



Maladie de Wilson

Wilson's disease

مرض ويلسون

A. Agadr, M. Nejari, A. Ourrai, R. Abilkassem, N. Dini, Y. Sekhsokh, M. Bounasse.

الملخص : مرض ويلسون هو مرض وراثي نادر، يورث بصفة جسمية مقهورة، وهو قابل للعلاج، تظهر أول أعراضه قبل سن الأربعين. سبب حدوثه هو فقدان وظيفة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP7B) الناتجة عن طفرة (أكثر من 300 طفرة تم وصفها حالياً) تتمثل في إضافة أو حذف المورثة المتموضعة ATP7B على الصبغي 13q14.3-q21.1 مما يؤدي إلى نقص أو غياب نقل النحاس في الصفراء وبالتالي ترسبه في أعضاء عدة خاصة الكبد و الدماغ. مصير المرض يرتبط بدرجة انتشار الإصابة على مستوى الدماغ والكبد الناتجة عن تراكم النحاس قبل بدء العلاج، هذا الأخير إذا تم استخدامه مبكراً يمكن من تراجع الإصابات غير النهائية. أما عندما تصبح الإصابات في مراحلها النهائية يكون مفعول العلاج في هذه الآونة محدوداً، وجودة الحياة لدى المريض محدودة بصفة نهائية.

الكلمات الأساسية : مرض ويلسون.

Résumé : C'est une maladie rare, héréditaire, de transmission autosomique récessive, résultant d'une perte de fonction d'une adénosine triphosphate, secondaire à une mutation, insertion ou délétion du gène ATP7B situé sur le chromosome 13q14.3-q21.1, qui entraîne une diminution ou une absence du transport du cuivre dans la bile et son accumulation dans les organes, en particulier le foie et le cerveau.

Nous décrivons deux cas cliniques de maladie de Wilson. Le premier âgé de 9 ans est admis dans un tableau de cirrhose compliquée d'hypertension portale. Le deuxième âgé de 13 ans est admis dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire avec une symptomatologie neurologique. Le diagnostic de la maladie de Wilson était retenu et un traitement par D-pénicillamine est débuté avec une bonne évolution clinique.

Le pronostic dépend de l'extension des lésions cérébrales et hépatiques causées par l'accumulation du cuivre présent avant l'instauration du traitement, qui, s'il est précoce, permet une réversibilité des déficits non définitifs. Une fois les dommages irréversibles installés, l'effet du traitement est limité et la qualité de vie du patient est définitivement compromise.

Mots clés : Maladie de Wilson.

Abstract : Wilson's disease is a rare autosomal recessive treatable disease of childhood or young adulthood (before 40 years). It results from abnormal functioning of an ATPase (ATP7B) due to a mutation, insertion, or deletion of the ATP7B gene on chromosome 13q14.3-q21.1, responsible for a decreased or absent transport of copper into the bile and its accumulation in the organs, especially in the hepatic and nervous system.

We describe two cases of clinical Wilson's disease. The first 9 years old was admitted to an array of liver cirrhosis complicated by portal hypertension. The second 13 years of age is admitted to a lack of hepatocellular with neurological symptoms. The diagnosis of Wilson's disease was identified and treated with D-penicillamine is started with a good clinical course

The prognosis depends on the extension of hepatic and nervous lesions before treatment instauration, if early enough, treatment allows to reverse non definite lesions. In case of irreversible lesions, treatment efficacy is limited and the quality of life of the patient is definitively compromised.

Key Words : Wilson disease.

Tiré à part : A. Agadr : Service de pédiatrie, Hôpital d'Instruction Militaire Mohamed V, Rabat - Maroc

Introduction

La maladie de Wilson est une maladie génétique rare, transmise sur un mode autosomique récessif [1, 2, 3], qui conduit à une accumulation de cuivre dans divers tissus et organes, plus particulièrement le foie et le système nerveux central. Le cuivre est absorbé par le tube digestif et éliminé par la bile. L'excrétion hépatique normale du cuivre alimentaire est diminuée ou abolie dans la maladie. Celle-ci fut décrite pour la première fois en 1912 par un jeune neurologue britannique, le Dr Samuel Alexander Kinnier Wilson.

Sa prévalence est de 1/30 000. C'est une maladie traitable mais qui peut être létale si elle n'est pas rapidement traitée de façon adéquate. Elle est due à la perte de fonction d'un polypeptide, l'adénosine triphosphatase (ATP 7B), ce qui entraîne une diminution ou une absence du transport du cuivre dans la bile et son accumulation dans certains organes, en particulier le cerveau et le foie [2,4]. Dans cette étude, nous décrivons deux cas cliniques de maladie de Wilson, quatre enfants de deux familles.

