

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

PLAN

1- Généralités sur le syndrome de Wolfram	4	
2- Critères diagnostiques	5	
3 - Prise en charge diagnostique et thérapeutique et rôle du médecin traitant	5	
4- Cas particuliers	6	
1- INTRODUCTION		
1.1- Thème et objectifs du PNDS	8	
1.2- Méthodologie	8	
1.3- Aspects non abordés dans ce PNDS	9	
2- DEFINITION DE LA MALADIE ET EPIDEMIOLOGIE		
2.1- Définition	10	
2.2- Evolution et pronostic	11	
2.3- Génétique	11	
2.4- Epidémiologie	11	
2.5- Formes particulières	11	
3- DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL		
3.1- Objectifs principaux	14	
3.2- Professionnels impliqués	14	
3.3- Circonstance de découverte	14	
3.4- Diagnostic clinique et bilan initial	14	
3.4.1- Diabète insulino-dépendant	15	
3.4.2- Neuropathie optique	15	
3.4.3- Anomalies neurologiques	17	
3.4.4- Troubles urologiques	18	
3.4.5- Atteinte ORL peut toucher l'audition, l'équilibre et la déglutition.	20	
3.4.5.1- Troubles auditifs	20	
3.4.5.2- Troubles d'équilibre		21
3.4.5.3- Troubles de l'olfaction et du goût	22	
3.4.5.4- Troubles de la déglutition	22	
3.4.6- Bilan endocrinien	22	
3.4.7- Bilan du diabète insipide		23
3.4.8- Bilan génétique	23	
3.5- Différentes formes cliniques	24	
4- ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET CONSEIL GENETIQUE		
4.1- Annonce du diagnostic	25	
4.2- Conseil génétique	25	

5- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	
5.1- Objectifs généraux	27
5.2- Personnels concernés	27
5.3- Education thérapeutique et adaptation du mode de vie	27
5.3.1- Education thérapeutique et compensation sensorielle	27
5.3.2- Adaptation du mode de vie	29
5.3.3- Associations de patients	29
5.4- Traitements pharmacologiques	29
5.4.1- Le traitement initial du diabète	29
5.4.2- Le traitement de la neuropathie optique	31
5.4.3- La prise en charge de l'atteinte neurologique	31
5.4.4- La prise en charge des troubles vésicosphinctériens	32
5.4.5- Le traitement pharmacologique des troubles ORL	32
5.4.6- Prise en charge endocrinienne	33
5.4.6.1- La prise en charge de l'hypothyroïdie	33
5.4.6.2- La prise en charge de l'hypogonadisme	33
5.4.7- La mise en place d'un traitement spécifique du diabète insipide	33
5.4.8- La prise en charge psychologique	34
6- SUIVI DU PATIENT	
6.1- Objectif du suivi	36
6.2- Professionnels impliqués	36
6.3- Contenu du suivi	36
6.3.1- Le suivi du diabète insulino-dépendant	36
6.3.2- Le suivi ophtalmologique	36
6.3.3- Le suivi neurologique	37
6.3.4- L'évaluation urologique	37
6.3.5- Le suivi ORL	37
6.3.6- Le suivi du diabète insipide	38
6.4- Prise en charge thérapeutique lors du suivi	38
ANNEXES	
ANNEXE I : Liste des professionnels impliqués dans la prise en charge des patients porteurs de syndrome de Wolfram	41
ANNEXE II : Rythme de suivi	42
ANNEXE III: Adresses utiles	44
COMITE DE REDACTION	45
COMITE DE LECTURE	46

SYNTHESE A DESTINATION DES MEDECINS GENERALISTES

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 patients⁵⁻⁷. 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 urétére, hydronéphrose). Les troubles neurologiques, principalement un syndrome cérébelleux, sont notés chez 29% de l'ensemble des patients, mais leur fréquence augmente avec l'âge⁶. De plus, des anomalies cérébrales prédominant sur le tronc cérébral et le cervelet sont retrouvées précocement sur l'IRM⁸⁻¹⁰. 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 insulino-dépendant 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 insulino-dépendant (glycémie, recherche de complications)
- La surveillance et la compensation du handicap visuel (aides visuelles, rééducation 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.

1.4.1 – 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.

1.4.2- 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.

1.4.2.1- 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.

1.4.2.2 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*...).

1.4.2.3- 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).

1.4.2.3- 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.

1- INTRODUCTION

1.1- Thème et objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

L'objectif de ce PNDS est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins des personnes atteintes du SW.

Ce PNDS et la Liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les co-morbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc.... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint du SW, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic du SW ?
- Quelles sont les manifestations associées et les complications du SW, comment les identifier ?
- Comment confirmer le diagnostic de SW ?
- Quelles sont les manifestations et les méthodes de diagnostic du syndrome de Wolfram-like ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge ?

1.2- Méthodologie

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le syndrome de Wolfram (SW) a été élaboré par des professionnels issus du Centre de Référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA) et du Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique (MAOLYA), appartenant tous deux à la filière Sensgène et du Centre de référence des maladies mitochondriales (CALISSON) de la Filières FILNEMUS, en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005–2008.

Ce PNDS a pris en compte les recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge du SW. Après analyse de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré suivant la

méthode publiée par la HAS (mars 2006) et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Le texte de ce PNDS a été soumis à un groupe de relecture qui l'a évalué et a proposé des corrections. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire.

1.3- Aspects non abordés dans ce PNDS

Il n'est pas abordé dans ce texte le cas particulier des atteintes non syndromiques (atrophies optiques isolées, des surdités isolées et des diabètes isolés) ou syndromique atypiques dus à des mutations du gène *WFS1*.

2- DEFINITION DE LA MALADIE ET EPIDEMIOLOGIE

2.1- Définition

Le SW est une maladie neurodégénérative autosomique récessive associant entre autre un diabète insulino-dépendant, une neuropathie optique, une atrophie progressive cérébrale prédominant sur le tronc cérébral et le cervelet, entraînant des signes neurologiques variés : ataxie cérébelleuse, neuropathie périphérique, dysautonomie, apnées d'origine centrale, hypersomnie, troubles sensoriels (odorat et goût), crises épileptiques, troubles cognitifs et/ou psychiatriques^{1, 4, 7}. L'atteinte neurologique et ses conséquences (handicap moteur, troubles de la déglutition, troubles du contrôle ventilatoire) peuvent conduire au décès des patients^{6, 8, 11}. Son diagnostic clinique repose sur l'association soit de deux critères majeurs, soit d'un critère majeur et de deux critères mineurs.

Ces 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 :

- 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 SW ;

D'autres anomalies peuvent être retrouvées qui ne font pas partie des critères mineurs. Il s'agit de l'absence d'auto-anticorps pour le diabète insulino-dépendant, l'existence d'une cataracte, d'un nystagmus, de troubles psychiatriques, d'hypogonadisme ou de retard pubertaire.

En cas de SW de type 2, il peut exister des troubles gastriques, des hémorragies digestives, et un dysfonctionnement plaquettaire¹².

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de deux mutations pathogènes du gène *WFS1* (SW de type 1) ou *CISD2* (SW de type 2)²⁻⁴.

Il existe des formes incomplètes du syndrome de Wolfram nécessitant un bilan initial et un suivi identique à la recherche d'apparition de nouveaux symptômes, parfois infra-cliniques.

2.2- Evolution et pronostic :

Le diabète insulino-dépendant est généralement la première manifestation du SW en moyenne vers l'âge de 7 ans, suivi par la neuropathie optique découverte vers 9 ou 10 ans. Néanmoins, le SW peut débuter par l'atteinte du nerf optique.

Les troubles auditifs sont retrouvés, selon les séries, chez 62 à 72% des patients, liée à une atteinte de l'oreille interne, donc endocochléaire^{13 - 16}. Il existe également une perte des fibres du nerf cochléaire, des neurones du noyau cochléaire et du colliculus inférieur¹⁷.

Les patients peuvent présenter des troubles d'équilibre mais qui sont plus fréquemment en lien avec l'atteinte neurologique qu'avec une atteinte vestibulaire.

Le diabète insipide est retrouvé chez environ 42% des patients et survient également au cours de la seconde décennie. Il peut aggraver les troubles urinaires qui peuvent exister dès l'adolescence. Ils associent des malformations des voies urinaires et des troubles de l'innervation vésicale en raison de l'atteinte neurologique de la maladie.

Ces troubles neurologiques débutent cliniquement vers la fin de l'adolescence et deviennent plus marquée avec l'âge. Des anomalies neuro radiologiques sont retrouvées parfois très tôt au cours de la maladie. Le syndrome cérébelleux avec ataxie, dysarthrie et dysphagie est l'atteinte la plus fréquente (54%). L'épilepsie, des troubles cognitifs, une neuropathie périphérique ou une dysautonomie peuvent également être observés. Les troubles neurologiques peuvent se compliquer de détresse respiratoire ou de syndrome d'inhalation en raison des troubles de la déglutition pouvant entraîner le décès. L'espérance de vie est de ce fait réduite sans qu'il soit possible d'en déterminer la durée précise.

2.3- Génétique :

Deux gènes sont responsables du SW :

- le gène *WFS1*, localisé en 4p16.1, est responsable du SW de type 1 correspondant à la majorité des cas^{2, 18, 19}. Les patients atteints de SW de type 1 peuvent être porteurs de mutations bialléliques homozygotes ou hétérozygotes composites..
- le gène *CISD2*, localisé en 4q22.24 est responsable du SW de type 2 dont la prévalence est inférieure et qui touche principalement les populations d'origine jordanienne^{20, 21}.

