



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Les troubles vésico-sphinctériens du syndrome de Wolfram. Analyse clinique et urodynamique à partir de 6 observations



Urinary disorders of Wolfram syndrome. Clinical and urodynamic analysis from 6 observations

C. Leroux^{a,*}, M. Grasland^a, N. Turmel^{a,b},
F. Le Breton^{a,b}, C. Chesnel^{a,b}, C. Hentzen^{a,b},
G. Amarenco^{a,b}

^a GREEN GRC-01 UPMC (Group of Clinical Research in Neuro-urology), Sorbonne university, 75005 Paris, France

^b Department of neuro-urology, Tenon hospital, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Reçu le 24 octobre 2019 ; accepté le 28 octobre 2019

Disponible sur Internet le 21 novembre 2019

MOTS CLÉS

Syndrome de Wolfram ;
Troubles urinaires ;
Vessie ;
Urodynamique

Résumé Le syndrome de Wolfram est un trouble neurodégénératif rare, caractérisé par un diabète sucré, une atrophie du nerf optique, un diabète insipide, une déficience auditive, une atteinte du tronc cérébral et généralement un dysfonctionnement de la vessie et des intestins. **Objectif.** – Nous rapportons ici 6 nouveaux cas de troubles urinaires observés au cours de cette maladie orpheline.

Résultats. – Tous les patients avaient une rétention d'urine, accompagnée d'une hyperactivité vésicale. Le bilan urodynamique retrouvait une hyperactivité du détrusor dans 3 cas. Cinq patients sur 6 réalisaient des autosondages urinaires et étaient traités par anticholinergiques ou injection intradétrusorienne de toxine botulique. Le suivi à 5 ans retrouve une altération du haut appareil et une insuffisance rénale 3/6.

Conclusion. – L'atteinte vésicale est fréquente au cours du syndrome de Wolfram, essentiellement caractérisée par une hyperactivité vésicale et une rétention d'urine. Le risque uro-néphrologique est majeur, imposant un suivi régulier de ces patients.

Niveau de preuve. – 4.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : camilleleroux94@hotmail.com (C. Leroux).

KEYWORDS

Wolfram syndrome;
Urinary disorders;
Bladder;
Urodynamic

Summary Wolfram syndrome is a neurodegenerative disorder characterized by childhood onset diabetes mellitus, optic nerve atrophy, diabetes insipidus, hearing impairment, brainstem alteration and commonly bladder and bowel dysfunction.

Objective. – We present here, 6 new cases of urinary dysfunction in this rare disease.

Results. – All patients had urinary retention with overactive bladder. The urodynamic assessment found overactive detrusor in 3 cases. Five out of six patients performed self-catheterization and were treated with anticholinergics or intradetrusor injection of botulinum toxin. The follow-up at 5 years found an alteration of the upper urinary tracts and a renal failure 3/6.

Conclusion. – Urinary dysfunction is common in Wolfram syndrome, mainly characterized by overactive bladder and urinary retention. The urological risk is major requiring a systematic follow-up of these patients.

Level of evidence. – 4.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Décrit en 1938, le syndrome éponyme de Wolfram est une maladie rare, autosomique récessive, caractérisée par l'apparition d'un diabète sucré dans l'enfance, d'une atrophie optique bilatérale sévère associée à un diabète insipide et une surdité (DIDMOAD Syndrome) [1]. Cette maladie est due à des mutations du gène codant la Wolframine (protéine membranaire de 890 acides aminés) et localisée en 4p16.1. D'autres manifestations ont été décrites, dont des troubles urologiques (urétéro hydronéphrose) et mictionnels (dysurie ou syndrome d'hyperactivité vésicale). Chez ces patients, l'espérance de vie est très impactée par les complications neurologiques (atteinte tronc cérébral), mais également par l'atteinte des voies urinaires [2,3]. Ces symptômes urinaires, présents chez 60 à 90 % des patients, entraînent une diminution de la qualité de vie [4] et impactent donc le pronostic vital.