Observation 1

Garçon de 9 ans, 2ème d'une fratrie de quatre, issu de parents consanguins au premier degré. Dans ses antécédents personnels, on note une notion de photophobie qui remonte à la petite enfance. Saad a été hospitalisé pour prise en charge d'un syndrome oedémato-ascitique avec un subictère apparu 20 jours avant son hospitalisation.

L'examen clinique trouva un enfant conscient, visage bouffi, œdème des membres inférieurs. L'abdomen est distendu avec une matité déclive et une splénomégalie. L'examen pleuropulmonaire objective un syndrome d'épanchement pleural bilatéral. L'examen neurologique était normal, notamment pas de syndrome extrapyramidal.

Le bilan biologique trouve une anémie normochrome normocytaire très régénérative, une bilirubine totale à 47 mg/l, une cytolysé hépatique: ASAT à 466 U/l et ALAT à 213 U/l et une insuffisance hépatocellulaire avec un TP à 20% et une albuminémie à 30 g/l

Les sérologies des hépatites (A, B, C) étaient négatives.

Le taux de la céruléoplasmine est inférieur à 0,10g/l (avec une valeur normale entre 0,20 et 0,60)

La cuprémie est à 0,32 mg/L (0,70 – 1,27)

La cuprurie est à 1729 microgramme/24h (N inf à 100)

L'échographie abdominale a mis en évidence des signes en faveur d'une hépatopathie chronique compliquée d'hypertension portale.

La radiographie thoracique a montré un épanchement pleural bilatéral.

La fibroscopie digestive était normale

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente a objectivé l'anneau de Kayser Fleischer.

Le diagnostic de la maladie de Wilson était retenu et un traitement par D-pénicillamine est débuté à dose progressive associée à un régime sans cuivre et un traitement symptomatique à base de spirinolactone à raison de 10 mg/kg par jour, et un régime sans sel avec une bonne amélioration clinique, notamment la régression des œdèmes et de l'ascite

Une enquête familiale a objectivé l'atteinte de son frère âgé de 5 ans qui présente des anomalies biologiques en faveur de maladie de Wilson sans aucune symptomatologie clinique. Une étude génétique est en cours.

Observation 2

Garçon de 13 ans, issu d'un mariage consanguin de premier degré, 3ème d'une fratrie de 6. Dans ses antécédents, on note le décès d'un frère à l'âge de 14 ans dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire.

Il a présenté 2 ans auparavant une symptomatologie neurologique faite d'une hypertonie, tremblement des extrémités, trouble de la marche et de la parole.

Son bilan biologique montre une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une insuffisance hépatocellulaire avec un TP à 20%, une cytolysé hépatique : ASAT : 80ui/l et ALAT : 150ui/l

La cuprémie : 0.25mg/l (0,70 – 1,27)

Une cuprurie : 930 microgramme/24h (N inf à 100)

Le céruléoplasmine : inf à 0,10g/l (0,20 - 0,60)

L'échographie hépatique montre un foie hypoéchogène. L'examen ophtalmologique a montré la présence d'un anneau de Kayser Fleischer. Le scanner cérébral a montré une atrophie cérébrale et cérébelleuse.

Le diagnostic de la maladie de Wilson était retenu et un traitement par D-penicillamine a été débuté. L'évolution est favorable après 2 ans de traitement.

L'enquête familiale a objectivé l'atteinte de son frère âgé de 7 ans, et qui ne présente aucune symptomatologie clinique, le bilan biologique est en faveur d'une maladie de Wilson avec une cuprémie à 0.30mg/l, une cuprurie à 216 µg/24h, et une céruléoplasmine à 0,10g/l.

Un traitement par D-pénicillamine (Trolovol) est débuté et notre patient après 2 ans de traitement est cliniquement normal.

Discussion

La maladie de Wilson est une affection génétique autosomique récessive, due à une mutation sur le chromosome 13 (13q14-q21). [5]. Il existe à ce jour plus de 200 mutations différentes décrites. Cette affection touche les deux sexes. La prévalence est d'environ 1 : 30 000 [6]. La fréquence de sujets sains porteurs d'un allèle muté est de 1 : 87. La distribution ethnique est homogène, et la maladie existe partout dans le monde.

L'excrétion du cuivre par les hépatocytes dans la bile est défaillante suite à des mutations au niveau du gène ATP 7B. Ce gène code pour l'enzyme ATPase 7B transportant le cuivre.

La notion de consanguinité de premier degré, fréquente dans notre pays, suggère fortement le rôle favorisant de la consanguinité dans la maladie de Wilson [7].

Sur le plan clinique, l'expression de la maladie de Wilson est essentiellement hépatique [8] et neurologique.

