

Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNÉE : 2022

N°

**DIABÈTE HAUTEMENT INSTABLE ET
ATYPIQUE DANS LE CADRE D'UN
SYNDROME DE WOLFRAM
REPORT CASE**

MEMOIRE

**Pour obtenir le Diplôme d'Etudes Spécialisés (D.E.S) en
Endocrinologie-Maladies Métaboliques et Nutrition
(E.M.M.N)**

**Présenté et soutenu le 19/01/2023 devant la Faculté de Médecine et
d'Odonto-Stomatologie.**

PAR

DR. NDEYE FAMA MODY NDIAYE

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT DU JURY	: Pr. DRABO Joseph Youssouf
MEMBRE DU JURY	: Pr. SIDIBE Assa TRAORE
DIRECTEUR	: Pr. DIEDHIOU Demba
CO-DIRECTEUR	: Dr. NDOUR Michel Assane

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je rends grâce à ALLAH ainsi qu'à notre Prophète MOHAMED PSL

A MES PARENTS CHERIS

Ma réussite vous revient entièrement, si j'en suis arrivée là, c'est grâce à vous.

A ma maman d'amour, Ndèye Khadidiatou DIA NDIAYE

Aucun mot ne suffira pour exprimer toute l'affection et l'admiration que je te porte. Belle, classe, adorale, généreuse, tu es un modèle de femme inégalable. Ton seul souci a toujours été notre bien-être, et tu n'as ménagé aucun effort pour y parvenir. Tu as guidé mes pas et à chaque instant tu as été mon inspiration. Plus qu'une mère, tu es ma conseillère et mon ange gardien. Aujourd'hui, ce travail nous l'avons réussi ensemble, malgré toutes les difficultés rencontrées. Je tiens à t'exprimer mon profond amour, mes sincères remerciements et à te féliciter pour cette personne admirable que tu es. Puisse Allah te préserver, te bénir, te donner longue vie en excellente santé auprès de ton chéri, de tes filles et futurs petits enfants. Amine.

A mon papa d'amour, Boubacar Mody NDIAYE

Toujours serein, croyant indéfectible, passionné, l'espoir et la force mentale en personne, tu as toujours eu foi en moi. Ta sagesse, tes conseils m'ont énormément aidé et tu m'as appris à braver la vie et permis d'atteindre mes objectifs sans trop d'inquiétudes. Aujourd'hui, les fruits de ce travail te reviennent et je ne te remercierai jamais assez pour l'éducation exemplaire qui tu nous as inculqué. Puisse Allah te préserver, te bénir, te donner longue vie en excellente santé auprès de tes 4 femmes et futurs petits enfants. Amine.

A mes petites sœurs adorées

Je vous aime, tout simplement. Soyez toujours aussi merveilleuses et admirables.

A mes précieux amis

Je sais que les vrais se reconnaîtront. Je vous estime particulièrement tout un chacun car vous avez tous contribué à la personne que je suis.

A Kiné ma 'puce', El. Hadj, Charles, Joe, Amara... ;

Alhamdoulilahi rabil alamine !

Nos beaux moments nous ont conduits à cette victoire ! Soyez heureux à tout jamais.

A celui qui a toujours été là

Je t'aime éperdument...

A mes collègues du CHU d'Abass Ndao, de l'IPRES, du CHSF

Mes remerciements les plus sincères pour l'accompagnement et pour avoir contribué à renforcer mes compétences. Je vous souhaite à tous une belle carrière et une longue vie remplie de bonheur.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A notre Maître et Président de Jury

Pr. DRABO Joseph Youssouf

La courtoisie et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider notre jury malgré vos multiples contraintes nous ont considérablement séduits.

Vos qualités humaines et intellectuelles suscitent l'admiration de tous.

L'occasion nous est offerte ce jour, de vous exprimer notre haute considération et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Pr. SIDIBE Assa TRAORE

Vous avez, spontanément et avec beaucoup de courtoisie, accepté de siéger parmi le jury de notre thèse.

Votre dévouement à votre profession et votre rigueur scientifique forcent notre admiration.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profonde estime

A notre Maître, Directeur de mémoire

Pr. DIEDHIOU Demba

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de travailler avec nous.

Durant nos études, nous avons eu l'occasion de constater votre rigueur, votre esprit méthodique et votre souci du travail bien fait.

Nous tenons à vous remercier pour avoir suivi d'abord notre thèse et par continuité ce travail de mémoire, ce qui compte énormément pour nous.

Toutes nos gratitude pour vos relectures et conseils éclairés.

Veillez croire cher Maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre très grande admiration.

A notre co-Directeur de mémoire

Dr. NDOUR Michel Assane

Vous nous avez témoigné d'un chaleureux soutien inégalable durant tout notre cursus. Votre rigueur scientifique, votre témérité d'améliorer le plateau médical sénégalais et votre humilité ne cesseront jamais de nous épater.

Je vous remercie très sincèrement futur professeur de grande renommée.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAV : adéno-associated virus	IA2 : anticorps anti tyrosine phosphatase
ADN : acide désoxyribonucléique	IGF1 : insuline growth factor 1
AMPc : adénoside mono-phosphate	IRE1 : inositol requiring enzyme 1
ATF : activating transcription factor	LFSNHL : low frequency sensorineural hearing loss
BIP : protéine de liaison à l'immunoglobuline	LH : luteining hormone
CDGSH :	MODY : maturity onset diabetes of the young
CGM : continuous glucose monitoring	NCS1 : neuronal calcium sensor 1
CIM : Classification international des maladies	OCT : tomographie à cohérence optique
CISD2 : CDGSH iron sulfur domain 2	P21cip1 :
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité	PAI : protocole d'accueil individualisé
dDAVP : desmopressine	PERK : protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase
DI : diabète insipide	RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
DMO : densité minérale-osseuse	ROS : espèce réactive de l'oxygène
DT1 : diabète de type 1	SERCA ATPase : sarco endoplasmic reticulum Ca ²⁺
ER : endoplasmic reticulum	SW : syndrome de Wolfram
ERAD : endoplasmic reticulum associated protein degradation	SW1 : gène du syndrome de Wolfram 1
ERHR : petite protéine du réticulum endoplasmic inter-membranaire	UPR : unfolded protein response
FSH : folliculo-stimulating hormone	WFS : gène de la Wolframine
GAD : glucose amine decarboxylase	WS2 : syndrome de Wolfram de type 2
GLP-1R : récepteur agoniste glucagon like peptide	XBP1 : protéine liant X1
HLA : Human leucocyte antigen	ZnT8 : anticorps anti-transporteur 8 de zinc
HRD1 : protéine de dégradation de l'HMG-COA réductase	

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: Présentation de la pathologie du syndrome de wolfram.....	10
FIGURE 2: Arbre décisionnel du patient diabétique de type 1 avec hypoglycémies problématiques.	33

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I: Causes d'instabilité glycémique.....	32
TABLEAU II: Signes cliniques retrouvés dans le Syndrome de Wolfram	44
TABLEAU III: Caractérisation phénotypique et génétique de la cohorte cargo : syndrome de Wolfram autosomique dominant	46

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LE SYNDROME DE WOLFRAM ET SUR LE DIABETE INSTABLE	3
1. Définition	5
2. Génétique	5
3. Historique	6
4. Epidémiologie	7
5. Physiopathologie	7
6. Description clinique	10
6.1. Atteintes endocriniennes	10
6.2. Atteintes neurologiques	12
6.3. Atteintes psychiatriques	14
6.4. Atteintes oculaires	14
6.5. Atteintes urologiques	15
6.6. Atteintes ORL	15
6.7. Autres anomalies	16
7. Diagnostic positif	16
8. Prise en charge	18
8.1. Buts	18
8.2. Moyens	19
8.2.1. Moyens non médicamenteux	19
8.2.2. Traitements pharmacologiques	21
8.3. Indications	22
8.3.1. Prise en charge endocrinienne	22
8.3.2. Prise en charge de la neuropathie optique et de l'atteinte oculaire	24
8.3.3. Prise en charge de l'atteinte neurologique	24
8.3.4. Prise en charge psychologique	24
8.3.5. Prise en charge des troubles urologiques	25
8.3.6. Prise en charge des troubles ORL	25
8.4. Evolution et pronostic	25

8.4.1. Evolution	25
8.4.2. Pronostic.....	26
8.5. Suivi du patient	27
8.5.1. Objectif du suivi.....	27
8.5.2. Contenu du suivi	28
RAPPEL SUR LE DIABETE INSTABLE	31
1. Définitions	31
2. Démarche diagnostique	32
3. Stratégie thérapeutique [142].....	32
DEUXIEME PARTIE : NOTRE OBSERVATION.....	34
1. Résumé du dossier	35
2. Symptomatologie endocrinienne :.....	36
2.1. Diabète insulino- requérant.....	36
2.2. Diabète insipide.....	39
2.3. Hypogonadisme	39
2.4. Retard de croissance.....	40
3. Symptomatologie ophtalmologique.....	40
TROISIEME PARTIE : NOTRE DISCUSSION	41
1. Genre.....	42
2. Consanguinité	42
3. Age moyen d'apparition	43
4. Manifestations cliniques	43
5. Auto-anticorps	45
6. Génétique	45
7. Prise en charge	46
8. Evolutions et complications.....	48
CONCLUSION.....	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52

INTRODUCTION

Le syndrome de Wolfram (SW) est une maladie neurodégénérative autosomique récessive. Il associe entre autres pathologies, un diabète insulino-dépendant, une neuropathie optique, une atrophie progressive cérébrale prédominant sur le tronc cérébral et le cervelet. Cette atteinte neurologique entraîne des signes neurologiques variés : ataxie cérébelleuse, neuropathie périphérique, dysautonomie, apnées d'origine centrale, hypersomnie, troubles sensoriels, crises épileptiques, troubles cognitifs et/ou psychiatriques [1, 2].

Il a été décrit pour la première fois en 1938 par Wolfram et Wagener chez 4 frères avant l'âge de 20 ans [3]. Il est classifié MIM 222300 des lois de Mendel (Mendelian Inheritance in Man) et (CIM-11) selon le projet de classification internationale des maladies. Le syndrome de Wolfram est classé comme un diabète sucré rare spécifié (sous-catégorie 5A16.1, syndrome de Wolfram) [2, 4, 5]. Une origine chromosomique autosomique et une origine mitochondriale en liaison avec le réticulum endoplasmique semblent s'intriquer et se compléter [6]. Il est secondaire à une mutation du gène WFS localisé en 4p16.1 pour le type 1 et au niveau du locus 4q22-24 pour le type 2 et présente une certaine hétérogénéité génétique [2].

Des études épidémiologiques ont montré une prévalence de 1/770 000 à de 1/500 000 chez les enfants [7] au Royaume-Uni [1], de 1/100 000 en Amérique du Nord [8], de 1/710 000 dans la population japonaise [9] et 0,74 /1 000 000 dans la population italienne [10]. Des cas ont été rapportés en Afrique du Nord avec la prévalence la plus élevée de WS1 de 1 / 68 000 dans la population libanaise [11], probablement en raison des taux élevés de consanguinité [11, 12, 13 14]. De rares cas ont été publiés en Afrique Subsaharienne notamment en Mauritanie, au Sénégal et au Niger [15, 16].

Les principaux signes cliniques sont le diabète insipide (DI), le diabète sucré (DM), l'atrophie optique (OA) et la surdité (D), d'où l'acronyme « DIDMOAD syndrome » par

les auteurs anglo-saxons (pour Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness). Le syndrome de wolfram se manifeste souvent initialement par un diabète sucré insulino-dépendant précoce et se complète plus ou moins rapidement par l'apparition de l'atrophie optique et/ou de la surdité. D'autres signes cliniques ont été rattachés à la maladie, tels que l'ataxie, les désordres neuropsychiatriques, le diabète insipide, les perturbations vésico-rénales ou endocriniennes [1].

Le pronostic est sombre, car l'évolution clinique du WFS est rapidement progressive et entraîne un décès prématuré à l'âge moyen de 30 ans (25–49 ans) [17]. La principale cause de décès est l'insuffisance respiratoire due à l'atrophie du tronc cérébral [1, 18].

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace capable de retarder, d'arrêter ou d'inverser la progression du syndrome de Wolfram. Cependant, une surveillance clinique attentive et des soins de soutien peuvent être utiles pour soulager les symptômes débilissants, graves et progressifs [19].

Compte tenu de la rareté, probablement due à la méconnaissance des phénotypes cliniques, de l'hétérogénéité des tableaux cliniques, du pronostic pouvant être sombre, il nous semblait nécessaire de rapporter notre expérience dans la littérature.

Dans cette optique, nous allons dans un premier chapitre faire une revue de la littérature sur le syndrome de Wolfram, nous rapporterons ensuite notre observation que nous discuterons plus tard avant de conclure et de formuler des recommandations.

PREMIERE PARTIE :
RAPPEL SUR LE SYNDROME DE
WOLFRAMET SUR LE DIABETE
INSTABLE

1. Définition

Le syndrome de Wolfram est une maladie neurodégénérative, rare, autosomique récessive associant entre autres un diabète insulino-dépendant non auto-immun, une neuropathie optique, une atrophie progressive cérébrale prédominant sur le tronc cérébral et le cervelet, entraînant des signes neurologiques variés [1, 2, 20].

Elle est due à une mutation du gène *WFS1*, responsable de la production de wolframine. L'atteinte neurologique et ses conséquences (handicap moteur, troubles de la déglutition, troubles du contrôle ventilatoire) peuvent conduire au décès des patients [21, 22, 23].

2. Génétique

- **Le gène humain *WS1* (*WFS1*)** est localisé sur le chromosome 4p16.1 et responsable du SW de type 1 correspondant à la majorité des cas [4, 32, 39]. Les patients atteints de SW de type 1 peuvent être porteurs de mutations bialléliques homozygotes ou hétérozygotes composites. Le gène *WFS 1* se compose de huit exons et code pour la wolframine, une glycoprotéine transmembranaire de 890 acides aminés dans le réticulum endoplasmique (RE) [36]. Le gène *WFS1* est fortement exprimé dans le tissu cérébral, les cellules β pancréatiques, le cœur, les poumons et le placenta [37].

A ce jour, plus de 200 mutations ont été retrouvées dans le gène *WFS1*, particulièrement dans l'exon 8 [2]. L'exon 8 code pour le domaine transmembranaire et C-terminal de la wolframine, qui est important pour la fonctionnalité de cette protéine [38, 33]. Les mutations *WFS1* sont fréquemment activatrices (non-sens ou décalage de cadre) [2], et la plupart d'entre elles sont transmises sur un mode autosomique récessif. Cependant, des mutations autosomiques dominantes ont été retrouvées dans des maladies de type SW, telles que la perte auditive neurosensorielle à basse fréquence non syndromique liée à *WFS1* (LFSNHL) [40, 41].

- **Le gène *CISD2*, localisé en 4q22.24**, est responsable du SW type 2 dont la prévalence est inférieure et touche principalement les populations d'origine jordanienne [34, 35]. Il se transmet selon un mode autosomique récessif. Le SW2 est causé par des mutations du

gène CDGSH fer-soufre contenant la protéine 2 (CISD2), qui correspond au chromosome 4q22-q23 et se compose de trois exons [42]. *CISD2* code pour la protéine à doigt de zinc appelée « petite protéine du réticulum endoplasmique inter membranaire » (ERIS), qui est fortement exprimée dans des tissus tels que le pancréas et le cerveau [43].

Bien que la fonction d'ERIS ne soit pas entièrement connue, il a été constaté qu'il transfère le fer aux mitochondries et qu'il est donc important pour la régulation du fer et des espèces réactives de l'oxygène (ROS). De plus, ERIS joue un rôle central dans la régulation de l'homéostasie mitochondriale et des échanges entre le RE et les mitochondries et dans l'activation de l'autophagie et de l'apoptose [44].

Les principaux symptômes de WS2 sont des ulcères de l'intestin supérieur, des saignements cutanéomuqueux et une agrégation plaquettaire défectueuse. La présence de troubles gastro-intestinaux et d'hémorragies digestives et l'absence de diabète insipide sont pathognomoniques de WS2 et sont absents dans le WS1 [45, 46]. Ils ont été retrouvés chez plus de 90% des patients atteints de WS2. Par conséquent, ce sont des critères cliniques utiles pour un diagnostic différentiel avec WS1.

3. Historique

En 1938, Wagner et Wolfram décrivent, pour la première fois un syndrome, qui associe diabète sucré, diabète insipide, atrophie optique et surdité chez quatre (4) individus d'une famille. Il prend l'appellation de « syndrome de Wolfram » [3]. De nombreuses études, en particulier celle de Crewer C.W en 1977 furent effectuées afin d'apporter d'amples précisions sur les aspects cliniques. Ceci permettait ainsi de mettre en évidence l'atteinte et l'hypothèse de maladie héréditaire de transmission autosomique récessive par Fraser-Gun T [24].

Dans les années 90, l'hypothèse d'une origine mitochondriale prend de plus en plus d'importance, en partie confortée par démonstration des mutations au niveau du génome mitochondrial [6]. En 1997, Barrett T [27], en réalisant l'étude génétique de douze (12) familles présentant des cas de syndrome de Wolfram, conforte ainsi le lien de cette

maladie avec le bras court du chromosome 4, sans pour autant exclure la possibilité d'une délétion du génome mitochondrial.

Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement disponible pour retarder, bloquer ou inverser la progression du syndrome de Wolfram [28, 29].

