

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 31 octobre 2018

Par Benjamin Dauriat

Né(e) le 3 novembre 1988 à Limoges

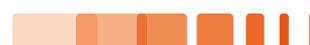
Analyse d'une cohorte française de patients avec syndrome de Werner ; aspects cliniques et moléculaires

Thèse dirigée par le Professeur Catherine Yardin et le Pr Bignon

Examineurs :

M^{me} le Professeur Catherine Yardin,
M. le Professeur Philippe Lacroix,
M. le Professeur Christophe Bedane,
M^{me} le Docteur Sylvie Bourthoumieu,

Présidente
Juge
Juge
Juge



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 31 octobre 2018

Par Benjamin Dauriat

Né(e) le 3 novembre 1988 à Limoges

Analyse d'une cohorte française de patients avec syndrome de Werner ; aspects cliniques et moléculaires

Thèse dirigée par le Professeur Catherine Yardin et le Pr Bignon

Examineurs :

M^{me} le Professeur Catherine Yardin,
M. le Professeur Philippe Lacroix,
M. le Professeur Christophe Bedane,
M^{me} le Docteur Sylvie Bourthoumieu,

Présidente
Juge
Juge
Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE	
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE	
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)	INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	
AUBRY Karine	O.R.L.	
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE	
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE	
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)	
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)	
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE	
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	et
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE	
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES	
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE	
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE CARDIOVASCULAIRE	et
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE	
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT	
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE	
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION	
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE	

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE	
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE	
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE (A compter du 02 mai 2017)	A
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION	
CROSSE Julien	PEDIATRIE	
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE	
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE	
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE	
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)	
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE	
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE	
EVARD Bruno	REANIMATION	
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES	
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE	
GARDIC Solène	UROLOGIE	
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE	et
GOUDELIN Marine	REANIMATION	
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	ET
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES	
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE	
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES	
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B	
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE	
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE	

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE		
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE		
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE		
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE		
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE		
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE		
RAMIN Lionel	ORL		
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)		
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE		
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)		
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE		
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE		
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE		
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE	MAXILLO-FACIALE	et
	STOMATOLOGIE		
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE	ORTHOPEDIQUE	ET
	TRAUMATOLOGIQUE		
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B		
VITALE Gaetano	CHIRURGIE	THORACIQUE	et
	CARDIOVASCULAIRE		
	MEDECINE VASCULAIRE		

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)	INFANTILE
--------------------------	---	-----------

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

« Vivre – cela signifie : repousser sans cesse quelque chose qui veut mourir. »

Nietzsche

« La Nature est un temple où de vivants piliers

Laissent parfois sortir de confuses paroles »

Charles Baudelaire

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Catherine YARDIN,

Chef de service de cytogénétique au CHU de Limoges

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger ce projet et d'être le président de ce jury. Vos conseils et votre bienveillance m'ont été d'une grande aide dans mon parcours et dans l'apprentissage de la génétique, tout comme votre soutien et votre encadrement bien nécessaire. Je vous remercie de me permettre de poursuivre mon apprentissage à vos côtés pour les années à venir et espère être à la hauteur. Ce travail est le témoignage de ma reconnaissance et de mon estime.

Monsieur le Professeur Philippe LACROIX,

Chef de service de médecine vasculaire au CHU de Limoges

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Vos qualités humaines furent pour beaucoup dans mon passage dans votre service. Merci d'avoir été présent lorsque je doutais de mon avenir professionnel, ce stage m'a beaucoup apporté et j'en conserve un intérêt toujours vif pour la génétique vasculaire. J'espère que ce travail vous intéressera.

Monsieur le Professeur Christophe BEDANE

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'espère que celui-ci saura vous intéresser de par les aspects dermatologiques de cette affection.

Madame le Docteur Sylvie BOURTHOUMIEU

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour vos conseils, votre prévenance et votre disponibilité lors de mon passage en cytogénétique, en espérant continuer à apprendre à vos côtés ces prochaines années.

Au Pr Yves-Jean BIGNON,

Merci pour votre aide, votre disponibilité et votre gentillesse, sans lesquelles je n'aurais pu mener à bien ce sujet de thèse. J'espère que ce travail vous satisfera et qu'il permettra d'améliorer la connaissance de cette maladie si particulière.

A tous ceux qui ont permis ce travail,

Merci au Pr BIGNON, au Dr Nancy UHRHAMMER, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe du service d'oncogénétique du CHU de Clermont-Ferrand pour leur accueil et leur bienveillance.

Merci au Pr Claude MORAINÉ pour m'avoir donné le goût de la génétique clinique et essayé de me transmettre le meilleur de son expérience de généticien co-fondateur de notre spécialité, et qui effectua cet improbable diagnostic.

Au patient index, Monsieur C.

A ma famille à qui je dédie cette thèse,

A mes chers parents pour tout ce qu'ils m'ont appris et apporté, dont le soutien n'a jamais fait défaut durant ces (parfois difficiles) dernières années. Je vous aime profondément et ne vous remercierai jamais assez.

A ma tante et marraine, Colette, et à Jacques, pour votre affection et votre générosité ; à mes cousines Isabelle, Marie-Hélène et leurs familles, chacune de vos rencontres est une joie et un regret de ne pouvoir vous voir plus souvent.

A mes oncles et tantes Michel, Jean-Claude, Annie et Brigitte, à mon cousin Célestin qui je l'espère trouvera son chemin entre Singapour et Grosland et dont l'amitié et l'humour me sont précieux.

A mon parrain Eric, merci pour ton affection ; à Guillaume, que j'ai vu grandir à une vitesse hallucinante et dont l'avenir le mènera je l'espère toujours plus près des immensités qu'il vise.

A mes grands-parents, dont l'absence est mon seul regret en ce jour.

Un grand merci aux équipes médicales et paramédicales des services de cytogénétique et génétique, biologie moléculaire, neurologie, endocrinologie, pédiatrie et médecine vasculaire du CHU de Limoges.

Merci au Pr Funalot pour m'avoir donné l'envie d'être neurogénétiicien, au Dr Lia-Baldini, à Bérénice Hébrard pour m'avoir guidé et appris les bases de la génétique au début de mon internat, à tous les techniciens de l'ancien laboratoire du -1 pour leur patience face à mes débuts à la paillasse, merci à Anaïs Grangier et Marion Barnique, à Irène et Marie-Line les meilleures des secrétaires.

Merci au Pr Magy, au Dr Laetitia Gimenez, au Dr Macian, pour tout ce que vous m'avez appris sur cette spécialité passionnante. A Karima Ghorab, merci de m'avoir transmis la passion du périphérique, teintée d'Enrico Massias.

Merci au Pr Tessier et Archambeaud, au Dr Anne Drutel, à Marion Gschwind ; merci à Pauline Vital pour ces pauses d'aérosols caféinés qui m'ont permis d'apprécier ton caractère attachant.

Merci au Pr Vincent Guigonis pour ses méthodes pédagogiques toujours efficaces et innovantes, au Dr Cécile Laroche et ses connaissances formatrices en neuropédiatrie et autres dys- du développement, merci à toutes les infirmières et puéricultrices du service de pédiatrie.

A tous les médecins du service de génétique de l'Institut Imagine de Necker ; aux Pr Munnich, Lyonnet, Amiel, Cormier-Daire, pour ce stage incroyablement stimulant grâce à vous. Merci Anne Guimier pour ton adorable accueil et ton compagnonnage, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites (bravo pour le poste à Necker !).

Merci à tout le personnel du service de génétique de Bordeaux pour leur accueil et leur soutien dans ce dernier semestre. Pr Lacombe, merci de m'avoir permis de venir en interchu me former à vos côtés (notamment en néphrogénétique). Cyril, je n'aurais qu'un regret c'est de ne pas avoir pu apprendre encore plus de neurogénétiicien à tes côtés mais j'espère que malgré la distance je pourrais toujours bénéficier de tes connaissances, merci pour ton humour. Marine, partager ce bureau avec toi m'a été d'une grande aide morale. Julien, nous nous connaissons depuis longtemps, merci pour tout ce que tu m'as appris depuis tant d'années ; je te souhaite une thèse pleine de calanques et autant de victoires que Nadal.

Un grand merci à tous mes co-internes limougeauds et parisiens ; Claire et Sanae pour cette performance inaugurale qui restera dans l'histoire de l'ascenseur C, Pauline, Mathilde, Marie-Alexandrine, Camille P., Alexine, Hélène, Rachel l'autre fan de Tanya, Peter et Paul-Antoine les 2be3, Thomas le Limougeaud que toute l'Occitanie nous envie, Angélique qui m'a si bien brisé le nez, au Dr Christine Raynal, à Romain, Camille dit le Colin, Marine et Sophie pour cet été entre le Tagazou et l'aile D. Meilleurs souvenirs du bureau d'Imagine à Romain N. et Salomé, Hannah et Jessie. Merci à Chloé pour sa jovialité et le bonheur du sport.

A tous ces gens incroyables avec qui j'ai eu la chance de partager la Fondation Abreu-de-Grancher, tous ces cubains en exil qui ont donné un bureau et une histoire à cette noble maison ; Luca, Jean-Baptiste, Aliçan, Wendelin, Cyrielle et Charlotte.

Henri M, merci pour ta présence apaisante presque quotidienne durant ces 6 mois et cet état d'esprit si particulier qui te pousse à dresser des ours ou créer des réchauds bio. Je te souhaite un bon M2 et de façonner pour demain une SIGF encore plus belle.

A tous les estimables membres de l'honorable **Société des Internes de Génétique de France**, anciens comme jeunes recrues, amis et collègues, dont la rencontre a sans doute été la raison de mon attachement définitif à cette spécialité d'avenir. Merci à Florence pour tout ce que tu as fait, et pour être la meilleure coloc du monde à égalité avec Sophie, merci Sophie pour nous apprendre tous ces beaux dictons. Médéric, bravo pour ton parcours impeccable et ton flegme normand, te côtoyer a été une chance. Pierre, je n'oublierai jamais ce road-trip vers Poitiers, à bientôt pour d'autres aventures. Geoffroy, VP soirée à vie, je n'oublie pas ce séjour transalpin qui nous attend. Lucie ma chère compatriote, bon courage pour ces voyages qui t'attendent et compte sur moi pour venir te voir dans cet autre pays où tout est vert. Alexandre, je suis heureux que tu aies rejoint la génétique et j'espère que tu t'y plairas tout autant. François, Jessica, Afane, Charlotte, Kevin, Julie, Aline, Pierre-Yves, Francis, et tous les 100 autres, merci pour ces cours nationaux et DIU sans pareil.

Aux jeunes chefs de génétique ; Jérémy ; et Ivan dit le Terrible, notre précurseur et meilleur ami tatar en Schweizer ; merci pour tout ce que tu m'as apporté et à très bientôt.

A tous mes amis, c'est un honneur de vous connaître ;

Merci à Tom, pour me supporter depuis le lycée. J'espère qu'on va pouvoir à nouveau travailler notre coup droit et profiter de cette ville tentaculaire.

Merci à Nicolas pour m'avoir fait l'honneur de partager ses lego et un peu de sa famille ces 26 dernières années. Depuis Mme Granet nous sommes amis et tu sais à quel point je suis content de pouvoir vous retrouver avec Dani et Eléonore, ma filleule préférée.

Pacôme, mille fois merci pour m'avoir si souvent accueilli chez toi, ce furent des moments chaleureux et un bonheur de voir séjour après séjour votre famille grandir et s'épanouir ; Camille merci à toi de tout cœur ; Merlin je n'oublie pas.

Paul, je ne sais trop où commencer et finir tant il s'est passé de choses depuis la rue de la liberté. Merci pour ta générosité et tes capacités sociales hors normes, c'est toujours un plaisir de partager du temps avec toi.

Merci Florent et Astrid pour votre incroyable couple et votre affection, merci Florent pour cette aide technique essentielle sur les stats et pour toutes ces passions que tu nous fais partager.

Jérôme, merci pour ton amitié, je suis heureux de voir qu'aujourd'hui tu as tout le bonheur que tu mérites.

Merci Marine pour ces échanges littéraires et tes capacités de coach en rédactionnel.

Merci à Sylvain pour son pocpoc typiquement breton, à Simon V., à Marine B., à Julie H., à Catha, à Audrey, à Julie P., Simon B., à Sarah et Martin, à Aurélien, à Clément, à Guillaume et Aude, à tous ceux que j'oublie.

Xavier, un grand merci pour ce soutien constant dans ce dernier semestre. Tes talents de déménageur vont à nouveau se déployer mais la saison reprend en mars n'oublie pas.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. INTRODUCTION.....	27
I.1. Le syndrome de Werner.....	27
I.1.1. Aspects cliniques.....	27
I.1.2. Critères diagnostiques.....	30
I.1.3. Aspects épidémiologiques.....	31
I.1.4. Aspects moléculaires.....	32
I.1.5. Fonction biologique de la protéine WRN.....	34
I.1.6. Traitements et perspectives.....	36
I.2. Vieillesse normale et syndromes progéroïdes.....	37
I.3. Les autres syndromes progéroïdes.....	38
I.3.1. Le syndrome de Werner atypique.....	38
I.3.2. La progéria infantile de Hutchinson-Gilford.....	38
I.3.3. La dysplasie mandibulo-acrale.....	39
I.3.4. Le syndrome MDPL.....	39
I.4. Autres diagnostics différentiels.....	39
I.4.1. Le syndrome de Rothmund-Thomson.....	39
I.4.2. La poïkilodermie sclérosante héréditaire.....	40
I.4.3. Le syndrome de Bloom.....	40
I.4.4. Les lipodystrophies et autres causes acquises.....	40
II. OBJECTIFS.....	41
III. MATERIEL ET METHODE.....	42
III.1. Constitution de la cohorte française.....	42
III.1.1. Démarche.....	42
III.1.2. Les centres français du diagnostic moléculaire du SW en 2018.....	43
III.2. Analyse statistique.....	43
IV. RESULTATS.....	44
IV.1. Données démographiques et épidémiologiques.....	44
IV.1.1. Effectif de la cohorte.....	44
IV.1.2. Données démographiques.....	44
IV.1.3. Données épidémiologiques.....	45
IV.2. Aspects moléculaires.....	46
IV.3. Aspects cliniques.....	48
IV.3.1. Mensurations.....	49
IV.3.2. Atteintes dysmorphologique et cutanée.....	49
IV.3.3. Atteinte cardiovasculaire et métabolique.....	50
IV.3.4. Atteinte ophtalmologique.....	52
IV.3.5. Atteinte oto-rhino-laryngée.....	53
IV.3.6. Atteinte hépato-gastro-entérologique.....	53
IV.3.7. Atteinte dentaire et ostéo-articulaire.....	54

IV.3.8. Atteinte endocrinienne (hors diabète).....	54
IV.3.9. Atteinte gynéco-obstétrique et sexuelle.....	55
IV.3.10. Atteinte tumorale.....	56
IV.3.11. Autres atteintes.....	57
IV.3.12. Evolution des patients avec SW.....	57
V. DISCUSSION.....	59
V.1. Données épidémiologiques et démographiques.....	59
V.2. Validation des classifications diagnostiques.....	60
V.3. Aspects moléculaires.....	61
V.4. Aspects cliniques.....	63
V.5. Limites et points forts de l'étude.....	70
CONCLUSION.....	71
Références bibliographiques.....	72
Annexes.....	79
Serment d'Hippocrate.....	88

Table des illustrations

Figure 1 : Photos du patient limousin index à 6, 18 et 36 ans	25
Figure 2 : Apparence d'un patient chinois Werner de 26 ans.....	28
Figure 3 : Calcifications du tendon d'Achille et ulcères chroniques	28
Figure 4 : Mutations rapportées dans le SW	33
Figure 5 : Mutations des patients de la cohorte française, selon la localisation et le type. ...	46
Figure 6 : Western-blot sur lignées cellulaires dont en piste 1 la patiente 1465.	47
Figure 7 : Manifestations cutanées et morphologiques	50
Figure 8 : Radiographie du patient 3649 à 50 ans montrant les calcifications des tendons et des autres tissus mous.....	54

Table des tableaux

Tableau 1 : Principaux signes du SW décrits dans les cohortes de la littérature	29
Tableau 2 : Critères diagnostiques du SW	31
Tableau 3 : Principaux signes et symptômes de la cohorte	48
Tableau 4 : Atteintes valvulaires	52
Tableau 5 : Atteintes digestives	53
Tableau 6 : Détails des tumeurs malignes des patients de la cohorte.....	56
Tableau 7 : Résultats des critères diagnostiques du SW pour les patients de la cohorte	60

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine transaminase

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARN : acide ribonucléique

AVC : accident vasculaire cérébral

CNV : *copy number variation* ou variation du nombre de copies

CRP : protéine C-réactive

DS : déviation standard

GammaGT : Gamma-Glutamyl Transférase

HGPO : hyperglycémie provoquée orale

HTA : hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

NASH : *non-alcoholic steatohepatitis* ou stéatose hépatique non-alcoolique

NASH : *non-alcoholic steatohepatitis* ou stéatose hépatique non-alcoolique

OGE : organes génitaux externes

PMA : procréation médicalement assistée

RAo : rétrécissement aortique

RM : rétrécissement mitral

SW : syndrome de Werner

Avant-propos

En juillet 2015, notre service a donné un avis génétique pour un patient de 37 ans hospitalisé en médecine interne pour pathologie sclérodermiforme.

Enfant unique, sans antécédents familiaux ni notion de consanguinité, son enfance n'était marquée par aucune pathologie, sa croissance et sa scolarité s'étaient déroulées sans difficultés. On notait un tabagisme estimé à 15 paquets-années et un alcoolisme sevré récemment. Il n'avait pas d'enfant.



Figure 1 : Photos du patient limousin index à 6, 18 et 36 ans

On notera le blanchissement des cheveux et des cils, l'atrophie du lobe et de l'hélix des oreilles, la peau progressivement tendue et vieillie et le rétrécissement de l'ouverture buccale.

Il avait présenté une canitie complète à l'âge de 20 ans (voir figure 1). Durant sa troisième décennie, un diabète non-insulino-dépendant, une dyslipidémie et une cataracte bilatérale sous-capsulaire étaient apparues. Depuis ses 30 ans, s'étaient ajoutés des polypes oedémateux non dysplasiques des cordes vocales, une surdité de perception, des lombalgies sur canal étroit, un ulcère chronique de la malléole externe droite, une ostéite chronique du 5^{ème} métatarsien droit, un rétrécissement aortique et une hypertension artérielle (HTA). Récemment avaient été découverts un cystadénome séreux pancréatique et une fibrose hépatique sévère avec stéatose.

Cliniquement, sa peau était tendue et scléreuse au niveau des zones photo-exposées, avec de multiples éphélides et une hyperkératose palmoplantaire, une diminution de la graisse sous-cutanée avec des membres grêles aux muscles atrophiés. Il présentait aussi une hypotrophie globale des organes génitaux externes (OGE), des pieds plats. On notait des signes dysmorphiques avec une face triangulaire, une ensellure nasale étroite avec aspect du nez en bec d'oiseau, une petite bouche avec limitation de l'ouverture, un palais étroit et creux, des oreilles avec lobe attaché et hélix atrophiée (voir annexe 1).

Des radiographies montraient des calcifications du tendon d'Achille sans signe d'ostéoporose. L'échographie cardiaque retrouvait une valve aortique calcifiée, l'IRM cérébrale et les échographies-doppler artérielles étaient normales. La coronarographie montrait des sténoses de l'IVA et de la coronaire droite, et la capillaroscopie pratiquée devant la suspicion de sclérodémie retrouvait des anomalies des anses capillaires sous-unguéales.

Les analyses génétiques ont confirmé un syndrome de Werner par mutations hétérozygotes composites du gène *WRN* (c.487_488delGA dans l'exon 5 entraînant un décalage du cadre de lecture et la mutation stop c.2604G>A dans l'exon 21).

Suite à ce diagnostic inattendu et inédit dans notre service compte-tenu de sa rareté, ce travail s'est intéressé à caractériser les aspects cliniques et moléculaires des patients français atteints de syndrome de Werner (SW) afin d'en adapter au mieux la prise en charge médicale.

I. INTRODUCTION

I.1. Le syndrome de Werner

Le syndrome de Werner (SW) fut décrit pour la première fois en 1904 par un étudiant allemand lors de la soutenance de sa thèse de médecine à l'université de Kiel, Carl Wilhelm Otto Werner (1879 –1936), chez une fratrie de 4 patients âgés de 31 à 40 ans, qui présentaient des cataractes associés à une sclérodermie, avec une petite taille et un blanchissement prématuré des cheveux.¹

Le syndrome prit son nom en 1934 lorsqu'un autre cas fut décrit par deux autres allemands puis en 1945 dans une première revue portant sur les syndromes progéroïdes de l'adulte². Le registre international du syndrome de Werner ou *International Registry of Werner Syndrome* (Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA, USA) (www.wernersyndrome.org) fut créé en 1988 pour recenser tous les cas de syndromes de Werner rapportés mondialement et permettre l'identification du gène causal. Ce dernier, *WRN*, fut découvert en 1996³.

I.1.1. Aspects cliniques

Le syndrome de Werner (SW) a souvent été comparé à une caricature du vieillissement⁴. Le SW est un syndrome progéroïde dit segmentaire, affectant plusieurs organes et tissus des lignées mésenchymateuses et épithéliales, entraînant le déclenchement prématuré d'affections liées à l'âge⁵.