Nous présentons ici, 6 observations de syndrome de Wolfram avec troubles urinaires. Les données cliniques et urodynamiques des patients au décours de leur évaluation initiale et après un suivi de 5 ans sont décrites.

Matériel et méthodes

La base de données d'un service universitaire de neurourologie a été consultée. L'interrogation portait de 1990 à 2019. Les mots clés utilisés étaient : « Wolfram », « syndrome de Wolfram », « urodynamique ». Toutes les fiches correspondantes à ces critères ont été retenues et les dossiers cliniques et urodynamiques des patients analysés. N'étaient retenus pour l'analyse finale, uniquement les patients ayant eu un bilan clinique complet dans le service, un bilan urodynamique initial et un suivi à 5 ans d'évolution. Étaient exclus les patients ne s'étant présentés qu'en consultation ou simplement adressés pour un bilan neurophysiologique périnéal ou une manométrie anorectale.

Résultats

Suivant les critères retenus, six patients avec troubles mictionnels apparus dans le cadre d'une maladie de Wolfram ont été inclus.

Parmi ces 6 patients, on retrouve 3 femmes et 3 hommes avec un âge moyen lors de la première consultation de 31 ans (sd 15,07). Sur le plan général, les principales atteintes secondaires au syndrome de Wolfram étaient caractérisées par une cécité et un diabète insipide chez 100 % des patients (6/6 patients), un diabète sucré chez 4 patients (67 %) et une complication neurologique pour la moitié des patients, avec atteinte du tronc cérébral. Les caractéristiques cliniques et urodynamiques, lors de l'évaluation initiale, sont décrites dans le [Tableau 1](#).

Tous les patients rapportaient ainsi une dysurie associée à un syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. Une femme présentait en sus une incontinence urinaire à l'effort. 50 % des patients se plaignaient d'infections urinaires à répétition. Un seul avait sur l'urétrocystographie rétrograde avec clichés per-mictionnel un reflux vésico-rénal.

Concernant les données cystomanométriques, 3 patients sur 6 avaient une hyperactivité détusorienne chaque fois associée à une dyssynergie vésico-sphinctérienne témoignant d'une neuro-vessie centrale.

Les caractéristiques cliniques et urodynamiques, après un suivi de 5 ans, sont présentées dans le [Tableau 2](#) ainsi que les traitements mis en place à visée vésico sphinctérienne ([Tableau 2](#)). En raison d'une rétention urinaire chronique spontanée ou chimiquement induite (injection de toxine botulinique), tous les patients sauf un, sous cathéter sus pubien, réalisaient des autosondages intermittents (ASI). Deux étaient sous anticholinergiques pour stabiliser l'hyperactivité vésicale et l'hyperactivité détusorienne et un autre bénéficiait d'injections de toxine botulinique intra détusorienne. À 5 ans de suivi, on observe une dégradation du haut appareil avec 3 dilatations et 1 insuffisance

Tableau 1 Caractéristiques cliniques et urodynamiques initiales de 6 patients atteints d'un syndrome de Wolfram.

Patient	Âge (années)	Sexe	Symptômes cliniques	Caractéristiques urodynamiques	Complications uronéphrologiques
Cas 1	18	Homme	HAV + dysurie	HAD + DVS	Aucune
Cas 2	29	Homme	Dysurie + nycturie	Détrusor stable	Reflux vésico urétéral
Cas 3	23	Femme	HAV + Dysurie + Incontinence urinaire à l'effort	HAD + DVS	Infection urinaire
Cas 4	38	Homme	HAV + dysurie + nycturie	Détrusor stable	Aucune
Cas 5	58	Femme	HAV + dysurie	Détrusor stable	Infection urinaire
Cas 6	20	Femme	HAV + dysurie + incontinence urinaire à l'effort	HAD + DVS	Infection urinaire

HAV : hyperactivité vésicale clinique ; HAD : hyperactivité détrusorienne ; DVS : dyssynergie vésico sphinctérienne.

Tableau 2 Caractéristiques cliniques et urodynamiques après 5 ans d'évolution de 6 patients atteints d'un syndrome de Wolfram.