2.4- Epidémiologie :

La prévalence du SW est comprise entre 1/550 000 et 1/830 000 personnes¹.

2.5- Formes particulières :

Le spectre phénotypique associé aux mutations dans le gène WFS1 ne se limite pas au SW classique.

2.5.1 – Certains phénotypes associés à des mutations WFS1 sont transmis sur le mode autosomique récessif avec l'identification de mutations bialléliques dans le gène WFS1. Il s'agit de formes incomplètes de SW, dans lesquels il n'existe qu'un critère majeur (en particulier une atrophie optique sans diabète) et un ou plusieurs critères mineurs.

2.5.2- Certains phénotypes transmis sur le mode autosomique dominant, dus 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.

2.5.2.1- 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 sont plus rares dans ces formes. La surdité progressive avec atrophie optique et parfois dérégulation de la glycémie est parfois appelée Syndrome de Wolfram-like (MIM #614296).

2.5.2.2- D'autres formes non syndromiques correspondent à des atteintes isolées :

- La surdité basse fréquence non syndromique DFNA6/14/38 (MIM #600965)
- Le diabète insulino-dépendant (MIM #125853)
- la cataracte congénitale (MIM#116400).

2.5.2.3- 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 congénitales ou de début très précoce, auxquels s'associent un retard psycho-moteur et des difficultés d'alimentation.

CRITERES MAJEURS	CRITERES MINEURS	AUTRES MANIFESTATIONS	MUTATION
Diabète insulino-dépendant apparu avant l'âge de 16 ans	Diabète insulino-dépendant apparu après l'âge de 16 ans	Absence d'auto-anticorps pour le diabète insulino-dépendant	<i>WFS1</i> (SW de type 1) ou <i>CISD2</i> (SW de type 2)
	Neuropathie optique bilatérale évoluant vers l'atrophie optique apparue après l'âge de 16 ans	Cataracte	
	Diabète insipide	Nystagmus	
	Surdité neurosensorielle	Troubles psychiatriques	
Neuropathie optique bilatérale évoluant vers l'atrophie optique apparue avant l'âge de 16 ans	Manifestations neurologiques	Hypogonadisme	
	Anomalies des voies urinaires hautes ou basses	Retard pubertaire	
	Antécédents familiaux de SW		
		Troubles gastriques	<i>CISD2</i> (SW de type 2)
		Hémorragies digestives	
		Dysfonctionnement plaquettaire	

Critères majeures et mineurs du SW et autres manifestations en fonction des gènes mutés

3- DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL

3.1- Objectifs principaux : Ils sont au nombre de cinq :

- Détecter la maladie ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Rechercher l'atteinte éventuelle des différents organes cibles;
- Apporter un conseil génétique ;
- Définir la prise en charge thérapeutique.

3.2- Professionnels impliqués :

La détection du SW concerne tant le médecin traitant (diabète) que les divers spécialistes (diabétologue, endocrinologue, ophtalmologiste, pédiatre, ORL, néphrologue, neurologue).

La confirmation du SW et la recherche d'une atteinte éventuelle d'autres appareils ou organes nécessitent une collaboration médicale pluridisciplinaire associant le généticien, le diabétologue, l'endocrinologue, l'ophtalmologiste, l'ORL, le néphrologue, le neurologue, le radiologue et l'urologue. Il peut être fait appel à un Centre de référence ou de compétence impliqué dans la prise en charge de cette pathologie.

3.3- Circonstance de découverte : Le SW est habituellement évoqué chez un enfant de moins de 16 ans devant l'existence d'un diabète insulino-dépendant associé à une baisse de vision rapportée à une atteinte du nerf optique du fait de l'absence d'anomalies rétiniennes et/ou à une baisse de l'audition.

La survenue d'un tel tableau doit amener à la réalisation d'un bilan clinique et paraclinique qui a pour but :

- d'une part de confirmer le diagnostic ;
- d'autre part de rechercher une atteinte infra-clinique ou patente d'autres appareils ou organes cibles : endocrinologique, ORL, neurologique, neuroradiologique, urologique, psychiatrique.

L'apparition des différentes manifestations cliniques est corrélée à l'âge du patient. Mais certaines anomalies, notamment neuroradiologiques, peuvent être détectées à un stade infra-clinique.

3.4- Diagnostic clinique et bilan initial : 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 bialléliques pathogènes des gènes *WFS1* ou *CISD2*.

L'interrogatoire précise :

- d'éventuels antécédents familiaux,
- l'âge de survenue des premières anomalies, le diagnostic étant souvent évoqué avec retard.

Différentes atteintes systémiques peuvent être retrouvées ou doivent être recherchées.

3.4.1- Diabète insulino-dépendant : Le diabète est souvent la première manifestation du SW.

Le diabète est associé à un défaut fonctionnel et une diminution (de la fonction et du nombre) des cellules bêta- pancréatiques. La perte de cellules bêta est une caractéristique constante de la maladie. Pourtant, il persiste très longtemps et très souvent une sécrétion résiduelle d'insuline ce qui fait que les patients ne vont pas faire de complications aiguës de type acido-cétose.

Le bilan diagnostique initial doit :

- vérifier la négativité des marqueurs d'auto-immunité du diabète de type 1 (anticorps anti insuline, anti GAD, anti IA2, anti ZnT8)
- rechercher les rares associations à des groupes HLA de type DR3 et DR4 de prédisposition au diabète de type I ²².

3.4.2- Neuropathie optique :

La **circonstance de survenue** la plus habituelle est une baisse de l'acuité visuelle bilatérale chez un enfant d'âge moyen de 9 ans.

Le bilan diagnostique initial doit comporter :

- un examen ophtalmologique avec :
 - Une mesure de la réfraction sous cycloplégique ;
 - Une mesure de l'acuité visuelle à l'échelle de Monoyer ou préférentiellement avec l'échelle internationale EDTRS ;
 - Une mesure du tonus oculaire ;
 - Un examen du fond d'œil qui constate une pâleur de la papille optique, bilatérale et symétrique ;

- Une rétino-graphie papillaire témoignant d'une atrophie optique (diminution des fibres du nerf optique) principal signe d'une neuropathie optique ;
- Une évaluation de la vision des couleurs avec le test à 15 tons (Hue) saturé ou désaturé ou avec le test de 28 tons (Hue) de Lanthony en fonction du niveau d'acuité visuelle recherchant une dyschromatopsie selon un axe de confusion rouge/vert;
- Un champ visuel manuel de Goldmann qui permet de mieux contrôler la fixation qui permettra de mettre en évidence un scotome central ou caecocentral ;
- Imagerie multimodale :
 - clichés couleur de la papille,
 - clichés en autofluorescence pour éliminer des drusen de la papille et une dystrophie rétinienne héréditaire,
 - une mesure en OCT de l'épaisseur des fibres optiques autour de la papille optique et de l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires dans la région maculaire ²³ ;
 - une coupe maculaire en OCT ;
- Explorations électrophysiologiques :
 - électrorétinogramme et
 - potentiels évoqués visuels flashes (généralement normaux) et damiers (diminution d'amplitude et augmentation des latences en fonction de la taille des damiers).

- **Autres circonstances de survenue et autres signes.**

La baisse d'acuité visuelle peut précéder le diagnostic du diabète, ou au contraire survenir plus tardivement à l'adolescence. Dans ces deux cas, c'est la recherche systématique de mutations dans le gène *WFS1*, qui doit être faite devant toute neuropathie optique isolée, qui permettra le diagnostic.

L'atteinte de la vision des couleurs peut être prééminente sur la baisse de l'acuité visuelle et doit faire rechercher par principe une atteinte du nerf optique permettant d'aboutir au diagnostic ⁷. Par la suite, la baisse d'acuité visuelle deviendra la gêne principale.

Il peut exister un certain degré d'intolérance à la lumière (photophobie) qui reste néanmoins limitée.

La baisse d'acuité visuelle est liée à la perte des fibres optiques, mais elle peut être aussi liée à une cataracte, volontiers de type poussiéreuse ou sous capsulaire, qui peut être congénitale ²⁴. Cette cataracte pourra être présente avant l'apparition du diabète et de la neuropathie optique, et nécessiter une phakoexérèse ^{25 26}. Des cas de glaucome congénital associés ont été rapportés ²⁷. Enfin de très rares cas de remaniements pigmentaires rétiens, notamment maculaires, modérés, sans dysfonctionnement de la rétine à l'électrorétinogramme, ont été mentionnés (lésions se rapprochant de celles notées dans les cas de syndrome MIDD) ²⁸.