Les patients naissent normaux et présentent une croissance, un développement et une intelligence normale dans l'enfance. L'un des premiers signes est l'absence de l'accroissement de croissance staturale attendu lors de la puberté. Débutant entre 10 et 20 ans, les caractéristiques principales du Werner deviennent de plus en plus évidentes au cours du temps (voir tableau 1).

Le visage prend une forme d'oiseau ou « *bird-like face* », dont le nez évoque un bec (« *beak-like nose* »), la voix devient anormalement aigue ou rauque. La peau s'affine, se tend, des zones d'hyperkératose et d'hyper-hypopigmentation apparaissent. Les cheveux, sourcils et poils évoluent vers la calvitie ou la canitie (blanchiment des cheveux) dès la seconde décennie de vie. Une lipodystrophie avec perte du tissu graisseux sous-cutané, prédominant au niveau des membres, s'associe à une atrophie musculaire globale, donnant un aspect maigre voire cachectique aux membres (voir figure 2).



Figure 2 : Apparence d'un patient chinois Werner de 26 ans (Chun-li Chen et al, 2018)

A) Anomalies dentaires, nez en forme de bec (« beak-like nose » ; B) Cheveux gris, calvitie, visage d'oiseau (« Bird-like face ») ; C&D) Peau atrophiée, sèche, dépigmentée, lipodystrophie, déformation des articulations

La cataracte bilatérale, de type sous-capsulaire postérieure, apparaît souvent avant 30 ans, se développant chez virtuellement tous les patients. Entre 20 et 30 ans apparaît généralement un diabète de type 2 et des anomalies lipidiques. Les hommes comme les femmes souffrent d'hypogonadisme et de ses conséquences (atrophie des organes génitaux, infertilité, ménopause précoce).

Après 30 ans, des ulcères apparaissent au niveau des malléoles ou plus occasionnellement des coudes, volontiers récidivants (voir figure 3). Les articulations (dont les phalanges distales)



Figure 3 : Calcifications du tendon d'Achille et ulcères chroniques (Takemoto et al, 2013)

souffrent d'arthrose précoce et les tissus mous se calcifient, principalement au niveau du tendon d'Achille, facilitant sa rupture et y fragilisant la peau.

S'ajoutent également une ostéoporose prédominant aux membres plutôt qu'aux vertèbres et une athérosclérose précoce et sévère avec ses complications classiques.

Tableau 1 : Principaux signes du SW décrits dans les cohortes de la littérature		D'après Takemoto et al, 2013		
D'après Huang et al, 2006		Symptômes	Diagnostic génétique (47)	Diagnostic clinique (146)
Symptômes	Pourcentage (patients)	Canitie - calvitie	97.9%	98.2%
Cataracte	100 (87/87)	Bird-like face	93.3%	97.2%
Atteinte cutanée	98.6 (72/73)	Atrophie cutanée	93.2%	99%
Membres fins	98.4 (60/61)	Ulcères cutanés	86.3%	88.5%
Canitie - calvitie	96.3 (79/82)	Hyperkératose	90.4%	92.4%
Bird-face	96.1 (49/51)	Pieds plats	94.6%	84.3%
Petite taille	94.7 (71/75)	Cataracte	97.8%	89.1%
Ostéoporose	90.6 (48/53)	Voix anormale	82.2%	91.3%
Voix anormale	89.0 (65/73)	Consanguinité	35.3%	40.6%
Hypogonadisme	79.5 (35/44)	Apparenté atteint	34.4%	34.4%
Diabète de type 2	70.8 (46/65)	Insulinorésistance	22.7%	15.1%
Calcifications	66.7 (28/42)	Diabète	55.8%	70.5%
Cancers	43.6 (24/55)	Hypertension	30.9%	37.0%
Athérosclérose	39.5 (17/43)	Dyslipidémie	85.4%	60.7%
		LDL-C > 140	50%	43.6%
		HDL-C <40	17.2%	25.9%
		TG > 150	59.3%	55.9%
		Stéatose hépatique	50%	42.1%
		Hémorragie cérébrale	2.5%	1.1%
		Infarctus cérébral	2.4%	4.4%
		Coronaropathie	11.1%	16.1%
		AOMI	21.6%	25.8%
		Tumeurs	44.4%	40.2%
		Ostéoporose	60.7%	66.4%
		Calcification du tendon d'Achille	76.5%	83.6%

Ce contexte vasculaire et métabolique entraînant des atteintes sévères n'est toutefois pas associé à une HTA précoce.

Une stéatose hépatique est souvent signalée, associée à des anomalies du bilan hépatique.

De nombreux cancers, incluant un taux disproportionné de sarcomes, sont décrits. Dans une large cohorte japonaise, l'âge moyen du premier diagnostic de néoplasie est de 43 ans (\pm 9 ans) se distribuant de 20 à 69 ans⁶. Jusqu'à 22 % des patients présentent au moins deux néoplasies.

Les 2/3 des néoplasies sont représentées par six diagnostics ; les cancers thyroïdiens (principalement folliculaires, 8,9 fois plus de cas qu'attendu), les mélanomes malins (souvent

de type muqueux touchant l'œsophage et le cavum, et lentigineux acral ; avec 53,5 fois plus de cas), les méningiomes (36,2 fois plus de cas), les sarcomes des tissus mous (31,1 fois plus fréquent), les leucémies et autres états pré-leucémiques (myélodysplasie, myélofibrose, anémie réfractaire), et les tumeurs osseuses (27,1 fois plus fréquentes). Les autres types tumoraux sont répertoriés dans l'annexe 2. De récents travaux relient le risque de tumeur exocrine du pancréas au SW⁷.

A l'inverse, aucune maladie neurologique dégénérative, que ce soient la démence de type Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique, n'a été associée au SW. D'autres maladies gériatriques fréquentes en population générale telles que l'hypertrophie bénigne de prostate, la presbytie ou l'arthrose ne figurent pas dans le SW.

L'âge médian du décès est de 54 ans, sa cause la plus fréquente étant l'infarctus du myocarde au niveau mondial et le cancer au Japon.

I.1.2. Critères diagnostiques

Actuellement, deux classifications ont été proposées pour diagnostiquer le SW^{8,9} (voir tableau 2) ; elles s'appuient principalement sur des critères cliniques et ont été validées dans des cohortes comprenant des patients confirmés génétiquement ou juste cliniquement.

Les deux classifications reconnaissent l'importance de critères cardinaux communs (cataracte bilatérale, canitie précoce, atteinte cutanée et sous-cutanée) mais diffèrent sur les autres signes cardinaux (petite taille et notion familiale pour celle du registre international, contre calcifications des tissus mous, visage d'oiseau et voie anormale pour le registre japonais). Leurs scores cliniques sont calculés en fonction de l'association entre signes cardinaux et signes mineurs. Seule celle du registre japonais inclut un critère génétique. Les deux excluent les patients présentant des signes (autres que la taille) avant l'âge de 10 ans.

Tableau 2 : Critères diagnostiques du SW du Registre International et du Registre Japonais

International Registry of Werner Syndrome (Oshima et al., 2014)	Japanese Registry (Takemoto et al., 2013)
<p>I. Cardinal signs and symptoms (onset over 10 years old)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cataracts (bilateral) 2. Characteristic dermatological pathology (tight skin, atrophic skin, pigmentary alterations, ulceration, hyperkeratosis, regional subcutaneous atrophy) and characteristic facies ('bird' facies) 3. Short stature 4. Parental consanguinity (3d cousin or greater) or affected sibling. 5. Premature greying and/or thinning of scalp hair. <p>II. Further signs and symptoms</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus. 2. Hypogonadism (secondary sexual underdevelopment, diminished fertility, testicular or ovarian atrophy) 3. Osteoporosis. 4. Osteosclerosis of distal phalanges 5. Soft tissue calcification 6. Evidence of premature atherosclerosis (e.g. history of myocardial infarction) 7. Mesenchymal neoplasms, rare neoplasms or multiple neoplasms. 8. Voice changes (high pitched, squeaky or hoarse voice) 9. Flat feet <p>Definite: All the cardinal signs and two others</p> <p>Probable: The first three cardinal signs and any two others</p> <p>Possible: Either cataracts or dermatological alterations and any four others</p> <p>Exclusion: Onset of signs and symptoms before adolescence (except stature)</p>	<p>I. Cardinal signs and symptoms (onset over 10 until 40 years of age)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progeroid changes of hair (Gray hair, baldness, etc) 2. Cataract (Bilateral) 3. Changes of skin, Intractable skin ulcers (Atrophic skin, tight skin, clavus, callus) 4. Soft-tissue calcification (Achilles tendon, etc) 5. Bird-like face 6. Abnormal voice (High pitched, squeaky, hoarse voice) <p>II. Other signs and symptoms</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abnormal glucose and/or lipid metabolism (High pitched, squeaky, hoarse voice) 2. Deformation and abnormality of the bone (Osteoporosis, etc) 3. Malignant tumors (Non-epithelial tumors, thyroid cancer, etc) 4. Parental consanguinity 5. Premature atherosclerosis (Angina pectoris, myocardial infarction) 6. Hypogonadism 7. Short stature and low bodyweight <p>III. Genetic testing</p> <p>Addendum: Mental retardation is seldom found in WS and cognitive function is often appropriate for the age</p> <p>Confirmed: All cardinal signs are present or a gene mutation in addition to at least three cardinal signs</p> <p>Suspected: Two or more cardinal signs or 1-2 cardinal signs in addition to other signs</p>

I.1.3. Aspects épidémiologiques

Bien que rare, le SW touche tous les groupes humains, avec une surreprésentation dans certaines régions du monde (voir annexe 3). De par son caractère récessif, ces foyers de récurrence témoignent d'effets fondateurs. Il s'agit d'un phénomène particulièrement rapporté au sein de populations qui pour des raisons géographiques, historiques, sociales ou politiques, ont pratiqué l'endogamie et favorisé la consanguinité, ou qu'on retrouve lorsqu'un petit groupe "fondateur" est à l'origine d'une nouvelle population dans une zone géographique, favorisant ainsi une fréquence allélique élevée d'un variant normalement rare.

Cet effet fondateur est particulièrement retrouvé sur les îles japonaises puisque la prévalence du SW y est d'un sur 20 000 à 40 000 habitants¹⁰. Approximativement 1200 cas de SW auraient été identifiés dans le monde à ce jour, dont environ 1000 au Japon, où la fréquence des hétérozygotes est estimée à 1/166. Les mutations c.3139-1G>C et c.3446delA, présentes respectivement chez 70,7% et 6,1% des cas japonais, sont des mutations fondatrices uniquement retrouvées parmi la population japonaise.

Un autre effet fondateur a été retrouvé en Sardaigne où la prévalence atteint un sur 50 000 et la fréquence des hétérozygotes 1/120 ¹¹. Des variants spécifiques de certaines populations (Indiens, Turcs, Marocains) ont également été publiés.

A l'inverse, la mutation c.1105C>T (p.R369*) est retrouvée chez 18,6% des SW hors population japonaise et 15,9% chez les cas japonais, en faveur d'un *hotspot* commun à tous les groupes ethniques. En se basant sur sa fréquence allélique déterminée *via* la base mondiale de données de séquençage ExAC (*Exome Aggregation Consortium*, <http://exac.broadinstitute.org/>), une récente étude a estimé la fréquence mondial du SW à un pour un million et la fréquence des hétérozygotes R369* à 1/490 ¹².

L'histoire naturelle de la pathologie apparaît très similaire entre les différentes populations, avec un âge médian de survenue de cataracte de 31 ans, un âge médian de diagnostic de 37 ans et un décès vers 54 ans dans les pays développés^{5,13}. Cette homogénéité clinique est à mettre en parallèle avec le mécanisme commun à tous les patients sur le plan génétique, à savoir une perte totale de fonction de la protéine WRN.

I.1.4. Aspects moléculaires

Le syndrome de Werner est causé par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de *WRN* à l'origine d'un effet perte de fonction. *WRN* est le seul gène connu dont les mutations induisent un SW classique, et le SW est le seul désordre génétique associé aux mutations perte de fonction de ce gène. Localisé en 8p12, il comprend 35 exons dont 34 codent une protéine nucléaire de 1432 acides aminés, appartenant à la famille des hélicases de type RecQ, et dont l'activité est principalement nucléaire.

La protéine WRN compte 5 domaines, répartis ainsi de son extrémité N-terminale à C-terminale ;

- un domaine exonucléase, de sens 3'→5', lui permettant de couper les acides nucléiques (position 60-288 aa)
- un domaine hélicase, séparant les brins d'ADN dans le sens 3'→5' (position 551–859 aa),
- une région conservée RecQ hélicase (*RecQ helicase conserved region* ou RQC) commune aux 5 hélicases de la Famille RecQ, interagissant avec certaines régions d'ADN de haute affinité (position 956–1064),
- une région conservée ARNaseD C-terminale (*helicase RNaseD C-terminal conserved region* ou HRDC), régulant la liaison à l'ADN et d'autres protéines (position 1142–1235 aa),

- un signal de localisation nucléaire (*Nuclear Localization Signal* ou NLS) permettant son transfert vers le nucléoplasme (position 1370–1375 aa).

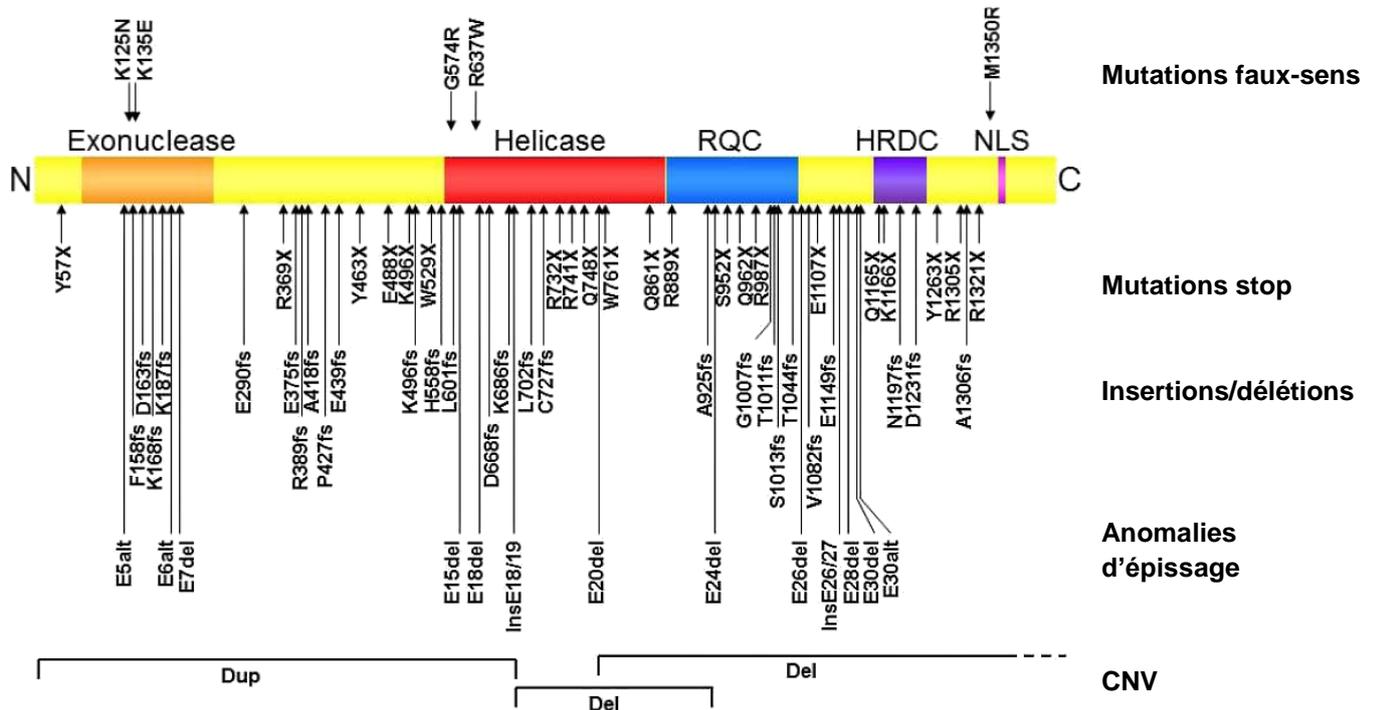


Figure 4 : Mutations rapportées dans le SW

Classées par type de mutations. Les mutations affectant l'épissage renvoient à l'exon modifié. Les mutations introniques profondes créant des exons sont identifiés par « Ins » ; les mutations d'épissage créant des sites alternatifs par « alt ». Les remaniements chromosomiques (CNV) tels que les délétions (« Del ») ou les duplications (« Dup ») sont indiqués au niveau des parties correspondantes de la protéine (Oshima et al, 2014).

La figure 4 montre la localisation des mutations pathogènes rapportées jusqu'à présent dans le SW, et tenues à jour par le registre international.⁸ A ce jour, 83 mutations différentes sont répertoriées dans la base de données du registre¹².

Ces mutations sont responsables d'une perte de fonction de la protéine, le plus souvent sous la forme de mutations tronquantes (23 mutations stop, 29 insertions/délétions de petite taille avec décalage du cadre de lecture, 23 perturbation d'épissage, 3 remaniements) raccourcissant la protéine et en éliminant le signal de localisation nucléaire situé à son extrémité C-terminale, empêchant ainsi le transfert de la protéine dans le noyau.

Bien que moins fréquentes, 5 mutations faux-sens pathogènes sont connues à ce jour, perturbant la stabilité de la protéine ou abolissant l'activité de ses domaines fonctionnels. L'inactivation du domaine hélicase par mutation faux-sens homozygote n'est cependant pas toujours responsable d'un phénotype pathologique et il faut rester prudent sur la causalité de l'inactivation du domaine hélicase dans le SW¹⁴.

Certains variants faux-sens de *WRN* joueraient un rôle dans plusieurs pathologies liées à l'âge. Plusieurs variants faux-sens hétérozygotes ont ainsi été associés dans certaines populations à une augmentation du risque de cancer¹⁵ ou d'ostéoporose¹⁶. A l'inverse, certains polymorphismes se montreraient protecteurs vis-à-vis du risque de pathologies associées au SW, comme C1367R vis-à-vis du diabète¹⁷ ou du sarcome¹⁸, ou encore L1074F, identifié au sein de cohortes de centenaires, qui protégerait des maladies cardiovasculaires, augmentant globalement la longévité¹⁹.

I.1.5. Fonction biologique de la protéine WRN

Les hélicases RecQ constituent une famille de 5 enzymes (RecQ1, WRN, BLM, RecQ4 et RecQ5) impliquées dans de nombreuses voies stabilisatrices du génome, souvent chevauchantes mais où chaque hélicase a un rôle qui lui est propre²⁰ (voir annexe 4). En tant qu'hélicases, elles partagent une activité ATP-dépendante d'ouverture de l'hélice d'ADN de 3' en 5'.

Les hélicases RecQ sont impliquées dans plusieurs pathologies humaines associées au vieillissement précoce et aux cancers. BLM est responsable du syndrome de Bloom ; RecQ4 du syndrome de Baller-Gerold (anomalies osseuses), du syndrome de RAPADILINO (anomalies osseuses, malformations, prédisposition aux ostéosarcomes et aux lymphomes) et du syndrome de Rothmund-Thomson.

Parmi ces enzymes, WRN est la seule à intervenir à la fois dans la réplication, la transcription, la réparation du génome et l'entretien des télomères. Les études cellulaires confirment ce rôle central puisque la suppression de WRN augmente la sensibilité aux lésions de l'ADN et entraîne une instabilité génomique²¹.

Cette protéine intervient dans la régulation de nombreuses structures de l'ADN, incluant les fourches, les boucles (D-loops), les G-quadruplex (G4), les jonctions de Holliday, qui sont toutes des structures intermédiaires lors des processus de réparation ou de réplication.

Rôle dans la réplication

Les études sur cellules des patients SW révèlent le rôle important de WRN dans la réplication de l'ADN, l'élongation des fourches de réplifications y étant ralentie et ces cellules présentant une phase S plus longue durant le cycle cellulaire²². WRN aurait ainsi un rôle protecteur contre la formation de cassures double-brins qui peuvent apparaître en cas de ralentissements ou d'arrêts des fourches de réplication, et maintiendrait la stabilité du génome au niveau des sites fragiles qui ralentissent la réplication²³.

Rôle dans la réparation

WRN est impliquée dans les différents processus de la réparation de l'ADN²⁴ (voir annexe 5).

La réparation par excision de base ou BER (*base excision repair*) est un mécanisme corrigeant les anomalies touchant une seule base de la séquence, par simple élimination de la base et synthèse d'ADN intact remplaçant le nucléotide endommagé. Les cellules des patients SW sont davantage sensibles aux agents endommageant l'ADN et voient leur activité BER diminuée.

Les cassures double-brin activent deux voies de réparation ; la jonction d'extrémités non homologues ou NHEJ (*non-homologous end joining*) et la recombinaison homologue ou HR (*homologous recombination*). La NHEJ est un mécanisme non-conservatif de réparation des cassures double-brin par rétablissement de la continuité entre les deux fragments d'ADN. WRN y tiendrait un rôle de protéine accessoire. La HR est un processus conservatif de réparation des cassures double-brin par copie des séquences de nucléotides homologues entre des molécules d'ADN identiques. WRN y tient un rôle plus important en interagissant avec Rad-52, BRCA1, les topoisomères I et III et la protéine BLM.