Les sujets, dont la maladie s'est révélée par des manifestations hépatiques, sont généralement plus jeunes que ceux dont les premiers symptômes sont neuropsychiatriques. Le mode de révélation de l'atteinte hépatique est variable en fonction de stade évolutif.

L'atteinte hépatique est en fait souvent isolée chez l'en-

fant. Elle est d'une grande variabilité, ce qui rend compte de la multiplicité des tableaux réalisés. Il peut s'agir d'une atteinte modérée, d'une insuffisance hépatique majeure, d'une hépatite chronique active ou d'une cirrhose. L'atteinte hépatique modérée se traduit par une hépatomégalie et une simple augmentation des transaminases. C'est parfois un tableau d'hépatite virale dont l'évolution se prolonge, conduisant à rechercher une autre pathologie.

L'insuffisance hépatique majeure menaçant au contraire rapidement la vie de l'enfant, est marquée par une hépatomégalie, un ictère, des œdèmes des membres inférieurs, une ascite, des troubles de la conscience et biologiquement par un effondrement des facteurs du complexe prothrombique, une hypo albuminémie, parfois un syndrome de coagulation intra vasculaire, une activité basse des phosphatases alcalines [9].

Il s'agit plus rarement enfin d'une véritable cirrhose du foie, avec un degré variable d'insuffisance hépatocellulaire et des manifestations liées à l'hypertension portale (splénomégalie, ascite, hémorragie digestive), parfois révélatrices de la maladie, et celles liées à un hypersplénisme.

En réalité, la seule façon de faire le diagnostic de maladie de Wilson est d'y penser systématiquement chez tout enfant âgé de plus de 6 ans, quels que soient les caractères de l'atteinte hépatique, en sachant que l'on a décrit récemment des formes symptomatiques encore plus précoces.

Les symptômes neurologiques se développent habituellement précocement, à l'adolescence ou dans la deuxième décennie de la vie, mais quelques cas peuvent se manifester plus tardivement [10]. Les symptômes initiaux peuvent être très discrets, comme un fin tremblement postural, des difficultés d'élocution ou un micro graphisme. L'évolution se fait ensuite insidieusement vers une dysarthrie franche pouvant aller jusqu'à l'anarthrie, une dysphagie, un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique, pouvant mimer une maladie de Parkinson juvénile, une dystonie focale ou généralisée, des mouvements hyperkinétiques de type choréo-athétosique ou une atteinte cérébelleuse avec une ataxie et une dysmétrie. Plus rarement, on peut observer des signes pyramidaux (hyperréflexie, signe de Babinski)

ou sensitifs et, bien qu'il n'y ait en principe pas de démence, on peut souvent détecter des signes de dysfonctionnement sous-cortico-frontal. Plusieurs de ces éléments neurologiques sont fréquemment associés chez un même patient, traduisant l'extension multifocale des lésions. Plus l'âge de début est précoce, plus les aspects dystoniques et hyperkinétiques dominent le tableau, alors que le syndrome parkinsonien est souvent plus tardif. Ainsi, chez l'enfant, on distingue : une forme avec dystonie et choréoathétose et une forme ataxique avec tremor intentionnel et postural, typiquement proximal (wing-beating tremor). Des atteintes neuromusculaires ont occasionnellement été décrites (atrophie des muscles, surtout au niveau des mains, myalgies, faiblesse musculaire) [11].

L'anneau de Kayser-fleischer, qui est rare avant l'âge de 7 ans, a été mis en évidence chez nos deux patients ; cet anneau est quasi constant chez les malades ayant des manifestations neuropsychiatriques alors qu'il peut faire défaut au cours des formes hépatiques. Les autres manifestations cardiaques, cutanées et endocriniennes qui peuvent se voir au cours de la maladie de Wilson, ne sont pas trouvées chez nos patients.

Sur le plan biologique, le diagnostic de la maladie de Wilson a été porté devant les perturbations de métabolisme du cuivre avec une hypocéroluoplasminémie, une hypocuprémie et une hypercuprurie des 24 heures. Ces perturbations de métabolisme du cuivre ne sont pas constantes, voire non spécifiques. Elles font défaut chez 56 % des enfants ayant des symptômes hépatiques. Une étude a montré que l'hypocéroluoplasminémie est retrouvée dans 95 % des patients symptomatiques, l'hypercuprurie des 24 heures est retrouvée dans 80 à 100 % des cas [11]. Cette triade biologique caractéristique de la maladie de Wilson permet de poser le diagnostic et de démarrer le traitement comme c'était le cas chez nos malades. Cependant, lorsque les résultats des dosages sont douteux, on aura recours à la mesure du cuivre sur un fragment de biopsie hépatique qui n'a pas été faite chez nos malades vu le degré de l'insuffisance hépatocellulaire.