3.4.3- Anomalies neurologiques:

L'âge d'apparition des troubles neurologiques est variable ; avec un âge médian de 15 ans mais qui reflète en fait 2 pics d'âge d'apparition ⁶. Ils sont plus rares ou absents en cas de mutation CISD2.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	SYMPTOMES	COMMENTAIRES
Neurodéveloppemental	Epilepsie Parfois retard psychomoteur et/ou des troubles des apprentissages Rarement une déficience intellectuelle légère	Tableau rare Dès l'enfance
Ataxie cérébelleuse ⁸⁻⁹	Marche instable, Dysmétrie, Troubles de la coordination, dysarthrie, Parfois nystagmus	Symptôme le plus fréquent
Paresthésies et dysesthésies ^{8_11}	Troubles de la sensibilité profonde	Par neuropathie périphérique
Syndrome dysautonomie ⁸⁻⁹	Hypotension, Anomalies de la sudation (hypo/hyper/anhydrose), Troubles de la motilité digestive (gastroparésie, constipation), Troubles de la régulation thermique	
Atteinte du tronc cérébral ⁸⁻⁹	Dysfonctionnement bulbaire entraînant <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance ventilatoire, et apnées pouvant être associées à une hypersomnolence diurne • Principalement des troubles de la déglutition. 	Les pneumopathies d'inhalation et les apnées sont la cause fréquente du décès des patients.
Anosmie ou hyposmie (perte de l'odorat) ⁸⁻⁹	Atteinte d'autres paires de nerfs crâniens	A partir de la deuxième ou troisième décennie
Troubles du sommeil ²⁹	Réveils fréquents, Ronflements, Enurésie	Souvent liés aux mictions nocturnes du fait des troubles neuropathiques

	Hyper-somnolence,	de la vidange de la vessie et des troubles de la concentration des urines du diabète insipide
Crises épileptiques ⁶	Généralisées (myoclonies, crises tonico-cloniques) Plus rarement de crises focales	Atteinte neurologique évoluée
Atteinte cognitive ⁶	Troubles de la mémoire Démence avec un trouble des fonctions exécutives (résolutions de problèmes, planification, anticipation, raisonnement, décision) et apraxie.	Le plus souvent tardive, Insidieuse
	Troubles des apprentissages ou de retard des acquisitions, Diminution des performances verbales	Dès l'enfance
Troubles psychiatriques ^{8,9,30}	Anxiété, dépression, Troubles oppositionnels, Troubles des conduites alimentaires	Fréquents

Les conséquences de ces manifestations cliniques et paracliniques sont marquées par un handicap moteur progressif, qui peut compromettre l'autonomie de marche des patients. L'ataxie cinétique 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). Les troubles digestifs et urologiques d'origine neurologique sont parfois très prégnants, et pénalisent le confort de vie. Les troubles neurologiques sont aggravés par les déficits sensoriels (vision, audition), auxquels s'ajoutent parfois une co-morbidité psychiatrique ou cognitive, impactant progressivement la qualité de vie, l'autonomie et la socialisation des patients.

Le bilan diagnostique initial doit comporter un(e) :

- Un examen neurologique
- Une IRM cérébrale qui peut montrer des anomalies diverses qui apparaissent et s'aggravent progressivement. Les signes les plus précoces sont une atrophie cérébrale, cérébelleuse, du tronc cérébral en particulier de la partie ventrale du pont et des pédoncules cérébelleux moyens ^{8 9 10}. Elle peut également montrer une atrophie des voies optiques, un amincissement de l'hypothalamus et de l'infundibulum, des anomalies de la substance noire ³¹. En cas de diabète insipide, on constate une disparition de l'hypersignal physiologique de la post-hypophyse en séquence T1 ^{8,9}.

- Un bilan neuropsychologique selon la situation et l'âge du patient
- D'autres investigations selon les données de l'examen clinique (EMG, EEG)

3.4.4- Les troubles urologiques sont liés à la neurodégénérescence qui affecte également le système urologique et sont probablement secondaires à une atteinte du système nerveux autonome. Les manifestations urinaires sont fréquentes, survenant chez environ 90% des patients et précoces avec un âge de début médian proche de 15ans, antérieurement décrites durant la troisième décennie ^{1, 32}.

Les signes cliniques sont liés à différentes atteintes :

MANIFESTATIONS UROLOGIQUES	SYMPTOMES	COMMENTAIRES
Dysfonction vésicosphinctérienne ^{33 34}	Incontinence urinaire d'effort, Hyperactivité vésicale Dysurie, Troubles de la phase de stockage (hyperactivités ou hypoactivités détrusoriennes et des dyssynergies vésicosphinctériennes)	Symptômes polymorphes du bas appareil urinaire
Atteinte du haut appareil, ^{33. 35}	Dilatation (uretéro-hydronéphrose) rarement isolée	Associé <ul style="list-style-type: none"> • A l'atteinte neurodégénérative (centrale et/ou périphérique somatique et autonomes) • Aux dysfonctions vésicosphinctériennes
Altération de la fonction rénale ³⁶		Mixte liée : <ul style="list-style-type: none"> • A la néphropathie diabétique • A la dilatation du haut appareil

La sévérité est liée aux complications uro-néphrologiques (20% des patients) et au retentissement sur la qualité de vie, rapporté pour la moitié des patients ayant des symptômes urologiques. La

dysfonction vésicosphinctérienne est donc une atteinte majeure au cours du SW de type 1. Son dépistage systématique dès l'enfance permettrait d'éviter l'évolution vers des complications uro-néphrologiques graves susceptibles d'impacter le pronostic vital des patients.

Le bilan diagnostic initial doit comporter :

- La recherche de signes fonctionnels à l'aide de questionnaires validés (USP et ICIQ-FLUTS).
 - Le dosage de la créatinine et de l'urée sanguine avec une estimation du débit de filtration glomérulaire
 - Une échographie vésicale et rénale avec recherche de résidu post-mictionnel (RPM)
- Un bilan urodynamique.

3.4.5- L'atteinte ORL peut toucher l'audition, l'équilibre et la déglutition.

3.4.5.1- Les troubles auditifs ayant un âge moyen de survenue compris entre 10 et 16 ans, la surdité est alors post-linguale et permet un développement normal du langage oral. Cependant des survenues bien plus précoces, avant l'âge de 2 ans, ont été notées, même si la surdité ne serait habituellement pas congénitale ^{7 37}. Le degré de surdité est variable, moyenne à profonde, avec une atteinte préférentielle pour les fréquences aiguës. Cette surdité peut être lentement évolutive.

Le bilan diagnostic initial doit comporter :

- Une otoscopie avec matériel grossissant plus ou moins associé à une tympanométrie
- Une audiométrie subjective
 - Une audiométrie tonale en cabine d'audiométrie insonorisée en conduction aérienne au casque (ou moins fréquemment avec inserts) et osseuse. Chez l'enfant, les techniques de conditionnement sont à adapter à l'âge de l'enfant (test comportemental, réflexe d'orientation conditionné, TV show...). Selon l'âge de l'enfant et ses capacités de coopération, si le test au casque n'est pas réalisable, un test en champ libre peut être réalisé, testant la meilleure des deux oreilles.

- Une audiométrie vocale dans le silence en cabine d'audiométrie insonorisée (voir pour le matériel vocal utilisable). La technique est à adapter à l'âge de l'enfant (désignation d'images, épreuve d'intelligibilité avec reconnaissance de mots...) ³⁸.
- Une audiométrie vocale dans le bruit peut être ajoutée (test de Hirsch, test de Hint... chez l'adulte, à adapter chez l'enfant en fonction de l'âge).
- Une évaluation électrophysiologique
 - Des potentiels évoqués avec étude des latences et recherche des seuils auditifs, en conduction aérienne (+/- osseuse si doute sur surdité de transmission associée, notamment chez l'enfant en âge d'otite séromuqueuse). Les stimuli utilisés sont habituels au choix de l'examineur (clicks, tone burst, chirp...).
 - Recherche d'oto-émissions acoustiques ou produits de distorsion
- Des potentiels évoqués auditifs stationnaires fréquentiels ou ASSR (Auditory Steady State Response) peuvent compléter l'évaluation des seuils auditifs.

- Une imagerie cochléo-vestibulaire (en particulier une IRM qui pourra coupler l'exploration neurologique et cochléo-vestibulaire). L'âge de réalisation de l'IRM cochléo-vestibulaire sera variable chez l'enfant et pourra être réalisée au cours du suivi si la réhabilitation auditive ne requiert pas de chirurgie, pour permettre la réalisation de l'IRM sans anesthésie générale.
- +/- un bilan orthophonique
 - Une évaluation de la compréhension de la parole (dans le silence et dans le bruit). Chez l'enfant et l'adulte, une évaluation de l'utilisation spontanée d'aide visuelle comme la lecture labiale est intéressante du fait de la double atteinte sensorielle auditive et visuelle (test réalisé avec et sans lecture labiale).
 - Une évaluation de l'articulation et de l'acquisition des phonèmes (à vérifier avant les épreuves de reconnaissance de mots chez l'enfant).
 - Une évaluation de la parole et du langage notamment chez l'enfant en cas de surdité pré ou péri-linguale.

3.4.5.2- Des troubles d'équilibre avec ataxie sont rapportés dans le SW, liés aux troubles neurologiques, vers un âge de 30 ans ^{5 39}. Cependant un début plus précoce a également été

décrit ⁴⁰. Des études ont également montré des anomalies lors du bilan vestibulaire, qui pourraient participer aux difficultés d'équilibre rencontrées par les patients ^{7,37}. Le bilan vestibulaire est donc recommandé et doit être adapté à l'atteinte visuelle. Dans l'idéal, une évaluation globale de la fonction canalaire et sacculaire peut être réalisée

:

Le bilan diagnostic initial pourrait comporter :

- Une vidéonystagmoscopie avec recherche d'un nystagmus provoqué (head shaking test, vibrations, manœuvres positionnelles)
 - Des tests aux hautes fréquences des six canaux vestibulaires, type video-head-impulse-test (VHIT)
 - Une vidéo-nystagmographie (VNG) avec épreuves rotatoires et caloriques. Une calibration géométrique peut être nécessaire en fonction de l'atteinte visuelle
 - Des potentiels évoqués myogéniques (PEM)
 - Un test d'équilibre global (posturographie), type MiniBest
- Les tests sont à adapter à l'âge de l'enfant ⁴¹.