Rôle dans la transcription

WRN participe à la transcription en tant que composant du complexe associé à l'ARN polymérase I, qui régule l'expression des ARN ribosomiaux²⁵. La diminution du taux de transcription pourrait expliquer en partie le vieillissement accéléré des patients SW.

Rôle dans la maintenance des télomères

Les télomères sont des complexes nucléoprotéiques situés aux extrémités des chromosomes des eucaryotes qui les empêchent d'être assimilées à des cassures double-brin d'une part, et permettent l'arrêt de la réplication par les ADN polymérases à distance des séquences génomiques d'intérêt. Ils sont composés de séquences double-brin répétées d'ADN, terminées par une extrémité 3' simple-brin se réinsérant dans la séquence double-brin en réalisant une boucle de déplacement (D-loop), ainsi que de nombreuses protéines de liaison aux télomères, qui participent à leur stabilisation. En cas de dysfonction, les télomères deviennent sujets à la dégradation et subissent des processus de réparation indésirables, attirant des protéines de réponse aux lésions et entraînant à terme l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence ou l'apoptose²⁶. La dysfonction et le raccourcissement des télomères est un des signes du vieillissement, également présent dans les syndromes progeroïdes - dont le SW ²⁷.

WRN interagit directement avec de nombreuses protéines associées aux télomères dont POT1, TRF1 et TRF2, et indirectement *via* les mécanismes de NHEJ et HR qui participent à la régulation des télomères. WRN favorise aussi la réplication des télomères en déroulant leur D-loop et en résolvant les G4 qui en bloquent la progression²⁸. De plus, WRN interviendrait *via* le BER pour réparer les lésions oxydatives qui altèrent les télomères.

De par l'ensemble de ses rôles, il est attendu que WRN soit impliquée dans la tumorigenèse. Les cellules cancéreuses présentent effectivement une hyperméthylation du promoteur de *WRN*, entraînant sa perte d'expression et favorisant l'instabilité chromosomique ; des études cellulaires ont également démontré des propriétés de gène suppresseur de tumeur²⁹.

I.1.6. Traitements et perspectives

Il n'existe aucune thérapeutique spécifique pour le SW. La prise en charge médicale consiste à traiter les manifestations et à prévenir l'apparition des complications attendues. Cependant plusieurs pistes sont explorées pour agir sur les mécanismes principaux du SW.

Des inhibiteurs sélectifs de la voie des MAP-Kinases, impliquée dans la sénescence et l'inflammation, ont restauré la capacité répliquative des fibroblastes de patients SW³⁰. La rapamycine, un inhibiteur de la voie m-TOR, normalise également le niveau d'autophagie des cellules de patients³¹. Moins nocive, la metformine, en plus de son effet dans le diabète, démontreraient certaines propriétés anti-âge³² et pourrait donc être un candidat intéressant. La vitamine C, un agent anti-oxydant, s'est montrée efficace pour diminuer l'inflammation sur cellules et modèle murin déficients WRN³³.

La plupart des mutations du SW étant des non-sens, une piste intéressante est l'utilisation d'agents pharmacologiques permettant de passer outre les signaux de terminaison de type non-sens lors de la traduction, comme l'ataluren (PCT-124), bénéficiant d'une AMM dans la myopathie de Duchenne, et dont l'utilisation sur des cellules de patients SW a restauré l'expression d'une protéine WRN fonctionnelle³⁴.

Enfin, des possibilités de thérapie cellulaire *via* cellules souches seront peut-être envisageables, notamment pour les traitements des ulcères, puisque des cellules souches pluripotentes induites stables (*induced pluripotent cells* ou iPSCs) ont pu être créées à partir de cellules de patients SW malgré leur plus grande instabilité génomique³⁵.

I.2. Vieillesse normale et syndromes progéroïdes

Les syndromes progéroïdes sont un groupe de pathologies présentant toutes des signes de vieillissement accéléré et précoce. Les syndromes progéroïdes segmentaires affectent plusieurs organes et tissus, au contraire des syndromes unimodaux qui se limitent à un seul organe et dont l'un des plus fréquents exemples est la démence de type Alzheimer³⁶.

Les mutations impliquées perturbent la stabilité génomique, la structure nucléaire, le nombre de répétitions de triplets et causent des altérations dans les métabolismes des lipides et des carbohydrates. Ces syndromes sont bien souvent liés à un syndrome d'instabilité génomique, résultant de mutations dans les gènes de réparation de l'ADN, aussi bien pour la réparation des cassures simple ou double-brin³⁷. Parmi les voies de réparation simple-brin, la réparation par excision de nucléotide (*nucleotide excision repair* ou NER) retire les nucléotides endommagés. On peut les diviser entre ceux réparant tout le génome et ceux associés à la réparation des brins pendant la transcription. Des mutations dans ces derniers types de gènes ont été associées au syndrome de Cockayne, se manifestant chez l'enfant par un retard de croissance, un nanisme cachectique, une surdité, une cataracte et/ou rétinite, des atteintes neurologiques, dentaires, une peau et des phanères fragiles et une photosensibilité cutan e³⁸.

Les cassures double-brin (*Double strand breaks*) sont potentiellement plus nocives pour les cellules que les cassures simple-brin. Leur réparation chez les eucaryotes passe par deux mécanismes différents, la recombinaison homologue ou *homologous recombination* (HR) et la jonction d'extrémités non homologues ou *non-homologous end joining* (NHEJ). Pour les HR et les NHEJ, le processus optimal de réparation requiert des hélicases de type RecQ.

Le lien entre les mécanismes de réparation et les maladies liées à la Lamine A/C (protéine de la lamina nucléaire) n'est pas établi, mais une accumulation de cassures double-brin a été rapporté dans les cellules des patients atteints de syndromes progéroïdes liés à *LMNA*³⁹. D'autres syndromes comme la dermatopathie restrictive ou le syndrome de Néstor-Guillermo impliquent les gènes associés à la lamina nucl aire^{40, 41}.

Le vieillissement est également associé à une augmentation de l'inflammation, pouvant être mesurée par l'activité de la CRP, élément retrouvé chez les patients SW qui présentent des taux plus élevés de CRP comparativement aux témoins sains d'âge  quivalent⁴².

I.3. Les autres syndromes progéroïdes

Partageant des voies physiopathologiques et des symptômes communs, ils sont tous des diagnostics différentiels du SW mais s'expriment généralement plus précocement et avec des atypies.

I.3.1. Le syndrome de Werner atypique

Les patients classés comme Syndrome de Werner atypique peuvent présenter des signes classiques du Werner et en remplir les critères cliniques mais ils se caractérisent par une absence de mutation au locus *WRN*, la présence fréquente de signes atypiques supplémentaires (retard de développement, de croissance ou déficience intellectuelle) et un âge de survenue bien plus précoce (premiers signes vers 13 ans, diagnostic vers 23 ans)^{43,44}. Ils représentent jusqu'à 20 % des cas référencés dans l'*International Registry of Werner Syndrome* ; les études génétiques à la recherche d'autres altérations ont mis en évidence chez 15% d'entre eux des mutations hétérozygotes du gène *LMNA* codant la Lamine A/C, protéine de la lamina nucléaire (maillage fibrillaire dense bordant du côté du nucléoplasme la membrane nucléaire).

LMNA est un gène impliqué dans plus de dix désordres génétiques, dont la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss de forme dominante, la cardiomyopathie dilatée avec troubles de la conduction, la dysplasie arythmogène du ventricule droit, la dystrophie musculaire des ceintures de type 1B, la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan, la dysplasie mandibulo-acrale, la dermatopathie restrictive, le Charcot-Marie-Tooth de type 2B1, et la progéria infantile d'Hutchinson-Gilford.⁴⁵ Certaines de ces pathologies présentent des signes communs avec le SW (signes progéroïdes, lipodystrophies, atteintes osseuses) et entrent dans son diagnostic différentiel, bien que leur âge de début plus précoce ou leurs signes atypiques les en différencient souvent facilement.

I.3.2. La progéria infantile de Hutchinson-Gilford

Le syndrome d'Hutchinson-Gilford (*Hutchinson-Gilford progeria syndrome* ou HGPS) est la forme la plus connue de progéria bien qu'elle ne touche d'une personne sur 18 millions.⁴⁶ Le HGPS se manifeste dès l'enfance avec des troubles de l'oralité, une dysmorphie caractéristique, une alopécie, une perte de la graisse sous-cutanée, des contractures articulaires, une dystrophie unguéale, un retard d'éruption dentaire et une finesse de la peau. Plus tard peuvent apparaître une surdité ou un Raynaud. Les patients décèdent de complications liées à l'athérosclérose, (AVC ou coronaropathie), généralement entre 6 et 20 ans. Ce syndrome est dû à une unique mutation synonyme G608G survenant *de novo* sur le

gène *LMNA*, bien que de très rares cas encore plus précoces de HGPS atypiques puissent être causés par d'autres variants de *LMNA*.

I.3.3. La dysplasie mandibulo-acrale

La dysplasie mandibulo-acrale (*Mandibuloacral dysplasia* ou MAD) se caractérise par des atteintes osseuses (petite taille, ostéolyse, micrognathie et dysplasie claviculaire), des extrémités fines, une lipodystrophie et des anomalies cutanées⁴⁷. Les mutations récessives concernent les gènes *LMNA* et *ZMPSTE24* pour respectivement la MAD de type A et de type B. Le début dans l'enfance, l'atteinte osseuse mandibulo-claviculaire et des atteintes glomérulaires tardives, ainsi que l'absence de la cataracte permettent de différencier les MAD du SW.

I.3.4. Le syndrome MDPL

Le syndrome MDPL (pour *mandibular hypoplasia, deafness, and progeroid features with lipodystrophy*), découvert en 2010 et causé par des mutations de *POLD1* (codant une sous-unité catalytique de l'ADN polymérase) de transmission autosomique dominante, partage avec le SW le visage caractéristique, les anomalies cutanéograsseuses, le diabète de type 2, l'hypertriglycéridémie et la stéatose hépatique. Ce syndrome chevauchant la MAD se différencie cependant du SW par l'absence de cataracte et de néoplasies, par une surdité, des chevauchements dentaires sévères et une apparition des signes progéroïdes dès l'enfance⁴⁸.

I.4. Autres diagnostics différentiels

Sans être à proprement parler des syndromes progéroïdes, ces maladies peuvent mimer le syndrome de Werner, notamment lorsqu'elles apparaissent chez l'adulte jeune, et s'avèrent bien souvent les premières hypothèses diagnostiques envisagées pour les patients avec SW.

I.4.1. Le syndrome de Rothmund-Thomson

Le syndrome de Rothmund–Thomson (Rothmund–Thomson syndrome ou RTS), causé par des mutations récessives de *RECQL4*, une autre hélicase RecQ, associe des atteintes squelettiques (aplasies des os de l'avant-bras, petite taille), dermatologiques (poïkilodermie), des cheveux épars, une cataracte et des prédispositions aux cancers (notamment les ostéosarcomes). Il débute classiquement dès la petite enfance et se différencie du SW par des télangiectasies, l'absence de lipodystrophie ou de vieillissement prématuré avec une espérance de vie conservée.

I.4.2. La poïkilodermie sclérosante héréditaire

Cette affection débutant dans l'enfance consiste en l'association d'une poïkilodermie accentuée sur les zones de flexion ou d'extension, de bandes hyperkératosiques et sclérotiques des zones de flexion, d'une sclérose des extrémités, d'un hippocratisme digital et de calcifications diffuses ; souvent s'ajoutent des atteintes squelettiques et cardiaques⁴⁹. Aucun gène n'est encore connu dans cette affection dominante.

I.4.3. Le syndrome de Bloom

Le syndrome de Bloom, secondaire à des mutations récessives de l'hélicase BLM, est un syndrome de rupture chromosomique s'exprimant par un sévère retard de croissance commençant en intra-utérin, un reflux gastro-œsophagien sévère, une lipodystrophie, des risques de cancers, un diabète, une bronchopneumopathie chronique obstructive et une hypersensibilité à la lumière. Le début néonatal des signes, l'atteinte pulmonaire et les anomalies du caryotype sur milieu cassant différent du SW⁵⁰.

I.4.4. Les lipodystrophies et autres causes acquises

Les lipodystrophies dans leur ensemble sont à écarter⁵¹ ;

- Les lipodystrophies de cause génétique récessive ; les formes congénitales généralisée sont causées par les gènes *AGTAP2*, *BSCL2*, *CAV1*, *PTRF* et s'associent parfois à des déficiences intellectuelles et des atteintes myologiques ; les MAD et certaines maladies inflammatoires (syndrome de CANDLE) entrent aussi dans cette catégorie ;
- Les lipodystrophies de cause dominante ; il s'agit des formes familiales partielles (*LMNA*, *PPARG*, *AKT2*, *CLIN1*) et des syndromes de progéria déjà évoqués ;
- Les formes acquises ; principalement de cause auto-immune, avec ou sans panniculite, ou secondaires aux thérapies anti-VIH.

Les sclérodermies et connectivites associées peuvent présenter des symptômes cutanés proches, cependant elles ne s'associent pas à d'autres signes de vieillissement prématuré mais à des manifestations rénales, cardiaques, pulmonaire ou gastro-intestinales spécifiques, et sont confirmées par la présence d'auto-anticorps.

II. OBJECTIFS

Si de nombreuses publications internationales permettent de mieux connaître le syndrome de Werner, une seule étude à visée nationale a été réalisée en France en 2006⁵² par l'équipe du laboratoire de biologie moléculaire de référence du gène *WRN*.

Ce travail est une analyse descriptive rétrospective de la cohorte française des patients atteints de syndrome de Werner, sur les plans épidémiologique, clinique et moléculaire. L'objectif principal est donc de connaître le nombre de patients en France, leurs mutations et leurs principales atteintes. Les objectifs secondaires sont la comparaison de l'efficacité des classifications diagnostiques actuellement proposées, la description d'éléments cliniques peu ou pas rapportés, et la discrimination d'éventuels profils différents d'évolution clinique, en se basant sur cette cohorte exhaustive au niveau national et constituant la seule étude de ce type concernant le SW depuis 2006.

III. MATERIEL ET METHODE

III.1. Constitution de la cohorte française

III.1.1. Démarche

Devant l'existence de nombreux diagnostics différentiels et notamment des syndromes génétiques progéroïdes segmentaires parfois très similaires au Werner, la cohorte ne pouvait se constituer uniquement sur des critères cliniques et devait reposer sur la présence de variants moléculaires pathogènes de *WRN*; de même la présence de mutations au statut indéterminé ne pouvait s'interpréter sans de solides données cliniques et la réalisation de tests fonctionnels.

Compte-tenu d'une part de l'absence de critères consensuels de diagnostic devant l'existence de plusieurs classifications, et d'autre part de l'hétérogénéité des données cliniques recueillies ne permettant pas toujours d'affirmer le diagnostic, afin de s'assurer de la certitude diagnostique pour chaque cas, nous avons retenu pour l'inclusion dans la cohorte française les patients suivants :

- patients avec une clinique et une histoire familiale compatibles et porteurs de mutations pathogènes des deux allèles de *WRN*,
- patients avec une clinique et une histoire familiale compatibles et ayant dans leur fratrie un patient porteur de mutations pathogènes des deux allèles de *WRN*,
- patients avec une clinique et une histoire familiale compatibles et porteurs d'une mutation pathogène sur un des deux allèles de *WRN*.

Un variant était défini comme pathogène selon les critères communément admis au niveau international, basés sur les recommandations de classification des variants du Collège Américain de Génétique Médicale ou *American College of Medical Genetics (ACMG)*⁵³ ; c'est-à-dire les variants de classe 5 (dit pathogènes) ou de classe 4 (dit probablement pathogènes).

Les dossiers concernant des familles étrangères résidant dans d'autres pays, adressés dans les laboratoires français compte-tenu de leur expertise ou de l'absence de laboratoire dans ces pays, n'ont pas été retenus, ce travail cherchant à préciser le phénotype et le génotype des patients Werner tels que rencontrés par les médecins français en pratique courante, et recherchant d'éventuelles spécificités génétiques propres aux populations française ou résidant en France.

III.1.2. Les centres français du diagnostic moléculaire du SW en 2018

La démarche nécessitait ainsi le recueil le plus exhaustif possible des patients retrouvés mutés sur le gène *WRN*.

Historiquement, le laboratoire de biologie moléculaire OncoGèneAuvergne du centre de lutte contre le cancer Jean Perrin, appartenant au CHU de Clermont-Ferrand, est le premier centre à proposer l'analyse de ce gène en France, dès 1997. Jusqu'en 2017, les analyses des 35 exons y étaient effectuées par méthode Sanger. Depuis 2017, ce gène y est exploré par séquençage haut-débit dit de nouvelle génération ou NGS (*Next Generation Sequencing*) avec une profondeur minimale de 50 X sur MiSeq Illumina.

Actuellement, 3 centres de biologie moléculaire proposent l'analyse de *WRN* en routine ; le centre Jean Perrin sous la forme d'un séquençage de *WRN* seul ou au sein d'un panel de gènes de prédisposition aux cancers, le laboratoire de l'hôpital de la Timone à Marseille au sein du panel NGS « laminopathies et vieillissement prématuré » et celui de l'hôpital Robert Debré à Paris dans son panel NGS « prédisposition aux hémopathies malignes ». Ces 3 centres ont été contactés pour recruter tous les cas confirmés sur le plan moléculaire.

Les données cliniques recueillies par les formulaires standardisés exigés par les laboratoires pour chaque demande d'analyse ont été complétées et mises à jour en contactant les médecins prescripteurs et en charge du suivi des patients, afin de connaître le devenir des patients diagnostiqués. Les données moléculaires sont exprimées d'après la séquence de référence ADN_{NCBI}-36 et la référence de transcrit NM_000553.4.

III.2. Analyse statistique

Les variables quantitatives continues sont rapportées avec leur moyenne \pm écart-type, les variables qualitatives avec leur nombre et pourcentage. Les comparaisons des variables continues ont été étudiées à l'aide du test non-paramétrique de Mann-Whitney. Les comparaisons des variables qualitatives ont été étudiées à l'aide du Chi² ou du Fisher exact, selon les effectifs théoriques classiquement admis. Les analyses de corrélation de rang entre variables quantitatives étaient effectuées par calcul du coefficient Rhô de corrélation de Spearman. Pour l'ensemble des résultats, un $p < 0,05$ a été considéré comme seuil de significativité. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel StatView 5.0 (SAS Institute Inc).

IV. RESULTATS

IV.1. Données démographiques et épidémiologiques

IV.1.1. Effectif de la cohorte

Les données concernant la cohorte française ont été principalement recueillies dans le service d'oncogénétique du CHU de Clermont-Ferrand, qui de par son rôle historique, recense presque l'intégralité des cas.

Entre 1993 et 2018, les dossiers et échantillons de 81 familles ont été adressés au laboratoire de référence de Clermont-Ferrand pour recherche spécifique du SW, dont 75 concernant des patients résidant en France. Sur ces 75 demandes, 25 (33%) ont permis de découvrir un patient porteur d'au moins un allèle pathogène sur *WRN* et d'une histoire médicale et familiale compatible avec le diagnostic de SW, soient les critères retenus pour l'inclusion. En agrégeant les membres de leur fratrie cliniquement atteint du SW (qu'ils aient été confirmés génétiquement ou non), un total de 34 patients a ainsi été identifié *via* ce laboratoire.

Un patient a été identifié par le panel de Marseille dédié aux pathologies progéroïdes et un autre par le panel des prédispositions aux hémopathies de Robert Debré. Un total de 36 patients a donc pu être agrégé pour constituer la cohorte nationale du SW, incluant 10 cas précédemment rapportés dans l'étude française de 2006. On notera que 6 membres de fratrie de ces 10 cas ont été inclus dans notre cohorte, qu'ils aient été confirmés moléculairement ou seulement cliniquement. A noter que le 11^{ème} patient de l'étude de 2006 n'a pas été inclus car il ne portait qu'une mutation et l'histoire clinique comme familiale n'était pas assez précise et tendait à évoquer une forme atypique.

Les données concernant les patients identifiés à Paris et Marseille étant encore en cours de recueil, ils n'ont pu être inclus dans ce travail dont l'effectif final est donc de 34 patients.

IV.1.2. Données démographiques

Sur 34 patients, la cohorte comprenait 18 hommes (53%) et 16 femmes (47%) soit un *sex ratio* de 1,125.

Huit patients étaient nés ou avaient un parent né dans un pays étranger (Turquie, Algérie, Inde, Madère, Italie). Les 26 patients d'origine française se répartissaient inégalement entre

les régions françaises ; parmi les régions les plus concernées par le SW figuraient la Bretagne (4 familles), la Normandie (3 familles), l'Alsace (2 familles) et l'Auvergne (2 familles).

Un seul individu de la famille était atteint dans 15 cas (44,2%) contre 19 cas (55,8%) où la fratrie présentait au moins un SW.

Les professions étaient rarement mentionnées mais 3 patients (8,3%) étaient agriculteurs.

IV.1.3. Données épidémiologiques

L'âge moyen du diagnostic (correspondant à l'âge de suspicion clinique du SW, disponible pour 26 patients) était de 40,5 (\pm 9,5) ans.

Les médecins évoquant le diagnostic (ou à défaut prescrivant l'analyse du gène) étaient généticiens (43%), dermatologues (32%), endocrinologues (14%), internistes, rhumatologues ou oncologues (4% chacun). Les principales portes d'entrée cliniques des patients avant la suspicion du SW, lorsqu'elles étaient renseignées, étaient l'atteinte cutanée (ulcères ou suspicion de sclérodermie), la lipodystrophie ou plus rarement le cancer ou les atteintes osseuses. Pour 7 patients soit 20,6% de l'effectif, le diagnostic avait été évoqué car un membre de leur fratrie était déjà diagnostiqué.

