

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Wolfram

Octobre 2019

Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie - OPHTARA

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Généralités sur le syndrome de Wolfram	3
2. Critères diagnostiques.....	3
3. Prise en charge diagnostique et thérapeutique et rôle du médecin traitant	4
4. Cas particuliers	4

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Généralités sur le syndrome de Wolfram

Le syndrome de Wolfram (SW) est une pathologie neurodégénérative rare, autosomique récessive, dont la prévalence est estimée à 1/830 000 personnes (1/55 000 à 1/700 000 pour Barrett)¹. Il est encore connu sous le nom de syndrome DIDMOAD, acronyme pour Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness. Le SW est caractérisé par l'association d'un diabète insulino-dépendant et d'une atrophie optique, tous les deux de survenue précoce, le plus souvent avant la deuxième décennie. D'autres atteintes peuvent se développer, comme un diabète insipide, une surdité neurosensorielle, des anomalies des voies urinaires et une atteinte neurologique ou psychiatrique. WFS1 est le principal gène impliqué, responsable du SW de type 1 (MIM #222300) alors que le gène CISD2 est responsable des rares cas de SW de type 2 (MIM #604928) 2 - 4. Ces 2 gènes codent pour des protéines localisées dans le réticulum endoplasmique mais n'interagissant pas entre elles. Aucune mutation n'est retrouvée pour 10% des personnes présentant un SW.

Son diagnostic clinique repose sur l'association soit de deux critères majeurs, soit d'un critère majeur et de deux critères mineurs qui seront développés plus loin. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de deux variants pathogènes dans WFS1 ou dans CISD2.

Les premières manifestations du SW de type 1 surviennent généralement au cours de la première décennie et sont retrouvées chez plus de 80% des patients 5 - 7. Il s'agit d'un diabète insulino-dépendant et d'une neuropathie optique bilatérale évoluant vers l'atrophie optique. Les autres manifestations sont inconstantes et apparaissent à partir du milieu de la seconde décennie. Les troubles auditifs et le diabète insipide sont retrouvés chez près de la moitié des patients. Les anomalies des voies urinaires, longtemps négligées, sont responsables d'une gêne fonctionnelle chez un patient sur trois. Certains auteurs ont même proposé de renommer le syndrome DIDMOADUA du fait de la fréquence des dysfonctions urinaires (vessie neurogène, hydro urètre, hydronéphrose). Les troubles neurologiques, principalement un syndrome cérébelleux, sont notés chez 29% de l'ensemble des patients, mais leur fréquence augmente avec l'âge 6. De plus, des anomalies cérébrales prédominant sur le tronc cérébral et le cervelet sont retrouvées précocement sur l'IRM 8–10. Ces troubles neurologiques peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients lorsqu'ils sont responsables de troubles de la déglutition avec risque d'asphyxie ou de pneumopathies d'inhalation et d'apnées centrales du fait d'une atteinte du tronc cérébral et réduire leur espérance de vie. Les autres causes de mortalité sont dues aux complications aiguës du diabète, à l'insuffisance rénale terminale et au suicide. Le SW de type 2 diffère du précédent par l'absence de diabète insipide et la présence de troubles gastro-intestinaux et d'hémorragies digestives.

2. Critères diagnostiques

Les critères majeurs sont :

- Diabète insulino-dépendant 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 de ce syndrome mais ne permettent pas, à eux seuls, de le retenir:
- Diabète insulino-dépendant 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 2 mutations pathogènes bialléliques dans le gène WFS1 ou CISD2.

D'autres symptômes plus rares peuvent orienter vers le diagnostic de SW, mais ne constituent pas des critères mineurs :

- 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.

3. Prise en charge diagnostique et thérapeutique et rôle du médecin traitant

Le diagnostic est souvent difficile et retardé du fait de la rareté du SW. Le médecin traitant doit l'évoquer chez un enfant qui développe un diabète insulind pendant et une neuropathie optique bilatérale sans cause retrouvée. Le diagnostic sera confirmé par l'identification de mutations bi-alléliques du gène WFS1. Si cette recherche est négative, il peut être recherché des mutations du gène CISD2. Néanmoins, cette recherche peut se faire de façon simultanée sur des panels comportant ces deux gènes.

Lorsque le diagnostic est confirmé, la prise en charge du patient repose sur :

- La surveillance du diabète insulind pendant (glycémie, recherche de complications)
- La surveillance et la compensation du handicap visuel (aides visuelles, r ducation basse vision, ...) ;
- La recherche régulière des autres atteintes liées au SW et leur traitement spécifique ou compensation ;
- La demande d'exonération du ticket modérateur et de reconnaissance de handicap par la MDPH ou de la MDA selon les départements.

Le médecin généraliste doit veiller à optimiser cette prise en charge en lien avec les différents spécialistes concernés. Il doit également informer les familles des prestations et aides auxquelles elles ont éventuellement droits en lien avec la MDPH pour assurer une intégration scolaire et une orientation professionnelle optimales.

4. 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 2 mutations "récessives" dans WFS1. Il s'agit de formes incomplètes de SW,

dans lesquels 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.

D'autres phénotypes sont de transmission autosomique dominante, associés à la présence d'une seule mutation "dominante" dans WFS1. Ces entités ne sont pas des SW, et leurs prises en charge spécifiques ne seront pas détaillées dans ce PNDS.

Certaines formes syndromiques peuvent mimer un SW, en associant plusieurs atteintes, incluant au moins deux des anomalies suivantes : neuropathie optique, surdité ou diabète insulino-dépendant. Les atteintes neurologiques seraient plus rares dans ces formes.

La surdité progressive avec neuropathie optique et/ou dérégulation de la glycémie est parfois appelée Syndrome de Wolfram-like (OMIM #614296). Face à ces formes syndromiques de transmission dominante, se pose la question du diagnostic différentiel avec des formes d'atrophie optique dominante et surdité avec une mutation hétérozygote dans le gène OPA1 (forme OPA1 plus, gène OPA3...).

D'autres formes non syndromique correspondent à des atteintes d'organes isolés

- Surdité basse fréquence non syndromique DFNA6/14/38 (MIM#600965)
- Diabète insulino-dépendant isolé (MIM#125853)
- Cataracte congénitale (MIM#116400).

Enfin, il existe des formes congénitales ayant un pronostic très sévère qui sont dues à des mutations "dominante" de novo (non héritée des parents) de WFS1. La triade diagnostique est constituée d'un diabète de début néonatal ou très précoce, d'une cataracte et d'une surdité congénitale ou de début très précoce, auxquels s'associent un retard psycho-moteur et des difficultés d'alimentation.