3.4.5.3- Des troubles de l'olfaction et du goût d'origine neurologique ont été décrits. Un interrogatoire précis peut permettre de les repérer.

Le bilan diagnostic initial pourrait comporter :

- des tests de discrimination et d'identification des odeurs et des goûts primaires

3.4.5.4- Des troubles de la déglutition, s'accompagnant de difficultés de mastication, et d'origine neurologique peuvent être responsables de fausses routes.

Le bilan diagnostic initial pourrait comporter :

- En complément de l'examen neurologique (en particulier des paires crâniennes),
 - une nasofibroscopie de déglutition
 - une vidéoradioscopie de la déglutition peuvent être proposés.
 - Un bilan orthophonique des capacités de déglutition peut également s'avérer utile.

3.4.6- Bilan endocrinien : L'atteinte endocrinienne du SW de type 1 peut avoir un retentissement sur l'évolution de la maladie neurodégénérative. Une bonne prise en charge de ces troubles

endocriniens, avec une substitution « taillée sur mesure » permet de ralentir l'évolution de certains symptômes neurologiques.

Déficit endocrinien		Signes cliniques	Commentaire
Hypothyroïdie		Fatigue, Constipation, Bradycardie, Peau sèche Elévation de la TSH et chute des hormones thyroïdiennes (T3 et T4)	Peut débuter dans l'adolescence
Hypogonadisme	Garçon => insuffisance gonadique	Arrêt de la puberté entre 12 et 16 ans +/- virilisation incomplète ³⁴ ; Arrêt de croissance des testicules; Fertilité pourrait être altérée ⁴² ; Concentration sanguine de testostérone n'augmente pas lors de la puberté; Augmentation importante du taux sanguin de LH et FSH.	Retrouvé chez 50% des adolescents atteints du SW, Touche de façon identique les garçons et les filles
	Fille	Retard de la survenue des règles Ou irrégularité du cycle menstruel.	

Le bilan diagnostique initial doit comporter un(e) :

- Un dosage sanguin de la TSH et des hormones thyroïdiennes
- Un dosage de FSH, LH, testostérone, Inhibine B

3.4.7- Bilan du diabète insipide : Au cours du SW de type 1, classiquement, l'apparition du diabète insipide survient au cours de la 2^{ème} décennie, après l'atrophie optique et le diabète sucré et avant l'ataxie et la surdité ¹:il est considéré comme central ⁴³, probablement en raison d'une altération de la voie de synthèse de l'hormone antidiurétique ⁴⁴.

Signe clinique	Biologie	Diagnostic différentiel
Polyurie (volume de la diurèse > 3 L/j) Hypernatrémie si défaut de la sensation de soif ou un accès à l'eau limité	Natrémie (et/ou l'osmolalité plasmatique) => valeurs hautes de la normale ET Osmolalité urinaire (sur	La glycosurie (lié à l'hyperglycémie) => polyurie osmotique : Osmolalité urinaire # de la valeur mesurée dans le plasma

	Echantillon) < à la valeur mesurée dans le plasma	
Origine	Mécanisme	Test au dDAVP
Centrale	Défaut de sécrétion de l'hormone antidiurétique	L'osmolalité urinaire augmente
Néphrogénique	Défaut de réponse rénale à l'hormone antidiurétique	
La distinction entre ces deux origines ne peut être faite qu'après l'étude de la réponse à l'administration de dDAVP au cours d'une hospitalisation de jour		

Il n'est pas présent chez tous les patients (de 38 à 75 % des patients) et d'autre part, le diabète sucré peut compliquer l'analyse phénotypique ^{7 45 46}. En cas de doute diagnostique, il ne faut pas hésiter à avoir recours à un centre spécialisé ayant l'habitude d'explorer et de prendre en charge des patients avec une polyurie.

3.4.8- Bilan de coagulation et digestif : Au cours du SW de type 2, il existe classiquement risque d'hémorragie digestive, notamment par ulcère gastrique. Le risque hémorragique est majoré par les anomalies de coagulation plaquettaire dues à la mutation CISD2.

Néanmoins, aucun bilan systématique n'est recommandé.

3.4.9- Bilan génétique diagnostique: Le diagnostic clinique est confirmé par l'analyse moléculaire qui consiste en la recherche, à partir d'un prélèvement sanguin, des mutations responsables de la maladie. Le diagnostic génétique n'est réalisé qu'après une consultation de génétique médicale et l'obtention d'un consentement éclairé de la part du patient ou de ses parents.

L'obtention du consentement pour des personnes majeures en incapacité (personnes ayant des troubles cognitifs ou psychiatriques graves, personnes sous tutelle) doit faire l'objet d'une procédure particulière qui requiert la signature du représentant légal.

Le diagnostic du SW, maladie autosomique récessive, pourra être confirmé par la mise en évidence de 2 mutations bialéliques dans le gène *WFS1* codant pour la Wolframine ou dans le gène *CISD2* ^{2 3 20 47}. Ces mutations peuvent être identiques (homozygote) ou différentes (hétérozygotie composite le cas le plus fréquent).

3.5- Différentes formes cliniques : Au terme de ce bilan, il est possible de différencier plusieurs formes cliniques reliées au SW

- En fonction du gène muté : le SW de type 1 est dû à la présence de mutations dans le gène *WFS1* alors que le SW de type 2 est associé à des mutations du gène *CISD2*.
- En fonction de la diffusion de l'atteinte : Certains patients présentent une atteinte de tous les différents organes et appareils. D'autres ont une atteinte limitée au diabète et à une neuropathie optique. Cependant, ces formes incomplètes du SW nécessitent un bilan initial et un suivi identique à la recherche d'apparition de nouveaux symptômes, parfois infra-cliniques. De plus, certains symptômes ont une apparition retardée avec l'âge.
- En fonction du mode de transmission : La forme particulière transmise selon un mode autosomique dominant réalise un syndrome apparenté au SW qui doit bénéficier du même bilan initial. La prise en charge et le suivi ultérieur doit être adapté à ces formes particulières, qui ne sont pas développés dans ce PNDS.

4- ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET CONSEIL GENETIQUE

4.1- Annonce du diagnostic : L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée pour permettre :

- d'expliquer la maladie, son histoire naturelle et son pronostic pour cette pathologie chronique multisystémique invalidante ;
- d'expliquer la prise en charge médicale et le suivi ultérieur;
- d'évoquer la prise en charge sociale et médico-sociale et de présenter à cette occasion l'association de patients;
- d'envisager un conseil génétique pour la famille.

Il est souhaitable que cette annonce du diagnostic ait lieu en présence des deux parents lorsqu'il s'agit d'enfants ou d'adolescents. Si possible, elle peut associer les différents membres de l'équipe multidisciplinaire, notamment un psychologue, l'assistante sociale et des spécialistes en fonction des manifestations cliniques.

Il est souhaitable de revoir le patient et sa famille dans un deuxième temps pour répondre de nouveau à leurs interrogations.

4.2- Conseil génétique : Celui-ci doit être effectué au cours d'une consultation de génétique médicale, ayant pour objectifs d'informer le patient ou les parents, du risque de transmettre la maladie, des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission, et de l'indication éventuelle d'un diagnostic prénatal (DPN) ou d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI). Dès la suspicion diagnostique, le généticien doit expliquer les bases de l'hérédité autosomique récessive du SW, qui seront reprises lors de la consultation de rendu des résultats de l'étude moléculaire ⁵.

Pour un couple ayant eu un enfant atteint d'un SW, le risque de récurrence lors des prochaines grossesses est de 1 sur 4 (25%) à chaque grossesse, et ce quel que soit le sexe de l'enfant attendu.

Pour les personnes atteintes d'un SW, le conseil génétique est rassurant avec un risque faible de transmission à sa descendance. Néanmoins, certaines équipes préconisent de rechercher la mutation identifiée dans la famille chez le conjoint d'une personne hétérozygote. En effet, le risque que son conjoint soit également porteur d'une mutation dans le même gène varie de 1/230 à 1/900, compte tenu de la prévalence basse des hétérozygotes dans la population générale.

De même, en cas de demande de conseil génétique provenant d'un apparenté sain, un risque de récurrence faible est donné, compte tenu de la prévalence basse des hétérozygotes dans la population générale, sous réserve que les 2 conjoints ne soient pas apparentés ⁴⁸. Dans cette situation, certaines équipes préconisent de tester d'abord l'apparenté sain pour savoir si il est hétérozygote ou non pour le gène muté. S'il n'est pas hétérozygote, le risque du couple est nul ou

très proche de zéro. S'il est porteur hétérozygote de la mutation, le risque du couple varie en fonction de la prévalence des hétérozygotes dans la population général, soit de 1/460 à 1/800.