4. Epidémiologie

Le syndrome de Wolfram est une maladie neurodégénérative très rare. Des études épidémiologiques ont retrouvé une prévalence de 1/770 000 chez l'adulte [1] et 1/500 000 chez les enfants au Royaume-Uni [7]. Cette donnée était de 1 / 100 000 en Amérique du Nord [8], de 1/ 710 000 dans la population japonaise [9] et de 0,74 /1 000 000 dans la population italienne [10].

La prévalence la plus élevée de WS1 était de 1 / 68 000 dans la population libanaise [11] et de 1/54478 dans une population de la Sicile (Italie) [12]. Ceci était probablement expliqué par un taux élevé de consanguinité dans ces populations [11, 12]. Une étude dans la population britannique a retrouvé une fréquence du WF1 autour de 1/354 [1]. Il a été constaté que la prévalence de la mutation du gène WS1 chez les patients atteints de diabète varie de 0,57 % au Royaume-Uni [1] à 4,8% dans la population libanaise [11] et à 2,3% chez les patients siciliens [12].

Dans l'étude de Zmyslowska et al. [30] dans les populations pédiatriques atteintes de diabète insulino-requérant, le syndrome de Wolfram était diagnostiqué avec un retard d'au moins 7 ans, car le diabète était souvent considéré comme un type 1.

De rares cas ont été publiés en Afrique Subsaharienne notamment en Mauritanie, au Sénégal, au Niger [15, 16].

5. Physiopathologie

La **wolframine** est une glycoprotéine localisée dans le réticulum endoplasmique des cellules. Sa répartition tissulaire est relativement ubiquitaire, mais elle est surtout présente dans le système nerveux central et la cellule bêta pancréatique. Le stress du

réticulum endoplasmique (RE) lié à une mauvaise conformation des protéines synthétisées est causé, dans la cellule bêta pancréatique soit par :

- Une sur-demande de synthèse d'insuline et/ou une hyperproduction de protéine amyloïde ;
- Des mutations du gène de la proinsuline, particulièrement dans les zones de clivage ;
- Une agression extérieure (acides gras libres à longues chaînes, cytokines pro-inflammatoires, hypoxie...).

L'UPR (Unfolded Protein Response) est un élément constitutif d'une réponse physiologique de la cellule au stress du réticulum endoplasmique [47]. C'est un mode de réponse binaire qui, en fonction de l'intensité et de la durée du stress, oriente la cellule, soit vers la survie, soit vers l'apoptose. Si le stress est modéré et/ou transitoire, l'UPR va favoriser des phénomènes de réparation dégradant les protéines mal conformées [48, 49, 50]. Le système UPR active trois protéines transmembranaires situées dans le RE qui fonctionnent comme des capteurs de stress :

- La protéine kinase IRE-1 (Inositol Requiring Enzyme 1) qui contrôle indirectement la synthèse de protéines chaperonnes et de protéines ERAD ;
- La protéine kinase PERK (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase) qui contrôle la diminution des synthèses protéiques ;
- Le facteur de transcription ATF6 (Activating Transcription Factor 6) qui stimule la synthèse des effecteurs de l'UPR et joue ainsi un rôle amplificateur de l'UPR.

Les patients présentant un déficit quantitatif et/ou qualitatif en wolframine cumulent deux raisons de développer un diabète (Figure 1) : des anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion et, surtout, une incapacité à contrôler le stress du réticulum endoplasmique qui conduit irrémédiablement à la perte du capital insulino-sécréteur.

Les mutations dans *WFS1* provoquent une accumulation de protéines mal repliées dans le RE et donc un stress du RE. Des niveaux élevés de protéines mal repliées stimulent la réponse protéique non repliée (UPR), qui induit des événements de transcription et de traduction qui rétablissent l'homéostasie du RE.

Lorsque le stress du RE est chroniquement persistant, en raison de processus physiologiques (biosynthèse post-prandiale de l'insuline) ou de processus pathologiques (cancer, maladies inflammatoires, infection virale, mutations géniques), l'UPR stimule l'apoptose cellulaire [58, 59, 60, 61, 62].

Pour cette raison, des niveaux élevés de stress ER trouvés dans WS1 provoquent l'apoptose des cellules pancréatiques et des altérations des cellules neuronales [62]. Ainsi, dans des conditions de stress pathologique du RE, l'apoptose est induite par l'activation continue de ces facteurs [64]. La wolframine régule également les mécanismes de libération et d'absorption du calcium dans le RE. En effet, il a été démontré que des niveaux élevés de stress ER provoquent des altérations de la fonction mitochondriale, suggérant ainsi que WS1 pourrait être une maladie mitochondriale [65].

Récemment, un lien entre le stress du RE, l'augmentation des niveaux de Ca^{2+} cytosolique, l'altération de la dynamique mitochondriale et l'inhibition du développement neuronal dans les neurones déficients en WFS1 a été décrit [66, 67]. Dans les cellules déficientes en *WFS1*, une forte diminution des niveaux de NCS1 a été constatée, ce qui entraîne une réduction des interactions ER-mitochondries et un transfert de Ca^{2+} [68].

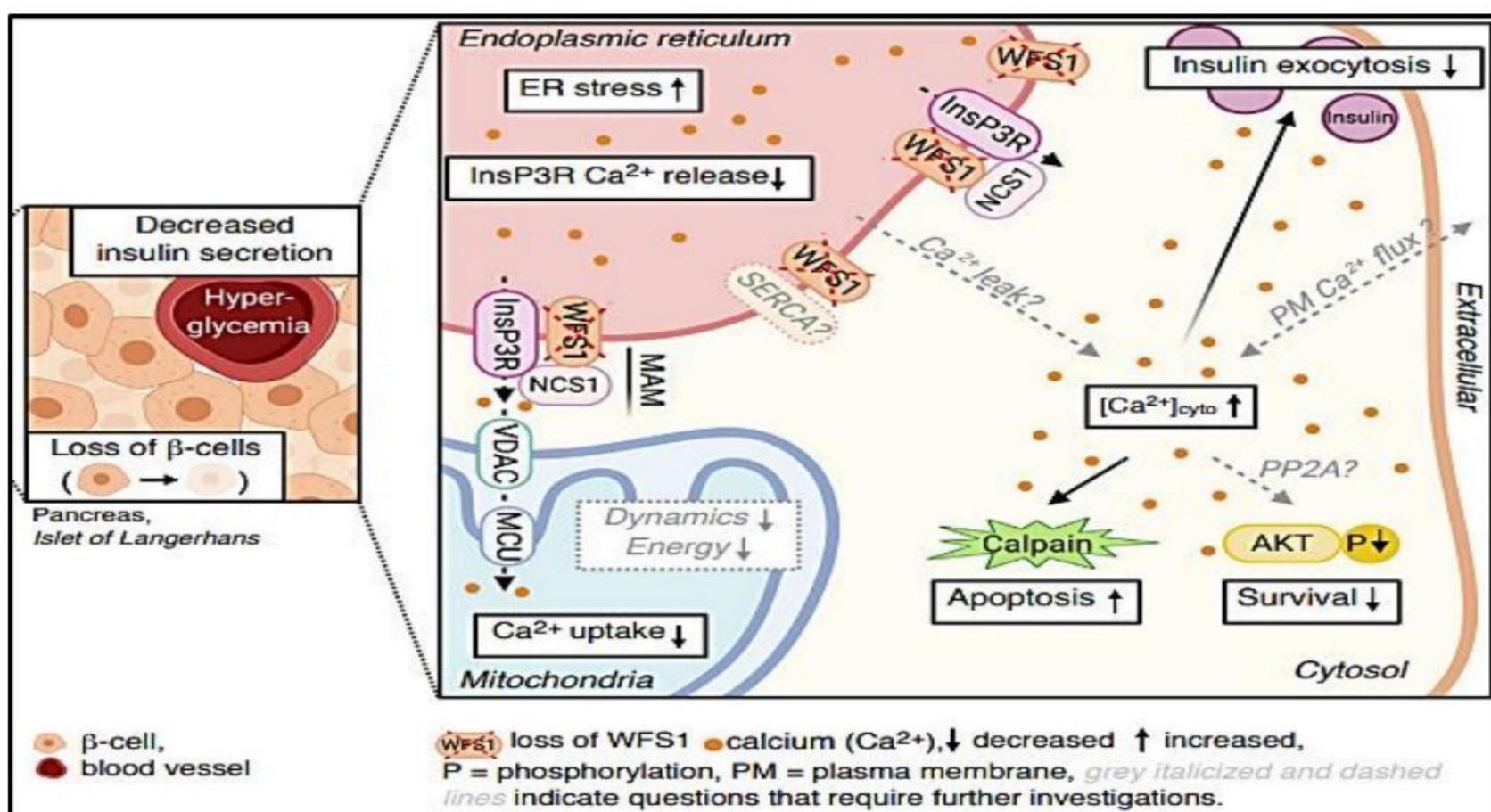


FIGURE 1: Présentation de la pathologie du syndrome de wolfram [139].

WFS1 : wolframine ; InsP3R : récepteur de l'inositol 1 4,5-triphosphate ; NCS1 : capteur de calcium neuronal-1 ; SERCA : calcium ATPase du réticulum sarco/endoplasmique ; MAM : membranes ER associées aux mitochondries ; VDAC : canal anionique dépendant de la tension ; MCU : uniporteur de calcium mitochondrial ; PP2A : protéine phosphatase 2 ; Akt : protéine kinase B.

6. Description clinique

Le diagnostic du SW repose sur l'association soit de deux critères majeurs, soit d'un critère majeur et de deux critères mineurs. Il est définitivement établi par la mise en évidence de deux mutations bi alléliques pathogènes des gènes WFS1 ou CISD2.

L'interrogatoire précise d'éventuels antécédents familiaux, l'âge de survenue des premières anomalies. Le diagnostic est souvent évoqué avec retard. Différentes atteintes systémiques peuvent être retrouvées ou doivent être recherchées.

6.1. Atteintes endocriniennes

- Diabète sucré insulino-dépendant et rarement auto-immun

Le diabète juvénile est généralement la première caractéristique clinique du **SW**, avec un début en moyenne à l'âge de 6 ans (3 semaines à 16 ans). C'est un diabète insulino-dépendant, rarement cétosique, devenant rapidement insulino-requérant.

Les auto-anticorps sont rarement positifs. Il persiste souvent encore longtemps une sécrétion résiduelle d'insuline, ce qui fait que les patients ne vont pas faire, sinon très rarement, de complications aiguës de type acidocétose. Les périodes de rémission sont plus longues, avec des besoins quotidiens en insuline plus faibles. Les valeurs moyennes de l'HbA1c sont souvent inférieures à celles du DT1 et les épisodes d'hypoglycémie sont plus fréquents [10, 69].

Concernant les complications chroniques microvasculaires, elles sont moins fréquentes que dans le DT1, probablement lié à un équilibre glycémique globalement meilleur dans le SW comparé au DT1 [70]. Par conséquent, les cliniciens doivent tenir compte de ces différences cliniques entre diabète du SW et DT1 pour éviter un diagnostic erroné et ainsi une mauvaise prise en charge thérapeutique.

Le bilan diagnostique initial doit :

- Vérifier la négativité des marqueurs d'auto-immunité du diabète de type 1 (anticorps anti-insuline, anti-GAD, anti-IA-2, anti ZnT8).
- Eliminer des diabètes monogéniques de type MODY ;
- Eliminer les rares associations à des groupes HLA de type DR3 et DR4 de prédisposition au diabète de type I [71].

- Diabète insipide

Le DI central est fréquent, touchant environ 70% des patients WS1 [1]. Il survient à un âge moyen de 14 ans (3 mois à 40 ans) [25, 11], après l'atrophie optique et le diabète sucré, mais avant l'ataxie et la surdité [1]. Cependant, une grande variabilité dans l'âge d'apparition a été retrouvée.

Le diabète insipide est en général asymptomatique, mais parfois responsable de polyurie sévère, qui s'accompagne souvent d'une déshydratation plus ou moins importante [72]. Il peut parfois se manifester par une énurésie. Ce diabète insipide correspond à une atteinte pituitaire postérieure partielle ou totale, qui aurait comme étiopathogénie la dégénérescence progressive nerveuse.

Le test de restriction hydrique, suivi d'une injection de Desmopressine confirmera le diagnostic et l'atteinte centrale. L'imagerie par résonance magnétique hypophysaire confirme l'origine haute du diabète insipide en mettant en évidence une atrophie de la post-hypophyse avec l'absence de l'hyper signal spontané en T1 de la post-hypophyse, parfois associée à une atrophie hypothalamique. L'étude histologique retrouve une atrophie des noyaux hypothalamiques et de la post-hypophyse [73].

- Autres endocrinopathies

Hypogonadisme : Les hypogonadismes primaires et secondaires, plus fréquents chez les hommes tels que des troubles de la fertilité et des troubles de l'érection, sont les principales manifestations de l'altération de la fonction endocrinienne chez les patients. On retrouve le plus souvent un arrêt de la puberté entre 12 et 16 ans. Les taux de FSH et de LH sont très élevés alors que la testostérone n'augmente pas durant la puberté. Les cas

d'infertilité, d'aménorrhée et d'oligoménorrhée sont fréquents chez les femmes WS1, mais la fonction ovarienne est normale et certaines patientes enceintes ont été décrites [75].

Déficit de croissance : Une petite taille, un déficit en hormone de croissance (GH) et une altération de la sécrétion de corticotrophine ont été trouvés chez les patients en raison d'une hypofonction hypophysaire antérieure d'origine hypothalamique [1, 75]. Le taux d'IGF1 et le développement pubertaire doivent être étroitement surveillés.

Hypothyroïdie : Une hypothyroïdie peut aussi être rencontrée, correspondant à une insuffisance thyroïdienne, plutôt qu'à une atteinte de la glande thyroïde elle-même [11]. Sur le plan clinique, l'hypothyroïdie avec ou sans goitre, apparaît au cours de la troisième décennie, avec plus ou moins une prise de poids, une constipation, une asthénie physique, une sécheresse cutanée, une bradycardie.

Insuffisance surrénalienne : L'atteinte surrénalienne, au cours du syndrome de Wolfram, correspond à un déficit central en hormones corticotropes. Cliniquement, ce déficit corticotrope peut se traduire par des malaises hypoglycémiques, une hypotension artérielle orthostatique et / ou une mélanodermie. Sur le plan biologique, ce déficit est d'origine haute en rapport avec une insuffisance hypophysaire, s'intégrant, comme pour les autres axes, dans un processus dégénératif [25, 11]. Au cours du syndrome de Wolfram, l'insuffisance hypophysaire peut ainsi intéresser un ou plusieurs axes. Elle ferait alors suspecter une neurodégénérescence hypothalamo-hypophysaire [11].

Hyponatrémie : La plupart des patients atteints du syndrome de Wolfram ont un diabète sucré et un dysfonctionnement de la vessie en association avec un diabète insipide. L'hyponatrémie est un problème clinique courant chez les patients atteints du syndrome de Wolfram qui nécessite une prise en charge attentive.

6.2. Atteintes neurologiques

Le syndrome de Wolfram est caractérisé par une neurodégénérescence progressive. Il a été démontré que la plupart des patients WS1 (> 60 %) présentent des symptômes neurologiques à un âge moyen de 40 ans (intervalle de 5 à 44 ans) [1, 10, 76].

- L'**ataxie cérébelleuse du tronc** est la manifestation la plus fréquente (45%). Elle est associée à une maladresse, qui peut limiter l'indépendance des malades dans la réalisation des gestes fins usuels (se vêtir, préparer ses repas, couper) [21].
- Les autres anomalies neurologiques sont la neuropathie périphérique (39%), les troubles cognitifs (32%), l'épilepsie (26%), la dysarthrie, la dysphagie et le nystagmus (10 %) [21].
- L'apnée centrale liée à l'atrophie du tronc cérébral, l'hyper somnolence, les maux de tête et les convulsions sont fortement associés à la neurodégénérescence avec le syndrome de Wolfram. Les complications graves telles que la pneumonie par aspiration, l'apnée respiratoire d'origine centrale par dysfonctionnement bulbaire peuvent être rencontrées.
- La **neuropathie autonome** est couramment observée chez les patients atteints du syndrome de Wolfram. Les signes et symptômes comprennent l'hypotension orthostatique, l'anhidrose, l'hypohidrose, l'hyperhidrose, la perte du réflexe nauséux, la constipation, la gastroparésie, l'hypothermie et l'hyperpyrexie [21]. Des céphalées peuvent être liées à un dysfonctionnement autonome ou à une neuropathie. Certains patients ressentent une douleur unilatérale aiguë et lancinante semblable à la névralgie du trijumeau.

Les conséquences de ces manifestations cliniques et paracliniques sont marquées par un handicap moteur progressif, qui peut compromettre l'autonomie des patients. Les troubles digestifs et urologiques d'origine neurologique sont parfois très prégnants et pénalisent le confort de vie.

L'atrophie du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral sont des anomalies retrouvées par imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) chez 54% des patients WS1 [21]. La polysomnographie, ainsi que le test d'oxymétrie nocturne, peuvent être utilisés comme études de dépistage. Cette symptomatologie neurologique serait en rapport avec une dégénérescence nerveuse progressive plus ou moins lente, confortée par les données histologiques et morphologiques, et expliquant l'évolution naturelle du syndrome de Wolfram.