17 des 34 patients étaient décédés à l'âge moyen de 53,6 (\pm 8,9) ans ; les causes de la mort n'étaient connues que pour 9 d'entre eux ; un tiers suite à un événement cardiovasculaire (à l'âge de 52,3 (\pm 7) ans, les deux tiers dans des contextes néoplasiques à 48,5 (\pm 10,5) ans.

IV.2. Aspects moléculaires

Sur ces 34 patients, 31 mutations différentes de *WRN* ont été découvertes ; 17 d'entre elles avaient déjà fait l'objet d'au moins une publication (dont 5 n'ayant été rapportées que dans l'article français de 2006 du laboratoire de référence) et 14 étaient inédites (voir figure 5).

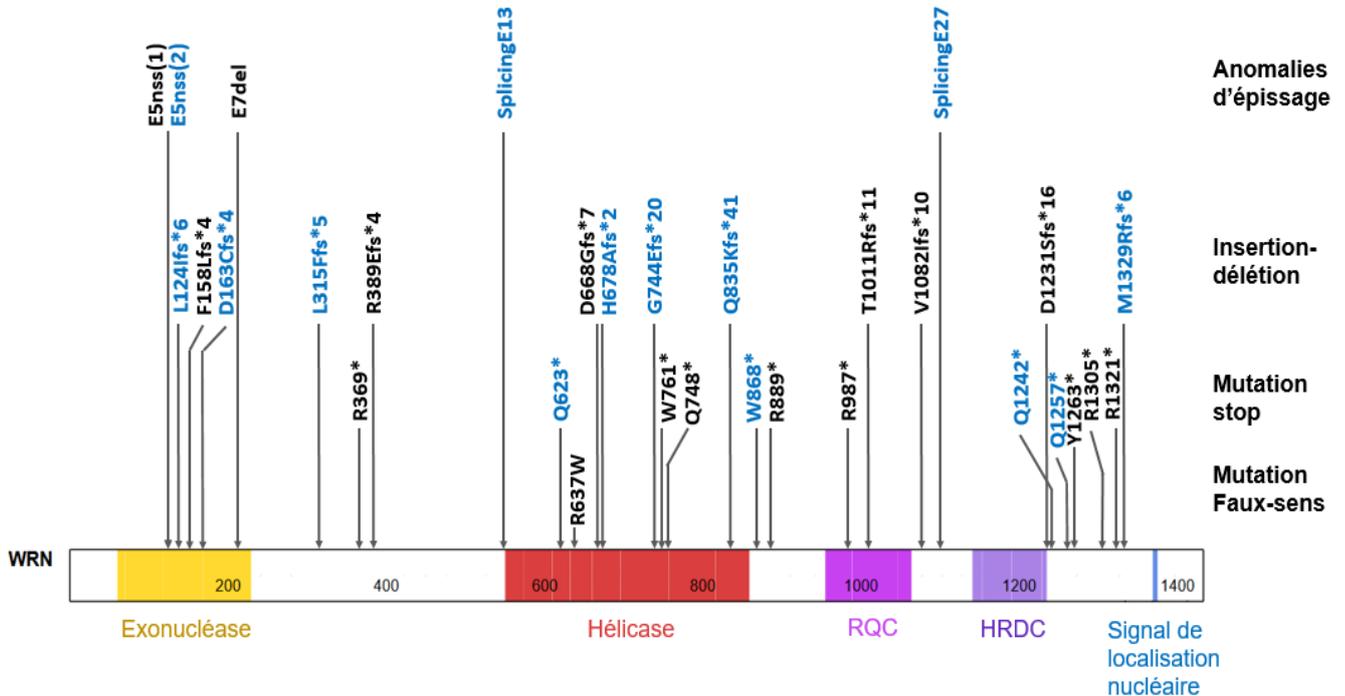


Figure 5 : Mutations des patients de la cohorte française, selon la localisation et le type.

En noir les mutations déjà connues dans la littérature (y compris celles de la première étude française) et en bleu les inédites. Pour les anomalies d'épissage, sont indiqués l'exon (E5) puis l'anomalie (*del* pour délétion, *nss* pour nouveau site d'épissage, *splicing* si l'effet est inconnu).

Sur ces 31 mutations, 26 concernaient la séquence codante et 5 les régions introniques. Les types de mutations se répartissaient comme suit : 12 mutations stop (création d'un codon stop interrompant la synthèse protéique), 13 insertions/délétions ou mutations *frameshift* (entraînant un décalage du cadre de lecture des codons et l'apparition à terme d'un codon stop), 5 mutations introniques au niveau des sites d'épissage (responsables d'une anomalie d'épissage entraînant un saut d'exon ou l'utilisation d'un site cryptique) et une mutation faux-sens. L'annexe 6 détaille les variants nucléotidiques et protéiques portés par chaque patient.

Sur les 34 patients, 17 (50%) portaient une mutation homozygote, 16 (47%) une hétérozygote composite et un patient (3%) n'avait qu'une seule mutation, très probablement dans un contexte d'hétérozygotie composite non identifiée. Les 5 patients rapportant une notion de consanguinité dans leur famille (soit 14% de la cohorte) étaient tous homozygotes.

La mutation c.1165delA (p.R389Efs*4) identifiée chez 6 individus issus de 3 familles différentes (originaires de Bretagne, Auvergne et Inde), puis les mutations c.1105C>T (p.R369*) chez 3 individus de 2 familles différentes (originaires d'Alsace et Bretagne) et c.2503delC (p.Q835Kfs*41) chez 3 individus de 2 familles bretonnes différentes sont les plus fréquemment rencontrées et les seules partagées entre familles différentes dans notre cohorte. Exceptée la dernière mutation, elles étaient déjà connues. Les 28 autres mutations n'étaient rencontrées que dans leur famille index.

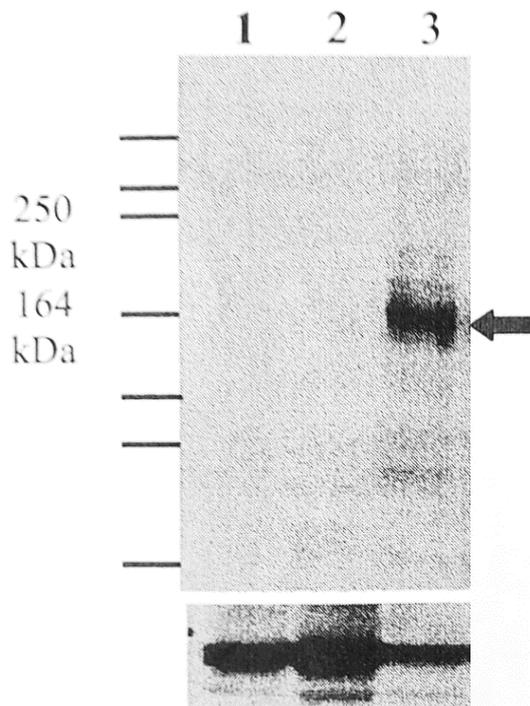


Figure 6 : Western-blot sur lignées cellulaires dont en piste 1 la patiente 1465. La flèche indique WRN (170kDa) sur la piste contrôle 3, la piste 2 contrôle la spécificité de l'anticorps pour WRN, le bandeau en bas est l'actine qui sert de contrôle. Absence de la protéine WRN chez la patiente 1465 mutée p.W761*.

La patiente 1465, déjà présentée dans l'article de 2006, est la seule à ne porter qu'un allèle muté de WRN (c.2283G>A ; p.W761*), malgré une nouvelle analyse en NGS ciblé sur le gène en 2018. Les études fonctionnelles (voir figure 6) ont confirmé l'absence totale de la protéine chez elle, en faveur de l'existence d'une seconde mutation non-détectée (localisation intronique ou remaniement).

La mutation faux sens de la famille 943 (c.1909C>T ; p.R637W) a déjà été présentée dans la première publication française. Touchant une base du domaine hélicase, elle est prédite délétère par les algorithmes SIFT et Polyphen et aucun porteur sain homozygote ne figure dans la base de données ExAC. Aucun test fonctionnel n'a jusqu'alors permis sa validation.

On notera que le site accepteur d'épissage c.356-2A est retrouvé muté chez deux patients avec des transversions différentes (A>C chez la patiente d'origine algérienne 1387 et A>T chez la patiente d'origine turque 7845).

Les patients 2274 et 4318 sont respectivement porteurs de mutations inédites des sites donneurs d'épissage c.1654+1G>A et c.3309+4delT ; en l'absence d'analyses d'ARNm, l'effet exact de la destruction des sites donneurs des exons 13 et 27 ne peut être précisé. Enfin la mutation c.655-1G>A était déjà connue pour donner un saut de l'exon 7.

IV.3. Aspects cliniques

Le tableau 3 indique la fréquence des principales atteintes retrouvées chez les 34 patients, ainsi que leur âge de diagnostic lorsqu'il était disponible.

Nous disposons des données médicales de suivi jusqu'en 2018 ou à défaut jusqu'au décès pour 24 patients ; les autres avaient été perdus de vue ou bien étaient décédés sans données sur leur évolution durant leurs dernières années de vie.

Les signes décrits dans le tableau sont donc exprimés en fonction du nombre de patients pour lesquels ils étaient disponibles ou avaient été explorés.

Les signes dits « cardinaux » (canitie, cataracte, anomalies cutanées typiques et petite taille) étaient retrouvés chez 100% des patients pour lesquels ces 4 données étaient renseignées.

Tableau 3 : Principaux signes et symptômes de la cohorte

Signes et symptômes	Pourcentage (patients)	Age moyen (±écart-type)
Atteinte cutanée (atrophie, lipodystrophie ou hyperkératose)	100 (28/28)	
Canitie ou calvitie	100 (27/27)	26,8 (± 11)
Petite taille	100 (24/24)	
Cataracte bilatérale	96,8 (30/31)	32,3 (± 8)
Faciès d'oiseau (<i>bird-face</i>)	87 (20/23)	
Dyslipidémie dont hypertriglycémie	86,4 (19/22) 68,4 (13/19)	
Ulcères cutanés	84 (26/31)	41,3 (± 7,5)
Calcifications des tissus mous	82,3 (14/17)	
Hypogonadisme	82,2 (15/17)	
Pieds plats	81 (17/21)	
Athérosclérose AOMI Coronaropathie	78,3 (18/23) 54,2 (13/24) 31,8 (7/22)	49 (± 8,7)
Voix anormale	76,2 (16/21)	
Ostéoporose	73,7 (14/19)	
Atteinte hépatique (stéatose ou choléstase)	73,7 (14/19)	
Atteinte valvulaire	72,2 (13/18)	50 (± 9,6)
Diabète de type 2	70 (21/30)	36 (± 12,7)
Atteinte thyroïdienne (hypothyroïdie ou nodules)	66,7 (12/18)	
Apparenté atteint	59,8 (19/34)	
Hypertension artérielle	52,2 (12/23)	42,3 (± 8,8)
Anomalies dentaires	50 (10/20)	
Cancers	46 (12/26)	43,8 (± 11,5)
Surdité	21,7 (5/23)	37,6 (± 5,5)
Consanguinité	18,5 (5/27)	

IV.3.1. Mensurations

Les données de taille, poids et périmètre crânien (PC) étaient disponibles pour respectivement 25, 23 et 10 patients. Les valeurs moyennes de taille, poids et PC étaient chez les hommes de 160,9 cm ($\pm 6,1$), 54,6 kg ($\pm 10,5$) et 54,5 cm ($\pm 2,2$) contre 154,4 cm ($\pm 6,4$), 44,9 kg (± 8) et 51,7 cm ($\pm 2,2$).

La petite taille est classiquement définie comme un écart de plus de 2 déviations standard (DS) de la taille moyenne de la population générale, soit pour un adulte une taille inférieure à 162 cm pour un homme et 152 cm pour une femme. Sur les patients dont les mensurations étaient disponibles (16 hommes et 8 femmes), 56% des hommes et 50% des femmes avaient une taille inférieure à -2DS. Aucun patient quel que soit son sexe n'avait une taille supérieure à la taille moyenne de la population générale.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) était calculable chez 8 femmes (moyenne de 18,7) et 14 hommes (moyenne de 21,2). L'IMC était inférieur à 18,5, indiquant une maigreur excessive, chez 37% des femmes et chez 33% des hommes ; aucun surpoids n'était noté excepté un seul patient masculin avec un IMC à 26.

IV.3.2. Atteintes dysmorphologique et cutanée

Ces deux atteintes procèdent du même mécanisme, à savoir la disparition de la graisse sous-cutanée et l'infiltration scléreuse de la peau. Cette dernière survient un peu plus tard que la lipodystrophie. La dysmorphie (nez d'oiseau, yeux exorbités) est donc acquise, présente chez la plupart des patients mais absente chez les plus jeunes (figure 7). On notait chez au moins 4 patients une disparition progressive du lobe de l'oreille et une ouverture buccale diminuée.

La lipodystrophie et l'atrophie cutanée étaient systématiques, sauf chez le sujet le plus jeune âgé de 17 ans (patient 8477) sans atrophie cutanée (figure 7). Les autres signes (hyperkératose ou anomalies de pigmentation) semblaient très fréquents mais n'étaient pas toujours renseignés.

Le blanchiment des cheveux ou la calvitie étaient systématiques et survenaient entre 12 et 48 ans (moyenne à 26,8 ans).

Les ulcères étaient très fréquents (84% des patients), touchant préférentiellement les chevilles au niveau des malléoles ou les pieds, mais aussi les paumes ou les coudes. Leur âge d'apparition moyen était 41,3 ans mais ils pouvaient se manifester dès 25 ans. La récurrence était la règle et leur prise en charge se compliquait souvent d'infections du tissu osseux sous-jacent. Les ostéites concernaient au minimum 48,3% des patients avec ulcères et touchaient les os de la cheville, le 5^{ème} métatarsien, le calcanéum, l'hallux ou encore l'olécrâne.



Figure 7 : Manifestations cutanées et morphologiques
 (A) atrophie de la graisse sous-cutanée des membres chez la patiente 4077 à 36 ans ;
 (B) lipodystrophie débutante, absence de dysmorphie et d'aspect scléreux de la peau, début de canitie chez le patient 8477 âgé de 17 ans.

Etaient aussi retrouvés un *acanthosis nigricans* (patients 7845 et 8477), des cicatrices chéloïdes (3496) et un eczéma chronique (1558-2).

IV.3.3. Atteinte cardiovasculaire et métabolique

Diabète

70 % des patients étaient diabétiques, diagnostiqués à un âge moyen de 36 ans ($\pm 12,7$) avec des extrêmes de 17 et 48 ans. Les derniers traitements mentionnés étaient des antidiabétiques oraux chez 9 patients sur 16 et de l'insuline chez les 7 autres. Les patients 284-2 et 3746 présentaient une microangiopathie rénale, le 284-2 avait aussi une atteinte rétinienne.

La patiente 2178-1 et le patient 8477, explorés sur le plan endocrinien, avaient un hyperinsulinisme à jeun de respectivement 45 et 70 mUI/l, avec pour la patiente 2178-1 un pic de 4000 mUI/l à T120 de l'hyperglycémie provoquée orale.

Les patients 1182-1, 3649 et 4318, âgés respectivement de 58, 53 et 68 ans en 2018, ne présentaient toujours pas de diabète.

Le risque de développer un diabète était 2,5 fois plus élevé lorsque l'IMC était supérieur à 18,5 ($p=0,0109$). Cette association traduit l'impact de l'importance de la lipodystrophie sur l'insulinorésistance.

Le diabète était significativement lié au risque de développer une dyslipidémie ($p=0,04$), mais seule une tendance non-significative le liait à l'athérosclérose et au risque de syndrome coronarien, compte-tenu du faible nombre de patients.

Dyslipidémie

86,4 % (19/22) des patients présentaient une dyslipidémie, apparue entre la seconde et la quatrième décennie, dont 6 patients avec LDL > 1,4 g/L, 6 avec HDL < 0,4 g/L et 13 avec triglycérides > 1,5 g/L. La plupart étaient traités par statines.

Hypertension artérielle

On mettait en évidence une HTA chez 52,2 % des patients à l'âge de 42,3 ($\pm 8,8$) ans. L'âge moyen des patients sans HTA aux dernières nouvelles disponibles était de 43,8 ($\pm 11,8$) ans. L'HTA était seulement associée au risque de survenue d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ($p=0,024$).

Athérosclérose

Si une surcharge athéromateuse était souvent présente, la principale complication clinique était l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), puis la coronaropathie et l'atteinte carotidienne. L'AOMI avait conduit à une amputation de jambe chez les patients 943-1 et 2178-2 à 55 et 38 ans, à un stenting des artères iliaques externes à 41 ans puis un pontage fémoro-poplité avec amputation d'orteils à 50 ans chez le patient 2274, à une angioplastie de la fémorale superficielle à 35 et 57 ans chez les patients 3496 et 3649. Les patients 3496 et 7845 avaient tous les deux des sténoses carotidiennes serrées à 35 ans et le premier a subi une endartériectomie bilatérale.

Aucun des patients dont les informations cliniques de suivi étaient complètes n'avait eu d'accident vasculaire cérébral.

Atteintes valvulaires

72 % des patients explorés sur le plan cardiaque avaient au moins une anomalie valvulaire, à l'âge moyen de 50 (\pm 9,6) ans, détaillée dans le tableau 4. La plus fréquente était le rétrécissement aortique (RAo) chez 8 d'entre eux, associé à des calcifications des valves aortiques ou mitrales. Le patient 7055 souffrait d'un RAo serré asymptomatique avec une valve très calcifiée ayant justifié une procédure de remplacement valvulaire par prothèse mécanique à 38 ans.

Autres atteintes vasculaires

On notera deux atteintes plus atypiques dans la cohorte ;

- d'une part des manifestations veineuses à type d'insuffisance veineuse et varices chez les patients 1239, 1465, 2212-1, 2274, 2493 et 3496 (6/24 soit au minimum 25% des patients) débutant dès 20 ans chez le sujet le plus jeune ;
- d'autre part des anomalies des capillaires. Deux patients suspectés initialement de sclérodermie ont en effet bénéficié d'une capillaroscopie. Chez la patiente 6315, on trouvait à 57 ans un paysage atypique, avec des capillaires dystrophiques, dont certains dilatés sans être des mégacapillaires typiques, sans diminution de leur nombre ou organisation anormale. Le patient 7055 présentait à 37 ans quelques mégacapillaires, une désorganisation avec un aspect irrégulier et des capillaires ramifiés (voir annexe 7). Il n'y avait aucun symptôme d'acrotyndrome.

IV.3.4. Atteinte ophtalmologique

Evoluant toujours vers la bilatéralisation, la cataracte de type sous-capsulaire postérieure apparaissait chez virtuellement tous les patients, en moyenne à 32,3 (\pm 8) ans avec des âges extrêmes de 16 à 45 ans. L'unique patiente pour laquelle aucune cataracte n'était connue était décédée à 43 ans sans notion d'antécédent ophtalmologique. Le patient 284-2 présentait une excavation papillaire, le 1558-2 un glaucome, le 1684 un œdème maculaire cystoïde, le 1801

Tableau 4 : Atteintes valvulaires

Patient	Age	Type
1182-1	42	Insuffisance mitrale
1465	56	RAo
1684	50	bicuspidie et calcifications
2212-1	55	RAo
2274	52	RAo
2493	57	RAo et RM
3508-1		RAo calcifié
3649	48	RAo traité par TAVI
3746	46	calcifications mitrales et aortiques
4318	68	RAo opéré, calcifications aortique et mitrale
6315	57	calcifications mitrales
7055	35	RAo calcifié, pose d'une valve mécanique
7845	35	RAo

RAo : rétrécissement aortique ; RM : rétrécissement mitral ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

une atrophie des couches internes de la macula en faveur d'une ischémie maculaire et une rétinopathie proliférante.

IV.3.5. Atteinte oto-rhino-laryngée

La surdité affectait 21 % des patients au cours de leur vie, à l'âge moyen de 37,6 ans (extrêmes de 32 à 46 ans), toujours bilatérale et perceptive, associée à des acouphènes chez un des patients.

Une des atteintes caractéristiques du SW est la présence d'une voix anormale, décrite aigue, rauque ou encore grinçante. Cette caractéristique était présente chez 76,2% des patients. De plus, certains avaient été explorés pour leurs troubles phonatoires ; le patient tabagique 2212-1 présentait des polypes à 53 ans, et la patiente non-tabagique 4077 une atrophie modérée des cordes vocales à 42 ans.

Le patient 7055, tabagique, a présenté à 34 ans une dysphonie révélant un polype œdémateux non dysplasique de la corde vocale droite, récidivant après une première exérèse, ainsi que des lésions de leucokératose et leucodysplasie d'aspect scléreux sur la corde vocale gauche, sur un larynx inflammatoire.