Prévalence du SW suivant différentes références	Prévalence des hétérozygotes	Risque pour une union entre un sujet atteint et une personne de la population général	Risque pour une union entre un sujet hétérozygote et une personne de la population générale
1/50 000	1/115	1/230 RR : 240	1/460 RR : 120
1/700 000	1/420	1/840 RR : 830	1/680 RR : 415
1/830 000	1/450	1/900 RR : 900	1/800 RR : 450

RR : Risque relatif, c'est-à-dire le facteur d'augmentation du risque par rapport à celui de la population générale

Un **DPN** ou un **DPI** n'est possible que si les mutations du cas index ont été identifiées et que la ségrégation des mutations a été confirmée chez les 2 parents. L'indication doit être soigneusement discutée. Une consultation de génétique médicale spécifique doit être proposée et l'indication doit être discutée dans le cadre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Si le couple opte pour un DPN, la proposition d'interruption médicale de grossesse pourra leur être faite par le CPDN en cas de récurrence, compte tenu de la gravité et de l'incurabilité du SW. Le DPN est réalisé par la détermination du génotype des cellules fœtales obtenues soit par biopsie de villosités chorales (entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée) par amniocentèse (à partir de 16 semaines d'aménorrhée). La principale complication de ces méthodes est le risque de fausse-couche, estimé à respectivement 1% et 0,5 %.

Le DPI est accessible également pour un couple à risque de transmettre la maladie à sa descendance. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique sur des embryons obtenus par fécondation in vitro. Seuls les embryons, non porteurs des 2 mutations, seront transférés dans l'utérus.

En l'absence de traitement curatif de la maladie, le DPN et le DPI sont à ce jour les seules procédures permettant d'éviter la récurrence de la maladie pour un couple à risque. Ce dernier doit être informé de la possibilité d'y avoir recours ainsi que de leurs modalités pratiques.

5- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

5.1- Objectifs généraux : Ils sont multiples :

- 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 et une adaptation de son mode de vie. Il faut notamment favoriser l'insertion scolaire ou socioprofessionnelle de la personne.

5.2- Personnels concernés : 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.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant (cf Annexe 1). Les professionnels paramédicaux (orthoptistes, orthophonistes, diététiciens, ergothérapeutes, ...) 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.

5.3- 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.

5.3.1- Education thérapeutique et compensation sensorielle: L'éducation thérapeutique 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.

Déficit	Techniques	Moyens
Déficit visuel	Correction d'erreurs de réfraction	Lunettes, Verres filtrants en cas de photophobie
	Aides optiques	Lunettes grossissantes, loupes, Télescopes, télé agrandisseurs. Grand écran d'ordinateur, tablette
	Aides non optiques	Livres à gros caractères, ...
	Pour la scolarité	Assistance de vie scolaire => aide à la lecture et aux apprentissages; Temps additionnels pour les contrôles et les examens; Dispositifs électroniques: tablette loupe électronique, téléagrandisseur, grand écran d'ordinateur.
	Rééducation : <ul style="list-style-type: none"> • En cas de dégradation de l'acuité visuelle et du champ visuel • En centre spécialisé avec intégration des soins • Ou en ambulatoire 	Cours de locomotion (manipulation d'une canne), Apprentissage du braille, Ergothérapie (repérage dans l'environnement), Assistance psychologique, Informatique, Logiciels vocaux
	Au stade de cécité	Préserver l'intégration sociale
Déficit auditif	Surdité importante à début précoce chez l'enfant	En collaboration avec les parents Approche audiophonatoire ou bilingue (langue des signes) plutôt qu'approche visuo-gestuelle exclusive <ul style="list-style-type: none"> • du fait de la double atteinte sensorielle et des troubles neurologiques possibles, • => difficultés prévisibles à terme d'utilisation de la langue des signes
	Réhabilitation auditive	Appareils auditifs : <ul style="list-style-type: none"> • conventionnels, • implant cochléaire si indication audiolgique; Aides techniques associés aux appareils auditifs : <ul style="list-style-type: none"> • microphones déportés et système HF, • interfaces pour la télévision et les smartphones, • boucle magnétique
	Aides à la compréhension	Lecture labiale, le langage parlé complété ou le français signé pourront être utilisés Mais essai de communication autonome via le canal auditif seul

		<ul style="list-style-type: none"> • du fait de la double atteinte sensorielle auditive et visuelle
	Rééducation orthophonique, Prise en charge socio-éducative / aide à la scolarisation	
Atteinte vestibulaire	rééducation centrer sur la proprioception qui elle-même peut-être mise à mal en cas d'atteinte neurologique	
Troubles de la déglutition	prise en charge orthophonique	adaptation des textures des aliments

5.3.2- 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, ou de faire appel à des structures spécialisées S3AS, à des Services de Soutien à l'Education Familiale et à la Scolarisation (SSEFS) ou à 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.

5.3.3- 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. Cf annexe III. 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 à l'information du patient et à le conseiller et à le guider dans l'aménagement du mode de vie.

5.4- Traitements pharmacologiques :

Il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux spécifique de la neuropathie optique ou de la surdité. La thérapie génique reste du domaine de la recherche.

5.4.1- Le traitement initial du diabète est l'insuline, avec les schémas thérapeutiques classiques compte tenu du jeune âge des patients. 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'amoindrir et les variations glycémiques sont moins prévisibles ⁴⁶⁻⁴⁹. 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), moins accessibles au patient et nécessitent, encore plus, l'aide de l'entourage. Les schémas thérapeutiques utilisés sont les insulines basales associées aux insulines prandiales et les pompes à insuline.

Le diabète du syndrome de Wolfram, n'étant pas un diabète complètement insulino-prive pendant de nombreuses années, il se pose la question de l'éventuelle utilisation de traitements antidiabétiques.

Certaines thérapeutiques semblent prometteuses :

- l'utilisation d'un agoniste du récepteur GLP1 (exenatide, liraglutide) interfère avec la plicaturation protéique dans le réticulum endoplasmique, entraînant une diminution de la signalisation apoptotique et augmentation de la survie cellulaire ^{50 - 52}. L'utilisation de l'exenatide dans un cas de SW1 a permis la diminution des besoins en insuline de 70%, l'amélioration du contrôle glycémique et une augmentation de 7 fois de la sécrétion basale d'insuline ⁵³. Du fait de son mécanisme d'action, avec augmentation de la survie des cellules bêta du pancréas, le traitement par analogue GLP1 devrait être instauré tôt dans l'évolution de la maladie. Les analogues GLP1 n'ont pas d'AMM chez l'enfant, en France.
- Une autre stratégie également prometteuse serait l'utilisation des inhibiteurs DPP4, l'enzyme qui dégrade le GLP1 naturel et lui prolonge la durée de vie. Il s'agit de traitements oraux (contrairement aux analogues GLP1 qui restent injectable). Cependant, dans le diabète de type 2, leur efficacité est moindre.
- Les traitements stimulant la sécrétion pancréatique d'insuline n'ont pas tous montré d'effets bénéfiques sur les modèles murins de SW. Une étude portant sur le gliclazide, un sulfamide hypoglycémiant puissant, s'est montré inefficace.

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.

En 2014, Lu et collaborateurs ont démontré que le dantrolène pourrait prévenir l'apoptose de cellules progénitrices neurales dérivées de cellules iPS⁵⁴. Malheureusement, l'hépatotoxicité, même avec une utilisation sporadique et à court terme, est un effet secondaire connu de ce médicament. Elle peut aller de l'élévation asymptomatique des transaminases à l'insuffisance hépatique fulminante. Les cas d'hépatotoxicité fatale liée au dantrolène ont été associés à des doses quotidiennes supérieures à 300 mg / jour^{54 55 56}. Plus récemment, il a été suggéré que des doses quotidiennes plus faibles (<200 mg / jour) peuvent être utilisées en toute sécurité chez des patients sans dysfonction hépatique coexistante ou d'autres médicaments hépatotoxiques associés⁵⁷.

En 2009, la pioglitazone (une thiazolidinedione) a été également étudiée avec un effet bénéfique sur l'équilibre glycémique et la survie des cellules bêta du pancréas⁵⁸. Cependant, la pioglitazone a été retirée du marché en France en 2011 en raison du risque de cancer de la vessie et d'ostéoporose.

En pratique le traitement du diabète:

- Le traitement initial du diabète est l'insuline
- Les schémas thérapeutiques utilisés sont les insulines basales associées aux insulines prandiales et les pompes à insuline.
- L'utilisation de certains traitements antidiabétiques semble prometteuse puisque ce diabète n'est pas complètement insulino-prive pendant de nombreuses années.
 - Les agonistes du récepteur GLP1 et les analogues GLP1 pourraient diminuer les besoins en insuline, améliorer le contrôle glycémique et augmenter la sécrétion basale d'insuline⁵³

5.4.2- Il n'y a pas de traitement curatif de la neuropathie optique, mais on peut compenser la baisse d'acuité visuelle par différents procédés. La prescription d'idébénone a été essayée sur trois patients avec des résultats qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'un tel traitement qui ne dispose pas d'AMM dans cette indication⁵⁹. Des essais cliniques, basés sur différents agents pharmacologiques, sont en cours mais qu'il est trop tôt pour citer dans le cadre de ce PNDS.

5.4.3- La prise en charge de l'atteinte neurologique sera personnalisée au patient en fonction des troubles observés. Cette prise en charge n'est pas spécifique au SW de type 1.

En pratique:

- Il n'y a pas de traitement causal de la neuropathie optique
- La prise en charge de l'atteinte neurologique dépend des troubles observés.