6.3. Atteintes psychiatriques

Les patients peuvent présenter des troubles du comportement (agressivité), du sommeil (insomnie ou hypersomnie), des dysthymies ou des troubles de l'écriture. Chez l'enfant, on a souvent un retard scolaire, un trouble bipolaire, une anxiété ou des attaques de panique récurrentes. Mais dans la grande majorité des cas, ces patients souffrent de dépression plus ou moins sévère, qui est à l'origine de fréquentes tentatives de suicide, responsables d'un grand nombre de décès dans le syndrome de Wolfram et réduisant ainsi leur espérance de vie [25, 11, 77].

Les performances cognitives sont généralement normales. Cependant, Chaussenot et al. [11] ont rapporté que 32% des 59 patients WS1 étudiés présentaient des troubles cognitifs. Il a été suggéré que les altérations de l'odorat et du sommeil peuvent être utilisées comme indicateurs pour suivre les patients WS1 présentant des manifestations psychiatriques [78].

6.4. Atteintes oculaires

L'une des premières manifestations oculaires est la diminution progressive de l'acuité visuelle avec perte de la vision des couleurs. La cécité se développe après quelques années [69, 79, 75]. Des anomalies ophtalmologiques, telles que la cataracte (29,6–66,6%), l'altération des réflexes pupillaires à la lumière, le nystagmus, la maculopathie et le glaucome, ont été retrouvées dans de rares cas [75]. La maculopathie pigmentaire chez les patients WS1, bien que rare, peut être due aux altérations sévères de la dynamique mitochondriale [80]. Une microsphérophakie a été trouvée chez deux sœurs également atteintes de cataracte congénitale, de glaucome et d'arthrose [81].

De nombreuses altérations ophtalmiques, qui incluent également des anomalies de l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétiniennes, ont été trouvées chez 15 patients WS1 à des stades relativement précoces [82]. Cependant, Zmyslowska et al. [83] ont démontré que les altérations de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes sont moins fréquentes chez les sujets WS1 que chez les patients DT1 ou les sujets sains.

Waszczykowska et al. [84] ont aussi retrouvé une réduction significative de la sensibilité cornéenne chez les patients atteints de WS1. En effet, la fibre nerveuse cornéenne, la densité des branches et la longueur des fibres nerveuses étaient faibles dans WS1, suggérant une dégénérescence du nerf cornéen. De plus, la variabilité de la sensibilité cornéenne s'est avérée corrélée au degré de progression de la maladie. Il a été suggéré que l'atteinte du nerf optique est compatible avec un diagnostic de neuropathie optique et non d'atrophie optique [46].

Un examen complet des yeux, en évaluant l'acuité visuelle et la vision des couleurs, la fondoscopie, le champ visuel et la tomographie par cohérence optique (OCT), doit être effectué tôt dans la prise en charge des patients atteints de SW.

6.5. Atteintes urologiques

La vessie neurogène, qui provoque une hydro-urétéro-néphrose, une incontinence urinaire et des infections récurrentes, a fréquemment été trouvée chez les patients WS1 [21]. Des anomalies des voies urinaires ont été trouvées chez près de 90% des patients. L'âge moyen de début est de 20 ans avec trois pics de haute fréquence : 13 ans, 21 ans et 33 ans [69]. Les dilatations neurogènes de la vessie et des voies urinaires supérieures sont les principales anomalies urologiques.

6.6. Atteintes ORL

La surdité neurosensorielle survient à un âge moyen de 12,5 ans (extrêmes 5–39 ans) chez 62% des patients WS1 [1]. Le spectre clinique est large car la sévérité des déficiences auditives varie d'un patient à l'autre. La progression de cette surdité est relativement lente et touche d'abord les hautes fréquences [5]. Chez les patients WS1, elle est plus sévère que chez les autres patients présentant une perte auditive due à des troubles dégénératifs du système nerveux central [1]. La surdité neurosensorielle à basse fréquence causée par des mutations dominantes de WFS1 a aussi été décrite [87].

6.7. Autres anomalies

- Les troubles gastro-intestinaux comprennent la gastroparésie (29 %), la dysmotilité intestinale (24 %) et l'incontinence intestinale [76].
- Des cardiopathies congénitales, telles que la tétralogie de Fallot, la sténose de la valve pulmonaire ont été rapportées dans de rares cas de WS1 [88, 89], et par conséquent, une surveillance cardiaque est recommandée.

7. Diagnostic positif

Les critères majeurs sont :

- Diabète insulino-requérant apparu avant l'âge de 16 ans ;
- Neuropathie optique bilatérale évoluant vers l'atrophie optique apparue avant l'âge de 16 ans ;

Les critères mineurs sont évocateurs mais ne permettent pas, à eux seuls, de le retenir :

- Diabète insulino-requérant apparu après l'âge de 16 ans ;
- Neuropathie optique bilatérale évoluant vers l'atrophie optique apparue après l'âge de 16 ans ;
- Diabète insipide ;
- Surdité neurosensorielle ;
- Manifestations neurologiques ;
- Anomalies des voies urinaires hautes ou basses ;
- Antécédents familiaux de syndrome de Wolfram.

Le diagnostic clinique de SW est évoqué devant l'association soit de deux critères majeurs, soit d'un critère majeur et de deux critères mineurs. Le diagnostic de SW sera confirmé par l'identification de deux (2) mutations pathogènes bialléliques dans le gène WFS1 ou CISD2 [4, 2]. D'autres symptômes plus rares peuvent orienter vers le diagnostic de SW, mais ne constituent pas des critères mineurs [90] :

- L'absence d'auto-anticorps dans le cadre du diabète insulino-dépendant ;
- Cataracte bilatérale du sujet jeune ;
- Nystagmus ;

- Troubles psychiatriques à type de dépression ;
- Hypogonadisme ou retard pubertaire ;
- Hypothyroïdie ;
- Troubles gastriques et hémorragies digestives dans le SW de type 2 ;
- Déficit plaquettaire dans le SW de type 2.

Cas particuliers

Le spectre clinique des phénotypes associés aux mutations dans le gène WFS1 ne se limite pas au SW classique. Certains phénotypes sont transmis sur le mode autosomique récessif, et sont liés à la présence de deux (2) **mutations "récessives"** dans WFS1.

Il s'agit de **formes incomplètes** de SW, dans lesquelles il n'existe qu'un critère majeur (en particulier une neuropathie optique sans diabète) et un ou plusieurs critères mineurs.

Le mode de transmission est autosomique récessif, identique à celui du SW.

8. Prise en charge

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence. Les professionnels paramédicaux (orthoptistes, orthophonistes, diététiciens, ergothérapeute, etc.) et les professionnels du secteur médico-social participent aux évaluations, adaptent les prises en charge selon les besoins et assurent les actions relevant de leurs compétences.

Une coordination avec un établissement spécialisé pour malvoyants, malentendants ou personnes à motilité réduite peut être utile dans le cours de l'évolution de la maladie.

8.1. Buts

- Contrôler précocement le diabète et en prévenir ses complications ;
- Traiter les complications endocriniennes, urologiques et neurologiques ;
- Ralentir ou compenser les handicaps sensoriels et les troubles de l'équilibre ;
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille, une adaptation de son mode de vie, favoriser l'insertion scolaire ou socioprofessionnelle de la personne.

8.2. Moyens

8.2.1. Moyens non médicamenteux

Education thérapeutique et adaptation du mode de vie

L'information donnée au patient et à sa famille ne se substitue pas à l'éducation thérapeutique. Cette information porte sur :

- Les symptômes pouvant survenir lors du SW, en précisant que toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- Les traitements prescrits, leur surveillance et les effets indésirables possibles ;
- L'organisation du suivi régulier et la planification des examens nécessaires au dépistage des éventuelles complications.

Compensation sensorielle :

Elle est principalement centrée sur l'éducation du contrôle de la glycémie et l'enseignement relatif à l'utilisation du matériel de rééducation des troubles de la vision et de l'audition. Il est essentiel de veiller à l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et éventuellement de sa famille, dans la gestion des contrôles de la glycémie, l'adaptation des doses d'insuline et du régime alimentaire. L'implication d'un diététicien est souvent nécessaire dès la première visite, et renforcée à chaque consultation. Sachant que l'on se trouve volontiers dans un contexte de polyhandicap, avec rapidement un déficit visuel important et une surdité chez 50 % des patients, une évaluation de la fonction visuelle et auditive est requise avant toute rééducation.

Adaptation du mode de vie

La prise en charge socio-éducative sera à adapter à l'ensemble des problèmes du patient, et peut nécessiter une prise en charge en tant que Handicap Rare. Les Equipes Relais Handicaps Rares (ERHR) peuvent soutenir la coordination auprès des différentes équipes de prise en charge et apporter l'appui nécessaire à la construction d'un parcours de vie correspondant aux attentes et besoins du patient. Celui-ci peut nécessiter des services d'accompagnement multiples et parfois relever de notifications multiples auprès de la MDPH/MDA, des places handicaps rares n'étant pas disponibles ni même existantes dans chaque département.

L'élaboration d'un protocole d'accueil individualisé (PAI) peut se justifier en fonction de la symptomatologie du patient lorsque l'équilibration du diabète ou les troubles sensoriels rendent difficile l'intégration en milieu scolaire.

Dans le cadre d'un projet personnalisé de scolarisation (PPS), il peut être utile selon les cas de faire appel à un accompagnement pour faciliter la scolarisation, l'éducation et le parcours scolaire de l'enfant par :

- Les CAMSP (Centres d'Action Médico-Sociale Précoce) pour les enfants de 0 à 6 ans ;
- Les Services d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile type Service d'accompagnement familial et d'éducation précoce (SAFEP) pour les enfants de moins de 3 ans ;
- Les structures spécialisées S3AS ;
- Les Services de Soutien à l'Education Familiale et à la Scolarisation (SSEFS) ;
- Des accompagnants des élèves en situation de handicap (AESH).

L'adaptation du mode de vie doit anticiper le recours à des structures dédiées à l'âge adulte.

Associations de patients

Les professionnels de la santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence et de compétence.

Elles contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Elles peuvent contribuer également à l'information du patient, à le conseiller et à le guider dans l'aménagement du mode de vie.

Traitement préventif

Un conseil génétique et une recherche prénatale peuvent être réalisés pour les familles où la mutation a été identifiée.

8.2.2. Traitements pharmacologiques

Différents moyens médicamenteux sont adoptés :

- Antidiabétiques insuliniques et non insuliniques : insuline rapide ou analogue rapide, insuline lente, les pompes à insuline, les agonistes du GLP-1R Liraglutide, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) tels que la gemigliptine, la sitagliptine ou la vildagliptine ;
- Analogue synthétique de l'hormone antidiurétique, la dDAVP (Minirin®) ;
- Levothyroxine ;
- Hormonothérapie substitutive : testostérone, œstrogènes ;
- Supplémentation en hydrocortisone ;
- Verres grossissants ou de systèmes numérisés d'amplification ;
- Anticholinergiques, toxine botulique, neurostimulation, auto-sondages ;
- Traitements spécifiques innovateurs seront développés à la suite.

Nouveaux traitements spécifiques du syndrome de Wolfram

Une stratégie pour accélérer le développement de nouvelles options thérapeutiques pour le syndrome de Wolfram est la réorientation vers des médicaments qui sont actuellement approuvés par les organismes de réglementation, tels que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, la Commission européenne et l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement disponible pour retarder, bloquer ou inverser la progression du WS1 [19]. La recherche thérapeutique pour le WS1 cible plusieurs domaines de dysfonctionnement du RE, notamment les modulateurs du stress du RE, en régulant l'homéostasie du calcium ER et la protéostase cellulaire [102, 103].

8.3. Indications

8.3.1. Prise en charge endocrinienne

Prise en charge du diabète sucré

C'est principalement l'insuline, avec les schémas thérapeutiques classiques : insulinothérapie basale-bolus en multi-injections, et pompes à insuline. L'objectif glycémique semble plus facile à atteindre au début de la maladie, en rapport avec la persistance d'une sécrétion résiduelle d'insuline par le pancréas. Avec l'âge, la sécrétion résiduelle semble s'amoinrir et les variations glycémiques sont moins prévisibles [91, 70]. En revanche, avec le temps, la composante psychologique et les altérations cognitives rendent le traitement par insuline plus difficile à gérer. Les troubles neurologiques rendent les nouvelles technologies de traitement (pompes à insuline, capteurs), souvent moins accessibles au patient et nécessitent, encore plus, l'aide de l'entourage. Le diabète du syndrome de Wolfram n'étant généralement pas un diabète totalement insulino-prive, et du fait de la complexité et des contraintes du traitement par insuline, toutes les nouvelles thérapies visant à diminuer l'insuline et préserver la cellule pancréatique sont très prometteuses et nécessitent d'être développées.

Il a été démontré que les agonistes du GLP-1R préviennent et suppriment l'apoptose médiée par le stress ER dans WS1 [80]. De plus, des études récentes sur deux modèles de rongeurs WS1 ont montré que les agonistes du GLP-1R améliorent le diabète dans WS1 [92, 93, 94]. Kondo et al. [92] ont démontré qu'un traitement de 24 semaines avec du Liraglutide, un agoniste du GLP-1R à longue durée d'action, améliorait le contrôle glycémique et réduisait la dose quotidienne d'insuline de 20 % chez un patient atteint du WS1. Seppa et al. [97] ont rapporté qu'une thérapie au liraglutide de 6 mois entraînait une réduction de la neuroinflammation et une amélioration du stress du RE dans l'olive inférieure chez les rats WS1. Enfin, le Liraglutide semble protéger les cellules ganglionnaires rétiniennes de l'apoptose et le nerf optique de la dégénérescence.

Prise en charge du diabète insipide

Le traitement du diabète insipide central dépend de l'intensité du retentissement fonctionnel : si la polyurie et/ou la pollakiurie nocturne sont tolérables, il n'est pas nécessaire de mettre en place un traitement spécifique et la surveillance seule peut suffire. Lorsque le retentissement fonctionnel est trop important, il est possible d'utiliser au long cours un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique, la dDAVP (Minirin®). La posologie est à adapter à chaque patient, en répartissant l'administration en fonction des besoins, en plusieurs prises par jour : au début de la prise en charge, les besoins sont souvent faibles (la réponse est rapidement efficace) et deux prises quotidiennes (60 µg matin et soir pour commencer) peuvent suffire.

Dans tous les cas, tant que la sensation de soif et que l'accès libre à l'eau sont respectés, la polydipsie induite par la tendance à l'hyperosmolalité plasmatique du fait de la perte rénale d'eau permet à chaque patient d'adapter ses apports d'eau à ses propres besoins. Il est important de souligner que les patients atteints du SW et présentant un diabète insipide peuvent avoir des difficultés d'accès à l'eau afin de répondre à leur sensation de soif du fait de leur handicap neurosensoriel.

Prise en charge de l'hypothyroïdie

Elle repose sur une hormonothérapie substitutive qui vise à compenser le déficit en Lévothyroxine. La posologie s'adapte en fonction du taux de la TSH dans le sang.

Prise en charge de l'hypogonadisme

Chez le garçon, le traitement repose sur une hormonothérapie substitutive par testostérone, afin de permettre à la virilisation pubertaire de reprendre. Chez la fille, une substitution en œstrogènes est préconisée.

Prise en charge insuffisance corticotrope

Cette prise en charge repose principalement sur une supplémentation en hydrocortisone, entre 10 et 20 mg/jour à adapter selon la profondeur du déficit. Si le déficit est profond, la prescription d'une injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone est indispensable en cas de fièvre, stress et vomissements.

8.3.2. Prise en charge de la neuropathie optique et de l'atteinte oculaire

La prise en charge pourra comporter le traitement d'une cataracte, la prescription de verres grossissants ou de systèmes numérisés d'amplification ; procéder le cas échéant à une phakoexérèse [99]. Une consultation « basse vision » et des mesures de rééducations sont également parfois nécessaires.

8.3.3. Prise en charge de l'atteinte neurologique

Une évaluation de l'état neuropsychologique est également nécessaire afin d'orienter les aides à envisager. Une prise en charge psychiatrique peut s'avérer nécessaire.

8.3.4. Prise en charge psychologique

Une prise en charge psychologique devrait être systématiquement proposée lors de l'annonce du diagnostic. En effet, un entretien psychologique serait l'occasion de reprendre avec le patient sa compréhension des éléments apportés par le corps médical et de lui offrir des renseignements sur les associations existantes. Il peut également se justifier dans le but de dépister d'éventuels troubles du comportement ou troubles psychiatriques (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, troubles du comportement, etc.).

Il est également conseillé d'apporter une prise en charge psychologique s'inscrivant dans le temps, le caractère évolutif du syndrome pouvant réactiver les éléments traumatiques de l'annonce. Le suivi psychologique permettrait d'accompagner le patient dans l'ajustement de son parcours de vie en fonction de ses capacités, de ses besoins et de ses envies. De plus, les personnes ayant un SW étant plus à risque d'être victimes de discrimination ou d'harcèlement (dans leur vie privée ou dans leur vie professionnelle), une prise en charge psychologique serait une possibilité pour le patient d'élaborer des stratégies d'adaptation adéquates face aux situations rencontrées.

Une prise en charge psychologique basée sur la méthode ACT (Thérapie d'acceptation et d'engagement) pourrait être adoptée. Cette méthode a démontré son efficacité dans l'amélioration de l'autodétermination et de l'estime de soi des patients présentant

d'autres maladies chroniques [122]. Une prise en charge psychologique familiale est importante et doit être également conseillée afin de maintenir le dialogue entre les membres de la famille et ainsi de garantir un fonctionnement familial soutenu et adapté aux possibilités et besoins de chacun.