IV.3.6. Atteinte hépato-gastro-entérologique

9 patients présentaient une stéatose hépatique découverte entre 30 et 47 ans, associée à des perturbations du bilan hépatique. Une élévation des ALAT jusqu'à 10 fois la normale et des gamma-GT jusqu'à 20 fois se retrouvait chez 10 des 13 patients bilantés. Le plus âgé des patients avec bilan hépatique normal avait 57 ans. Seul le patient 7055 exprimait une atteinte sévère avec fibrose et stéatose de stade 4 à 39 ans, dans un contexte d'intoxication éthylique. Les différentes atteintes digestives sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Atteintes digestives

Patient	Atteinte
1239	œsophagite à 49 a
1465	stéatose hépatique
1558-1	stéatose hépatique
1558-3	stéatose hépatique
1684	stéatose hépatique, diverticulose colique
2178-1	stéatose hépatique, infiltrat graisseux du pancréas à 53 ans, cholécystectomie, sténose du bas œsophage
2212-1	ulcères gastriques, cholécystectomie
3496	stéatose hépatique
3746	stéatose hépatique, 2 kystes calcifiés de la queue du pancréas, un kyste splénique
4077	stéatose hépatique, diverticule à 64 ans
7055	Stéatose F4S4, cystadénome séreux, pancréatite à 39 ans

IV.3.7. Atteinte dentaire et ostéo-articulaire

Concernant les 20 patients dont les antécédents dentaires étaient renseignés, on notait chez 50% d'entre eux des anomalies à type de chevauchement, malposition ou fissures.

81% des patients avaient des pieds plats.

Vers 40 ans, 3 patients avaient souffert d'une rupture du tendon d'Achille, 2 d'une rupture du tendon quadricipital. Une atteinte calcifiante était associée à chaque rupture tendineuse.



Figure 8 : Radiographie du patient 3649 à 50 ans montrant les calcifications des tendons et des autres tissus mous

Les calcifications du tendon d'Achille étaient retrouvées chez la plupart des patients (voir figure 8), dès l'âge de 30 ans (mais les patients plus jeunes n'avaient pas bénéficié de radiographies). Des calcifications diffuses touchaient aussi les épaules, le coude au niveau du tendon tricipital, le tendon rotulien ou encore le cartilage auriculaire.

L'ostéoporose était précoce (dès 32 ans) mais des fractures étaient signalées chez seulement 2 patients. Lorsque le site était rapporté, elle prédominait sur les membres. Le patient 3746 avait initialement été suspecté d'ostéomalacie, devant une ostéonécrose aseptique des deux têtes fémorales à 30 ans traitée par prothèse hanche puis ostéonécrose de la tête humérale à 32 ans. Le 3508-1 avait lui aussi présenté une ostéonécrose des têtes fémorales.

On notait 4 hallux valgus, 3 cas d'algodystrophie, 2 pseudarthroses, une scoliose, un cas de goutte, un canal carpien, un canal lombaire étroit.

IV.3.8. Atteinte endocrinienne (hors diabète)

9 patients étaient traités pour une hypothyroïdie apparaissant plutôt entre 30 et 40 ans (plus jeune âge de diagnostic 17 ans) ; aucun d'eux n'exprimait d'auto-anticorps. Une hypothyroïdie frustrée ainsi qu'un nodule ont été découverts à 15 ans chez le patient 8477 qui a bénéficié d'une cytoponction thyroïdienne ; elle montrait une substance colloïde abondante, un important infiltrat de lymphocytes matures, en faveur d'une thyroïdite de Hashimoto. Les

anticorps étaient cependant négatifs. 6 patients avaient des nodules thyroïdiens ou des goitres multinodulaires, dont les cytoponctions montraient également un tissu colloïde. L'hypothyroïdie n'était significativement liée ni au sexe ni aux autres atteintes endocriniennes ni aux complications du SW.

Une hypertrophie bilatérale des surrénales non-sécrétante a été découverte fortuitement à 50 ans chez le patient 1684.

Parmi les femmes dont l'âge de début de puberté était renseigné, seules 22% l'avaient débutée après 12 ans (2/9). Chez les hommes, le patient 8477, exploré biologiquement, avait une insuffisance sertolienne.

IV.3.9. Atteinte gynéco-obstétrique et sexuelle

Parmi les patients, 51,6 % (16/31) avaient eu au moins un enfant dont 43,7 % (7/16) des hommes et 60 % (9/15) des femmes.

Quatre patientes avaient eu une fausse couche (plusieurs fausses couches pour trois d'entre elles), spontanée et précoce ou plus tardive sur protrusion des membranes. Deux patientes avaient été prises en charge en procréation médicalement assistée (PMA) ; 2178-1 avec échec des tentatives de fécondation in-vitro à 35 ans, et 1182-1 par don d'ovocyte à 42 ans. 7 patientes avaient débuté leur ménopause précocement (la plus jeune à 32 ans).

Les 3 patientes dont les grossesses étaient documentées avaient toutes présenté une insuffisance cervicale nécessitant un cerclage au cours du second trimestre, ainsi qu'une majoration sévère de leur insulino-résistance indiquant la prescription d'insuline. La patiente 7845 avait présenté les complications obstétricales les plus sévères ; à 24 ans une première grossesse avec menace d'accouchement prématuré à 28 semaines d'aménorrhée (SA) et délivrance à 32 SA (poids de naissance 1980g) ; à 25 ans une fausse couche tardive à 19 SA ; à 26 ans une fausse couche spontanée ; à 28 ans une grossesse avec cerclage prophylactique, diabète gestationnel sévère, hypertriglycémie et délivrance à 27 SA (poids de naissance 1380 g) ; à 36 ans une grossesse avec cerclage, diabète et des triglycérides à 52 g/L nécessitant une prise en charge en réanimation et des échanges plasmatiques.

Chez les hommes, un patient souffrait d'asthénospermie. Au moins 5 hommes avaient une hypotrophie des organes génitaux externes. Le patient 8477 avait fait une torsion testiculaire à 7 ans. Le patient 3746 souffrait de troubles érectiles pris en charge par injections intracaverneuses.

IV.3.10. Atteinte tumorale

12 des 26 patients (46%) dont le suivi était connu jusqu'à leur décès ou jusqu'en 2018 avaient présenté au moins un cancer à l'âge moyen de 43,8 ans ($\pm 11,5$), entre 30 et 57 ans. Un tiers de ces patients avaient développé plusieurs néoplasies, pour un total de 18 cancers. Les âges d'apparition et les détails sur les cancers présentés sont signalés dans le tableau 6. A noter que l'âge moyen des patients sans cancer était de 45,4 ans.

Tableau 6 : Détails des tumeurs malignes des patients de la cohorte

Patient	Sexe	Age	Types de cancers, traitements (Chirurgie, CT, RT)	ATCD familial
284-1	f	33	- Carcinome épidermoïde de la vulve, chir + RT	non
284-2	m	39	- Carcinome canalaire infiltrant du sein triple négatif, métastatique, chir + CT	non
943-1	m	?	- Mélanome de la cuisse, chir + CT - Histiocytose, RT + amputation	oui
1465	f	57	- LMMC de type 1, transformée (19 % de myéloblastes médullaires, 3% de blastes), CT	non
1558-3	f	43	- Leucémie Aigüe Myéloïde, CT	oui
1684	m	43	- Carcinome papillaire de la thyroïde	non
2212-1	m	44 57 58 60	- Adénocarcinome du rectum, chir+RT, - Carcinome canalaire infiltrant du sein, chir, - Sarcome de gaine du tendon du pied, amputation transtibiale, - Adénocarcinome infiltrant de l'œsophage, métastatique, CT+RT	oui
2274	m	53	- Primitif inconnu, métastases hépatiques et osseuses et nodules pulmonaires	oui
2493	f	50	- Carcinome canalaire infiltrant du sein	oui
3746	m	38	- Carcinome urothélial <i>in situ</i> , chir et CT locale	non
4077	f	31 42	- Chondrosarcome de bas grade de l'extrémité inférieure du fémur, chir + prothèse du genou, - Mélanome de la tempe 42, chir	non
4318	m	30 61	- Carcinome basocellulaire de la joue, chir - Adénocarcinome de prostate	non

CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; chir : chirurgie ; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique ; ATCD familial : antécédent de cancer chez un apparenté au premier degré sans SW.

61% des cancers étaient épithéliaux ; parmi les non-épithéliaux on dénombrait 16 % (3/18) de sarcomes, 11% (2/18) d'hémopathies et de mélanomes. On notera 2 carcinomes mammaires chez des hommes.

Concernant les néoplasies, l'existence d'antécédents familiaux de cancers au premier degré chez des apparentés sans SW n'était pas associée au risque de cancer chez les patients SW. De même, aucun des autres symptômes, comme le diabète, ne favorisait leur survenue. On ne retrouvait pas non plus de facteur associé au risque de développer des néoplasies multiples.

Concernant les tumeurs, bénignes, elles étaient peu nombreuses ; un seul méningiome chez le patient 3746 à 43 ans, des fibromes utérins chez la patiente 4077 à 38 ans, un cystadénome mucineux du pancréas chez le patient 7055 à 37 ans et un angiome hépatique chez la patiente 1558-3.

IV.3.11. Autres atteintes

Certains patients manifestaient des atteintes neurologiques ; 4 avaient une neuropathie périphérique dont 3 neuropathies diabétiques sensitives, une patiente avec migraines, un patient avec déficience intellectuelle dans un contexte familial similaire, et deux patients avec des troubles cognitifs modérés (dont le 2178-1 avec atrophie cortico-sous-corticale au scanner cérébral dès 42 ans, souffrant par ailleurs d'épilepsie). Au moins un autre patient a bénéficié d'un scanner cérébral revenu normal. Sur le plan psychiatrique, 6 patients avaient souffert de dépression liée à leur vécu de la maladie, dont 3 avaient effectué une tentative de suicide.

La patiente 1558-3 souffrait aussi d'un lupus érythémateux disséminé, le patient 3496 d'une paralysie diaphragmatique unilatérale imputée au diabète, et la patiente 2493 de lithiases rénales à 56 ans. Enfin 5 patients avaient un syndrome inflammatoire biologique avec hyperferritinémie, VS ou CRP élevée, en l'absence d'ulcères ou de foyers infectieux.

IV.3.12. Evolution des patients avec SW

La cohorte montrait des disparités dans les âges de diagnostic des différentes atteintes et de profils d'évolution distincts. Par exemple, la cataracte était diagnostiquée après 32 ans chez 46% des patients et 28% des patients n'avaient pas de diabète.

Une des caractéristiques chez certains patients était l'évolution défavorable de l'état général des patients après 40 ans ; les atteintes les plus invalidantes étaient les ulcères récidivants et les manifestations ostéo-articulaires (douleurs, raideurs, ostéite, calcifications, déformations). Le patient 1801 était hébergé en unité de long séjour pour personnes dépendantes avec dérogation d'âge, souffrant d'un blocage complet des extrémités depuis l'âge de 40 ans ; le patient 2274 présentait un état grabataire depuis 52 ans ; le patient 6315 était en invalidité à 44 ans. Deux autres patients utilisaient le fauteuil roulant à but de soulagement.

A l'inverse, la patiente 1182-1, âgée de 58 ans, n'avait ni diabète, ni dyslipidémie, ni HTA, ni complications cardiovasculaires et ne souffrait d'aucun handicap. Elle avait eu une cataracte à 37 ans, des ulcères et des atteintes osseuses et calcifiantes. Sa sœur également atteinte

avait eu du diabète, un syndrome coronarien et été décédée à 60 ans de cause cardiovasculaire ; les mutations de *WRN* ne peuvent donc expliquer ces différences intrafamiliales. Le patient 4318, âgé de 68 ans, soit le plus âgé encore en vie, n'avait pas de diabète, mais avait déclaré 2 cancers et souffrait d'un handicap important lié à ses atteintes articulaires.

Si l'on cherchait à caractériser l'évolution des patients SW, le diabète apparaissait après la cataracte, ce qui est confirmé par régression linéaire, avec une bonne corrélation de rang (coefficient de Spearman à 0,62 avec $p=0,013$). Les cas de patients sans diabète ou avec diabète de survenue tardive semblaient donc intéressants à explorer.

Plusieurs groupes de malades ont été créés pour essayer de rendre compte de cette disparité d'évolution ; en fonction de l'âge de diagnostic de la cataracte (avant ou après 32 ans) et de celui du diabète (avant ou après 37 ans ou non apparu). Aucune différence n'a pu être mise en évidence selon l'âge d'apparition du diabète (ou son absence). La cataracte d'apparition précoce (avant 32 ans) s'est seulement montrée associée à la survenue d'une surdité ($p=0,0124$).

V. DISCUSSION

V.1. Données épidémiologiques et démographiques

Il n'est pas étonnant de constater que tous les cas français sauf deux ont été diagnostiqués par le laboratoire de référence de Clermont-Ferrand ; il s'agit du premier et du seul centre offrant une analyse de *WRN* de façon isolée (c'est-à-dire hors d'un panel de gènes), directement sollicité pour la confirmation des suspicions cliniques de formes classiques de SW.

On retrouve un sexe ratio proche de 1, ce qui est habituel dans le SW.

L'âge moyen du diagnostic de 36,7 ans décrit dans les populations mondiales⁵⁴ est proche de celui de nos patients, identifiés à 40,5 ans. La plupart des cas mondiaux étant japonais, le diagnostic de SW y est certainement plus aisé car davantage connu des médecins japonais. De plus, la mise en évidence de l'existence de formes moins agressives de SW peut expliquer une part du retard diagnostique. Le sexe des patients n'influçait pas l'âge du décès, à la différence de la population générale ; cette particularité était déjà connue chez les SW japonais⁵⁵.

La suspicion diagnostique est majoritairement le fait des spécialités les plus sollicitées dans cette pathologie, à savoir la dermatologie et l'endocrinologie, devant les ulcères récidivants, la sclérodermie et la lipodystrophie. Le premier rang des spécialistes demandeurs d'analyse échoit aux généticiens par plusieurs biais potentiels ; d'une part les patients suspectés peuvent être adressés au généticien pour confirmer le diagnostic déjà évoqué, d'autre part les généticiens sont souvent les prescripteurs pour les autres membres de la famille non diagnostiqués. Une étude japonaise rapporte que l'étude du gène est principalement demandée par la médecine interne (32.8%) et la dermatologie (19.4%)⁵⁶. La médecine interne apparait sous-représentée dans notre étude dans la limite des données dont nous disposons.

L'étude du registre international de 2006 montrait déjà, comparativement aux données accumulées dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle, une amélioration de la survie des patients avec un âge moyen de décès de 54 ans contre 48 ans en 1966⁵. Notre âge moyen de décès (53,6 ans) est le reflet de l'homogénéité du SW au niveau mondial dès lors que les patients ont accès à un système de santé développé. Les causes de décès penchent nettement vers les cancers dans notre cohorte, mais l'absence d'information pour 8 des 17 patients décédés ne permet pas d'être sûr de cette prééminence. Cela pourrait traduire la portée toujours limitée d'une surveillance préventive contre le cancer, tandis que la prise en charge préventive primaire et secondaire des maladies métaboliques et cardiovasculaires confirmerait son efficacité, déjà prouvée en population générale.

Une publication de 2011 mentionnait un patient décédé à 68 ans comme étant celui à la plus longue espérance de vie⁵⁷ ; le patient 4318 né en 1950 serait donc l'un des rares patients encore vivant à cet âge ; diagnostiqué à 61 ans, il a récemment été opéré d'un RAO, ne présente toujours pas de diabète et reste très handicapé par ses atteintes articulaires.

V.2. Validation des classifications diagnostiques

Les deux classifications présentées dans l'introduction (celle du registre international et celle du registre japonais) sont utilisées pour confirmer cliniquement la suspicion du SW ou motiver des examens complémentaires (notamment génétiques) pour sa confirmation en cas de score probable. Nous pouvons en évaluer l'efficacité et les limites grâce à la cohorte où le statut diagnostique est certain. Sur nos 34 patients, 25 patients disposaient de renseignements cliniques suffisants pour déterminer les scores international et japonais (16 seulement pour le score clinique japonais). Les résultats de ces évaluations sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats des critères diagnostiques du SW pour les patients de la cohorte

	% (nb de patients)	Limites
Registre International		
<i>diagnostic définitif</i>	52% (13/25)	Le critère obligatoire « ATCD dans la fratrie / consanguinité » est limitant.
<i>diagnostic probable</i>	100% (25/25)	N'affirme pas le diagnostic
Registre Japonais		
<i>diagnostic clinique seul</i>	43,7% (7/16)	Absence de voix anormale ou absence des calcifications
<i>diagnostic clinico-biologique</i>	100% (25/25)	N'est pas seulement clinique

Les critères du Registre International, édictés en 2014 sur la base des différentes publications cliniques existantes, comprennent une échelle de probabilité croissance (possible, probable, définitive) basée sur des critères majeurs dits cardinaux et des critères mineurs, apparus après l'âge de 10 ans afin d'écartier les diagnostics progéroïdes différentiels. La validation du diagnostic définitif nécessite tous les critères cardinaux, dont le seul s'avérant limitant est celui intitulé « consanguinité ou un membre de la fratrie atteint ». Cet item est d'autant moins pertinent que la consanguinité ou le fait d'avoir un membre de la famille atteint n'est ni spécifique du SW ni obligatoire, fragilisant la performance de cette classification. L'ensemble

des patients arrivent tous à valider le niveau « diagnostic probable », nécessitant 3 signes cardinaux (cataracte, atteinte cutanée et *bird-face*, petite taille) et deux autres signes.

La classification du Registre Japonais réalisée en 2013 suite à un vaste sondage national permet d'affirmer le diagnostic selon deux modalités ; un score clinique associant 6 signes cardinaux devant apparaître entre 10 et 40 ans (canitie, cataracte, *bird-face*, calcifications des tissus mous, voix anormale, atteinte cutanée) ou un score clinico-biologique associant 3 des précédents signes cardinaux et des mutations compatibles du gène *WRN*. Le score clinique s'avère plus complexe à valider en raison soit de données aisément accessibles en pratique courante (comme la voix anormale ou le faciès d'oiseau) mais non recueillies pour tous nos patients, soit de la nécessité de radiographies pour mettre en évidence les calcifications, expliquant que seuls 16 de nos patients puissent être évalués. Les éléments cliniques négatifs restreignant sa validation sur ces 16 patients étaient l'absence de faciès d'oiseau, de voix anormale ou de calcifications, probablement à cause du jeune âge de certains patients. De plus, il n'était pas rare que les cataractes soient diagnostiquées après 40 ans chez nos patients ce qui a invalidé une patiente supplémentaire.

Le score biologique était systématiquement validé puisque toute la cohorte était mutée par définition et que les critères « cataracte », « canitie » et « atteinte cutanée » concernaient 100% de la cohorte (s'ils apparaissaient après 40 ans, les 3 autres signes cardinaux proposés permettaient la validation).

En conclusion, les scores proposés s'avèrent d'efficacité partielle ; le critère familial inadapté mais obligatoire pénalise l'échelle du registre international ; l'étape technique des radiographies et le nombre élevé de critères obligatoires affaiblit le score clinique de la classification japonaise. Cette dernière a cependant l'avantage d'inclure un critère génétique, permettant de conclure plus facilement en cas d'analyse positive. Les principaux signes présentés dans la partie résultats et admis comme « cardinaux » par ces 2 classifications - à savoir la petite taille, la cataracte bilatérale précoce, l'atteinte cutanée et l'atteinte progéroïde des cheveux - restent les éléments cliniques les plus sensibles et les plus spécifiques du SW.

V.3. Aspects moléculaires

Fréquence des mutations et mutations spécifiques de populations

La mutation c.1165delA (p.R389Efs*4) identifiée chez 6 individus issus de 3 familles différentes (originaires de Bretagne, Auvergne et Inde) est la plus fréquente dans notre cohorte. Elle a déjà été rapportée chez des patients allemands, autrichiens et français et

semble donc en faveur d'un variant spécifiquement européen, expliquant sa prévalence élevée en France.

La mutation c.1105C>T (p.R369*) présente chez 3 individus de 2 familles différentes (originaires d'Alsace et Bretagne) est connue pour être la plus fréquente au niveau mondial, avec plus de 30 patients identifiés dans la littérature, estimée à 18,6% des cas hors Japon⁵⁸. Sa présence dans la cohorte confirme cette ubiquité.

Parmi les autres mutations connues, la plupart étaient communes à plusieurs populations ; c.2665C>T (p.R889*) chez des français, des américains et un indien, c.2959C>T (p.R987*) chez un suisse, c.3030_3033delAACA (p.T1011Rfs*11) chez des caucasiens aux USA et en Nouvelle-Zélande, c.3690_3693delAGAC (p.D1231Sfs*16) chez un français et 4 syriens, c.3961C>T (p.R1321*) chez un allemand et enfin c.3913C>T (p.R1305*) chez un mexicain et des japonais.

Cependant les mutations de la cohorte permettent aussi de suspecter des variants spécifiques de la population française. Le variant c.655-1G>A, responsable d'un saut de l'exon 7, avait déjà été identifié chez un français. La répartition régionale montre une surreprésentation des cas en Bretagne et en Normandie, sans être totalement expliquée par la consanguinité puisque la majorité des cas sont hétérozygotes composites. La mutation c.2503delC (p.Q835Kfs*41) portée par 3 individus de 2 familles bretonnes différentes pourrait témoigner d'un effet fondateur breton, puisqu'elle était jusqu'à présent inconnue des bases de données.

La fréquence des hétérozygotes composites étaient plus élevée qu'au Japon (47% contre 31,8%⁵⁶), en raison de la consanguinité moindre et de l'absence de mutations fréquentes à effet fondateur ancien en France.