5.4.4- La prise en charge des troubles vésicosphinctériens au cours du SW est multidisciplinaire associant urologue, neurologue, et médecin rééducateur.

Des propositions thérapeutiques doivent être adaptées à l'atteinte authentifiée : anticholinergiques, toxine botulique, kinésithérapie, neurostimulation, autosondages 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, et si nécessaire des alternatives chirurgicales : dérivation urinaire (définitives chirurgicales ou temporaires par cathéter sus-pubien ou sonde urétrovésicale à demeure), urétérostomies cutanées transiléales de type Bricker pour acontractilité vésicale avec complications...^{60 32}.

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.

En pratique:

- Différents traitements peuvent être adaptés aux troubles vésicosphinctériens observés et confirmés
- Avant la prescription d'auto sondages, évaluer la capacité à les réaliser en tenant compte des troubles neurologiques et de la basse vision
- Il existe des alternatives chirurgicales aux troubles vésicosphinctériens
- Le dépistage des infections urinaires doit être systématique.

5.4.5-Le traitement pharmacologique des troubles ORL est purement symptomatique et basé sur la compensation des troubles.

En pratique:

- Le traitement des troubles ORL est purement symptomatique

5.4.6- Prise en charge endocrinienne: La recherche de signes de déficits endocriniens dans le cadre d'un suivi annuel est recommandée notamment dans le SW de type 1.

5.4.6.1- La prise en charge de l'hypothyroïdie repose sur une hormonothérapie substitutive qui vise à compenser le déficit en Levo-thyroxine. Ce traitement oral doit être pris le matin à jeun. La posologie s'adapte en fonction du taux de la TSH dans le sang.

5.4.6.2- La prise en charge de l'hypogonadisme chez le garçon repose sur une hormonothérapie substitutive par la testostérone. Celle-ci a pour but de permettre que la virilisation pubertaire reprenne. Ce traitement a des effets positifs sur le bien-être des adolescents.

En pratique:

- Recherche annuel de signes de déficits endocriniens
- Hormonothérapie substitutive en cas d'hypothyroïdie adaptée aux taux sérique de la TSH
- Hormonothérapie substitutive par la testostérone pour rétablir la virilisation pubertaire

5.4.7- La mise en place d'un traitement spécifique du diabète insipide doit avoir lieu de préférence au cours d'une hospitalisation, car il est important de mesurer régulièrement (plusieurs fois par jour) le poids et la natrémie (et/ou l'osmolalité plasmatique).

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®) : en France, elle est disponible sous 2 formes, en spray nasal (Minirin Spray® 10 µg/pulvérisation) ou en comprimés orodispersibles (Minirinmelt® comprimé à 60, 120 ou 240 µg). 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 mais, au cours du suivi et de l'évolution, les besoins peuvent être nettement accrus et la posologie doit être adaptée soit en augmentant le dosage par comprimé, soit en augmentant le nombre de prises, jusqu'à 3 à 4 prises par jour. Il est également possible d'associer la forme orale et les pulvérisations nasales.

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 pour accéder librement à l'eau afin de répondre à leur sensation de soif du fait de leur handicap neurosensoriel. Ce point doit être recherché à l'interrogatoire et il est primordial de faciliter l'accès à l'eau pour ces patients. Dans le cas particulier des enfants et adolescents scolarisés, il est important de leur laisser un accès libre à la fois à l'eau et aux toilettes afin qu'ils ne se limitent pas d'eux-mêmes.

En pratique:

- Le traitement du diabète insipide central dépend de l'intensité du retentissement fonctionnel
 - Si le retentissement est tolérable => surveillance simple
 - Si le retentissement fonctionnel est trop important => débuter un traitement spécifique du diabète insipide de préférence lors d'une hospitalisation
 - Repose sur la ddavp (minirin disponible sous 2 formes, en spray nasal ou en comprimés orodispersibles dont la posologie est adaptée au cas par cas en plusieurs prises par jour.
 - Il est primordial de faciliter l'accès à l'eau pour ces patients, notamment en milieu scolaire

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

Il est également conseiller 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 ⁶¹. Cette méthode pourrait être associée à une psychothérapie basée sur la pleine conscience visant la réduction de l'anxiété et des mouvements dépressifs dus à l'imprédictibilité de l'apparition des symptômes ou à l'évolution de ces derniers.

Enfin, il serait important de porter un regard attentif sur les membres de la famille proche (parents, enfants, frères et sœurs). Des recherches ont démontré que les membres de la famille de personnes ayant un handicap rare sont souvent aux prises avec de forts sentiments de culpabilité, d'impuissance et présentent un certain épuisement (étant, généralement, les aidants directs) ⁶². Une prise en charge psychologique familiale doit être conseillée afin de maintenir le dialogue entre les membres de la famille et ainsi de garantir un fonctionnement familial soutenant et adapté aux possibilités et besoins de chacun.

6- SUIVI DU PATIENT

6.1- Objectif du suivi :

- Etablir 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.

6.2- Professionnels impliqués : Le suivi est du domaine du médecin spécialiste au sein du Centre de référence ou de compétence. Il associe les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire en coordination avec les professionnels de santé de proximité, dont le médecin traitant ainsi qu'avec les professionnels paramédicaux et les professionnels du secteur médico-social. Suivant l'âge du patient, il est nécessaire d'impliquer le médecin scolaire dans le cadre du PPS ou le médecin du travail.

6.3- Contenu du suivi : Le rythme et le contenu du suivi est résumé dans l'annexe II.

Il doit comporter :

6.3.1- Le suivi du diabète insulino-dépendant n'a pas de spécificité dans le cadre du SW.

Nous avons déjà évoqué l'objectif glycémique à obtenir.

Les complications typiques du diabète sont plutôt rares qu'il s'agisse de la rétinopathie diabétique typique (7%), de la neuropathie et de la néphropathie diabétique (dans 9% des cas) et des complications macrovasculaires avec atteinte coronaire^{7,46}. Toutefois, cela ne doit pas faire négliger la surveillance régulière de la microalbuminurie et de la créatininémie et l'instauration d'un traitement néphroprotecteur si besoin.

6.3.2- Le suivi ophtalmologique des patients est évidemment important s'agissant d'une **maladie évolutive**. 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.

Au cours du suivi, on enregistrera ***l'évolution des symptômes***. Une difficulté à lire ou à voir les détails en vision de loin, est en général en rapport avec une baisse d'acuité visuelle. Les anomalies de la vision des couleurs progressent avec des difficultés de reconnaître les couleurs pâles puis les couleurs vives. Une gêne dans les déplacements à la marche, peut être en rapport avec un scotome central absolu mais surtout avec l'apparition de scotomes dans le champ visuel périphérique. L'apparition d'un nystagmus peut être observée lorsque l'acuité visuelle est à 1/10 ou moins.

S'il y a une cataracte associée, il faudra apprécier le degré de gêne visuelle due à la cataracte (voile visuel, photophobie) par rapport à la neuropathie optique et procéder le cas échéant à une phakoexérèse ²⁵.

6.3.3- Le suivi neurologique doit être annuel, ou semestriel si les patients sont neurologiquement symptomatiques ¹³. L'IRM cérébrale est contrôlée selon les signes cliniques

Ataxie cérébelleuse : elle est évaluée cliniquement à l'aide d'échelles validées (échelle SARA, mini-Best)

³⁹

Atteinte du tronc cérébral : la recherche d'apnées du sommeil, ou d'une somnolence diurne excessive peut être réalisée par l'interrogatoire du patient ou de son entourage. **Neuropathie périphérique/Syndrome dysautonomique** : Une prise en charge pharmacologique des douleurs neuropathiques peut être envisagée. Les troubles de la déglutition peuvent nécessiter la mise en place d'une gastrostomie. Les troubles digestifs dysautonomiques peuvent aussi nécessiter un suivi par un gastroentérologue : traitement médical de la constipation, prise en charge chirurgicale avec mise en place d'une stomie.

Crises épileptiques : Il peut être nécessaire d'instaurer un traitement anti-épileptique.

Troubles cognitifs/psychiatriques/conséquences du handicap : une évaluation spécifique peut être proposée, adaptée à l'âge. Des aménagements doivent être proposés selon les situations.

6.3.4- Une évaluation urologique doit être réalisée tous les ans

6.3.5- La fréquence du suivi ORL 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.

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...).

6.3.6- Le suivi du diabète insipide 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'auto-surveillance rapprochée de la glycémie en cas d'augmentation de la sensation de soif.