8.3.5. Prise en charge des troubles urologiques

Cette prise en charge est multidisciplinaire associant urologue, neurologue, et médecin rééducateur. Des propositions thérapeutiques doivent être adaptées à l'atteinte authentifiée : anticholinergiques, toxine botulique, kinésithérapie, neurostimulation, auto-sondages intermittents avec une évaluation préalable de la capacité à l'auto-sondage faite en tenant compte des troubles neurologiques (ataxie et troubles cognitifs) et de la basse vision. Des alternatives chirurgicales existent :

- Dérivation urinaire (définitives chirurgicales ou temporaires par cathéter sus-pubien ou sonde urétrovésicale à demeure),
- Urétérostomies cutanées trans-iléales de type Bricker pour acontractilité vésicale avec complications [100, 101].

8.3.6. Prise en charge des troubles ORL

Elle est purement symptomatique et basée sur la compensation des troubles. Les outils thérapeutiques, tels que les prothèses auditives et implants cochléaires, sont très utiles pour les patients.

8.4. Evolution et pronostic

8.4.1. Evolution

Chaque manifestation du syndrome de Wolfram peut apparaître au cours de l'enfance, de l'adolescence ou de la vie adulte, bien que le diabète sucré et l'atrophie optique soient typiquement les premières manifestations, car associées dans 83% des cas [25]. La période de détection de la surdité, de la vessie neurologique et du diabète insipide est plutôt à l'adolescence, même si les problèmes tels que le dysfonctionnement bulbaire et les autres atteintes neurologiques sont habituellement observés après l'âge de 20 ans [17].

Mais pour un individu donné, bien sûr, il n'est pas possible de **prédire** lesquelles des manifestations il développera et à quel âge elles apparaîtront. L'étude faite par Barrett et al. [25] a permis d'avoir une approche schématique de l'histoire naturelle de la maladie, donnant une idée sur l'évolution chronologique des signes.

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

Ces complications, qu'elles soient neurologiques (dysfonctionnement bulbaire), infectieuses (septicémie à point de départ urinaire) ou psychiatriques (tentative de suicide) sont létales dans 60% des cas. On estime ainsi l'âge moyen de décès de ces sujets à 30 ans, avec des extrêmes compris entre 25 et 49 ans [25, 27, 17].

8.4.2. Pronostic

Pronostic vital

Le suicide à la suite de la dépression grave des sujets, qui sont affectés émotionnellement par leur maladie, représente 50% des causes de décès au cours du syndrome de Wolfram [123, 124]. Dans l'autre moitié des cas, le décès découle de l'évolution naturelle de la maladie. Il peut être dû à un coma hypoglycémique, une acidocétose diabétique avec défaillance rénale, ou à une hémorragie digestive haute dans le cas d'une attente du gène SFW2.

Il peut également survenir à la suite d'un arrêt respiratoire d'origine centrale par dysfonctionnement bulbaire, à une septicémie consécutive à des infections urinaires récurrentes ou à une insuffisance rénale terminale secondaire due à une dilatation chronique et bilatérale de tout le tractus [25, 17].

L'arrêt cardio-pulmonaire dû à une malformation cardiaque peut engendrer le décès du patient dans certains cas rares [17]. De ce fait, il apparaît que l'on peut augmenter de manière significative le pronostic vital de ces sujets par une prise en charge rapide et correcte des différentes complications survenant au cours de la maladie et par un suivi

psychiatrique précoce et permanent pour pouvoir lutter efficacement contre la dépression et diminuer ainsi le risque de suicide.

Pronostic fonctionnel

Le syndrome de Wolfram est une pathologie très invalidante, qui s'installe très progressivement, avec pour conséquence des troubles fonctionnels plus ou moins importants. La cécité et la surdité irréversibles s'installant au cours de la période de croissance et pendant l'enfance, nécessiteront une prise en charge en milieu hospitalier. La survenue de complications graves avec hospitalisations fréquentes au cours de l'évolution est très souvent source de séquelles irréversibles telles qu'une insuffisance respiratoire chronique après une défaillance respiratoire ou encore une insuffisance rénale. L'apparition des troubles neuropsychiatriques va alors augmenter la morbidité du syndrome de Wolfram, compliquant ainsi sa prise en charge à l'âge adulte et l'altération du pronostic fonctionnel du sujet. [25, 17].

8.5. Suivi du patient

8.5.1. Objectif du suivi

- Établir un bilan comparatif de l'atteinte des différents appareils ou organes par rapport au bilan initial ou au bilan précédent ;
- Préciser l'évolution de ces différentes atteintes ;
- Dépister l'atteinte de nouveaux appareils ou organes ;
- Dépister l'apparition de complications liées au diabète insulino-dépendant ou aux troubles neurologiques ;
- Evaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements ;
- Evaluer le retentissement scolaire, socioprofessionnel et psychologique du SW.

8.5.2. Contenu du suivi

Suivi du diabète insulino-requérant

Il n'y a pas de spécificité dans le cadre du SW, les objectifs glycémiques sont les mêmes que pour le DT1. Les complications typiques du diabète sont plutôt rares, qu'il s'agisse de la rétinopathie typique (7%), de la neuropathie et de la néphropathie (dans 9% des cas), et des complications macrovasculaires avec atteinte coronaire [20, 67]. Toutefois, cela ne doit pas faire négliger la surveillance régulière du fond d'œil, de la microalbuminurie et de la créatininémie et l'instauration d'un traitement néphroprotecteur si besoin.

Suivi du diabète insipide

Il nécessite, lorsque le traitement est équilibré, une mesure pluriannuelle de la natrémie. Il faut recommander au patient (en particulier, lorsque la croissance est terminée) de surveiller régulièrement son poids. En cas de réapparition de la polyurie et/ou de nouveaux symptômes (comme des céphalées), il ne faut pas hésiter à mesurer la natrémie : il est possible que l'évolution de la maladie (que ce soit le diabète insipide, l'atteinte rénale et/ou le diabète sucré) favorise la survenue d'un surdosage en dDAVP et nécessite une adaptation de la posologie.

De plus, le diabète sucré associé au SW peut en soi stimuler la sensation de soif **sans** que cela ne rentre dans le cadre du diabète insipide : il est donc important de **distinguer** les deux cas par l'autosurveillance rapprochée glycémique en cas d'augmentation de la sensation de soif.

Suivi ophtalmologique

Sur le plan oculaire, il faut envisager chaque année une consultation d'ophtalmologie comportant : acuité visuelle, examen du fond de l'œil, champ visuel et, éventuellement, tomographie à cohérence optique (Optical Coherence Tomography, OCT).

La périodicité de ce suivi peut-être d'un à deux ans en fonction de l'évolutivité de la maladie, mais aussi en fonction de l'âge puisque la dégradation de la performance visuelle

est ressentie d'une manière plus marquée chez l'adolescent et chez l'adulte jeune qu'à l'âge adulte.

Suivi neurologique

Un examen neurologique spécialisé doit être réalisé chaque année chez les patients asymptomatiques, et tous les 6 mois chez les patients présentant déjà une atteinte neurologique. L'existence d'une ataxie peut être détectée en utilisant des scores classiques (Scale for Assessment and Rating of Ataxia [SARA], ou International Cooperative Ataxia Rating Scale [ICARS]) [125].

Les diverses manifestations peuvent conduire à des explorations complémentaires (électroencéphalogramme [EEG], si comitialité ; électromyogramme [EMG], si atteinte périphérique ; recherche d'une dysautonomie...) et à des mesures préventives ou thérapeutiques (rééducation pour éviter les fausses routes par orthophoniste, physiothérapie, lutte contre la spasticité, médicaments antiépileptiques).

L'imagerie cérébrale (IRM) est indiquée au diagnostic et chaque fois que le tableau neurologique semble s'aggraver.

Suivi urologique

Une évaluation urologique doit être réalisée tous les ans. Le dépistage des infections urinaires, par la réalisation d'un ECBU en cas de fièvre ou de symptômes évocateurs, doit être systématique. Les facteurs de risques d'infection urinaire doivent être recherchés si la personne est porteuse d'une sonde urinaire à demeure.

Suivi ORL

Il sera variable selon le patient, son âge, le degré de sa surdité et la réhabilitation auditive proposée. Elle sera plus rapprochée lors de la mise en place de l'appareillage auditif et en cas d'implantation cochléaire, la fréquence des réglages variant selon les équipes. L'audiogramme devrait être pratiqué tous les 2 ans [126]. Une fois le diagnostic posé et la mise en place de la réhabilitation auditive réalisée, la fréquence du suivi ORL et audiophonologique pourrait être :

- Tous les 6 mois avant l'âge de 6 ans (vérification de la stabilité de l'audition et de l'absence de fluctuation par otite séro-muqueuse) ;
- Une fois par an chez l'enfant à partir de 6 ans ;
- Une fois tous les deux ans chez l'adulte.

Une rééducation orthophonique pourra être nécessaire, chez l'enfant comme chez l'adulte. Chez l'enfant, la prise en charge socio-éducative sera également à adapter en fonction des capacités de l'enfant (âge, efficacité de la réhabilitation auditive, capacités de compréhension, degré des atteintes associées visuelles, endocriniennes, neurologiques, etc.).

RAPPEL SUR LE DIABETE INSTABLE

1. Définitions

Les contours de l'instabilité glycémique restent encore flous aujourd'hui. Des critères suivants doivent être recherchés :

- Des épisodes hypoglycémiques sévères (nécessitant l'aide d'un tiers pour le resucrage) et/ou acidocétosiques ;
- Les données glycémiques issues des autosurveillances ou d'une mesure continue du glucose (MCG) retrouvent une variabilité glycémique sévère.

La variabilité glycémique répond à une définition purement clinique basée sur l'interrogatoire et l'analyse sémiologique des accidents métaboliques (fréquence, imprévisibilité, impact sur la qualité de vie). L'importance de cette variabilité peut être calculée par plusieurs indices [140] :

- La déviation standard des glycémies par rapport à la moyenne (DS) : moyenne des écarts à la moyenne des résultats obtenus ;
- Le MAGE (Mean Amplitude of Glycemic excursion) : variabilité que présente le patient au cours d'une journée ou d'une période donnée ;
- Le MODD (Mean Of Daily Differences) : il estime la variabilité glycémique inter-journalière ;
- Le CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action) : il s'agit de la déviation standard des différences entre l'observation actuelle et l'observation n heures avant ;
- Le LBGI (Low Blood Glucose Index) : il évalue spécifiquement le risque d'hypoglycémie.

Les outils de pratique courante pour évaluer la variabilité glycémique sont le lecteur de glycémie capillaire, la MCG à usage personnel (type Freestyle libre), le CGM professionnel et l'évaluation de la perception des hypoglycémies.

Les cliniciens s'accordent à apposer une étiquette d'instabilité glycémique lorsque cette variabilité devient extrême, au point d'entraîner des événements cliniques,

essentiellement hypoglycémies itératives et/ou sévères, dont le ressenti ou la fréquence altère la qualité de vie [141].

2. Démarche diagnostique

Il est fondamental de prendre le temps du diagnostic et de l'évaluation. Il s'agirait d'éliminer la cause évidente d'instabilité : corticothérapie, prise d'alcool ; de rechercher des causes d'instabilité organique : endocrinopathie, infections, néoplasie ; de réviser des actes techniques d'injection d'insuline ; d'adapter des doses en particulier lors d'activité physique ; de faire un cycle glycémique en 7 points sur 3 jours et/ou une mesure continue du glucose (aveugle) avec un journal alimentaire. Cette démarche permet de distinguer deux formes d'instabilité (**Tableau I**) [140] :

Tableau I: Causes d'instabilité glycémique [140].

	Tendance Hyperglycémique	Tendance Hypoglycémique		Tendance Hyperglycémique	Tendance Hypoglycémique
Causes intrinsèques	Médicaments: ie Glucocorticoïdes	Cause d'hypoglycémie auto-immune: Ac anti insuline	Causes extrinsèques	Phobies des hypoglycémies	Corrections excessives des hyperglycémies
	Néoplasie			Resucrages excessifs	Activité physique
	Infections	Endocrinopathie		Troubles du comportement alimentaire	Alcool
	Syndrome de Cushing, acromégalies, Hyperthyroïdie	Insuffisance endocrinienne: surrénalienne, hypothyroïdie		Dysmorphophobie: volonté de maintenir un état de maigreur	Troubles obsessionnels compulsifs
	Gastroparésie	Troubles de résorption de l'insuline: lipoatrophie, lipohypertrophie			Volonté de maintenir une HbA1c basse

3. Stratégie thérapeutique [142].

Si une cause curable a été identifiée, son traitement pourra atténuer l'instabilité glycémique constatée. Il s'agit par exemple du traitement d'une endocrinopathie intercurrente. La prise en charge de troubles du comportement alimentaire est déterminante. En cas de gastroparésie, un aménagement de l'alimentation, la prescription de prokinétiques et le recours à une pompe à insuline avec administration de bolus carrés, étalés dans le temps, peut améliorer la variabilité des glycémies postprandiales.

Bien souvent, l'enquête étiologique aura mis en évidence la nécessité d'une reprise de l'éducation thérapeutique. Il peut s'agir du changement des sites d'injection pour éviter l'instabilité induite par la variabilité de résorption de l'insuline injectée dans une zone de lipohypertrophie. Parfois il faudrait renforcer les compétences en matière de comptage des glucides, calibrer la quantité de glucides pour le resucrage, ainsi que la quantité et la fréquence des bolus de correction pour les hyperglycémies.

Dans tous les cas, l'autosurveillance glycémique doit être intensifiée pour mieux repérer les difficultés et évaluer l'efficacité des solutions mises en œuvre.

Des outils de traitement plus ou moins sophistiqués ont montré leur efficacité pour réduire la variabilité glycémique. Certains d'entre eux, tels que les pompes à insuline et à un moindre degré les dispositifs de mesure continue du glucose, sont d'utilisation de plus en plus courante.

Dans les cas particulièrement complexes, le recours au traitement par pompe à insuline implantable ou la greffe d'îlots de Langerhans ou de pancréas sont les moyens les plus efficaces pour réduire la variabilité glycémique (**figure 3**).

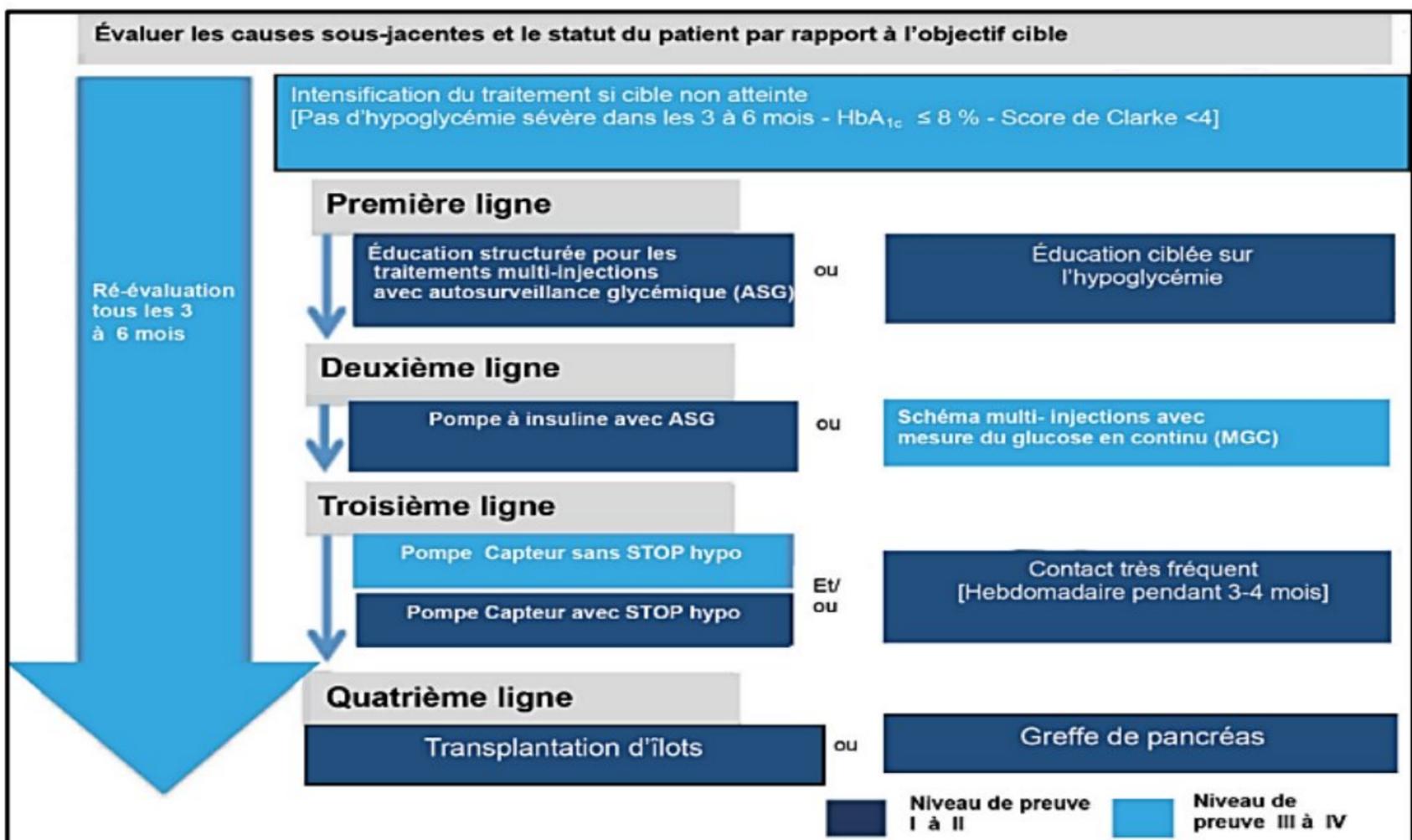


Figure 2: Arbre décisionnel du patient diabétique de type 1 avec hypoglycémies problématiques [143].