Patient	Symptômes cliniques	Caractéristiques urodynamiques	Traitement	Complications uronéphrologiques
Cas 1	HAV + dysurie	HAD + DVS	Cathéter sus pubien	Insuffisance rénale et dilatation pyélocalicielle
Cas 2	Dysurie + nycturie	Hypocontractilité	Autosondages intermittents	Dilatation pyélocalicielle sans reflux vésico urétéral
Cas 3	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Cas 4	HAV + dysurie + nycturie	HAD	Autosondages intermittents + anticholinergiques	Ectasie pyélique bilatérale
Cas 5	HAV + dysurie	HAD	Toxine détrusor + anticholinergiques + autosondages intermittents	Infection urinaire
Cas 6	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible

HAD : hyperactivité du détrusor ; DVS : dyssynergie vésico-sphinctérienne ; HAV : hyperactivité vésicale.

rénale corroborant ainsi le pronostic défavorable sur le plan uro-néphrologique de ces patients.

Discussion

L'atteinte urinaire dans le syndrome de Wolfram est fréquente et principalement caractérisée par une dysurie, systématique, avec une rétention d'urine (100 % des patients), pouvant être associée à une hyperactivité vésicale clinique (83 %). Ces données sont similaires avec celles décrites par Ribière et al. [4], colligées à partir d'une série de cas de 22 patients, pour lesquels il était retrouvé une dysurie chez 50 % des patients et une hyperactivité

vésicale clinique (HAV) chez 56 % (10/18 patients). À noter que la différence de pourcentage d'hyperactivité/dysurie peut être expliquée par un âge moyen des patients plus faible que dans notre série (24,5 ans [17,5–35,5]) et par le mode d'évaluation, puisque réalisé à partir d'un questionnaire, dans la série de Rivière. Dans notre étude en revanche, l'évaluation se faisait par interrogatoire libre et standardisé, débitmétrie et mesure du résidu post mictionnel. Dans la littérature, les principales études retrouvées, portaient sur des séries pédiatriques. Les principales études, menées par Wragg et al. [5] et Rove et al. en 2018 [6], mettaient respectivement en évidence 66 % (24/38 patients) et 54 % (19/35 patients) de patients dysuriques.

Cette différence de pourcentage peut encore une fois s'expliquer par l'âge lors de la première consultation (plus âgée dans notre série que dans les séries pédiatriques) mais surtout par le mode de recrutement des patients, puisque dans notre étude, ces derniers étaient spécifiquement adressés pour des troubles urinaires, à l'inverse des autres travaux qui évaluent la prévalence des troubles urinaires dans une population globale de sujets atteints de syndrome de Wolfram.

En revanche, il n'a pas été retrouvé de série de cas décrivant une atteinte urodynamique à l'âge adulte avec un suivi sur plusieurs années. Malgré un effectif faible, secondaire à la rareté de cette pathologie [2,7], nous avons retrouvé une modification des critères urodynamiques au cours de l'évolution à 5 ans. De la même manière, il semble exister un risque de complications infectieuses ou uro-néphrologiques au cours de l'évolution, pouvant s'expliquer par la composante neurologique périphérique et centrale en lien avec le syndrome de Wolfram. En effet, la dysurie présentée par ces patients résulte de 2 principaux mécanismes, à savoir une dyssynergie vésicosphinctérienne suggérant un dysfonctionnement suprasacré et infrapontin, ou bien d'une hypoactivité-hypocontractilité détrusorienne évocatrice d'un dysfonctionnement de type neuro-périphérique pouvant s'intégrer dans la neuropathie végétative d'un diabète insulino-dépendant très fréquemment associé.

Cette atteinte pontique, est par ailleurs responsable de potentielles décompensation respiratoire centrale, principal facteur de risque de décès (33 %) (3/9 patients) [2,7]. Les atteintes urologiques représentant une cause importante de complications avec dans la série de cas de Barrett et al., deux causes de décès sur les 9 cas rapportés (22 %) [2].