6.4- Prise en charge thérapeutique lors du suivi

Organe	Type d'atteinte	Traitement
Diabète		Insulinothérapie cf Prise en charge initiale Traitement néphroprotecteur si besoin.
Atteinte ophtalmologique	Neuropathie optique	Pas de traitement
	Autres atteintes	Exérèse d'une cataracte
Atteinte neurologique	Ataxie cérébelleuse :	Kinésithérapie et orthophonie Des outils spécifiques peuvent être proposés (déambulateur, orthèses, fauteuil roulant).
	Atteinte du tronc cérébral	En cas d'apnées du sommeil, discuter la mise en place d'une ventilation non invasive avec

PNDS - Syndrome de Wolfram

		les pneumologues
	Neuropathie périphérique	Prise en charge pharmacologique des douleurs neuropathiques
	Syndrome dysautonomique :	<p>En cas de troubles de la déglutition, discuter la mise en place d'une gastrostomie.</p> <p>En cas de troubles digestifs dysautonomiques, suivi par un gastroentérologue :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement médical de la constipation, • Prise en charge chirurgicale avec mise en place d'une stomie.
	Crises épileptiques :	Instaurer un traitement anti-épileptique.
	Conséquences du handicap :	<p>Aménagements doivent être proposés selon les situations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • AVS, • Ordinateur, • Orientation scolaire pour les jeunes patients, • Aide à l'insertion professionnelle, • Aménagement du poste de travail, • Re-orientation professionnelle pour les adultes.
Urologique		Cf Prise en charge initiale
ORL	Rééducation orthophonique chez l'enfant,	Porte sur l'entraînement auditif et sur l'acquisition des phonèmes, la parole et le langage.
	Rééducation orthophonique chez l'adulte	<p>Porte sur l'entraînement auditif, la mémoire avec en particulier la suppléance mentale ;</p> <p>les aides visuelles (notamment la lecture labiale) ne sont pas à favoriser.</p> <p>En cas de difficultés de mobilité, proposer les séances de rééducation à domicile.</p> <p>La durée du travail et son intensité sont à adapter aux capacités de concentration et à la fatigue du patient, notamment du fait de l'atteinte neurologique associée.</p>
	Prise en charge socio-éducative	Chez l'enfant, adaptée aux capacités de l'enfant (âge, efficacité de la réhabilitation auditive, capacités de compréhension, degré

PNDS - Syndrome de Wolfram

		des atteintes associées visuelles, endocriniennes, neurologiques...).
	Déglutition	Une alimentation entérale peut être nécessaire En cas de problème respiratoire associé, une assistance ventilatoire nocturne plus ou moins associée à une trachéotomie peut être discutée dans le cadre du projet de soin multidisciplinaire, avec l'aide d'unités de soins palliatifs si nécessaire
Diabète insipide		dDAVP adapté à la natrémie

ANNEXE I

Liste des professionnels impliqués dans la prise en charge des patients porteurs de syndrome de Wolfram

- Diabétologue
- Ophtalmologiste
- ORL
- Neuropédiatre/Neurologue
- Neuroradiologue
- Gastroentérologue
- Pneumologue
- Electrophysiologiste
- Médecin de rééducation
- CAMSP ou Service d'aide à la socialisation ou la scolarisation
- Kinésithérapeute
- Nutritionniste
- Orthoptiste
- Orthophoniste
- Psychologue.
- Psychomotricien
- Ergothérapeute
- Assistante sociale.
- MDPH : Maison Départementale du handicap et prestations (AEEH : allocation enfant handicapé, AJPP : allocation journalière de présence parentale).
- Réseaux de prise en charge du polyhandicap.

ANNEXE II

Rythme de suivi et contenu du bilan lors de la prise en charge de patients porteurs du syndrome de Wolfram

Atteinte systémique	Rythme de suivi	Contenu
Diabétologie	6 mois	Equilibre glycémique Recherche de : <ul style="list-style-type: none"> • Rétinopathie diabétique, • Neuropathie diabétique, • Néphropathie diabétique (microalbuminurie et créatininémie) • Complications macrovasculaires
Ophtalmologie	12 à 24 mois selon l'évolutivité et l'âge 24 mois pour l'adulte	Evaluation des symptômes et de la gêne fonctionnelle (déplacements à la marche,...); Mesure de la réfraction et de l'acuité visuelle de loin (préférentiellement à l'échelle ETDRS) et de près (échelle de Parinaud); Test de rapidité de lecture et test de la vision des contrastes ; Examen à la lampe à fente (recherche de cataracte) avec tonométrie ; Bilan orthoptique (nystagmus si acuité visuelle < 1/10, strabisme, souvent divergent, paralysie oculomotrice); Rétinophotographies de la papille optique OCT avec mesure de la RNFL et de la couche des cellules ganglionnaires maculaires et étude maculaire ⁶³ ; Test de la vision des couleurs ; Analyse du champ visuel ; Angiographie à la fluorescéine si rétinopathie diabétique
Neurologie	12 mois ou 6 mois en cas de symptomatologie neurologique	IRM cérébrale selon les signes cliniques, notamment en cas d'aggravation aiguë. Ataxie cérébelleuse => échelles validées (échelle SARA, mini-Best) ³⁹ ; Neuropathie périphérique => EMG, tilt test; Syndrome dysautonomique => tests adaptés aux plaintes fonctionnelles (fausses routes, troubles digestifs, ...). Crises épileptiques => si besoin EEG
	tous les 2 ans	Enregistrement nocturne du sommeil (polygraphie ventilatoire, polysomnographie et éventuellement une oxymétrie nocturne) en cas d'apnées du sommeil, ou d'une somnolence diurne excessive

	<p>Selon l'âge et les besoins</p>	<p>Troubles cognitifs/psychiatriques/conséquences du handicap => Evaluation du QI, bilan scolaire, bilan orthophonique, évaluation d'anxiété, capacités d'insertion sociale.</p> <p>Evaluation régulière des apprentissages et de l'adaptation professionnelle;</p> <p>Suivi par un psychologue, pédopsychiatre ou psychiatre est légitime ou recommandé</p>
Urologie	12 mois	<p>Recherche de signes fonctionnels à l'aide de questionnaires validés (USP et ICIQ-FLUTS).</p> <p>Dosage de la créatinine et l'urée sanguines avec estimation du débit de filtration glomérulaire ³⁶.</p> <p>Echographie vésicale et rénale avec recherche de résidu post-mictionnel (RPM) ³²</p> <p>Un bilan complémentaire peut être envisagé en cas d'anomalie : urographie IV, uréthrocystographie rétrograde et mictionnelle, scintigraphie rénale ³².</p>
ORL	<p>6 mois avant l'âge de 6 ans</p> <p>12 mois entre 6 et 16 ans</p> <p>24 mois au-delà</p>	<p>Suivi audiophonologique essentiellement subjectif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Audiométrie tonale ; • Audiométrie vocale dans le silence ; • +/- Audiométrie vocale dans le bruit.
	Selon l'âge:	<ul style="list-style-type: none"> • bilans orthophoniques réguliers avec une fréquence variable selon l'âge du patient. <ul style="list-style-type: none"> ○ Annuel chez l'enfant, pour la compréhension de la parole dans le silence et dans le bruit, utilisation des aides visuelles à la compréhension, articulation, parole, langage oral puis écrit. ○ Chez l'adulte, des bilans orthophoniques peuvent également être intéressants, mais pouvant être plus espacés. L'évaluation portera sur la compréhension de la parole dans le silence et dans le bruit, sur l'utilisation des aides visuelles à la compréhension (lecture labiale), sur les compétences cognitives et mémorielles.
	Selon l'évolution des troubles	<p>Suivi audioprothétique classique.</p> <p>Chez l'adulte, il faut demander la vérification du fonctionnement des prothèses auditives (embouts, empreintes, tube...) sur le lieu de vie du patient (domicile, centre d'accueil...).</p> <p>La répétition des explorations vestibulaires (VHIT, VNG, PEM) sera proposée en fonction de leur faisabilité</p> <p>La fréquence de l'évaluation des capacités de rééducation des troubles de déglutition est adaptée à l'évolution des troubles neurologiques.</p>

PNDS - Syndrome de Wolfram

Endocrinologie	6 mois	Contrôle des données de TSH
Diabète insipide	Pluri annuelle	Mesure de la natrémie Surveiller régulièrement son poids En cas de réapparition de la polyurie et/ou de nouveaux symptômes (comme des céphalées), => mesurer la natrémie

Ces rythmes doivent être adaptés à chaque patient en fonction de la symptomatologie.

ANNEXE III:

Adresses utiles

- Centres de référence : Adresses postales complètes sur le site de Sensgène.
 - Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique (MAOLYA, CHU de Montpellier)
 - Centre de référence des affections ophtalmologiques d'origine génétique (CARGO, CHU de Strasbourg) : cargo@chru-strasbourg.fr
 - Centre de référence des maladies mitochondriales (CALISSON, CHU de Nice) : www.mito-calisson.fr
 - Centre de référence des surdités congénitales d'origine génétique (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris)
 - Centre de Référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA. Necker Enfants Malades, Paris et Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)
 - Centre de références des dystrophies rétiniennes (Hôpital des 15/20, Paris)
 - Service d'Explorations de la Vision, CHU de Lille
- Association du Syndrome de Wolfram : www.association-du-syndrome-de-wolfram.org
- Orphanet : www.orpha.net
- EURO-WAAB : www.euro-wabb.org
- ARIBa : www.ariba-vision.org

Equipe Relais Handicaps Rares dans votre région : <https://www.gnchr.fr/reseau-acteurs-nationaux-regionaux-locaux/les-equipes-relais-handicaps-rares>