DEUXIEME PARTIE : NOTRE OBSERVATION

1. Résumé du dossier

Nous vous présentons Madame AN, née le 30/07/2000 (22 ans). Elle est originaire de la Guinée Conakry et était arrivée en France en 2013, à l'âge de 13 ans, pour la prise en charge de son diabète. Elle vivait chez sa mère et était étudiante au lycée professionnel en système numérique et informatique. Ses parents étaient **consanguins** (cousins germains de 1^{er} degré) et ses trois frères étaient tous en bonne santé.

Elle est atteinte d'un diabète insulino-requérant depuis l'âge de **3 ans** révélé par un **coma acido-cétoïque**. Puis étaient apparues successivement une **cataracte** droite opérée à l'âge de 3 ans, puis une cataracte gauche opérée à l'âge de 14 ans.

Son diabète était pris en charge initialement à l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre puis au Centre Hospitalier Sud Francilien. Elle avait un diabète hautement instable avec des **hypoglycémies sévères** récidivantes ayant nécessité des séjours en réanimation et menaçant en permanence son **pronostic vital**.

Ce diabète était aussi compliqué de :

- **Rétinopathie diabétique bilatérale** traitée par panphotocoagulation en 2014, récidivante à l'œil gauche en 2019 et **compliquée** d'un début de cataracte du même œil gauche en juillet 2021 ;
- **Néphropathie diabétique stade IV** de la classification de Mögensen traitée par Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) ;
- **Neuropathie végétative** à localisation cardiaque à type de tachycardie de repos, digestive avec une gastroparésie et une vessie neurologique avec dysurie ;
- **Neuropathie périphérique** douloureuse.

Par ailleurs elle présentait aussi un retard staturo-pondéral (152 cm pour un âge de 14 ans) et pubertaire (classification de TANER : S4 P3) avec une ostéoporose.

Le **syndrome de Wolfram** a été retenu devant le **critère majeur** de diabète sucré à 3 ans et les deux **critères mineurs** qui étaient la neuropathie optique objectivée à l'âge de 18 ans ainsi que ses atteintes neurologiques **intriquées** (gastroparésie avec constipation chronique, vessie neurologique, tachycardie de repos).

Son syndrome de Wolfram avec **double mutation composite du gène WFS1 à l'exon 8 (variant faux-sens à l'état homozygote)** a été diagnostiqué tardivement le 01/10/2018, à l'âge de 17 ans. Puis elle a été adressée dans un centre de référence du Syndrome de Wolfram à l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris. Une exploration plus spécialisée avait ainsi permis de diagnostiquer une neuropathie optique et un probable diabète insipide.

Sur le plan thérapeutique, le système de **boucle fermée Diabeloop** (pompe à insuline Kaleido couplé au capteur Dexcom G6) était le seul traitement ayant pu améliorer la qualité de vie de la patiente, avec un arrêt complet de ses hypoglycémies sévères et la réduction de sa variabilité glycémique.

2. Symptomatologie endocrinienne :

2.1. Diabète insulino- requérant.

La patiente est atteinte d'un diabète insulino-requérant depuis l'âge de 3 ans avec un taux d'HbA1c entre 10 et 16,7 % depuis le diagnostic. Son diabète était **hautement instable** et difficile à équilibrer avec des excursions glycémiques **alternant entre** hypoglycémies et **hyperglycémies majeures**. De très nombreuses complications aiguës à type d'**hypoglycémies sévères** (2 / semaines en décembre 2017), survenues sans bolus d'insuline ni activité physique particulière, ont été aggravées de crises convulsives voire de mal épileptique. La plupart du temps, elle était en présence de sa mère qui lui injectait 1 à 2 ampoules de GLUCAGEN avant l'arrivée des secours.

Sur le plan des **complications du diabète, nous avons :**

Complications aiguës :

- Hypoglycémies sévères : plusieurs comas hypoglycémiques qui ont entraîné un **abaissement du seuil épileptogène** à l'électro-encéphalogramme et une atrophie cortico-sous corticale cérébrale à l'IRM de 2019.
- Hyperglycémies prolongées du fait de la **peur** des hypoglycémies avec acido-cétoses récidivantes qui ont nécessité plusieurs hospitalisations aux urgences et en réanimation.

Complications chroniques :

Microangiopathie :

- **Ophthalmologique** : Rétinopathie diabétique et hypertensive bilatérale traitée par panphotocoagulation en 2014, et compliquée d'un début de cataracte du même œil gauche en juillet 2021.
- **Néphrologique** : Néphropathie diabétique et hypertensive stade IV-V avec protéinurie et insuffisance rénale chronique (MDRD formule pédiatrique 56ml/mn), microalbuminurie/créatinurie à 275 mg/g sous IEC.
- **Neurologique** :
 - Neuropathie autonome cardiaque avec tachycardie au repos sous bétabloquant
 - Gastroparésie : dyspepsie et constipation chronique ;
 - Vessie neurologique à type de dysurie, d'impériosités mictionnelles et de pollakiurie, d'aggravation progressive depuis 2017 et nécessitant désormais des auto-sondages quotidiens.
 - Neuropathie périphérique douloureuse.

Macroangiopathie

- **Cardiologique** : la scintigraphie cardiaque avait révélé une ischémie myocardique modérée antéro-apicale de topographique limitée au décours d'une épreuve mixte sous traitement. Elle était non significative, négative cliniquement et électriquement ; à surveiller. Holter ECG et échographies cardiaques normales sans particularité.

Sur le plan **étiologique du diabète**, il n'y avait aucune notion de diabète dans la famille, les **anticorps du diabète de type 1** (anti-GAD, anti-IA2 et anti ZnT8) étaient **négatifs**. La première recherche génétique **MODY** était revenue également négative. Cependant on a retrouvé un typage **HLA classe II : BDQ1 PCR SSO HR**. Les **Anticorps anti-insuline** étaient positifs, biaisés par **l'insuline exogène**. L'analyse biologique de 2018 et 2019 montrait un peptide C à 0,191 ng/ml (normes entre 1.1 et 5 ng/ml) avec une glycémie en regard à 1,04 g/l et une insulinémie à 18,64 uUi/ml (norme inférieure à 25uUi/ml), en faveur d'une faible réserve insulinaire.

L'étiologie de l'instabilité glycémique était encore difficile à comprendre et plusieurs facteurs auraient pu y contribuer :

- La présence d'anticorps anti-insulines à un taux **important** à 43% en 2013.
- La présence d'une gastroparésie
- La présence de lipodystrophies

Toutes les autres causes possibles d'hypoglycémies ont été éliminées. Il n'y avait notamment pas d'insuffisance surrénalienne (test au Synacthène normal), pas d'insuffisance somatotrope et à priori pas d'injections factices d'insuline.

Sur le plan thérapeutique, la patiente était au départ sous insulinothérapie multi-injections en schéma basal-bolus. Après plusieurs tentatives infructueuses de pompe à insuline, l'instauration en 2018 d'une **pompe à insuline MEDTRONIC 640G couplée au capteur ENLITE « stop avant hypo »** (à 0,90 g/L) avec de l'insuline ultra-rapide (FIASP) avait permis de limiter le nombre d'hypoglycémies sévères.

La patiente avait préféré être toujours en hyperglycémie et corrigeait ses hyperglycémies seulement quand elle était en **cétose** (> 3-4 g/L). Ses HbA1c ont été particulièrement hautes, jusqu'à 16,7%. Après concertation en service de diabétologie au centre Hospitaliser Sud Francilien et analyse de la littérature, il a été décidé un traitement par **plasmaphérèses**.

Il a été commencé en septembre 2019, (5 séances + corticothérapie au long court interrompu par la patiente au bout de 6 mois sans explications données).

Car l'hypothèse était que les **anticorps anti-insuline** auraient été les principaux responsables de ces variations glycémiques sévères : Anticorps anti-insuline en 2019 à 39 U/ml et en 2020 à 27,3 U/ml.

Ce traitement a permis de réduire la fréquence des hypoglycémies sévères. Malheureusement, des récurrences étaient constatées à l'arrêt de la corticothérapie.

En octobre 2020, elle fut incluse dans le **protocole de boucle fermée pour diabète hautement instable « DBLHU »** (Diabeloop for Highly Unstable Type 1 Diabetes) : système DIABELOOP avec la pompe KALEIDO couplée au capteur DEXCOM G6. Cette pompe a été changée ensuite pour une pompe ACCU CHECK Insight Roche en juin 2021 connectée à l'application YourLoops. Ce système avait permis une **diminution** voire une **disparition** des hypoglycémies sévères et globales.

Une **greffe d'ilots pancréatiques** ou une **double transplantation rein pancréas** était indiquée en 2019. Cette alternative serait à prévoir en cas d'échec du dispositif actuel.

2.2. Diabète insipide

Cliniquement, le bilan des entrées et sorties des liquides était à peu près à l'équilibre en hospitalisation autour de 6-7 litres/jour. Biologiquement, la natrémie était à 141 mmol/l et l'osmolarité urinaire à 312 mOsm/l. Un test de restriction hydrique n'a pas été possible chez cette patiente, compte tenu de son **déséquilibre glycémique et de son insuffisance rénale** majorée lors de l'hospitalisation. L'IRM hypophysaire de 2021 révélait **une perte de l'hyposignal de la post-hypophyse** avec une hypertrophie des voies optiques confirmant le probable diabète insipide central.

Un traitement par MINIRIN a été mis en place à la suite de ces résultats, avec amélioration partiellement du syndrome polyuro-polydipsique.

2.3. Hypogonadisme

La patiente avait présenté un **retard pubertaire**, pris en charge dans le service de pédiatrie endocrinologie à Bicêtre et traité par **œstrogènes** durant 2 ans à partir de novembre 2013. Les ménarches ont été présentes en 2016 à l'âge de 16 ans, avec des cycles menstruels irréguliers. Elle était sous MINIDRIL.

Comme complication, elle présentait une **ostéoporose fracturaire significative** (DMO en février 2015 : Z score -3,3) avec deux antécédents de fractures de cheville gauche. La supplémentation en calcium et vitamine D a été prescrite.

2.4. Retard de croissance

Le retard staturo-pondéral de poids de 47,5 kg et de 152 cm de taille, n'a **jamais été traité**. La GH revenait normale à 3,66 ng/ml en janvier 2018.

3. Symptomatologie ophtalmologique

La **neuropathie optique** à minima avait été objectivée à l'OCT du 2019 (à ses 18 ans) à l'Hôpital Européen Georges Pompidou dans le cadre du Syndrome de Wolfram.

TROISIEME PARTIE : NOTRE DISCUSSION

Nous vous avons présenté notre patiente, un cas atypique du Syndrome de Wolfram par sa variabilité glycémique. Les hypothèses qui ont été soulevées étaient la présence d'anticorps anti-insulines à un taux important, la présence d'une gastroparésie et la présence de lipodystrophies. Certains paramètres ont été comparés pour mieux comprendre la particularité de son tableau clinique.

1. Genre

Dans l'étude des 9 cas de Bouxid et al. [130], la prédominance féminine était constatée (7 filles et 2 garçons). Bessahraoui et al. [128] rapportaient le cas d'une enfant dont l'interrogatoire des parents révélait qu'un frère et une sœur plus âgés présentaient les mêmes symptômes. Dans l'étude de Azzoug et al. [14], il s'agissait d'un jeune homme dont 4 membres de la fratrie étaient atteints d'un SW (2 frères et 2 sœurs). Au sein de la cohorte française, 32 hommes et 27 femmes sont rapportés [134]. Bien que notre sujet fût une femme, nous n'avons pas assez de recul pour avancer une **prédominance** absolue de genre.

2. Consanguinité

La consanguinité est retrouvée dans notre cas. Les parents étaient cousins germains. Il en était de même pour le cas rapporté par Isselmou et al. [15]. Il s'agissait d'un enfant, onzième d'une fratrie dont le premier garçon et la deuxième fille étaient décédés du diabète à l'âge respectivement de 12 ans et 10 ans.

Les parents étaient en bon état de santé, mais consanguins (3^{ème} degré) selon Bessahraoui et al. [128]. L'étude des 9 cas de Bouxid et al. [130] rapportait que la consanguinité des parents était présente dans tous les cas. Dans l'étude de Azzoug et al. [14], il s'agissait d'un jeune homme issu d'un mariage consanguin du premier degré qui était présenté.

La consanguinité était très **présente** dans plusieurs études notamment **africaines** et fût un critère dont notre patiente était issue.

3. Age moyen d'apparition

L'âge de découverte du diabète chez notre patiente était de **3 ans**, dans un contexte de coma acido-cétosique. Il était de 6 ans, pour le cas de OUKIT et al. [127] et de 7 ans pour Bessahraoui et al. [128]. Dans l'étude de Ould Isselmou et al. [15] il s'agissait d'une femme et deux hommes avec un diabète survenu aux âges respectifs de 8, 13 et 15 ans. Dans la cohorte française, 97% avaient développé un diabète insulino-dépendant à un âge moyen de 9 ans (8 mois-38 ans) [134], alors que dans la cohorte espagnole, l'apparition du diabète était à l'âge moyen de 5,3 ans [135].

4. Manifestations cliniques

Dans notre cas, nous avons un diabète **hautement instable** avec de nombreuses hypoglycémies sévères et de nombreuses complications. La mise sous Desmopressine n'a été que tardive et la polyurie étant longtemps attribuée au diabète sucré. C'est pourquoi, à la survenue du diabète insipide avec à l'IRM hypophysaire, une perte de l'hyposignal de la post-hypophyse n'était pas bien élucidée, d'autant plus que malheureusement l'observance n'a pas été régulière. La neuropathie optique à minima a été objectivée à l'OCT à ses 18 ans. Par ailleurs, elle présentait aussi un retard staturo-pondéral et pubertaire avec ostéoporose. Les atteintes cliniques rencontrées dans le Syndrome de Wolfram étaient variées mais pas toujours constantes (**tableau II**), mis à part le diabète qui constituait la maladie principalement retrouvée.

Tableau II: Signes cliniques retrouvés dans le Syndrome de Wolfram

Signes cliniques Etudes	Diabète Insulino- dépendant	Atrophie Optique	Anomalie Neurologique	Anomalie Urinaire	Diabète Insipide	Anomalie ORL	Troubles Psychiatriques	Trouble Endocriniens
Bouxiid et al. [130] Maroc (9 cas)	100%	88 %	88 %	0	66%	S : 44%	0	0
Oukit et al. [127] Maroc, 1 cas	HGs+ HbA1c 12,3%	Oui	0	UHN Bil	Oui	S : oui	0	0
Isselmou et al. [15] Mauritanie (3 cas)	100%	66%	0	IR : 33% DVC : 33%	0	PC	66% : D, TS	0
Bessahraoui et al. [128] France (4 cas)	75% 25% IG	100%	0	25%	50% 25% DIP	HA : 50%	25% D	25% HP
Chausseot et al. [134] France (59 cas)	97%	92%	47%	?	?	?	?	?
Esteban Bueno et al. [135] Espagne (50 cas)	100%	100%	61,1%	77,8%	77%	66,7%		27,8 %

HGs: hypoglycémies, S: surdité, IR: insuffisance rénale, DVC: dilatation des voies calicielles, PC: pharyngite chronique, UHN: urétérohydronéphrose, bil : bilatérale, TS: tentative de suicide, IG: intolérance au glucose, HP: hyperprolactinémie, DIP: diabète insipide partiel, D: dépression, HA: hypoacousie.

Dans l'étude de Azzoug et al. [14], le SW du garçon associait un diabète sucré diagnostiqué à l'âge de 3 ans, une atrophie optique et une surdité de perception. Il en était de même que pour son frère a n   g  de 25 ans, qui présentait ces symptômes, l'ataxie et dysautonomie vésicale en plus.

D'après Benchekroun et al. [131], les deux signes majeurs étaient le diabète sucré et l'atrophie optique bilatérale. Selon eux, d'un point de vue chronologique, le diabète sucré apparaissait durant la première décade de la vie, suivi de l'atrophie optique. Cette séquence était la plus commune mais n'était toutefois pas obligatoire, l'atrophie optique pouvant être inaugurale. L'âge moyen d'apparition du diabète était 6 ans et celui de l'atteinte oculaire 11 ans. Au cours de la deuxième décade se développait le diabète insipide et la surdité de perception. L'atteinte urologique était constatée le plus souvent au début de la troisième décennie.

L'atteinte oculaire était retrouvée chez 35 des 45 patients de l'étude de Barrett et al. [25] soit 78% et chez 100% des cas de l'étude de Medlej et al. [11]. C'était le cas des deux

patients qui ont été diagnostiqués à un stade tardif avec atrophie optique bilatérale dans la série de Kaka et al. [16].