L'atteinte périphérique, précédemment décrite, secondaire au diabète, peut elle, expliquer la discordance sur la fréquence retrouvée de dysurie dans notre série, puisque réalisée à l'âge adulte, avec un âge moyen de 31 ans. En effet, au fil de l'évolution, le diabète entraîne des troubles urinaires prédominant sur le versant hypocontractilité détrusorienne après plusieurs années d'évolution [8].

Dans notre étude, sur les 5 patients ayant bénéficié d'un bilan urodynamique de contrôle au cours des 5 années de suivi, il a été noté une modification du statut urodynamique chez 3 de ces patients (2 patients étant devenus hyperactifs et un hypoactif). Dans la littérature, une seule étude urodynamique de 9 patients pédiatriques a été retrouvée [9]. Les principaux résultats étaient une « large atonic bladder » correspondant vraisemblablement à une hypocontractilité détrusorienne (5/9 patients) et 3 patients (33 %) avaient un trouble de la compliance ou une capacité cystomanométrique limitée. En revanche, il n'existe pas de données d'évolutivité sur ces critères urodynamiques. Au cours de cette même étude une hydronéphrose était notée chez 8 des 9 patients inclus. Nous retrouvons aussi dans notre série ce type d'altération du haut appareil.

Les modifications constatées au cours du suivi à 5 ans, suggèrent la nécessité d'assurer un suivi au long cours de ces patients, d'autant plus qu'il existe des risques de complications infectieuses ou morphologiques (dilatation pyélocalicielles ou reflux vésico urétéral). Ce risque de survenue de complications uro-néphrologiques doit faire mettre en place une thérapeutique adaptée tant sur le

versant rétention (au mieux par auto-sondages intermittents), que sur l'hyperactivité détrusorienne (anticholinergiques ou injections intra détrusorienne de toxine botulinique [10]), en raison des risques de ces vessies neurologiques.

Il est à noter que le déficit multi-sensoriel de ces patients avec notamment une cécité fréquente et des troubles sensitifs distaux, peut limiter les choix de stratégies thérapeutiques (injection de toxine botulinique) en raison de la difficulté à l'apprentissage et à la réalisation des auto-sondages urinaires.

Conclusion

Les troubles urinaires du syndrome de Wolfram sont caractérisés par une rétention urinaire (100 % des cas) associée à une hyperactivité vésicale clinique (80 %). L'évaluation urodynamique retrouve à la phase initiale une hyperactivité détrusorienne (50 % des cas). Le risque uro-néphrologique important même à court terme impose un suivi rigoureux de ces patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among sibs: report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938;13:715–8.
- [2] Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346(8988):1458–63.
- [3] Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995;18(12):1566–70.
- [4] Ribière C, Kaboré FA, Chaussonnet A, Paquis-Flucklinger V, Lenne-Aurier K, Gaillet S, et al. [Bladder-sphincter disorders associated with Wolfram syndrome]. *Prog Urol* 2013;23(8):519–23.
- [5] Wragg R, Dias RP, Barrett T, McCarthy L. Bladder dysfunction in Wolfram syndrome is highly prevalent and progresses to megacystis. *J Pediatr Surg* 2018;53(2):321–5.
- [6] Rove KO, Vricella GJ, Hershey T, Thu MH, Lugar HM, Vetter J, et al. Lower urinary tract dysfunction and associated pons volume in patients with Wolfram syndrome. *J Urol* 2018;200(5):1107–13.
- [7] Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep* 2016;16(1):6.
- [8] Capon G, Caremel R, de Sèze M, Even A, Fontaine S, Loche CM, et al. The impact of mellitus diabetes on the lower urinary tract: a review of Neuro-urology Committee of the French Association of Urology. *Prog Urol* 2016;26(4):245–53.
- [9] Simsek E, Simsek T, Tekgül S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. *Acta Paediatr* 2003;92(1):55–61.
- [10] De Sèze M, Ruffion A, Chartier-Kastler E. Pharmacological treatment of neurogenic detrusor hyperactivity: oral, patch, intravesical instillation. *Prog Urol* 2007;17(3):559–63.