COMITE DE REDACTION

Pr Christian HAMEL

Dr Jean-Philippe BERTOCCHIO

Dr Claudine BLANCHET

Dr Annabelle CHAUSSENOT

Dr Marie COURBEBASSE

Dr Christophe ORSSAUD

Dr Alina RADU

Pr Julia ROHAYEM

Pr Agathe ROUBERTIE

COMITE DE LECTURE

Pr Dominique BREMOND GIGNAC

Pr Hélène DOLLFUS

Pr Isabelle MEUNIER

Pr Véronique PAQUIS

Pr Tim BARRETT

Pr Dominique BONNEAU

Pr Eric FONTAINE

Pr Christophe VERNY

Pr Patrick YU WAI MAN

Dr Sabine DEFOORT

Dr Sandrine MARLIN

Dr Valérie PELLETIER

Dr Matthieu ROBERT

Dr Cécile ROUZIER

Mme Isabelle ROBIN

Mme Marie ARCOUS

Mme Nolwen LE FLOCH

Mme Virginie PICARD

References

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. 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.
3. Rondinelli M, Novara F, Calcaterra V, Zuffardi O, Genovese S. Wolfram syndrome 2: a novel CISD2 mutation identified in Italian sibs. *Acta diabetologica* 2015;52(1):175-178.
4. Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Current opinion in pediatrics* 2012;24(4):512-517.
5. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Journal of medical genetics* 1997;34(10):838-841.
6. 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.
7. Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2013;8:64.
8. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatric diabetes* 2010;11(1):28-37.
9. Gocmen R, Guler E. Teaching NeuroImages: MRI of brain findings of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Neurology* 2014;83(24):e213-4.
10. Lugar HM, Koller JM, Rutlin J, et al. Neuroimaging evidence of deficient axon myelination in Wolfram syndrome. *Scientific reports* 2016;6:21167.
11. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Current diabetes reports* 2016;16(1):6.
12. Akturk HK, Yasa S. Previously unreported abnormalities in Wolfram Syndrome Type 2. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism* 2017;23(2):107-110.
13. Wolfram Syndrome Guideline Development Group. Management of Wolfram Syndrome A Clinical Guideline, April 28th 2014.
14. Tranebjaerg L, Barrett T, Rendtorff ND. WFS1-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA), 1993.
15. Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta neuropathologica* 2009;118(3):415-428.
16. Pennings RJE, Huygen PLM, van den Ouweland, Jody M W, et al. Sex-related hearing impairment in Wolfram syndrome patients identified by inactivating WFS1 mutations. *Audiology & neuro-otology* 2004;9(1):51-62.
17. Genis D, Davalos A, Molins A, Ferrer I. Wolfram syndrome: a neuropathological study. *Acta neuropathologica* 1997;93(4):426-429.
18. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Human mutation* 2001;17(5):357-367.
19. Delprat B, Maurice T, Delettre C. Wolfram syndrome: MAMs' connection? *Cell death & disease* 2018;9(3):364.
20. Rouzier C, Moore D, Delorme C, et al. A novel CISD2 mutation associated with a classical Wolfram syndrome phenotype alters Ca²⁺ homeostasis and ER-mitochondria interactions. *Human molecular genetics* 2017;26(9):1786.
21. 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.
22. Paris LP, Usui Y, Serino J, Sá J, Friedlander M. A Challenging Form of Non-autoimmune Insulin-Dependent Diabetes in a Wolfram Syndrome Patient with a Novel Sequence Variant. *Journal of diabetes & metabolism* 2015;6(7):1-5.
23. Zmyslowska A, Fendler W, Niwald A, et al. Retinal thinning as a marker of disease progression in patients with Wolfram syndrome. *Diabetes care* 2015;38(3):e36-7.

24. Hoekel J, Chisholm SA, Al-Lozi A, Hershey T, Tychsen L. Ophthalmologic correlates of disease severity in children and adolescents with Wolfram syndrome. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2014;18(5):461-465.e1.
25. Mets RB, Emery SB, Lesperance MM, Mets MB. Congenital cataracts in two siblings with Wolfram syndrome. *Ophthalmic genetics* 2010;31(4):227-229.
26. Castro FJ, Barrio J, Perena MF, Palomar MT, Cristobal JA. Uncommon ophthalmologic findings associated with Wolfram syndrome. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2000;78(1):118-119.
27. Bekir NA, Gungor K, Guran S. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2000;78(4):480-482.
28. Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *European journal of ophthalmology* 2002;12(2):84-88.
29. Labauge P, Renard D, Chausseot A, Paquis-Flucklinger V. Neurological picture. Wolfram syndrome associated with leukoencephalopathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010;81(8):928.
30. Nickl-Jockschat T, Kunert HJ, Herpertz-Dahlmann B, Grozinger M. Psychiatric symptoms in a patient with Wolfram syndrome caused by a combination of thalamic deficit and endocrinological pathologies. *Neurocase* 2008;15(1):47-52.
31. Galluzzi P, Filosomi G, Vallone IM, Bardelli AM, Venturi C. MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). *Neuroradiology* 1999;41(10):729-731.
32. Ribiere C, Kabore FA, Chausseot A, et al. Bladder-sphincter disorders associated with Wolfram syndrome. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2013;23(8):519-523.
33. Tekgul S, Oge O, Simsek E, Yordam N, Kendi S. Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. *The Journal of urology* 1999;161(2):616-617.
34. Simsek E, Simsek T, Tekgul S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2003;92(1):55-61.
35. Chu P, Staff WG, Morris JA, Polak JM. DIDMOAD syndrome with megacystis and megaureter. *Postgraduate medical journal* 1986;62(731):859-863.
36. Yuca SA, Rendtorff ND, Boulahbel H, et al. Rapidly progressive renal disease as part of Wolfram syndrome in a large inbred Turkish family due to a novel WFS1 mutation (p.Leu511Pro). *European journal of medical genetics* 2012;55(1):37-42.
37. Karzon RK, Hullar TE. Audiologic and vestibular findings in Wolfram syndrome. *Ear and hearing* 2013;34(6):809-812.
38. Artières-Sterkers F VC. Audiométrie de l'enfant et de l'adulte.
39. Pickett KA, Duncan RP, Paciorkowski AR, et al. Balance impairment in individuals with Wolfram syndrome. *Gait & posture* 2012;36(3):619-624.
40. Pickett KA, Duncan RP, Hoekel J, Marshall B, Hershey T, Earhart GM. Early presentation of gait impairment in Wolfram Syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2012;7:92.
41. Wiener-Vacher S. Troubles de l'équilibre et vertiges de l'enfant. In: *Encyclopédie Médico-chirurgicale*.
42. Fernandez Rodriguez A, Gomez Balaguer M, Santolaya Garcia JI, Canto Faubel E, Carbonell Ferrer JM, Polo Peris A. Uro-andrologic alterations in Wolfram syndrome. *Archivos espanoles de urologia* 1991;44(7):871-873.
43. Thompson CJ, Charlton J, Walford S, et al. Vasopressin secretion in the DIDMOAD (Wolfram) syndrome. *The Quarterly journal of medicine* 1989;71(264):333-345.
44. Gabreels BA, Swaab DF, Kleijn DP de, et al. The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and 7B2. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83(11):4026-4033.
45. Heredia ML de, Cleries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2013;15(7):497-506.
46. 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.
47. Hardy C, Khanim F, Torres R, et al. Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *American journal of human genetics* 1999;65(5):1279-1290.
48. Domenech E, Kruyer H, Gomez C, Calvo MT, Nunes V. First prenatal diagnosis for Wolfram syndrome by molecular analysis of the WFS1 gene. *Prenatal diagnosis* 2004;24(10):787-789.
49. Cano A, Molines L, Valero R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B. 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(9):2327-2330.
50. Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, et al. Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome. *Diabetologia* 2018;61(10):2189-2201.
51. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, et al. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell metabolism* 2006;4(5):391-406.
52. Toots M, Seppa K, Jagomäe T, et al. Preventive treatment with liraglutide protects against development of glucose intolerance in a rat model of Wolfram syndrome. *Scientific reports* 2018;8(1):10183.
53. Sedman T, Runkorg K, Krass M, et al. Exenatide Is an Effective Antihyperglycaemic Agent in a Mouse Model of Wolfram Syndrome 1. *Journal of diabetes research* 2016;2016:9239530.
54. Lu S, Kanekura K, Hara T, et al. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014;111(49):E5292-301.
55. Utili R, Boitnott JK, Zimmerman HJ. Dantrolene-associated hepatic injury. Incidence and character. *Gastroenterology* 1977;72(4 Pt 1):610-616.
56. Chan CH. Dantrolene sodium and hepatic injury. *Neurology* 1990;40(9):1427-1432.
57. Kim JY, Chun S, Bang MS, Shin H-I, Lee S-U. Safety of low-dose oral dantrolene sodium on hepatic function. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011;92(9):1359-1363.
58. Akiyama M, Hatanaka M, Ohta Y, et al. Increased insulin demand promotes while pioglitazone prevents pancreatic beta cell apoptosis in Wfs1 knockout mice. *Diabetologia* 2009;52(4):653-663.
59. Bababeygy SR, Wang MY, Khaderi KR, Sadun AA. Visual improvement with the use of idebenone in the treatment of Wolfram syndrome. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2012;32(4):386-389.
60. 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.
61. Kuba K and Weissflog G. Acceptance and commitment therapy in the treatment of chronic disease. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*. 2013, 67 (12) : 525-536.
62. Amossé V. Pour soutenir les parents d'enfant handicapé. Le groupe de parole ou le miroir renarcissant. *Dialogue* 2002, 99-107
63. Grenier J, Meunier I, Daien V, et al. WFS1 in Optic Neuropathies: Mutation Findings in Nonsyndromic Optic Atrophy and Assessment of Clinical Severity. *Ophthalmology* 2016;123(9):1989-1998.