D'autres atteintes ophtalmologiques ont été décrites : atteinte de la musculature extrinsèque à type de strabisme et ptosis, nystagmus, atteinte de la musculature intrinsèque avec réflexe photomoteur absent au stade d'atrophie optique constituée, anomalies du segment antérieur à type d'embryotoxon postérieur [132]. Une cataracte cortico-sous capsulaire postérieure dense bilatérale était retrouvée dans la publication de Kaka et al. [16].

Chausseot et al. [18] avaient rapporté que l'âge médian d'apparition des signes neurologiques était de 15 ans. Il s'agissait le plus souvent de troubles de comportement ou de dépression. Il était important d'impliquer un pédopsychiatre dans le cadre de l'équipe multidisciplinaire.

Dans l'étude de Azzoug et al. [14], les frères présentaient tous deux des signes d'hypogonadisme avec une gynécomastie bilatérale et une hypotrophie testiculaire bilatérale. Le bilan biologique était en faveur d'un **hypogonadisme hypergonadotrope**. Les deux cas de Kaka et al. [16], étaient atteints **d'hypogonadisme hypogonadotrope**. Ce qui démontrait que l'atteinte gonadique était **fréquente** dans le SW.

5. Auto-anticorps

Chez notre patiente, les auto-anticorps étaient négatifs (Ac anti-GAD, IA2, Znt8). Seuls les anticorps anti-Insuline étaient positifs, ce qui était très fréquent dès que l'on avait introduit de l'insuline exogène. Concernant la cohorte espagnole, aucun patient n'avait une positivité des anticorps, éliminant ainsi le composant auto-immun [135].

6. Génétique

Notre patiente présentait sur le plan génétique une double mutation composite du gène WFS1 à l'exon 8 (variant faux-sens à l'état homozygote). Il en était le cas pour la série de Isselmou et al. [15], une mutation homozygote WFS1-528Y/D chez leurs trois patients. Pour Bessahraoui et al. [128], l'analyse génétique avait objectivé la mutation

du gène WFS1 à l'état homozygote chez les enfants et à l'état hétérozygote chez les parents. Dans la cohorte française, sur 59 patients, 2 mutations du gène WFS 1 chez 53 patients étaient retrouvées [134]. Pour les 9 cas de la série de Bouxid et al. [130], l'étude génétique était faite seulement chez 7 d'entre eux, confirmant la mutation du gène WFS1. Dans la cohorte espagnole, 17 patients avaient une confirmation du gène WFS1 [135]. D'autres mutations étaient à l'état hétérozygotes avec une transmission autosomique dominante (**tableau III**).

Tableau III: Caractérisation phénotypique et génétique de la cohorte cargo: syndrome de Wolfram autosomique dominant [136]

	Age	Mutation identifiée	Début atteinte auditive	Début atteinte visuelle	AV Réfraction	OCT Délimination plexiforme/nucléaire interne
Cas 1	26 ans	Mutation c.2051C>T (p.A684V) à l'état hétérozygote du gène WFS1	2 ans Appareillée	13 ans	10/10 ^e P2 ODG Myopie	Non disponible
Cas 2	2 ans	Mutation c.2051C>T (p.A684V) à l'état hétérozygote du gène WFS1	1 an Appareillée	Aucune	Dans les normes pour l'âge Hypermétropie	Non réalisé
Cas 3	37 ans	Mutation c.2051C>T (p.A684V) à l'état hétérozygote du gène WFS1	Enfance Appareillée	30 ans NO bilatérale	OD = 4/10 ^e Rw 1/2,5 OG = 5/10 ^e Rw 1/2,5 Hypermétropie	Oui
Cas 4	11 ans	Mutation c.2051C>T (p.A684V) à l'état hétérozygote du gène WFS1	7 ans Appareillée	6 ans	OD = 4/10 ^e Rw ½ OG = 4/10 ^e f Rw ½ Hypermétropie forte + astigmatisme	Oui
Cas 5	40 ans	Mutation c.2051C>T (p.A684V) à l'état hétérozygote du gène WFS1	Enfance Appareillée	37 ans NO bilatérale	10/10 ^e P2 ODG Myopie	Oui
Cas 6	24 ans	2 variants hétérozygotes à pathogénicité inconnue (classe 3): C.2452C>T (p.Arg818Cys) dans l'exon 8 du gène WFS1 C.1948G>A (p.Asp650Asn) dans l'exon 15 du gène SPG7	Aucune	BAV à 10 ans NO depuis ses 17 ans	OD = 4/10 ^e P3 OG = 3/10 ^e P3	Oui Activer Window Accédez aux paramé

7. Prise en charge

Dans la plupart des études concernant les Syndromes de Wolfram, comme pour Oukit et al. [127], la prise en charge thérapeutique consistait en une **insulinothérapie basal-bolus** avec un ajustement des doses d'insuline et une surveillance rapprochée des glycémies capillaires. Dans cette étude, il était noté une stabilisation du cycle glycémique avec ce nouveau schéma insulinique. Certains cas avaient pu montrer un meilleur équilibre glycémique sous pompe à insuline [137].

Dans la cohorte espagnole, tous nécessitaient de l'insuline comme pour le diabète de type 1 classique. Dix-sept d'entre eux (94%) étaient traités par insuline rapide à action prolongée (1 ou 2 injections quotidiennes), un seul (6 %) recevait de l'insuline à action prolongée et par intermittence. La dose quotidienne moyenne d'insuline était de $0,7 \pm 0,68$ UI/kg [135].

Le cas d'une femme était décrit comme ayant présenté plusieurs épisodes hypoglycémiques sévères. Elle avait été mise sous glucomètre en continu et une pompe à insuline a également été prescrite. Cependant, la patiente avait arrêté d'elle-même après une courte période d'essai en raison de difficultés d'utilisation [138].

Pour notre patiente, la prise en charge était assez particulière. Son traitement initial était une insulinothérapie basal-bolus en multi-injections ; par la suite, la patiente avait pu bénéficier d'un des systèmes les plus aboutis de « pancréas artificiel », ou boucle fermée, via le protocole « DBLHU » (Diabeloop for Highly Unstable Type 1 Diabetes) couplant la pompe KALEIDO avec le capteur DEXCOM G6.

Les paramètres de l'algorithme de ce système étaient plus nombreux et pouvaient en effet être définis de manière plus approfondie que le système de boucle fermée classique Diabeloop.

Ce système a permis une diminution du nombre d'hypoglycémies modérées et une disparition des hypoglycémies sévères. Les seuls moments où la patiente avait présenté de nouveau des hypoglycémies sévères étaient lorsque la boucle fermée avait été désactivée par inadvertance.

La greffe d'îlots pancréatiques ou une double transplantation rein pancréas était indiquée chez cette patiente et pourrait être une alternative à prévoir à posteriori.

L'**insensibilité** à l'hypoglycémie était un aspect important de la morbi-mortalité associée au Syndrome de Wolfram et devrait être pris en compte dans les soins de routine de ces malades.

A noter que notre patiente avait également eu un traitement par plasmaphérèse (5 séances + corticothérapie durant 6 mois) dans l'hypothèse où les anticorps anti-insulines auraient été les principaux responsables de ces hypoglycémies sévères.

Aucun cas n'avait été rapporté dans la littérature de traitement par plasmaphérèse pour un syndrome de Wolfram.

8. Evolutions et complications

Chez notre patiente, le diabète était multi-complicqué. En dehors des complications de son diabète, elle présentait aussi un retard staturo-pondéral et pubertaire avec ostéoporose. Dans la cohorte espagnole, l'HbA1c moyenne de $7,2 \pm 0,2$ %, malgré le temps d'évolution long ($18,6 \pm 1,9$ ans) et la fréquence des complications associées, était faible. Il n'y avait aucune rétinopathie diabétique retrouvée chez l'ensemble des patients évalués, et seulement 16,7 % avaient une albuminurie positive [135].

Bernard et al. [133] avaient retrouvé 15 cas de rétinopathie diabétique sur 200 patients atteints de Wolfram. Alors que dans la série de Barrett et al. [25], il s'agissait de 3 cas sur 45 patients. Pour Isselmou et al. [15], la première patiente était décédée devant un tableau d'insuffisance rénale et de détresse respiratoire. Les complications diabétiques de notre patiente étaient relatées dans plusieurs études.

CONCLUSION

La **rareté** du syndrome de Wolfram, **maladie génétique orpheline**, rend son diagnostic relativement tardif. Le diabète sucré étant le plus souvent sa première manifestation, il est fréquemment traité comme un diabète de type 1, de manière isolée.

Le syndrome de Wolfram est une description singulière et **sous diagnostiquée**. Il est à évoquer devant une **consanguinité**, une histoire familiale, l'association des premiers signes de la tétrade qui le constitue.

Il est alors nécessaire de guetter la survenue, étape par étape, de ses manifestations et des éventuelles complications qui en découlent.

Dans notre cas, le tableau clinique riche, **atypique** mais incomplet, représente une situation **adidactique**, aussi bien à l'égard de l'ordre de survenue des diverses manifestations que l'âge de leur apparition.

Il arrive que le tableau soit dépourvu de certaines manifestations, notamment neurologiques. De plus, elles sont parfois difficiles à **dissocier** des complications propres au diabète.

Ces troubles d'ordre neurologique risquent d'apparaître dans les suites de la maladie. Il est donc important de bien les **dépister**, en recherchant un retentissement aussi bien fonctionnel que psychologique, et pouvant affecter la qualité de vie du patient.

L'absence des **auto-anticorps** est une constante du syndrome de Wolfram car il n'y a pas de terrain d'auto-immunité, cependant, la **recherche génétique** est un point clé déterminant pour faire le diagnostic du syndrome de Wolfram.

Dans notre cas clinique, le diabète que présente la patiente est particulièrement **atypique**, que ce soit du point de vue de son **instabilité**, avec un nombre

d'hypoglycémies sévères considérables, que du nombre de **complications** survenues précocement.

Le choix thérapeutique en présence d'un **diabète instable** est un bel exemple de décision médicale partagée et de complémentarité entre la technologie et l'accompagnement humain du patient.

Il est illustré par celle de notre patiente puisqu'elle a nécessité la pose d'un **système de boucle fermée** spécifique aux diabètes hautement instables, «DBLHU» (Diabeloop for Highly Unstable Type 1 Diabetes) entre autres. Grâce à ce dispositif, autant le pronostic vital de la patiente que sa qualité de vie, ont pu être **améliorés**, par la diminution du nombre d'hypoglycémies modérées et la quasi-disparition des hypoglycémies sévères.

Le syndrome de Wolfram est doté de critères diagnostiques parfois **complexes et inhabituels** qui peuvent impliquer plusieurs organes et susceptibles d'entraîner des complications graves, il est alors primordial de procéder à une prise en charge **multidisciplinaire** pour mener à bien le suivi des patients.

RECOMMANDATIONS

A l'endroit de mes collègues :

Le syndrome de Wolfram est une entité clinique atypique, pour cela, il faudrait :

- 3.1.** Être vigilant et ouvert à la recherche de signes ophtalmologiques, neurologiques ;
- 3.2.** Rechercher les facteurs d'auto-immunité et éliminer un diabète de type 1 ;
- 3.3.** Être attentif aux patients dotés de parents consanguins et aux patients atteints de diabète familial au jeune âge ;
- 3.4.** Faire attention car, il est parfois complexe de faire la différence avec les signes neurologiques du Syndrome de Wolfram et les complications neurologiques du diabète sucré qui sont parfois identiques même si certaines spécificités sont à distinguer ;
- 3.5.** Suivre, traiter précocement et convenablement les complications osseuses telles que l'ostéoporose ;
- 3.6.** Prendre en considération et en charge rapidement dès le diagnostic les retards de croissance et pubertaires.

A l'endroit des autorités sanitaires :

- 3.7.** Mettre en place les dispositifs de nouvelles technologies pour l'exploration génétique ;
- 3.8.** Mettre à disposition et subventionner les matériaux et les pompe à insuline ;
- 3.9.** Développer le plateau technique médical et former les médecins à la greffe d'organes ;
- 3.10.** Faciliter l'hormonologie et les bilans biologiques pour l'aide au diagnostic des patients ;
- 3.11.** Procurer le matériel médical adéquat pour les recherches et la prise en charges des complications neurologiques (IRM...), ophtalmologiques (OCT...) ;
- 3.12.** Motiver la création de structures d'aide, d'accompagnements psychologiques et d'adaptation de mode de vie de patients nécessitants ce besoin.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* (London, England) 1995;346(8988):1458-1463.
- [2]. Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Current opinion in pediatrics* 2012 ; 24(4) :512-517.
- [3]. Wolfram, DJ ; Wagener, HP Diabète sucré et atrophie optique simple chez les frères et sœurs : rapport de quatre cas. *Mayo Clin. Proc.* **1938**, 1, 715–718.
- [4]. Cryns K, Sivakumaran TA, van den Ouweland, Jody M W, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Human mutation* 2003;22(4):275-287.
- [5]. Rondinelli M, Novara F, Calcaterra V, Zuffardi O, Genovese S. Wolfram syndrome 2: a novel CISD2 mutation identified in Italian siblings. *Acta diabetologica* 2015; 52(1):175-178.
- [6]. HOFMANN(S), BEZOLD (R.) ET COLLABORATEURS. Wolfram (DIDMOAD) and leber heredity optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes. *Genomics* 1997, Volume 39 :8-18.
- [7]. Karzon, syndrome de S. Wolfram : Implications importantes pour les pédiatres et les endocrinologues pédiatriques. *Pédiatre Diabète* **2010**, 11, 28–37
- [8] Fraser, FC ; Gunn, T. Diabète sucré, diabète insipide et atrophie optique. Un syndrome autosomique récessif ? *J. Med. Genet.* **1977**, 14, 190–193.
- [9]. Matsunaga, K. ; Tanabe, K. ; Inoue, H.; Okuya, S.; Ohta, Y.; Akiyama, M.; Taguchi, A.; Kora, Y.; Okayama, N.; Yamada, Y.; et coll. syndrome de Wolfram dans la population japonaise ; Analyse moléculaire du gène WFS1 et caractérisation des caractéristiques cliniques. *PLoS ONE* **2014**, 9, e106906.
- [10]. Rigoli, L.; Aloï, C.; Salina, A.; Di Bella, C.; Salzano, G.; Caruso, R.; Mazzon, E.; Maghnie, M.; Patti, G.; D'Annunzio, G.; et coll. Syndrome de Wolfram 1 dans la population italienne : corrélations génotype-phénotype. *Pédiatre Rés.* **2020**, 87, 456–462.
- [11]. Medlej, R. ; Wasson, J. ; Baz, P. ; Azar, S.; Salti, I.; Loiselet, J.; Permutt, A.; Halaby, G. Diabète sucré et atrophie optique : une étude du syndrome de Wolfram dans la population libanaise. *J. Clin. Endocrinol. Métab.* **2004**, 89, 1656–1661.
- [12]. Lombardo, F.; Salzano, G.; Di Bella, C.; Aversa, T.; Pugliatti, F.; Cara, S.; Valenzise, M.; De Luca, F.; Rigoli, L. Expression phénotypique et génotypique du syndrome de Wolfram chez 12 patients d'un district sicilien où ce syndrome pourrait ne pas être aussi rare que prévu. *J. Endocrinol. Enquête* **2014**, 37, 195–202.
- [13]. Z. Imane 1, 2, N. Bennani 1, N. Bencherifa 1, A. Touzani 1, A. Balafrej. Le syndrome de Wolfram : à propos de 6 cas marocains - 16/03/10 ; Elsevier Masson SAS,
- [14]. Syndrome de Wolfram et hypogonadisme - S. Azzoug, Pr, A. Nasri, Dr, D. Bellarbi, Dr, L. Rabehi, Dr, F. Chentli, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Bab El Oued, Alger, Algérie Vol 76 - N° 4 P. 522 - septembre 2015
- [15]. Syndrome de Wolfram : À propos de 3 cas ; El B. Ould Isselmou, El B. Ould Abdelhaye, L. Abdoulaye, Société Francophone Du Diabète, 2013. Elsevier Masson SAS.
- [16]. Atteintes Oculaires Au Cours Du Syndrome De Wolfram À Propos De Deux Cas Et Revue De La Littérature. Abba Kaka, H.Y, Guirou N, Bérete C.R. ; Amza A. Daou M. Vol 13 No 27 (2017): ESJ SEPTEMBER EDITION
- [17]. Smith CJ, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ Phenotype-genotype correlations in a series of wolfram syndrome families. *Diabetes Care*, 2004, vol 27:2003-9
- [18]. Barrett, T.; Bunday, SE Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J. Med. Genet.* **1997**, 34, 838–841.