L'objectif du traitement est de diminuer le stock global de cuivre de l'organisme. Le médicament le plus utilisé

chez l'enfant est la D-pénicillamine, chélateur du cuivre, qui majore l'excrétion urinaire de celui-ci. Il est administré par voie buccale à la dose initiale quotidienne de 300 mg pour atteindre en général 900 mg en quelques semaines. Le traitement doit être poursuivi à vie, la dose pouvant être portée à 1 200 mg chez l'adolescent. Des réactions allergiques peuvent être observées dès la fin de la première semaine de traitement (rash cutané, fièvre, adénopathies), nécessitant l'arrêt de la D-pénicillamine et sa réintroduction ultérieure, très progressive, sous administration transitoire de prednisone.

Après quelques mois ou années de traitement, on peut observer des lésions cutanéomuqueuses de type bulleux ou nécrotique, un lupus, un syndrome néphrotique.

Des observations de névrite optique ont été publiées, qui justifient l'administration quotidienne de vitamine B6. Une atteinte hématologique (leucopénie, thrombopénie) peut être attribuée au traitement ; elle est en réalité plus souvent le fait d'un hypersplénisme.

Actuellement, d'autres thérapeutiques, dépourvues d'effets indésirables sont préconisées (les sels de zinc, trientine, le tetrathiomolybdate) [1, 2]. Des effets indésirables à la D-pénicillamine sont notés chez 5 à 10% des patients [12].

Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du traitement. L'idéal serait d'instaurer le traitement à un stade asymptomatique ce qui permet d'éviter toutes ses complications [11]. Donc, l'enquête familiale est indispensable à la recherche des formes présymptomatiques qui se prêtent mieux au traitement.

Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du traitement. L'idéal serait d'instaurer le traitement à un stade asymptomatique, comme le cas de notre 3ème observation, ce qui permet d'éviter toutes les complications. Le diagnostic repose sur les arguments cliniques, biologiques et maintenant génétiques ouvrant la voie à une identification précoce, voir avant l'apparition de la symptomatologie typique par un dépistage familial. L'instauration à vie d'une thérapeutique adaptée leur permet même d'échapper à cette pathologie

Conclusion

La maladie de Wilson est une maladie rare, de diagnostic difficile. Elle conduit au décès ou à des troubles neurologiques sévères en cas de diagnostic différé. Le traitement comprend maintenant plusieurs médicaments avec un profil d'effets secondaires différent, ce qui permet d'adapter la thérapeutique à chaque patient particulier. Il faut évoquer

ce diagnostic en cas de maladie hépatique inexplicée associée ou non à des troubles neurologiques. Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du traitement. L'idéal serait d'instaurer le traitement à un stade asymptomatique ce qui permet d'éviter toutes ses complications. Donc, l'enquête familiale est indispensable à la recherche des formes pré symptomatiques qui se prêtent mieux au traitement.

Références

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's Disease. *Lancet* 2007 ; 369 :397-405.
2. Ducloo-Valée JC, Ichai P, Chappuis P, Misrahi M. La maladie de Wilson. *Hépatogastro*. 2006 ; 6 :451-8.
3. Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Ducloo-Valée JC. La maladie de Wilson : aspects clinico-biologiques. *Ann biol clin* 2005 ; 63 :457-66.
4. Cissé IY, Morel M, Nabe LM, Camara B. maladie de Wilson : étude de 6 formes neurologiques CHU de Conakry : *Med Trop* 2004 : 64 :53-7.
5. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease. *Nat Genet* 1993; 5:344-50 .
6. Schmidt H. Role of genetic testing in liver transplantation for Wilson's disease. *Transplantation Proceedings* 2003; 35:2078-9.
7. Dallaire C, Huret JL. Genetique formelle et autres modes de transmission. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Hematol* 2002.
8. Labrune P, Cedex C. maladie de Wilson. *Med Ther/ Pédiatrie* 1999 ; 2 :461-5.
9. Odièvre M. Maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie*, 4-059-R-10, 2003, 5 p.
10. Michel M, Lafaurie M, Noel V, Pico L. Anémie hémolytique révélatrice d'une maladie de wilson. A propos de deux observations. *Rev Méd interne* 2001 ; 22 : 208-3.
11. Dhidah K, El Filali F , Naamane A, Hadj Khalfa H, Aquarone R. Maladie de Wilson : étude clinique et biologie moléculaire. *Wilson's disease: clinical study and molecular biology. Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2007) 22:373-376.
12. Ferenci P. Review article: Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:157-65.