Sur les 8 patients d'origine étrangère, sept étaient homozygotes, dans des contextes d'endogamie culturelle ou encore d'effet fondateur pour les patients originaires de Madère. Aucune des mutations spécifiques à ces sous-groupes ethniques rapportées dans la littérature n'était présente dans notre cohorte. Les 2 seules mutations déjà connues chez nos patients d'origine étrangère étaient la R1305* chez un patient turc, déjà identifiée chez 4 japonais et 1 mexicain dans la littérature, et la Q748* dans une fratrie portugaise, identique à celle d'une lignée cellulaire publiée sans mention de l'origine des patients biopsiés.

Type de mutations

La mutation du site d'épissage c.356-2A>C décrite dans l'article original français de 2006 et présente chez une patiente d'origine algérienne, a aussi été rapportée en même temps par le registre international chez un patient caucasien français, étudié par RT-PCR⁵⁸. Cette mutation

permet l'apparition d'un nouveau site d'épissage en aval, et donc la suppression de 11 nucléotides à l'extrémité 5' de l'exon 5 (r.356_366del11), entraînant un effet *frameshift* (p.V119 fs). La patiente d'origine turque 7845 est porteuse homozygote d'une autre transversion sur la même base, c.356-2A>T ; bien que l'ARNm n'ait pu être étudié, on peut supposer que le même mécanisme est à l'œuvre. Ce site d'épissage semble donc être un *hotspot* mutationnel partagé entre les différentes populations.

La mutation faux sens de la famille 943 (c.1909C>T ; p.R637W) est la première à avoir été rapportée sur le domaine hélicase dans la première publication française. Depuis, la mutation G574R est connue pour toucher ce même domaine. Ces mutations n'entraînent pas la destruction de la protéine ni la perte de son signal de localisation nucléaire, lui permettant donc de rejoindre le noyau. Ces mutations agiraient en altérant la conformation protéique ou en abolissant les liaisons aux substrats, annulant le rôle fonctionnel de WRN et réalisant la perte de fonction attendue.

Des corrélations génotype-phénotype avaient été suspectées dans le SW, associant les mutations N-terminales aux cancers thyroïdiens papillaires et les C-terminales aux folliculaires⁵⁹ Cependant aucune autre étude n'a mis en évidence des liens entre les mutations de *WRN* et la clinique ; notre seul patient avec cancer thyroïdien papillaire avait une mutation C-terminale et de façon générale, les patients avec mutations identiques ne présentaient pas d'évolutions similaires.

V.4. Aspects cliniques

Les principales atteintes connues de ce syndrome se retrouvent dans des proportions similaires aux données de la littérature, confirmant l'expression stéréotypée de cette pathologie quelle que soit la population. Les 4 signes cardinaux (canitie et cataracte précoces, anomalies cutanées et petite taille), rapportés chez 91% des patients dans la littérature, sont présents chez 100% des patients disposant des renseignements cliniques les concernant (24/24), ce qui témoigne de l'homogénéité des signes de la maladie et de leur forte sensibilité pour établir le diagnostic. Les différents symptômes apparaissent au fil du temps à des âges variables mais selon un ordre assez similaire entre les patients, comme la corrélation de rang entre âge de cataracte et de diabète dans notre cohorte le souligne.

Cependant notre étude a aussi mis en évidence des atteintes inhabituelles ou de fréquence plus importante qu'attendu ; à savoir les atteintes valvulaires, hépatiques, thyroïdienne, l'HTA, la surdité, ou encore les anomalies de la capillaroscopie.

On notera la présence de pathologies mineures souvent associées à l'âge chez nos patients ; des diverticuloses, de la goutte, un canal carpien, un canal lombaire étroit, ou encore des hallux valgus.

Le tableau inflammatoire chronique identifié chez certains patients ne présentant pas d'ulcères ou d'infections pourrait rentrer dans le cadre de la théorie inflammatoire du vieillissement, pour laquelle le SW semble un bon argument, puisqu'une étude avait trouvé des CRP moyennes plus élevées dans le SW que dans la population générale.

Certains des éléments cliniques les plus intéressants vont être discutés.

Mensurations

La notion de petite taille classiquement associée au syndrome et en constituant le premier symptôme visible dès la première décennie s'avère toujours un critère important, bien que dépendant de la définition qu'on lui donne. Habituellement retenue en dessous de -2DS par les pédiatres et les généticiens, on ne retrouve ce paramètre exact que chez la moitié des patients ; cependant en utilisant une définition plus large comme l'absence de taille supérieure à la moyenne de la population générale, on retrouve ce signe clinique chez virtuellement tous les SW et c'est donc cette donnée là qu'il faudra considérer.

Le poids et les IMC de nos patients témoignent de l'absence d'obésité et même de surpoids, bien que leur présentation clinique évoque souvent l'obésité androgyne en raison de la répartition facio-tronculaire des graisses liée à la lipodystrophie. 34,8 % des patients avaient un IMC inférieur aux normes, témoignant des effets conjugués de la fonte musculaire et grasseuse, mais aussi d'un tableau inflammatoire chronique potentiel et de la dénutrition secondaire. L'accumulation de graisse intra-abdominale, même si elle normalise juste l'IMC, semble augmenter le risque de survenue du diabète par majoration de l'insulinorésistance comme le suggère la corrélation entre risque de diabète et IMC, en faisant un facteur pronostic important et un pivot potentiel pour diminuer le risque d'apparition du diabète par le respect de règles hygiéno-diététiques par exemple.

Atteinte cardiovasculaire

Les patients SW avec diabètes sont connus pour développer davantage de dyslipidémie et de maladies cardiovasculaires que les SW non-diabétiques. Cette tendance se retrouve ici, mais seulement significative pour le risque de survenue de dyslipidémie. Le patient le plus âgé et la patiente avec le meilleur état clinique étaient tous les deux exempts de diabète, semblant suggérer un meilleur profil évolutif. Le poids était lié au risque de développer un diabète,

probablement en raison de l'insulinorésistance plus élevée générée par une lipodystrophie abdominale importante.

L'HTA était classiquement décrite comme n'appartenant pas au SW, avec environ 30% de patients hypertendus chez les SW japonais⁹. Certaines cohortes retrouvaient des taux d'HTA de 25,9% soit inférieurs à ceux de la population générale d'âge équivalent, et ce facteur était mis en avant pour expliquer la faible incidence d'AVC⁶⁰. Notre taux de 52% est à mettre en regard avec l'HTA de la population française d'âges équivalents ; 18% à 19,5% des 45-54 ans et 40 à 53,1% des 55-64 ans^{61,62}. Aucun facteur indépendant n'expliquait cette prévalence plus élevée dans le SW (sexe, comorbidité) et les âges moyens des patients sans HTA étaient équivalents à ceux des patients hypertendus. Si cette expression fréquente s'associait à davantage de complications vasculaires périphériques, elle n'était cependant pas liée à la survenue d'AVC, similairement aux autres patients de la littérature.

De nombreuses publications signalent des atteintes valvulaires calcifiantes de type RAo^{57,63,64} ; certains ont fait l'objet de remplacement valvulaire percutané comme ce fut le cas pour l'un de nos patients. Cependant c'est la première fois que les anomalies valvulaires sont rapportées sur une population aussi large de patients depuis l'article d'Epstein en 1966⁴.

Les principaux facteurs de risque de RAo calcifié sont l'âge (prévalence d'environ 3,4% chez les plus de 75 ans), la bicuspidie, l'HTA, la dyslipidémie et le diabète, et sa physiopathologie fait intervenir le stress oxydatif, des processus inflammatoires locaux ou des perturbations des mécanismes de l'homéostasie osseuse⁶⁵. Exceptée la bicuspidie, présente chez un seul de nos patients, tous ces mécanismes et facteurs de risque sont impliqués dans le SW et expliqueraient la prévalence élevée de l'atteinte calcifiante. Bien que l'indication opératoire n'ait été retenue que chez 3 des 13 patients présentant des anomalies valvulaires, un dépistage systématique semble indispensable dans le SW, compte-tenu de l'efficacité des prises en charge chirurgicales.

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique du SW consiste en une stéatose évoluant vers la NASH (*non-alcoholic steatohepatitis* ou stéatose hépatique non-alcoolique), et exceptionnellement vers la cirrhose⁶⁶. Cette atteinte s'associe à des perturbations du bilan hépatique. Nous avons retrouvé des perturbations ou une stéatose chez 73,7% de nos patients, confirmant l'expression fréquente de cette atteinte, déjà rapportée chez 50% des SW japonais⁹. Cependant son évolutivité semble limitée puisqu'un seul de nos patients présentait une atteinte pré-cirrhotique. La surveillance échographique semble donc nécessaire pour les SW

mais les explorations devant des anomalies du bilan hépatique devraient être limitées compte-tenu de leur fréquence.

Atteinte obstétricale

Les cas des patientes 2178 et 4077 avaient déjà fait l'objet d'une publication d'endocrinologie en 2013⁶⁷. Leur fertilité était réduite par diminution de la réserve folliculaire et par l'hyperandrogénisme lié à leur insulino-résistance majeure ; elles avaient obtenu leurs grossesses spontanément après traitement par metformine et leurs grossesses s'étaient compliquées de majoration du diabète, d'insuffisance cervicale et de prématurité.

La littérature rapporte quelques cas de grossesses chez des patientes SW, jamais menées à leur terme, soit en raison de fausses couches soit d'accouchements prématurés liés à des insuffisances cervicales ou à des complications maternelles^{68,69}. Les complications obstétricales sévères de la patiente 7845 (insuffisance cervicale, majoration du diabète et hypertriglycéridémie indiquant une dialyse) illustrent bien l'aspect à risque de ces grossesses, et ce cas d'hypertriglycéridémie sévère pris en charge par dialyse est le premier décrit durant une grossesse de SW.

60% des patientes avaient eu des enfants malgré ces grossesses à fort risque de complications, soit le double des patientes japonaises.

Atteinte ORL

Cette cohorte met en évidence des surdités de perception bilatérales apparaissant entre 30 et 50 ans chez 21 % des patients ; ce symptôme n'avait jusqu'alors pas été systématiquement recherché ou rapporté dans toutes les études, ou évalué à 10%⁵⁴. Il est par contre presque toujours présent dans le syndrome progéroïde lié au gène *POLD1*, ce qui souligne le chevauchement clinique de ces maladies. La corrélation entre sa survenue et l'apparition d'une cataracte avant 32 ans pourrait témoigner de profils de patients avec début plus précoce et donc manifestations plus expressives.

Des articles rapportent un vieillissement précoce des cordes vocales chez les patients SW, se manifestant par une atrophie, un enraidissement des muscles vocaux, et parfois une courbure excessive des cordes vocales avec création d'un écart glottal, responsables des changements de fréquence de la voix^{70,71} ; leur phonation n'avait pas retrouvé les qualités d'une voix jeune malgré la réussite des chirurgies, aussi peu efficaces que dans les dysphonies du sujet âgé. Dans une des premières études cliniques sur le SW, la recherche d'anomalies du larynx chez les patients à la voix anormale ne trouvait cependant pas d'anomalies systématiques⁴. On

retrouve une atrophie chez la patiente 4077, tandis que les polypes n'ont jusqu'à présent pas été signalés dans le SW. L'influence de facteurs comme le tabagisme pourrait expliquer une partie des lésions des sujets 2212-1 et 7055. Retrouvée chez 76 % de nos patients, la voix anormale semble une manifestation acquise imputable à l'atrophie des cordes vocales, ce qui pourrait être confirmé par sa recherche systématique.

Atteinte endocrinienne

L'atteinte endocrinienne est multiple dans le syndrome de Werner ; elle associe une lipodystrophie et ses conséquences métaboliques (insulinorésistance et dyslipidémie) à une diminution des hormones dues au vieillissement précoce des organes. Si les conséquences de la lipodystrophie ou l'atteinte gonadique font partie des signes classiques décrits dans ce syndrome⁶⁷, l'hypothyroïdie et des dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire peuvent aussi survenir dès l'âge de 10 ans⁷².

12 patients avaient des anomalies thyroïdiennes, dont 9 (soit 50% des patients avec bilan thyroïdien et 26,5% de toute la cohorte) avec hypothyroïdie associée ou non à des nodules. Aucun n'avait d'autoanticorps, ces atteintes pouvant donc correspondre à des formes précoces de thyroïdites lymphocytaires identiques à celles liées au vieillissement de la population générale, comme le suggèrent les cytoponctions. Les dysfonctions thyroïdiennes étaient rapportées dans 15 % des SW⁵⁴ japonais, population où la prévalence des anomalies thyroïdiennes atteint 10 % (6,5% pour les hypothyroïdies frustres et vraies)⁷³. L'hypothyroïdie (dont les formes frustres) concernerait 11 % des femmes et 4% des hommes en France⁷⁴, suggérant donc un taux anormalement élevé de cette atteinte dans notre cohorte. Le vieillissement précoce de la glande thyroïde semble donc un signe important du SW, dont le traitement, discuté pour les formes frustres en population générale, pourrait s'envisager systématiquement dans le SW compte-tenu des risques d'ostéoporose, d'anomalies métaboliques et de complications cardiovasculaires auxquels ces patients sont déjà exposés.

Atteinte neuropsychiatrique

Il a déjà été évoqué une possible atteinte neurologique, notamment une atrophie cérébrale identifiée chez 40% des patients d'une cohorte japonaise⁷⁵. Nos données ne permettaient ni d'infirmer ni de confirmer cette hypothèse. Les cas de démence de type Alzheimer sont considérés comme étrangers au SW, les démences parfois rapportées étant de type vasculaire ; cependant aucun cas formel n'était rapporté chez nos patients bien que 2 expriment des troubles cognitifs, dont l'une en contexte épileptique. Des troubles neuropsychiatriques schizophréniques sont connus chez 10% des patients japonais mais

seraient liés à un haplotype (contenant *WRN*) spécifique de cette population, ce que semble confirmer l'absence de cas parmi notre cohorte⁵⁴. La dépression réactionnelle à la pathologie et à son handicap concernant 6 patients, soit entre 23% (patients avec données détaillées) et 18 % (tous les patients) de la cohorte, s'avère une complication fréquente, à anticiper et prendre en charge.

Anomalies à la capillaroscopie

Une équipe italienne a rapporté en 2017 la première capillaroscopie anormale d'un patient muté *WRN* hétérozygote composite⁷⁶. Il s'agissait d'un homme de 49 ans, sans phénomène de Raynaud ni anomalies au doppler des membres, avec une atteinte cutanée scléreuse et des ulcères des chevilles, sans diabète, au bilan auto-immun négatif. L'examen retrouvait une désorganisation de l'architecture capillaire, une légère diminution du nombre d'anses et des capillaires géants et tortueux. Son histoire et ses résultats s'avèrent assez similaire à ceux du patient 7055.

La capillaroscopie, examen explorant les capillaires du lit unguéal à la recherche d'altérations de la microcirculation, permet par sa sensibilité et la spécificité de certains *patterns* d'orienter fortement le diagnostic des acrosyndromes vers les connectivites, au premier rang desquelles la sclérodermie systémique⁷⁷. Les autres pathologies auxquelles cet examen est sensible incluent le lupus, la dermatomyosite, le syndrome de Sjögren, la connectivite mixte, les vascularites, la maladie de Behcet, la cryoglobulinémie, la polyarthrite rhumatoïde ou encore le syndrome des anti-phospholipides⁷⁸. On retrouve aussi des anomalies dans des pathologies plus rares comme les maladies de Fabry ou de Rendu-Osler, ou sous l'effet de certains traitements.

Les patients 7055 et 6315 ne souffraient d'aucune de ces pathologies et ne prenaient pas de thérapeutiques pouvant expliquer les *patterns* observés. Le patient 7055 présentait cependant une HTA, un diabète et une athérosclérose débutante. Son métier d'agriculteur l'exposait à une usure précoce des mains. La patiente 6315 était diabétique et normotendue.

L'athérosclérose peut causer des boucles capillaires plus sinueuses, une augmentation des dystrophies mineures et une proéminence des plexus veineux sous-papillaires. Chez les patients hypertendus, les anses capillaires sont souvent fines et allongées. Les diabétiques présentent des capillaires plus courts et de morphologie anormale (dilatés, sineux), de distribution irrégulière, sans raréfaction⁷⁹. Le vieillissement normal donne un paysage de capillaires fins, dystrophiques, allongés, raréfiés, et raccordés à des veinules proéminentes (aspect « en palissade »).

Les paysages du patient 7055 et de la patiente 6315 semblent donc la résultante d'une part de leurs pathologies métaboliques intriquées, et d'autre part d'un effet propre au vieillissement accéléré des tissus mésenchymateux de soutien vasculaire tel que retrouvé chez le cas italien, qui n'avait pas d'atteintes métaboliques. Une démarche prospective pourrait permettre de mieux détailler les atteintes capillaires de ces patients et de définir un *pattern* propre au SW.

Néoplasies et tumeurs bénignes

Dans notre cohorte, l'âge moyen de survenue du premier cancer (43,8 ans) était identique à celui de l'étude la plus exhaustive à ce sujet, avec un nombre de néoplasies multiples plus élevé (33% ici contre 22% dans l'étude japonaise). L'existence d'antécédents familiaux de cancer au 1^{er} degré n'a pu être associée au risque de survenue de cancer dans notre cohorte. Onishi *et al.* signalaient une prévalence accrue de néoplasies épithéliales chez les SW avec diabète⁸⁰ ; cependant une étude dans une population plus large ne retrouvait pas cette association, mettant par contre en évidence une association entre diabète et néoplasies multiples⁸¹. Notre faible nombre de patients ne permettait pas de retrouver ces corrélations, et aucun autre symptôme du SW ne semblait associé à la survenue de cancers ou de cancers multiples.

Concernant les histologies des cancers de la cohorte, on ne retrouvait que des types tumoraux déjà connus et dans des proportions identiques aux données de la littérature (voir l'annexe 2), à l'exception des cancers thyroïdiens, moins nombreux qu'attendus (5,5% ici contre 16,1% dans la littérature). L'incidence des cancers thyroïdiens dans leur ensemble étant plus importante en France qu'au Japon⁸², il est probable que ce chiffre bas soit davantage la conséquence de la taille modeste de la cohorte que d'une particularité liée à la population française.

Evolution des patients

Les patients commencent à développer les symptômes les plus invalidants après 40 ans ; l'association des ulcères récidivants, des déformations osseuses et de l'AOMI provoque des limitations fonctionnelles importantes, conformément aux données de la littérature. Il faut également prendre en compte la souffrance psychique retrouvée chez 6 patients soit au minimum 23% des patients pour lesquels nous avons des informations complètes.

On remarque que certains patients montrent cependant une évolution peu compliquée, notamment en l'absence de diabète. Le cas d'un patient de 29 ans récemment rapporté montrait une absence d'hypertriglycémie, de diabète, de dysmorphie, de canitie,

d'accumulation viscérale de graisse et de voix anormale⁸³. L'existence de facteurs régulateurs génétiques et épigénétiques pourrait expliquer les variations entre patients, même au sein d'une même famille. L'accumulation intra-abdominale de graisses pourrait être un élément important à contrôler pour lutter contre le risque de diabète et améliorer le pronostic sur le long terme.

V.5. Limites et points forts de l'étude

Une des principales limites est la petite taille de l'échantillon, aggravée par le recueil parfois incomplet des données cliniques. Certains patients avaient été perdus de vue et aucun médecin n'avait leur dossier médical ; d'autres avaient toujours refusé de consulter bien qu'un membre de leur fratrie soit suivi pour le SW. Les analyses statistiques sont donc peu informatives dans cette cohorte.

Les éléments positifs sont l'exhaustivité des données moléculaires au niveau national, le report de mutations inédites et potentiellement spécifiques des populations européennes, ainsi que la description de signes cliniques ou d'atteintes sous-estimées jusqu'alors. La constitution d'une cohorte a permis de recruter tous les patients SW confirmés par séquençage en France et encore vivants, ouvrant la voie à des études prospectives descriptives voire interventionnelles, aussi bien en démarche préventive que thérapeutique.

La recherche et la surveillance chez tous les patients SW des atteintes hépatiques, thyroïdiennes, de la surdité, des anomalies valvulaires ou de l'HTA sont notamment à discuter, tout comme les anomalies capillaires pourraient être explorées pour mieux comprendre la physiopathologie de l'atteinte vasculaire.

CONCLUSION

Cette cohorte française a permis d'analyser les données cliniques et génétiques de 34 cas français de SW. Un total de 31 mutations récessives perte de fonction (dont 14 inédites) a été identifié, dont certaines semblaient liées aux populations européennes, voire spécifiques de certaines régions françaises. Sur le plan clinique, si les signes cardinaux du SW étaient bien retrouvés chez 100% des patients, certains symptômes non-cardinaux apparaissaient plus fréquents que précédemment rapportés ; à savoir les atteintes hépatique, valvulaire, thyroïdienne, l'HTA ou encore la surdité. La sévérité de la maladie s'exprimait par des limitations fonctionnelles fréquentes après 40 ans, une souffrance psychique ou encore une espérance de vie diminuée avec un décès vers 53 ans en moyenne, principalement secondaire à des néoplasies. La constitution de cette cohorte ouvre la voie à des investigations cliniques et paracliniques prospectives à visée descriptive mais aussi interventionnelle. Si aucune thérapeutique spécifique n'est encore disponible malgré une recherche active sur cette maladie, la prévention et le dépistage précoce des complications ont permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients au niveau mondial, et pourront être optimisés à la lumière de ces nouveaux éléments cliniques.