- [19]. Urano F. Diabetes: targeting endoplasmic reticulum to combat juvenile diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):129–30.
- [20]. Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2013; 8:64.
- [21]. Chaussenot A, Bannwarth S, Rouzier C, et al. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Annals of neurology* 2011;69(3):501-508.
- [22]. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatric diabetes* 2010;11(1):28-37.
- [23]. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Current diabetes reports* 2016;16(1):6.
- [24]. Collier (D.A), Barrett (T.G), Et Collaborateurs Linkage of wolfram syndrome to chromosome 4p16.1 and evidence for heterogeneity. *American journal of human genetic*, 1996, Vol 58: 855-863
- [25]. Barrett (T.G.), Bunday (S.E.), Maclead (A.F.) Et Collaborateurs. Neurodegeneration And Diabetes: Uk Nationwide Study Of Wolfram (Didmoad) Syndrome. *The Lancet*, December 1995, Volume 346: 1458-1462.
- [26]. Barrientos A.; Valpini. V; Casademont. J ; Genis.D ; Manzanares .J ; Ferrer.I; Corral.J ; Cardellach.F; Urbano Marquez .A; Estivill.X; Nunes.V ; A Nuclear Defect In The 4p16 Region Predisposes To Multiple Mitochondrial Dna Deletions In Families With Wolfram Syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97 :1570-1576
- [27]. Baret (T.G), Bunday (S.E) Et Collaborateurs Wolfram (Dodmoad) syndrome. *J. Med.Genet.* 1997, Vol 34 : 838-841
- [28]. Pallotta ; Montana ; Tascini, G. ; Crispoldi, R. ; Orabona, C.; Mondanelli, G.; Grohmann, U.; Esposito, syndrome de S. Wolfram, une maladie neurodégénérative rare : de la pathogenèse aux perspectives de traitement futur. *J. Trad. Méd.* **2019**, 17, 238.
- [29]. Abreu, D. ; Urano, F. Paysage actuel des traitements du syndrome de Wolfram. *Tendances Pharmacol. Sci.* **2019**, 40, 711–714.
- [30]. Zmyslowska, A. ; Borowiec, M.; Fichna, P.; Iwaniszewska, B.; Majkowska, L.; Pietrzak, I.; Szalecki, M.; Szypowska, A.; Mlynarski, W. Reconnaissance retardée du syndrome de Wolfram fréquemment diagnostiqué à tort comme un diabète de type 1 avec des complications chroniques précoces. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabète* **2014**, 122, 35–38.
- [31]. BARRIONTOS (A), CASADEMONT (J) ET COLLABORATEURS Autosomal Recessive Wolfram Syndrome Associated With an8, 5-kb mt DNA Single deletion. *American Journal of Human Genetic*, March 1996, vol58:963-970.
- [32]. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Human mutation* 2001;17(5):357- 367.
- [33]. Delprat B, Maurice T, Delettre C. Wolfram syndrome: MAMs' connection? *Cell death & disease* 2018;9(3):364.
- [34]. Rouzier C, Moore D, Delorme C, et al. A novel CISD2 mutation associated with a classical Wolfram syndrome phenotype alters Ca²⁺ homeostasis and ERmitochondria interactions. *Human molecular genetics* 2017;26(9):1786.
- [35]. Mozzillo E, Delvecchio M, Carella M, et al. A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. *BMC medical genetics* 2014 ;15 :88.
- [36]. Hofmann, S. ; Philbrook, C.; Gerbitz, KD; Bauer, syndrome de MF Wolfram : Analyses structurelles et fonctionnelles de la wolframine mutante et de type sauvage, le produit du gène WFS1. *Hum. Mol. Genet.* **2003**, 12, 2003–2012.
- [37]. Fonseca, SG ; Ishigaki, S. ; Osowski, CM; Lu, S.; Lipson, KL; Ghosh, R.; Hayashi, E.; Ishihara, H.; D'accord.; Permutt, MA; et coll. Le gène du syndrome de Wolfram 1 régule

négativement la signalisation du stress ER dans les cellules de rongeurs et humaines. *J. Clin. Enquête* **2010**, *120*, 744–755.

[38]. 14. Inoue, H. ; Tanizawa, Y.; Wasson, J.; Behn, P.; Kalidas, K.; Bernal-Mizrachi, E.; Mueckler, M.; Marshall, H.; Donis-Keller, H.; Crock, P.; et coll. Un gène codant pour une protéine transmembranaire est muté chez des patients atteints de diabète sucré et d'atrophie optique (syndrome de Wolfram). *Nat. Genet.* **1998**, *20*, 143–148.

[39]. Rigoli, L. ; Lombardo, F.; Di Bella, syndrome de C. Wolfram et gène WFS1. *Clin. Genet.* **2011**, *79*, 103–117.

[40] Eiberg, H.; Hansen, L.; Kjer, B.; Hansen, T.; Pedersen, O.; Bille, M.; Rosenberg, T.; Tranebjærg, L. Atrophie optique dominante autosomique associée à une déficience auditive et à une altération de la régulation du glucose causée par une mutation faux-sens du gène WFS1. *J. Med. Genet.* **2006**, *43*, 435–440.-

[41] Rendtorff, ND ; Lodahl, M.; Boulahbel, H.; Johansen, IR ; Pandya, A.; Welch, KO ; Norris, VW ; Arnos, KS ; Bitner-Glindzicz, M.; Emery, SB ; et coll. Identification de la mutation faux-sens p.A684V dans le gène WFS1 comme cause fréquente d'atrophie optique autosomique dominante et de déficience auditive. *Un m. J. Med. Genet. Partie A* **2011**, *155*, 1298–1313.

[42] Amr, S. ; Heisey, C.; Zhang, M.; Xia, X.-J. ; Spectacles, KH ; Ajlouni, K.; Pandya, A.; Satiné, LS ; El-Shanti, H.; Shiang, R. Une mutation homozygote dans une nouvelle protéine à doigts de zinc, ERIS, est responsable du syndrome de Wolfram 2. *Am. J. Hum. Genet.* **2007**, *81*, 673–683.

[43]. Chen, Y.-F. ; Wu, C.-Y. ; Kirby, R.; Kao, C.-H. ; Tsai, T.-F. Un rôle pour le gène CISD2 dans le contrôle de la durée de vie et la maladie humaine. *Ann. NY Acad. Sci.* **2010**, *1201*, 58–64.

[44]. Ait-El-Mkadem, S.; Dayem-Quère, M.; Gusic, M.; Chaussenot, A.; Bannwarth, S.; François, B.; Genin, EC; Fragaki, K.; Volker-Touw, CL; Vasnier, C.; et coll. Des mutations dans MDH2, codant pour une enzyme du cycle de Krebs, provoquent une encéphalopathie sévère d'apparition précoce. *Un m. J. Hum. Genet.* **2017**, *100*, 151–159.

[45] Al-Sheyyab, M. ; Jarrah, N.; Younis, E.; Shennak, MM; Hadidi, A.; Awidi, A.; El-Shanti, H.; Ajlouni, K. Tendance hémorragique dans le syndrome de Wolfram : une caractéristique nouvellement identifiée avec corrélation phénotype génotype. *EUR. J. Pediatr.* **2001**, *160*, 243–246.

[46]. Mozzillo, E.; Delvecchio, M.; Carella, M.; Grandone, E.; Palumbo, P.; Salina, A.; Aloï, C.; Buono, P.; Izzo, A.; D'Annunzio, G.; et coll. Une nouvelle délétion intragénique CISD2, une neuropathie optique et un défaut d'agrégation plaquettaire dans le syndrome de Wolfram de type 2. *BMC Med. Genet.* **2014**, *15*, 88.

[47]. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic E-cell death. *Trends Endocrinol Metab* 2011 ;*22* :266-74.

[48]. Wersinger, DB ; Benkafadar, N.; Jagodzinska, J.; Hamel, C.; Tanizawa, Y.; Lenaers, G.; Delettre, C. Altération de la fonction visuelle et activation du stress ER rétinien chez les souris déficientes en Wfs1. *PLoS ONE* 2014, *9*, e97222.

[49]. Ainsî, J.-S. Rôles du stress du réticulum endoplasmique dans les réponses immunitaires. *Mol. Cellules* 2018, *41*, 705–716.

[50]. Gardner, BM ; Walter, P. Les protéines dépliées sont des ligands activant Ire1 qui induisent directement la réponse des protéines dépliées. *Sciences* 2011, *333*, 1891–1894.

[51]. Shamu, EC ; Walter, P. Oligomérisation et phosphorylation de la kinase Ire1p lors de la signalisation intracellulaire du réticulum endoplasmique au noyau. *EMBO J.* 1996, *15*, 3028–3039.

[52]. Harding, H. ; Zhang, Y.; Zeng, H.; Novoa, I. ; Lu, PD ; Calton, M.; Sadri, N.; Yun, C.; Popko, B.; Paules, RS ; et coll. Une réponse intégrée au stress régule le métabolisme des acides aminés et la résistance au stress oxydatif. *Mol. Cellule* 2003, *11*, 619–633.

- [53]. Haze, K. ; Yoshida, H. ; Yanagi, H. ; Yura, T. ; Mori, K. Le facteur de transcription de mammifère ATF6 est synthétisé en tant que protéine transmembranaire et activé par protéolyse en réponse au stress du réticulum endoplasmique. *Mol. Biol. Cellule* 1999, 10, 3787–3799.
- [54]. Seo, H.-Y. ; Kim, YD ; Lee, K.-M.; Min, A.-K. ; Kim, M.-K.; Kim, H.-S. ; Won, K.-C. ; Park, J.-Y. ; Lee, K.-U.; Choi, H.-S.; et coll. Activation Induite Par Le Stress Du Réticulum Endoplasmique De L'activation Du Facteur De Transcription 6 Diminue L'expression Des Gènes De L'insuline Par L'intermédiaire De La Régulation Du Récepteur Nucléaire Orphelin Small Heterodimer Partner. *Endocrinologie* 2008, 149, 3832–3841.
- [55]. Fonseca SG, Urano F, Weir GC, et al. Wolfram syndrome 1 and adenylyl cyclase 8 interact at the plasma membrane to regulate insulin production and secretion. *Nat Cell Biol* 2012 ;14 :1105-12.
- [56]. Cardozo, AK ; Ortis, F. ; Storling, J.; Feng, Y.-M. ; Rasschaert, J.; Tonnesen, M.; Van Eylen, F.; Mandrup-Poulsen, T.; Herchuelz, A.; Eizirik, DL Les cytokines régulent à la baisse la pompe du réticulum sarcoendoplasmique Ca²⁺ ATPase 2b et appauvrissent le réticulum endoplasmique Ca²⁺, conduisant à l'induction du stress du réticulum endoplasmique dans les cellules β pancréatiques. *Diabète* **2005**, 54, 452–461.
- [57]. Zatyka, M. ; Da Silva Xavier, G.; Bellomo, EA ; Leadbeater, W. ; Astuti, D.; Smith, J.; Michelangeli, F.; Rutter, Géorgie ; Barrett, TG L'ATPase du réticulum sarco (endo) plasmique est un partenaire moléculaire de la protéine du syndrome de Wolfram 1, qui régule négativement son expression. *Hum. Mol. Genet.* **2015**, 24, 814–827.
- [58]. Fonseca, SG ; Ishigaki, S. ; Osowski, CM; Lu, S.; Lipson, KL; Ghosh, R.; Hayashi, E.; Ishihara, H.; D'accord.; Permutt, MA; et coll. Le gène du syndrome de Wolfram 1 régule négativement la signalisation du stress ER dans les cellules de rongeurs et humaines. *J. Clin. Enquête* **2010**, 120, 744–755.
- [59]. Osman, AA ; Saito, M.; Makepeace, C.; Permutt, MA; Schlesinger, P.; Mueckler, M. Wolframin L'expression induit une nouvelle activité des canaux ioniques dans les membranes du réticulum endoplasmique et augmente le calcium intracellulaire. *J. Bio. Chim.* **2003**, 278, 52755–52762.
- [60]. Fonseca, SG ; Fukuma, M. ; Lipson, KL; Nguyen, LX; Allen, JR; D'accord; Urano, F. WFS1 est un nouveau composant de la réponse protéique dépliée et maintient l'homéostasie du réticulum endoplasmique dans les cellules bêta pancréatiques. *J. Biol. Chim.* **2005**, 280, 39609–39615.
- [61]. Ishihara, H. ; Takeda, S.; Tamura, A.; Takahashi, R.; Yamaguchi, S.; Takei, D.; Yamada, T.; Inoue, H.; Soga, H.; Katagiri, H.; et coll. La perturbation du gène WFS1 chez la souris entraîne une perte progressive de la cellule bêta et une altération du couplage stimulus-sécrétion dans la sécrétion d'insuline. *Hum. Mol. Genet.* **2004**, 13, 1159–1170.
- [62]. Yamada, T. ; Ishihara, H. ; Tamura, A.; Takahashi, R.; Yamaguchi, S.; Takei, D.; Tokita, A.; Satake, C.; Tashiro, F.; Katagiri, H.; et coll. Le déficit en WFS1 augmente le stress du réticulum endoplasmique, altère la progression du cycle cellulaire et déclenche la voie apoptotique spécifiquement dans la cellule bêta pancréatique. *Hum. Mol. Genet.* **2006**, 15, 1600–1609.
- [63]. Lipson, KL ; Ghosh, R. ; Urano, F. Le rôle d'IRE1alpha dans la dégradation de l'ARNm de l'insuline dans les cellules bêta pancréatiques. *Los ONE* **2008**, 3, e1648.
- [64]. Osowski, CM ; Urano, F. Le commutateur binaire qui contrôle les décisions de vie et de mort des cellules β stressées ER. *Courant. Avis. Cell Biol.* **2011**, 23, 207–215.
- [65]. Garnitures, N.-B. ; McMillan, JM ; Au, PYB ; Suchowersky, O.; Donovan, LE Syndrome de Wolfram: Un rapport de cas et un examen des manifestations cliniques, de la physiopathologie génétique et des thérapies potentielles. *Cas Rep. Endocrinol.* **2018**, 2018, 9412676.

- [66]. Win, S. ; Que, TA ; Fernandez-Checa, JC ; Kaplowitz, N. L'interaction de JNK avec Sab médie l'inhibition induite par le stress ER de la respiration mitochondriale et de la mort cellulaire. *Mort cellulaire Dis.* **2014**, *5*, e989.
- [67]. Cagalinec, M. ; Liiv, M.; Hodurova, Z.; Hickey, M.; Vaarmann, A.; Mandel, M.; Zeb, A.; Choubey, V.; Kuum, M.; Safiulina, D.; et al. Rôle de la dynamique mitochondriale dans le développement neuronal : mécanisme du syndrome de Wolfram. *PLoS Biol.* **2016**, *14*, e1002511.
- [68]. Angebault, C. ; Fauconnier, J. ; Patergnani, S.; Rieusset, J.; Danese, A.; Affortit, CA ; Jagodzinska, J.; Mégy, C.; Quiles, M.; Cazevielle, C.; et al. La diaphonie ER-mitochondrie est régulée par le capteur de Ca²⁺ NCS1 et est altérée dans le syndrome de Wolfram. *Sci. Signal.* **2018**, *11*, eaaq1380.
- [69]. De Heredia, ML ; Cléries, R. ; Nunes, V. Classification génotypique des patients atteints du syndrome de Wolfram : aperçu de l'histoire naturelle de la maladie et corrélation avec le phénotype. *Genet. Méd.* **2013**, *15*, 497–506.
- [70]. Cano A, Molines L, Valéro R, et al; French Group of Wolfram Syndrome. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2327-30.
- [71]. Paris LP, Usui Y, Serino J, Sá J, Friedlander M. A Challenging Form of Non-autoimmune InsulinDependent Diabetes in a Wolfram Syndrome Patient with a Novel Sequence Variant. *Journal of diabetes & metabolism* 2015;6(7):1-5.
- [72]. BARRETT. (T.G), PORTER (J.R) Acquired non – type 1 diabetes in childhood: subtypes, diag- nosis, and management. *Arch.Dis. Child.*2004; 89; 1138-1144
- [73]. Yang MSChen CC, Cheng YY, Tyan YS, Wang YF, Lee SK Imaging characteristics of familial Wolfram syndrome. *J Formos Med assoc.* 2005 Feb ; 104(2) :129-32.
- [74]. Charmandari E, Brook CGD. 20 ans d'expérience dans le diabète insipide central idiopathique. *Lancette.* 26 juin 1999 ; 353 (9171) :2212–3.
- [75]. Tranebjærg, L. ; Barrett, T. ; Rendtorff, ND WFS1 Trouble du spectre du syndrome de Wolfram. Dans *GeneReviews®* ; 24 février 2009 [mis à jour le 9 avril 2020] ; Adam, MP, Ardinger, HH, Pagon, RA, Wallace, SE, Bean, LJH, Mirzaa, G., Amemiya, A., Eds. ; Université de Washington : Seattle, WA, États-Unis, 2020.
- [76]. Chaussenot, A.; Rouzier, C.; Quere, M.; Plutino, M.; Ait-El-Mkadem, S.; Bannwarth, S.; Barth, M.; Dollfus, H.; Charles, P.; Nicolino, M.; et al. Mutation update and uncommon phenotypes in a French cohort of 96 patients withWFS1-related disorders. *Clin. Genet.* **2015**, *87*, 430–439.
- [77]. Swift (R.G), Polymeropoulos (M.H), Torres(R), And Swift(M) Predisposition of wolfram syndrome hetrozygotes to psychiatric illenes. *Molecular psychiatric*, 1998, volume3 : pages :86,91
- [78]. Bischoff, AN; Reiersen, AM; Buttlair, A.; Al-Lozi, A.; Doty, T.; Marshall, BA ; Hershey, T.; Groupe de recherche sur le syndrome de Wolfram de l'Université de Washington. Manifestations cognitives et psychiatriques sélectives dans le syndrome de Wolfram. *Orphanet J. Rare Dis.* **2015**, *10*,
- [79]. Hoekel, J. ; Chisholm, SA ; Al-Lozi, A. ; Hershey, T.; Tychsen, L.; Groupe d'étude Wolfram de l'Université de Washington. Corrélat ophtalmologiques de la gravité de la maladie chez les enfants et les adolescents atteints du syndrome de Wolfram. *Confiture. Assoc. Pédiatre Ophthalmol. Strabisme* **2014**, *18*, 461–465.e1.
- [80]. Pilz, YL; Bass, SJ ; Sherman, J. Un examen des neuropathies optiques mitochondriales : des formes héréditaires aux formes acquises. *J. Optom.* **2017**, *10*, 205–214.
- [81]. Chacón-Camacho, O. ; Arce-Gonzalez, R. ; Granillo-Alvarez, M.; Flores-Limas, S.; Ramirez, M.; Zenteno, JC Expansion du spectre oculaire clinique du syndrome de Wolfram

