- [83] Sobhani M, Tabatabaiefar MA, Rajab A, Kajbafzadeh AM, Nori-Dalooi MR (2013) Molecular characterization of WFS1 in an Iranian family with Wolfram syndrome reveals a novel frameshift mutation associated with early symptoms. *Gene* 528(2):309–313
- [84] Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:512—7.
- [85] 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;92:55—61.

- [86] 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
- [87] Lipson KL, Fonseca SG, Ishigaki S, *et al.* Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1. *Cell Metab* 2006; 4 : 245–54
- [88] Foufelle F, Ferré P. La réponse UPR : son rôle physiologique et physiopathologique. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 291–6.
- [89] Moghtaderi M, Asadi F, Gorji M, *et al.* A Rare Case of Wolfram Syndrome. *J Ped. Nephrology* 2015;3(1):35-37.
- [90] Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, Hoekel J, Karzon R, *et al.* (2013) Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 8: 64.
- [91] Pierre-Jean Guillausseau, Pascale Massin, Danièle Dubois-LaForgue, José Timsit, Marie Virally, Henri Gin, *et al.* Maternally Inherited Diabetes and Deafness: A Multicenter Study. *Ann Intern Med.* 2001;134:721–728.
- [92] Sabir A, Williams D. G438 Wolfram syndrome – the national clinic; what have we learnt?. *Archives of Disease in Childhood* 2016;101:A258-A259.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 05

سنة: 2018

فائدة فخر الإحليل الجلدي في معالجة المظاهر البولية متلازمة ولفرام

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: محمد خمليشي

المزاد في: 24 غشت 1992 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ولفرام - التحويل البولي - فخر الإحليل الجلدي - الفشل الكلوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: لونيس بنسليمان

مشرف

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: ياسين نويبي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: علي إكن

أعضاء

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: محمد علمي

أستاذ في جراحة المسالك البولية