Références bibliographiques

1. Werner, O. On cataract in conjunction with scleroderma (translated by H. Hoehn). in *Werner's Syndrome and Human Aging, Advances in Experimental Medicine and Biology* **190**, 1–14 (D. Salk, Y. Fujiwara, G.M. Martin (Eds., 1985).
2. S.J. Thannhauser. Werner's syndrome (progeria of the adults) and Rothmund's syndrome: two types of closely related hederofamilial atrophic dermatitis with juvenile cataracts and endocrine features; a critical study of five new cases. *Ann Intern Med* 599–626 (1945).
3. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602509>. (Accessed: 13th September 2018)
4. Epstein, C. J., Martin, G. M., Schultz, A. L. & Motulsky, A. G. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* **45**, 177–221 (1966).
5. Huang, S. *et al.* The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum. Mutat.* **27**, 558–567 (2006).
6. Lauper, J. M., Krause, A., Vaughan, T. L. & Monnat, R. J. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PloS One* **8**, e59709 (2013).
7. Chun, S. G. & Yee, N. S. Werner syndrome as a hereditary risk factor for exocrine pancreatic cancer: potential role of WRN in pancreatic tumorigenesis and patient-tailored therapy. *Cancer Biol. Ther.* **10**, 430–437 (2010).
8. Oshima, J. & Hisama, F. M. Search and Insights into Novel Genetic Alterations Leading to Classical and Atypical Werner Syndrome. *Gerontology* **60**, 239–246 (2014).
9. Takemoto, M. *et al.* Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr. Gerontol. Int.* **13**, 475–481 (2013).
10. Satoh, M., Imai, M., Sugimoto, M., Goto, M. & Furuichi, Y. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet Lond. Engl.* **353**, 1766 (1999).
11. Masala, M. V. *et al.* Epidemiology and clinical aspects of Werner's syndrome in North Sardinia: description of a cluster. *Eur. J. Dermatol. EJD* **17**, 213–216 (2007).
12. Yokote, K. *et al.* WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum. Mutat.* **38**, 7–15 (2017).

13. Saha, B. *et al.* Ethnic-specific WRN mutations in South Asian Werner syndrome patients: potential founder effect in patients with Indian or Pakistani ancestry. *Mol. Genet. Genomic Med.* **1**, 7–14 (2013).
14. Kamath-Loeb, A. S. *et al.* Homozygosity for the WRN Helicase-Inactivating Variant, R834C, does not confer a Werner syndrome clinical phenotype. *Sci. Rep.* **7**, 44081 (2017).
15. Wang, Z. *et al.* A polymorphism in Werner syndrome gene is associated with breast cancer susceptibility in Chinese women. *Breast Cancer Res. Treat.* **118**, 169–175 (2009).
16. Zhou, H. *et al.* A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. *J. Bone Miner. Metab.* **33**, 694–700 (2015).
17. Hirai, M. *et al.* WRN gene 1367 Arg allele protects against development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **69**, 287–292 (2005).
18. Nakayama, R. *et al.* Association of a missense single nucleotide polymorphism, Cys1367Arg of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcomas in Japan. *Cancer Sci.* **99**, 333–339 (2008).
19. Sebastiani, P. *et al.* Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PloS One* **7**, e29848 (2012).
20. Sharma, S., Doherty, K. M. & Brosh, R. M. Mechanisms of RecQ helicases in pathways of DNA metabolism and maintenance of genomic stability. *Biochem. J.* **398**, 319–337 (2006).
21. Saunders, R. D. C., Boubriak, I., Clancy, D. J. & Cox, L. S. Identification and characterization of a *Drosophila* ortholog of WRN exonuclease that is required to maintain genome integrity. *Aging Cell* **7**, 418–425 (2008).
22. Sidorova, J. M. Roles of the Werner syndrome RecQ helicase in DNA replication. *DNA Repair* **7**, 1776–1786 (2008).
23. Pirzio, L. M., Pichierri, P., Bignami, M. & Franchitto, A. Werner syndrome helicase activity is essential in maintaining fragile site stability. *J. Cell Biol.* **180**, 305–314 (2008).
24. Rossi, M. L., Ghosh, A. K. & Bohr, V. A. Roles of Werner syndrome protein in protection of genome integrity. *DNA Repair* **9**, 331–344 (2010).
25. Shiratori, M. *et al.* WRN helicase accelerates the transcription of ribosomal RNA as a component of an RNA polymerase I-associated complex. *Oncogene* **21**, 2447–2454 (2002).
26. d’Adda di Fagagna, F., Teo, S.-H. & Jackson, S. P. Functional links between telomeres and proteins of the DNA-damage response. *Genes Dev.* **18**, 1781–1799 (2004).

27. Opresko, P. L. Telomere ResQue and preservation--roles for the Werner syndrome protein and other RecQ helicases. *Mech. Ageing Dev.* **129**, 79–90 (2008).
28. Opresko, P. L. *et al.* The Werner syndrome helicase and exonuclease cooperate to resolve telomeric D loops in a manner regulated by TRF1 and TRF2. *Mol. Cell* **14**, 763–774 (2004).
29. Agrelo, R. *et al.* Epigenetic inactivation of the premature aging Werner syndrome gene in human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 8822–8827 (2006).
30. Davis, T., Brook, A. J. C., Rokicki, M. J., Bagley, M. C. & Kipling, D. Evaluating the Role of p38 MAPK in the Accelerated Cell Senescence of Werner Syndrome Fibroblasts. *Pharm. Basel Switz.* **9**, (2016).
31. Saha, B., Cypro, A., Martin, G. M. & Oshima, J. Rapamycin decreases DNA damage accumulation and enhances cell growth of WRN-deficient human fibroblasts. *Aging Cell* **13**, 573–575 (2014).
32. Barzilai, N., Crandall, J. P., Kritchevsky, S. B. & Espeland, M. A. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab.* **23**, 1060–1065 (2016).
33. Li, Y. *et al.* Vitamin C alleviates aging defects in a stem cell model for Werner syndrome. *Protein Cell* **7**, 478–488 (2016).
34. Agrelo, R. *et al.* A novel Werner Syndrome mutation: pharmacological treatment by read-through of nonsense mutations and epigenetic therapies. *Epigenetics* **10**, 329–341 (2015).
35. Shimamoto, A. *et al.* Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. *PLoS One* **9**, e112900 (2014).
36. Martin, G. M. & Oshima, J. Lessons from human progeroid syndromes. *Nature* **408**, 263–266 (2000).
37. Gorbunova, V., Seluanov, A., Mao, Z. & Hine, C. Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Res.* **35**, 7466–7474 (2007).
38. Laugel, V. *et al.* Mutation update for the CSB/ERCC6 and CSA/ERCC8 genes involved in Cockayne syndrome. *Hum. Mutat.* **31**, 113–126 (2010).
39. Musich, P. R. & Zou, Y. Genomic Instability and DNA Damage Responses in Progeria Arising from Defective Maturation of Prelamin A. *Aging* **1**, 28–37 (2009).
40. Loss of ZMPSTE24 (FACE-1) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of Lamin A precursors. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843403/>. (Accessed: 13th September 2018)

41. Néstor-Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21932319/>. (Accessed: 13th September 2018)
42. Goto, M. *et al.* Aging-associated inflammation in healthy Japanese individuals and patients with Werner syndrome. *Exp. Gerontol.* **47**, 936–939 (2012).
43. Chen, L. *et al.* LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet Lond. Engl.* **362**, 440–445 (2003).
44. Barrios Sanjuanelo, A. & Muñoz Otero, C. [Atypical Werner syndrome: Atypical progeroid syndrome: A case report]. *An. Pediatr. Barc. Spain* **2003** **73**, 94–97 (2010).
45. Carboni, N. *et al.* Overlapping syndromes in laminopathies: a meta-analysis of the reported literature. *Acta Myol. Myopathies Cardiomyopathies Off. J. Mediterr. Soc. Myol.* **32**, 7–17 (2013).
46. Leslie B Gordon, MD, PhD, W Ted Brown, MD, PhD, and Francis S Collins, MD, PhD. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *GeneReviews* (2003).
47. Cenni, V. *et al.* Mandibuloacral dysplasia: A premature ageing disease with aspects of physiological ageing. *Ageing Res. Rev.* **42**, 1–13 (2018).
48. Wang, L. R., Radonjic, A., Dillio, A. A., McIntyre, A. D. & Hegele, R. A. A De Novo POLD1 Mutation Associated With Mandibular Hypoplasia, Deafness, Progeroid Features, and Lipodystrophy Syndrome in a Family With Werner Syndrome. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* **6**, 2324709618786770 (2018).
49. Lee, H. J., Shin, D. H., Choi, J. S. & Kim, K. H. Hereditary Sclerosing Poikiloderma. *J. Korean Med. Sci.* **27**, 225–227 (2012).
50. Arora, H. *et al.* Bloom syndrome. *Int. J. Dermatol.* **53**, 798–802 (2014).
51. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865368>. (Accessed: 23rd September 2018)
52. Uhrhammer, N. A. *et al.* Werner syndrome and mutations of the WRN and LMNA genes in France. *Hum. Mutat.* **27**, 718–719 (2006).
53. Richards, S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* **17**, 405–424 (2015).

54. Goto, M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech. Ageing Dev.* **98**, 239–254 (1997).
55. Goto, M. & Matsuura, M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. *Biosci. Trends* **2**, 81–87 (2008).
56. Yamaga, M. *et al.* Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, 1853–1856 (2017).
57. Kawai, T. *et al.* Case report of a long-surviving Werner syndrome patient with severe aortic valve stenosis. *Geriatr. Gerontol. Int.* **12**, 174–175 (2012).
58. Friedrich, K. *et al.* WRN mutations in Werner syndrome patients: genomic rearrangements, unusual intronic mutations and ethnic-specific alterations. *Hum. Genet.* **128**, 103–111 (2010).
59. Ishikawa, Y. *et al.* Unusual features of thyroid carcinomas in Japanese patients with Werner syndrome and possible genotype-phenotype relations to cell type and race. *Cancer* **85**, 1345–1352 (1999).
60. Okabe, E. *et al.* Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, 997–998 (2012).
61. Godet-Mardirossian, H. *et al.* Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur. J. Prev. Cardiol.* **19**, 213–220 (2012).
62. Girerd, X., Hanon, O., Pannier, B., Mourad, J. J. & Vaïsse, B. [Hypertension in the elderly in France: Characteristics of treatments and frequency of cognitive complaint according to the 2014 French League against Hypertension Survey]. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* **64**, 145–149 (2015).
63. Masada, K., Kuratani, T., Maeda, K., Torikai, K. & Sawa, Y. Transcatheter aortic valve replacement in a patient with Werner syndrome. *J. Card. Surg.* **32**, 414–415 (2017).
64. Monroy, S. *et al.* [Valve calcification in Werner's syndrome]. *Medicina (Mex.)* **70**, 372 (2010).
65. Lindman, B. R. *et al.* Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2**, 16006 (2016).
66. Hashizume, H. *et al.* Werner syndrome as a possible cause of non-alcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Pathol.* **62**, 1043–1045 (2009).
67. Donadille, B. *et al.* Partial lipodystrophy with severe insulin resistance and adult progeria Werner syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* **8**, 106 (2013).

68. Ogawa, M., Nagata, H. & Koyanagi, T. Pregnancy complicated by Werner syndrome. *Obstet. Gynecol.* **88**, 722 (1996).
69. Sołek-Pastuszka, J. *et al.* Pregnancy complicated by Werner syndrome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **90**, 201–202 (2011).
70. Tsunoda, K., Takanosawa, M., Kurikawa, Y., Nosaka, K. & Niimi, S. Hoarse voice resulting from premature ageing in Werner's syndrome. *J. Laryngol. Otol.* **114**, 61–63 (2000).
71. Asghari, A., Izadi, F. & Memari, F. Werner's syndrome: a rare cause of hoarseness. *J. Voice Off. J. Voice Found.* **22**, 509–511 (2008).
72. Toda, N., Ihara, K., Takemoto, M., Yokote, K. & Hara, T. Endocrine and metabolic abnormalities in a girl with childhood Werner syndrome: case report. *J. Am. Geriatr. Soc.* **62**, 1404–1405 (2014).
73. Kasagi, K. *et al.* Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **19**, 937–944 (2009).
74. Delemer, B., Aubert, J.-P., Nys, P., Landron, F. & Bouée, S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur. J. Endocrinol.* **167**, 817–823 (2012).
75. Goto, M., Ishikawa, Y., Sugimoto, M. & Furuichi, Y. Werner syndrome: a changing pattern of clinical manifestations in Japan (1917~2008). *Biosci. Trends* **7**, 13–22 (2013).
76. Ingegnoli, F. & Crotti, C. Nailfold scleroderma-like capillary abnormalities in Werner syndrome (adult progeria). *Vasc. Med. Lond. Engl.* **22**, 246–247 (2017).
77. Wu, P.-C., Huang, M.-N., Kuo, Y.-M., Hsieh, S.-C. & Yu, C.-L. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J. Formos. Med. Assoc. Taiwan Yi Zhi* **112**, 482–488 (2013).
78. Senet, P. *et al.* [Nail-fold capillaroscopy in dermatology]. *Ann. Dermatol. Venereol.* **141**, 429–437 (2014).
79. Hsu, P.-C. *et al.* Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes progression and correlated with peripheral neuropathy. *Medicine (Baltimore)* **95**, e5714 (2016).
80. Onishi, S. *et al.* Japanese diabetic patients with Werner syndrome exhibit high incidence of cancer. *Acta Diabetol.* **49 Suppl 1**, S259-260 (2012).
81. Lauper, J. M. & Monnat, R. J. Diabetes mellitus and cancer in Werner syndrome. *Acta Diabetol.* **51**, 159–161 (2014).

82. La Vecchia, C. *et al.* Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int. J. Cancer* **136**, 2187–2195 (2015).
83. Takada-Watanabe A. , et al. A case of Werner syndrome without metabolic abnormality: implications for the early pathophysiology. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188495>. (Accessed: 10th October 2018)

Annexes

Annexe 1. Photo du patient index de Limoges âgé de 36 ans, en juillet 2015	80
Annexe 2. Spectre des néoplasies parmi les patients SW.....	81
Annexe 3. Carte des pays rapportant des SW et des SW-atypiques dans le registre international du SW.....	82
Annexe 4. Implication des hélicases RecQ dans l'intégrité du génome	83
Annexe 5. Rôle de <i>WRN</i> dans la réparation de l'ADN.....	84
Annexe 6. Caractéristiques des mutations identifiées dans la cohorte française.....	85
Annexe 7. Capillaroscopie du patient 7055	87



Annexe 1. Photo du patient index de Limoges âgé de 36 ans, en juillet 2015



Photos du visage face et profil montrant la microstomie rétractile, la canitie précoce des cheveux et des sourcils, l'apparence en face d'oiseau, l'oreille avec hélix atrophié et lobe attaché.

Photos des mains : aspect vieilli de la peau, déformations digitales.

Photos de l'avant-bras : zones hyper et hypopigmentées, peau sèche et tendue.



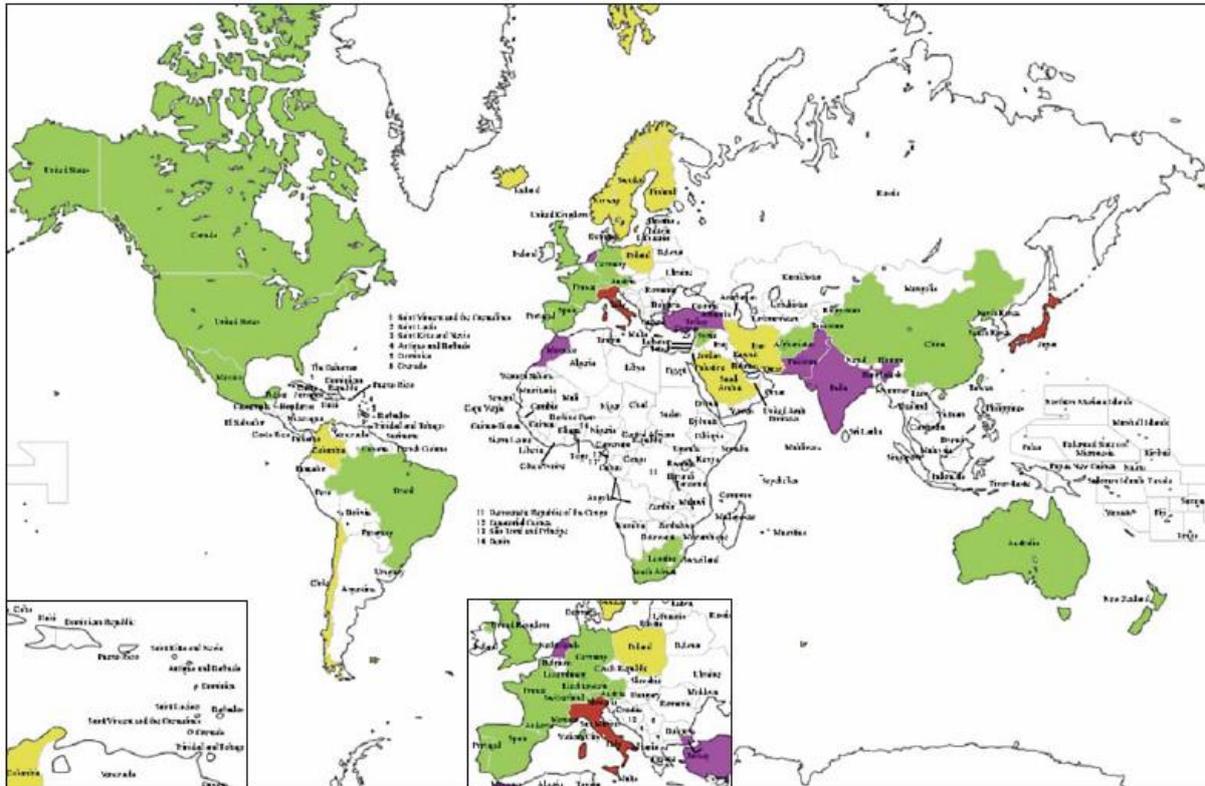
Annexe 2. Spectre des néoplasies parmi les patients SW

frequent neoplasms (67% of total, n = 167)	less common neoplasms (33% of total, n = 81)
<p>thyroid neoplasms (16.1%, n = 40) follicular thyroid carcinoma papillary thyroid carcinoma anaplastic thyroid carcinoma thyroid adenoma</p> <p>malignant melanoma (13.3%, n = 33) acral lentiginous melanoma (ALM) malignant mucosal melanoma malignant melanoma non-ALM</p> <p>meningioma (10.9%, n = 27)</p> <p>soft tissue sarcomas (10.1%, n = 25) undifferentiated pleomorphic sarcoma (malignant fibrous histiocytoma) leiomyosarcoma fibrosarcoma malignant peripheral nerve sheath tumor rhabdomyosarcoma synovial sarcoma</p> <p>hematologic/lymphoid (9.3%, n = 23) acute myelogenous leukemia (M1-M5, M6, M7) pre-leukemic marrow disorders myelofibrosis myelodysplasia refractory anemia with excess blasts T-cell leukemia plasmacytoma</p> <p>osteosarcoma/bone (7.7%, n = 19) osteoblastic osteosarcoma fibroblastic osteosarcoma extra-skeletal/soft tissue osteosarcoma osteochondroma</p>	<p>non-melanoma skin cancer (4.8%, n = 12) squamous cell carcinoma basal cell carcinoma</p> <p>gastro-intestinal (4.4%, n = 11) esophageal carcinoma gastric carcinoma pancreatic carcinoma</p> <p>uterus/ovary (4.0%, n = 10) ovarian cystadenocarcinoma uterine carcinoma uterine leiomyoma</p> <p>hepatobiliary (4.0%, n = 10) cholangiocarcinoma hepatocellular carcinoma</p> <p>genito-urinary (3.6%, n = 9) ureteral transitional cell carcinoma bladder transitional cell carcinoma vulvar carcinoma prostate carcinoma</p> <p>head and neck neoplasms (3.2%, n = 8) nasal carcinoma NOS hard/soft palate squamous cell carcinoma tongue squamous cell carcinoma laryngeal carcinoma</p> <p>breast carcinoma (2.8%, n = 7)</p> <p>lung (2.0%, n = 5) squamous cell carcinoma adenocarcinoma bronchioloalveolar carcinoma carcinoid</p> <p>CNS (2.0%, n = 5) astrocytoma spinal cord hemangiolioma</p> <p>adrenal cortical (1.6%, n = 4) carcinoma pheochromocytoma</p>

Distribution selon le type histologique et la fréquence au sein d'une cohorte de 189 patients SW japonais.