- dans une famille portant une suppression NovelWFS1Gene. *Genet ophtalmique*. **2013**, *34*, 243–248.
- [82]. Al-Till, M.; Jarrah, N.; Ajlouni, K. Résultats ophtalmologiques chez quinze patients atteints du syndrome de Wolfram. *EUR. J. Ophtalmol.* 2002, *12*, 84–88.
- [83]. Zmysłowska, A. ; Fendler, W. ; Niwald, A.; Ludwikowska-Pawlowska, M.; Borowiec, M.; Antosik, K.; Szadkowska, A.; Mlynarski, W. Amincissement rétinien comme marqueur de progression de la maladie chez les patients atteints du syndrome de Wolfram. *Soins du diabète* 2015, *38*, e36–e37.
- [84]. Waszczykowska, A.; Zmysłowska, A.; Bartosiewicz, K.; Studzian, M.; Pułaski, Ł.; Braun, M.; Ivask, M.; Koks, S.; Jurowski, P.; Mlynarski, W. La réduction de la sensibilité cornéenne avec dégénérescence neuronale est une nouvelle caractéristique clinique du syndrome de Wolfram. *Un m. J. Ophtalmol.* 2021, *236*, 63–68.
- [85]. Fukuma, M. ; Ariyasu, D.; Hatano, M.; Yagi, H.; Hasegawa, Y. Troubles urologiques d'apparition précoce dus au syndrome de Wolfram : un cas d'apparition néonatale. *Clin. Pédiatre Endocrinol.* **2016**, *25*, 67–69.
- [86]. Yuca, SA ; Rendtorff, ND ; Boulahbel, H.; Lodahl, M.; Tranebjærg, L.; Cesur, Y.; Dogan, M.; Yilmaz, C.; Akgun, C.; Acikgoz, M. Maladie rénale à progression rapide dans le cadre du syndrome de Wolfram dans une grande famille turque consanguine en raison d'une nouvelle mutation WFS1 (p. Leu511Pro). *EUR. J. Med. Genet.* **2012**, *55*, 37–42.
- [87] Bernalova, IN; Van Camp, G.; Bom, SJ; Brown, DJ; Cryns, K.; DeWan, AT ; Erson, AE; Flothmann, K.; Kunst, HP; Kurnool, P.; et coll. Les mutations du gène du syndrome de Wolfram 1 (WFS1) sont une cause fréquente de surdité neurosensorielle à basse fréquence. *Hum. Mol. Genet.* **2001**, *10*, 2501–2508.
- [88]. Aloï, C. ; Salina, A.; Pasquali, L.; Lugani, F.; Perri, K.; Russo, C.; Tallone, R.; Ghiggeri, GM ; Lorini, R.; D'Annunzio, syndrome de G. Wolfram : nouvelles mutations, phénotype différent. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e29150.
- [89]. Kinsley, BT ; Swift, M. ; Dumont, RH; Swift, RG Morbidité et mortalité dans le syndrome de Wolfram. *Soins du diabète* **1995**, *18*, 1566–1570.
- [90] Akturk HK, Yasa S. Previously unreported abnormalities in Wolfram Syndrome Type 2. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism* 2017;*23*(2):107-110.
- [91] Bueno GE, Ruiz-Castaneda D, Martinez JR, Munoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine* 2018 ;*61*(3) :440-446.
- [92] Kondo, M. ; Tanabe, K.; Amo-Shiinoki, K.; Hatanaka, M.; Morii, T.; Takahashi, H.; Seino, S.; Yamada, Y.; Tanizawa, Y. L'activation de la signalisation du récepteur GLP-1 atténue les stress cellulaires et améliore la fonction des cellules bêta dans un modèle murin du syndrome de Wolfram. *Diabétologie* **2018**, *61*, 2189–2201
- [93] Danielpur, L. ; Sohn, Y.-S. ; Karmi, O. ; Fogel, C.; Zinger, A.; Abu-Libdeh, A.; Israélien, T. ; Riahi, Y.; Pappo, O.; Birk, R.; et al. Le GLP-1-RA corrige l'accumulation mitochondriale de fer labile et améliore la fonction des cellules β dans le syndrome de Wolfram de type 2. *J. Clin. Endocrinol. Métab.* **2016**, *101*, 3592–3599.]
- [94] Toots, M. ; Seppa, K.; Jagomäe, T.; Koppel, T.; Pallase, M.; Heinla, I.; Terasmaa, A.; Plaas, M.; Vasar, E. Le traitement préventif au liraglutide protège contre le développement de l'intolérance au glucose dans un modèle de rat du syndrome de Wolfram. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 10183.
- [95] Ito, S. ; Tanimitsu, K. ; Udagawa, S.; Oka, J. Glucagon-like peptide-1 inhibe la production d'IL-1β induite par le LPS dans des astrocytes de rat en culture. *Neurosci. Rés.* **2006**, *55*, 352–360.
- [96] Hölscher, C. Rôle potentiel du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) dans la neuroprotection. *Médicaments du SNC* **2012**, *26*, 871–882.

- [97] Seppa, K. ; Toots, M. ; Reimets, R.; Jagomäe, T.; Koppel, T.; Pallase, M.; Hasselholt, S.; Mikkelsen, MK; Nyengaard, JR; Vasar, E.; et al. Le liraglutide, agoniste des récepteurs du GLP-1, a un effet neuroprotecteur sur un modèle de rat âgé du syndrome de Wolfram. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15742.
- [98] Deacon, CF Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 dans le traitement du diabète sucré de type 2. *Nat. Rév. Endocrinol.* **2020**, *16*, 642–653.
- [99] Mets RB, Emery SB, Lesperance MM, Mets MB. Congenital cataracts in two siblings with Wolfram syndrome. *Ophthalmic genetics* 2010;31(4):227-229.
- [100] Thanos A, Farmakis A, Sami Z, Davillas E, Davillas N. Three cases of didmoad or Wolfram's syndrome: urological aspects. *The Journal of urology* 1992;148(1):150-152.
- [101] Ribiere C, Kabore FA, Chaussenot A, et al. Bladder-sphincter disorders associated with Wolfram syndrome. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2013 ;23(8) :519-52 :3.
- [102] Ramadan JW, Steiner SR, O'Neill CM, et al. The central role of calcium in the effects of cytokines on beta-cell function: implications for type 1 and type 2 diabetes. *Cell Calcium.* 2011;50(6):481–90.
- [103] Engin F, Yermalovich A, Nguyen T, et al. Restoration of the unfolded protein response in pancreatic beta cells protects mice against type 1 diabetes. *Sci Transl Med.* 2013;5(211):211ra156.
- [104] Welch WJ, Brown CR. Influence of molecular and chemical chaperones on protein folding. *Cell Stress Chaperones.* 1996;1(2):109–15.
- [105] Shang L, Hua H, Foo K, et al. β -cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of wolfram syndrome. *Diabetes.* 2014;63(3):923–33.
- [106] Hara T, Mahadevan J, Kanekura K, et al. Calcium efflux from the endoplasmic reticulum leads to beta-cell death. *Endocrinology.* 2014;155(3):758–68.
- [107] Hara T, 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
- [108] Nguyen, L.D.; Fischer, T.T.; Abreu, D.; Arroyo, A.; Urano, F.; Ehrlich, B.E. Calpain inhibitor and ibudilast rescue β cell functions in a cellular model of Wolfram syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 17389–17398
- [109] Goodman, A.D.; Gyang, T.; Smith, A.D., 3rd. Ibudilast for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2016**, *25*, 1231–1237.
- [110] Yan, K.; Gao, L.-N.; Cui, Y.-L.; Zhang, Y.; Zhou, X. The cyclic AMP signaling pathway: Exploring targets for successful drug discovery (Review). *Mol. Med. Rep.* **2016**, *13*, 3715–3723.
- [111] Akiyama, M. ; Hatanaka, M.; Ohta, Y.; Ueda, K.; Yanai, A.; Uehara, Y.; Tanabe, K.; Tsuru, M.; Miyazaki, M.; Saeki, S.; et coll. L'augmentation de la demande d'insuline favorise tandis que la pioglitazone empêche l'apoptose des cellules bêta pancréatiques chez les souris Wfs1 knock-out. *Diabetologia* **2009**, *52*, 653–663.
- [112] Hara, T.; Mahadevan, J.; Kanekura, K.; Hara, M.; Lu, S.; Urano, F. Calcium Efflux from the Endoplasmic Reticulum Leads to β -Cell Death. *Endocrinology* **2014**, *155*, 758–768.
- [113] Nissen, S.E.; Wolski, K. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* **2010**, *170*, 1191–120
- [114] Toots, M.; Reimets, R.; Plaas, M.; Vasar, E. Muscarinic Agonist Ameliorates Insulin Secretion in Wfs1-Deficient Mice. *Can. J. Diabetes* **2019**, *43*, 115–120.
- [115] Gharanei, S.; Zatyka, M.; Astuti, D.; Fenton, J.; Sik, A.; Nagy, Z.; Barrett, T.G. 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.* **2013**, *22*, 203–217.

- [116] Kakiuchi, C.; Ishigaki, S.; Osowski, C.M.; Fonseca, S.G.; Kato, T.; Urano, F. Valproate, a Mood Stabilizer, Induces WFS1 Expression and Modulates Its Interaction with ER Stress Protein GRP94. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4134.
- [117] Li, Z. ; Wu, F. ; Zhang, X. ; Chai, Y.; Chen, D.; Yang, Y.; Xu, K.; Yin, J.; Li, R.; Shi, H.; et al. Valproate Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis in SH-SY5Y Cells via the AKT/GSK3 β Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 315
- [118] Urano, F. Wolfram Syndrome iPS Cells: The First Human Cell Model of Endoplasmic Reticulum Disease. *Diabetes* **2014**, *63*, 844–846.
- [119] Lu, S.; Kanekura, K.; Hara, T.; Mahadevan, J.; Spears, L.D.; Osowski, C.M.; Martinez, R.; Yamazaki-Inoue, M.; Toyoda, M.; Neilson, A.; et al. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, *111*, E5292–E5301.
- [120] Urano, F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr. Diabetes Rep.* 2016, *16*, 6.
- [121] Yagi, T.; Asada, R.; Kanekura, K.; Eesmaa, A.; Lindahl, M.; Saarma, M.; Urano, F. Neuroplastin Modulates Anti-inflammatory Effects of MANF. *iScience* **2020**, *23*, 101810.
- [122] Kuba K and Weissflog G. Acceptance and commitment therapy in the treatment of chronic disease. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie.* 2013, *67* (12): 525-536.
- [123] Sequeira A, Kim C, Seguin M, Lesage A, Chawky N, Desautels A, Tousignant M, Vanier C, Lipp O, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. Wolfram syndrome and suicide: Evidence for a role of WFS1 in suicidal and impulsive behavior. *Am J Med Genet*, 2003, vol 119B: 108-13
- [124] Joanna Crawford, Marta A. Zielinski, Laura J. Fisher, Grant R. Sutherland, Robert D. Goldney Is there à relationship between Wolfram syndrome carrier status and suicide? *Am J Med Genet.* 12 Fe 2002 Volume 114, Issue 3, Pages 343 – 346.
- [125] Pickett KA, Duncan RP, Paciorkowski AR, et al. Balance impairment in individuals with Wolfram syndrome. *Gait & posture* 2012 ;36(3) :619-624.
- [126] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Texte du PNDS Syndrome de Wolfram Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA) octobre 2019.
- [127] Le syndrome de Wolfram : un syndrome rare, aux manifestations multiples, très invalidantes mais sont-elles inévitables ? A propos d'un cas L. OUKIT, G. El MGHARI, N. El ANSARI Service d'Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition Hôpital Arrazi, CHU Mohamed VI, Marrakech, 2016.
- [128] Syndrome de Wolfram familial. M. Bessahraouia, V. Paquisb, C. Rouzierb, K. Bouziane-Nedjadia, M. Naceura, S. Niara, A. Zennakia-, G. Boudraaa-, M. Touhamia, 2014.
- [129] Bitoun P. Wolfram syndrome. A report of four cases and review of the literature. *Ophthalmic Genet* 1994 ;15 :77–85.
- [130] Syndrome de Wolfram : à propos de 9 cas H. ~~Bouxi~~ Bouxid, M. Abouelarais2 , Z. Imane2 1 CHU Hassan II, Fès, Maroc ; 2 Ibn Sina, Rabat, Maroc 2014.
- [131] Benchekroun, A., Nouini, Y., Iken, A., Iraqui, M., & Coll (2001). Le syndrome de Wolfram. A propos de 3 cas ; *Progrès en Urologie* ; 11, 1292-1297.
- [132] Mandeep, S.D., Uday, R.D., Zucker- Brod, D.S. (2006). Pigmentary maculopathy in a patient Mandeep S.D with Wolfram syndrome. *Can J Ophthalmol*, 41 :38-40.
- [133] Bernard, C. & Grange, JD. (1987). Le syndrome de Wolfram ou DIDMOAD syndrome. *Bull Soc Opht France*, 5 : 651–653.
- [134] A. Chaussenot, S. Bannwarth, B. Vialettes, B. Chafino, S. Mutz, B. Chabrol, ÉTUDE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET DES ASPECTS IRM DANS Le SYNDROME DE WOLFRAM SUR UNE COHORTE DE 59 PATIENTS, France 2016
- [135]. Gema Esteban Bueno, Dyanne Ruiz-Castañeda, Javier Ruiz Martínez, Manuel Romero Muñoz, Pedro Carrillo ~~Alascio, Natural~~ Alascio, Natural history and clinical characteristics of

50 patients with Wolfram syndrome, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018, 13 February 2018

[136]. Groupe SENSGENE, CARGO, Les hopitaux universitaires de Strasbourg, caractérisation phénotypique et génétique de la cohorte cargo : syndrome de wolfram autosomique dominant ; 10/04/2018

[137] Jothydev Kesavadev, M.D., Anupam Kumar, Arun Shankar, MBBS, Gopalakrishnan, Marshall A. Permutt, M.D., Jon Wasson, B.S., and Sunitha Jothydev, An Asian Indian Woman with Wolfram Syndrome on Insulin Pump: Successful Pregnancy and Beyond, M.A. DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, Vol 13, Num 7, 2011

[138] Buryk M A, Bangalore-Krishna K, Rivera-Vega M and Garibaldi L: Wolfram syndrome: Are we aware of the severe hypoglycemic unawareness? Journal of Diabetes Research and Clinical Metabolism 2013, 2:4.

[139] Wolfram syndrome: a monogenic model for diabetes mellitus and neurodegeneration Tom T Fischer^{1,2} and Barbara E Ehrlich Current Opinion in Physiology 2020, 17:1–9

[140] Jean-Pierre R., Hélène H. Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique MCED n°86. Janvier 2 [140] 017

[141] Lablanche S, Borot S. Prise en charge du patient porteur d'un diabète de type 1 instable. Médecine des maladies Métaboliques 2016 ;10 :329-33.

[142]. P.-Y. Benhamou. Prise en charge du diabète instable : approche humaine ou technologique ? Médecine des maladies Métaboliques - Juin 2018 - Vol. 12 - N°4

[143] Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. Diabetes Care 2015; 38:1016-29.

RESUME

Le syndrome de Wolfram, **maladie génétique orpheline rare**, rend son diagnostic relativement tardif.

Le diabète sucré étant le plus souvent sa première manifestation, il est fréquemment traité comme un diabète de type 1, de manière isolée.

Le syndrome de Wolfram est une description singulière, **sous diagnostiqué** et il est à évoquer devant un contexte de **consanguinité**.

Notre patiente présente un tableau clinique riche, **atypique** mais incomplet, ce qui constitue une situation **adidactique**, aussi bien à l'égard de l'ordre de survenue des diverses manifestations que l'âge de leur apparition.

Le syndrome de Wolfram doit être **dépisté**, en recherchant un retentissement aussi bien fonctionnel que **psychologique**, et pouvant affecter la qualité de vie du patient.

L'absence des **auto-anticorps** est une constante du syndrome de Wolfram car il n'y a pas de terrain d'auto-immunité, cependant, la **recherche génétique** est un point clé déterminant pour faire le diagnostic du syndrome de Wolfram.

Notre patiente présente effectivement un diabète particulièrement **atypique**, que ce soit du point de vue de son **instabilité**, que du nombre de **complications** survenues précocement.

Le choix thérapeutique en présence d'un **diabète instable** est une complémentarité entre la technologie et l'accompagnement humain du patient.

Ce dispositif «**DBLHU**» (Diabeloop for Highly Unstable Type 1 Diabetes) est spécifique du diabète hautement instables et a permis d'**améliorer** le pronostic vital et la qualité de vie de notre patiente.

Le syndrome de Wolfram est doté de critères diagnostiques parfois **complexes et inhabituels**, susceptibles d'entraîner des complications graves.

Il est alors primordial de procéder à une prise en charge **multidisciplinaire** pour mener à bien le suivi des patients.