Lauper et al., *Spectrum and Risk of Neoplasia in Werner Syndrome: A Systematic Review*, 2013

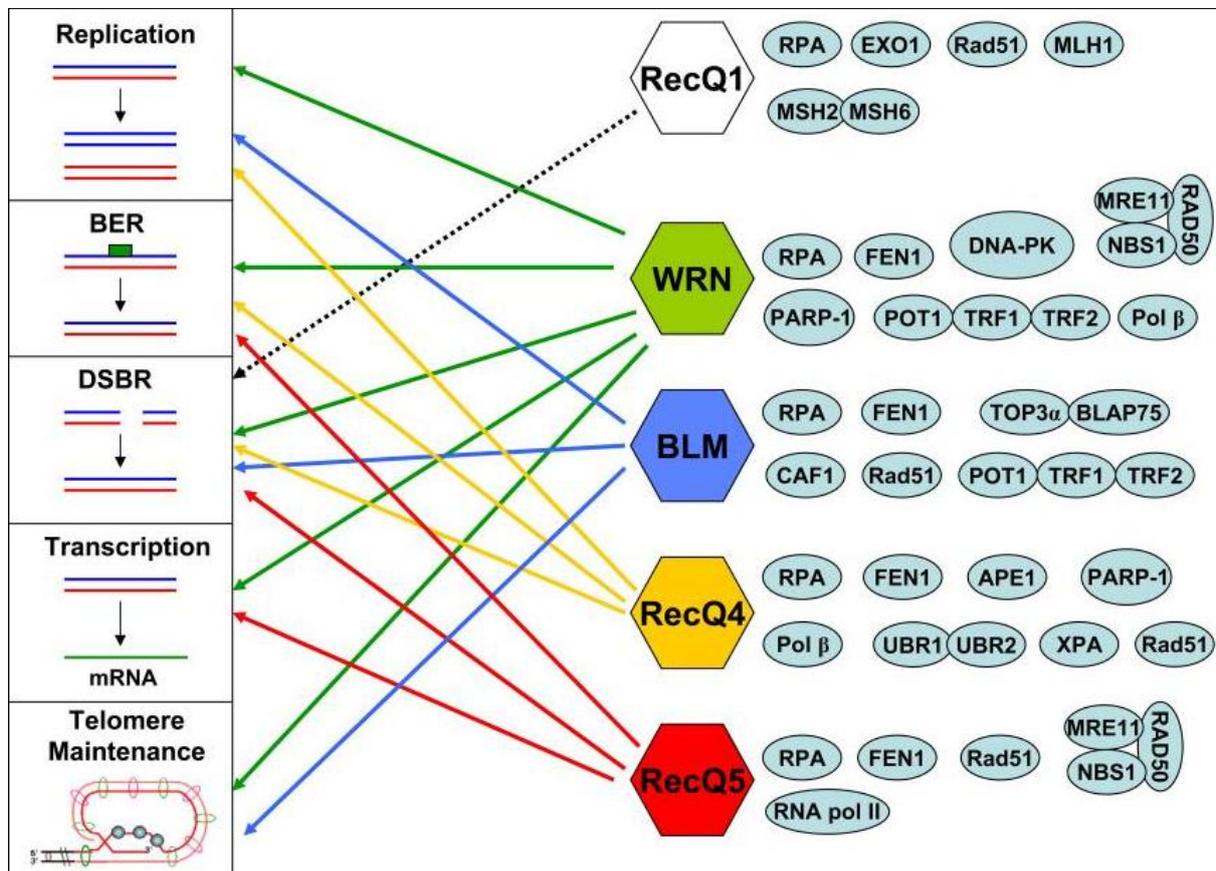
Annexe 3. Carte des pays rapportant des SW et des SW-atypiques dans le registre international du SW



En vert, les pays avec patients mutés *WRN* ; en rouge, les pays avec mutations fondatrices (Japon, Sardaigne) ; en violet, les pays avec mutations spécifiques d'ethnies (Indiens, Turcs, Marocains, Néerlandais) ; en jaune les patients SW atypiques sans mutation de *WRN*.

Oshima et al, *Search and Insights into Novel Genetic Alterations Leading to Classical and Atypical Werner Syndrome*, 2014

Annexe 4. Implication des hélicases RecQ dans l'intégrité du génome

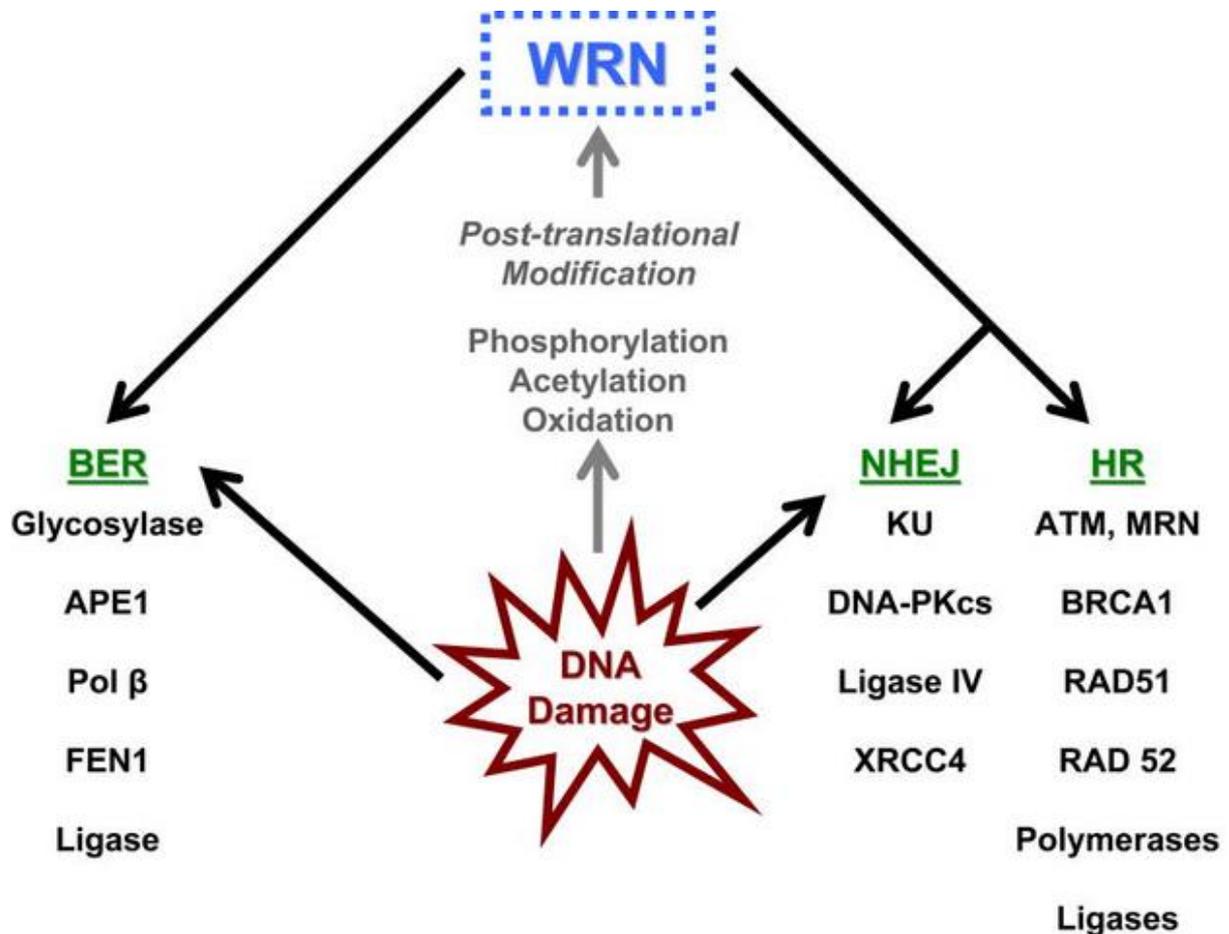


Les associations entre les protéines RecQ et la réplication, la réparation par excision de base ou BER (*base excision repair*), la réparation des cassures double-brin (*Double strand breaks repair* ou *DSBR*), la transcription et la maintenance des télomères sont représentées par des flèches. Les principales protéines interagissant avec chacune des hélicases sont figurées à leur côté.

Rossi et al, *Roles of Werner syndrome protein in protection of genome integrity*, 2010

Annexe 5. Rôle de *WRN* dans la réparation de l'ADN

Ce schéma décrit les interactions de *WRN* avec les différentes voies de réparations de l'ADN endommagé. Produits sous l'effet des agressions chimiques ou ionisantes, les dégâts subis par l'ADN induisent une réponse de réparation dans laquelle *WRN* tient un rôle central en tant qu'hélicase de type RecQ.



BER (*base excision repair*) : réparation par excision de base ; mécanisme réparant les anomalies survenant sur une seule base de la séquence, par simple élimination de la base et synthèse d'ADN intact remplaçant le nucléotide endommagé. Les cellules des patients SW sont davantage sensibles aux agents endommageant l'ADN et voient leur activité BER diminuée.

NHEJ (*non-homologous end joining*) : jonction d'extrémités non homologues ; mécanisme non-conservatif de réparation des cassures double-brin par rétablissement de la continuité entre les deux fragments d'ADN. *WRN* y tiendrait un rôle de protéine accessoire.

HR (*homologous recombination*) : recombinaison homologue ; processus conservatif de réparation des cassures double-brin par copie des séquences de nucléotides homologues entre des molécules d'ADN identiques. *WRN* y interagit avec Rad-52, BRCA1, les topoisomères I et III et la protéine BLM.

Rossi et al, *Roles of Werner syndrome protein in protection of genome integrity*, 2010

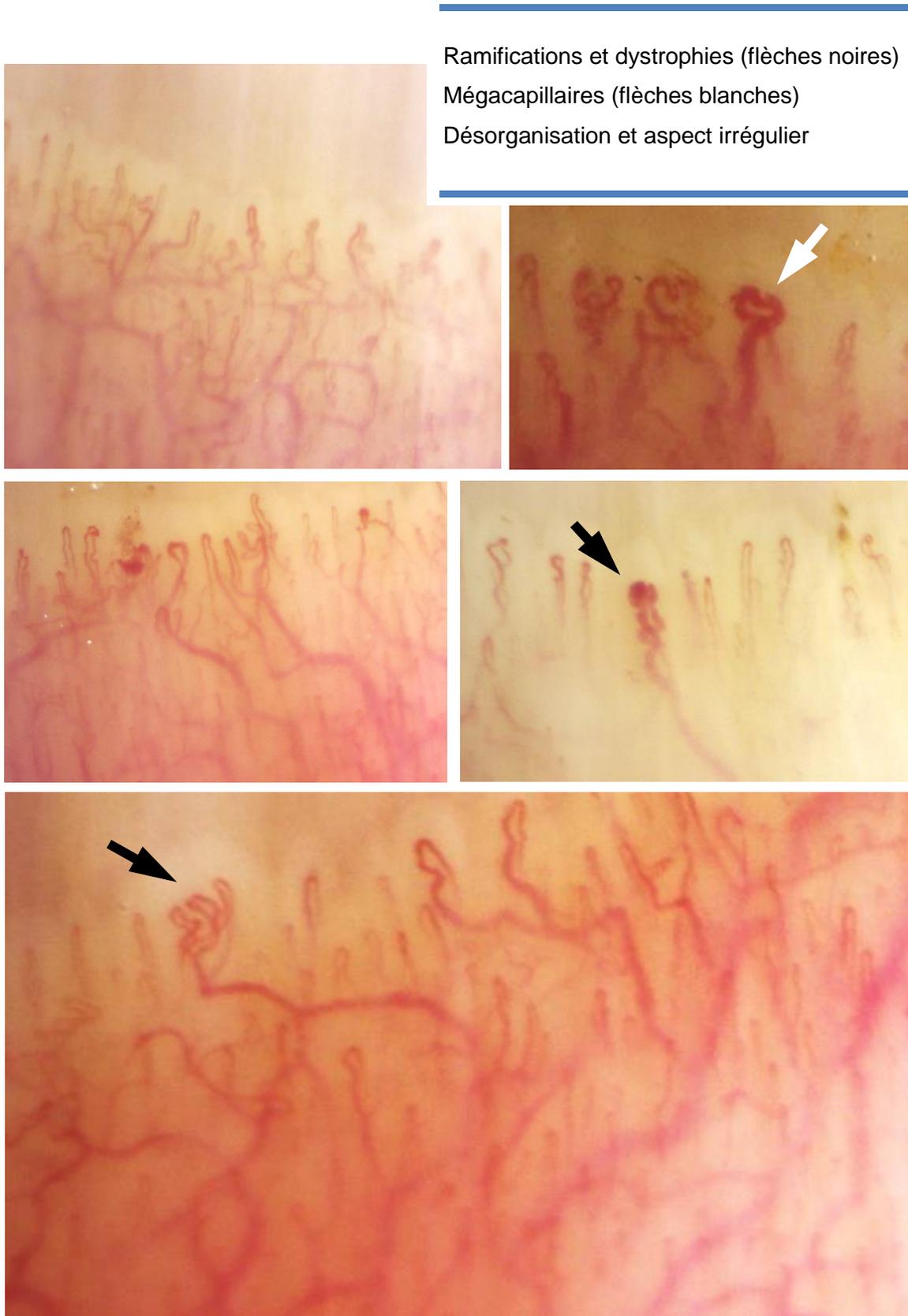
Annexe 6. Caractéristiques des mutations identifiées dans la cohorte française

Patient	Statut	Pays d'origine (région)	Mutation nucléotidique	Effet protéique	Exon	Référence
1387	homozygote	Algérie	c.356-2A>C, r.356_366del11	p.V119fs – nouveau site d'épissage	IVS4	Huang et al, 2006 Uhrhammer et al, 2006
7845	homozygote	Turquie	c.356-2A>T	?	IVS4	Non connue
5711	hétéro. comp.	France (Normandie)	c.368dupG	p.L124Ifs*6	5	Non connue
1558-1	hétéro. comp.	France (Bretagne)				
1558-2	hétéro. comp.	France (Bretagne)	c.474delT	p.F158Lfs*4	5	Uhrhammer et al, 2006
1558-3	hétéro. comp.	France (Bretagne)				
7055	hétéro. comp.	France (Limousin)	c.487_488delGA	p.D163Cfs*4	5	Non connue
3508-1	hétéro. comp.	France (Reg.Paris)	c.655-1G>A, r.655_724del70	saut exon 7	IVS6	Huang et al, 2006
3508-2	hétéro. comp.	France (Reg.Paris)				
6315	homozygote	France (Bretagne)	c.944_948delTAAAC	p.L315Ffs*5	9	Non connue
1053-1	hétéro. comp.	France (Alsace)				
1053-2	hétéro. comp.	France (Alsace)	c.1105C>T	p.R369*	9	Yu et al, 1997 Huang et al, 2006 Uhrhammer et al, 2006
1801	homozygote	France (Bretagne)				
284-1	homozygote	France (Auvergne)				
284-2	homozygote	France (Auvergne)				
1239	homozygote	Inde	c.1165delA	p.R389Efs*4	9	Oshima et al., 1996; Yu et al., 1997; Meisslitzer et al., 1997 Uhrhammer et al, 2006
1558-1	hétéro. comp.	France (Bretagne)				
1558-2	hétéro. comp.	France (Bretagne)				
1558-3	hétéro. comp.	France (Bretagne)				
2274	hétéro. comp.	France (Normandie)	c.1654+1G>A	Destruction du site donneur de l'exon 13	IVS13	Non connue
5711	hétéro. comp.	France (Normandie)	c.1867C>T	p.Q623*	16	Non connue
943-1	hétéro. comp.	France (Normandie)	c.1909C>T	p.R637W	17	Uhrhammer et al, 2006
943-2	hétéro. comp.	France (Normandie)				
1182-1	hétéro. comp.	France (Lorraine)	c.2003_2004delAT	p.D668Gfs*7	18	Uhrhammer et al, 2006
1182-2	hétéro. comp.	France (Lorraine)				
3508-1	hétéro. comp.	France (Reg.Paris)	c.2031dupG	p.H678Afs*2	18	Non connue
3508-2	hétéro. comp.	France (Reg.Paris)				
3649	homozygote	France (Aquitaine)	c.2229_2230delAG	p.G744Efs*20	19	Non connue
2178-1	homozygote	Portugaise (Madère)	c.2242C>T	p.Q748*	19	Choi et al, 2001
2178-2	homozygote	Portugaise (Madère)				
1465	hétéro. comp.	France (Provence)	c.2283G>A	p.W761*	20	Uhrhammer et al, 2006
2212-1	homozygote	France (Bretagne)				
2212-2	homozygote	France (Bretagne)	c.2503delC	p.Q835Kfs*41	21	Non connue
2493	homozygote	France (Bretagne)				
7055	hétéro. comp.	France (Limousin)	c.2604G>A	p.W868*	21	Non connue
1053-1	hétéro. comp.	France (Alsace)	c.2665C>T	p.R889*	22	Oshima et al., 1996 ; Yu et al., 1997; Uhrhammer et al, 2006
1053-2	hétéro. comp.	France (Alsace)				
2274	hétéro. comp.	France (Normandie)	c.2959C>T	p.R987*	24	Huang et al, 2006
3496	hétéro. comp.	France (Auvergne)	c.3030_3033delAACA	p.T1011Rfs*11	25	Nakayama et al, 2002

943-1	hétéro. comp.	France (Normandie)	c.3244_3245delGT	p.V1082lfs*10	27	Uhrhammer et al, 2006
943-2	hétéro. comp.	France (Normandie)				
4318	homozygote	France (Alsace)	c.3309+4delT	destruction site donneur exon 27	IVS27	Non connue
1182-1	hétéro. comp.	France (Lorraine)	c.3690_3693delAGAC	p.D1231Sfs*16	32	Oshima et al, 1996 Uhrhammer et al, 2006
1182-2	hétéro. comp.	France (Lorraine)				
3496	hétéro. comp.	France (Auvergne)	c.3724C>T	p.Q1242*	32	Non connue
4077	hétéro. comp.	Italie-France	c.3769C>T	p.Q1257*	32	Non connue
1684	homozygote	France (Midi)	c.3789C>G	p.Y1263*	32	Uhrhammer et al, 2006
3746	homozygote	Turquie	c.3913C>T	p.R1305*	33	Oshima et al., 1996; Yu et al., 1997;
8477	homozygote	Turquie	c.3961C>T	p.R1321*	33	Oshima, sans précision
4077	hétéro. comp.	Italie-France	c.3986delT	p.M1329Rfs*6	34	Non connue

Hétéro. comp : hétérozygote composite

Annexe 7. Capillaroscopie du patient 7055



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Analyse d'une cohorte française de patients avec syndrome de Werner ; aspects cliniques et moléculaires

Le syndrome de Werner (SW) appartient au groupe des maladies progéroïdes, entraînant un vieillissement prématuré des tissus mésenchymateux et épithéliaux, et concernerait une personne sur un million au niveau mondial. Ses signes cardinaux sont une petite taille, une lipodystrophie et une atrophie cutanée, une cataracte et une canitie précoces ; il se complique de nombreuses pathologies associées à l'âge comme l'ostéoporose, les ulcères ou le diabète, et le décès survient vers 53 ans de causes cardiovasculaires ou néoplasiques. Cette maladie génétique récessive est liée à des mutations perte de fonction du gène *WRN*, codant pour une hélicase, impliquée dans de multiples mécanismes régulant l'ADN. Aucune donnée récente clinique ou moléculaire n'était jusqu'à présent disponible sur les patients français atteints de SW.

Cette étude a recensé 36 cas de SW en France, avec confirmation moléculaire établie dans chaque famille, dont 34 pour lesquels les données cliniques et moléculaires ont pu être obtenues.

Sur le plan moléculaire, 31 mutations dont 14 inédites ont été identifiées, certaines semblant propres à des régions françaises. Sur le plan clinique, l'âge moyen de diagnostic était de 40,5 (\pm 9,5) ans, les signes cardinaux étaient identifiés chez 100% des patients, et des atteintes jusqu'alors sous-estimées (surdité, atteintes hépatique, thyroïdienne, valvulaire, hypertensive) ou peu documentées (anomalies capillaires) étaient fréquentes dans la cohorte. Le décès survenait à 53,6 (\pm 8,9) ans de cause principalement cancéreuse. Malgré l'homogénéité des principaux signes, des formes à évolution peu invalidante semblent exister, bien qu'aucun facteur prédictif ou causal n'ait pu être trouvé.

Cette cohorte permet la description exhaustive des patients SW confirmés par séquençage en France depuis la mise en place de l'analyse génétique de *WRN*, précisant la fréquence de chacune des nombreuses atteintes et ouvrant la possibilité de recourir à des études prospectives dans cette maladie rare.

Mots-clés : **Syndrome de Werner, WRN, France, WRN mutations, syndrome progéroïde de l'adulte**

Analysis of a French cohort of patients with Werner syndrome; clinical and molecular features

Werner syndrome (WS) belongs to adult onset progeroid diseases, leading to a premature ageing of mesenchymal and epithelial tissues, affecting one person per a million at the world level. Its cardinal signs are short stature, lipodystrophy and atrophic skin, premature cataract and greying of hair; age-associated complications may occur in WS such as osteoporosis, chronic skin ulcers or diabetes mellitus, and patients usually die around 53 years of age from cardiovascular or neoplastic causes. This recessive genetic affection is linked to loss-of-function mutations of *WRN* gene, coding for a helicase involved in multiple DNA pathways. No recent clinical nor molecular description were available for French WS patients.

This study found 36 genetically confirmed WS cases, whose 34 for which molecular and clinical data were collected.

At the molecular level, 31 mutations including 14 newly described ones were identified, with some associated with a specific French region. Concerning the clinical features, the mean age for diagnosis was 40.5 (\pm 9.5) years, the cardinal signs were found in all the patients, and underestimated features (deafness, hepatic, thyroid, valvular, hypertensive or capillary impairments) were commonly diagnosed in our cohort.

Death occurred at 53.6 (\pm 8.9) years of age, mostly from cancerous etiologies. Despite the homogeneity of the main signs, it seems that forms with less severe evolution may exist, although no predictive nor causal factors could be found in association.

This cohort gives an exhaustive description of French patients presenting genetically confirmed WS since the beginning of *WRN* testing. It allows to define frequencies for all the numerous symptoms and give the opportunity of prospective investigations in this rare disease.

Keywords : **Werner Syndrome, WRN, France, WRN mutations, adult onset progeroid syndrome**

