

**Séminaire atelier national de formation
en Hépatogastro-entérologie
Alger le 12-13 Janvier 2011**

MALADIE DE WILSON

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Dr MERAH / Dr KORTI

Service de Gastro-entérologie

EHU .ORAN

Pr BOUASRIA

MALADIE DE WILSON

- Introduction.
- Historique.
- Intérêt.
- Epidémiologie.
- Physiopathologie.
- Diagnostic.
- clinique.
- biologique.
- génétique.
- Histologique.
- Score de Ferenci.
- * Traitement:
- but
- Moyens
- Recommandations thérapeutiques.
- Evolution S/Trt.
- Conclusion.

INTRODUCTION

- Affection métabolique héréditaire .
- Autosomique récessive .
- Accumulation excessive de Cu dans l'organisme (foie, SNC, ...) .
 - mutation du gène nommé **ATP7B** , porté par le chromosome **13**.
- Clinique: forme hépatique , neurologique, hématologique , psychiatrique.
- Traitement efficace si dépistage précoce.

HISTORIQUE

- **1912**: décrite par **Samuel Alexander Kinnier Wilson**.
- 1985**: **Frydman** : gène défectueux sur chrom **13**.
- **1902-1903** : **Kayser** puis **Fleischer** : Anneau vert péri- cornéen.
- **1950**: premiers TRTs.
 - **1956**: Dimercaprol.
Pénicillamine.
- **1960**:
 - Trientien.
 - utilisation du zinc.

INTERET

- Affection rare, grave (hépatite fulminante, cirrhose, complications neurologiques).
- Grande hétérogénéité génotypique et phénotypique .
- Physiopathologie : Progrès génétiques, biologie moléculaire.
- Traitement spécifique efficace, si précoce.
- Dépistage familial +++.
- Place de la transplantation hépatique.

EPIDEMIOLOGIE

-Maladie génétique rare, ubiquitaire.

-Prévalence : faible

$1/30.000 - 1/100\ 000$ (ethnies)

-Portage hétérozygote : $1/100 - 1/15$

-Age de révélation: adulte jeune (4 – 35 ans).

-Risque ↗ mariages consanguins .

Maladie de Wilson : les présentations cliniques, **Revue Médicale Suisse N° 31** publiée le **07/09/2005**

Article de C. Chilcott-Lauber P. R. Burkhard E. Giostra .

Conséquences de la mutation génétique

- incorporation de Cu avec la céruléoplasmine .
céruléoplasminémie (95 % MW).
excrétion biliaire du Cu.



- Accumulation du Cu dans l'hépatocyte .
+ Effet toxique sur l'hépatocyte



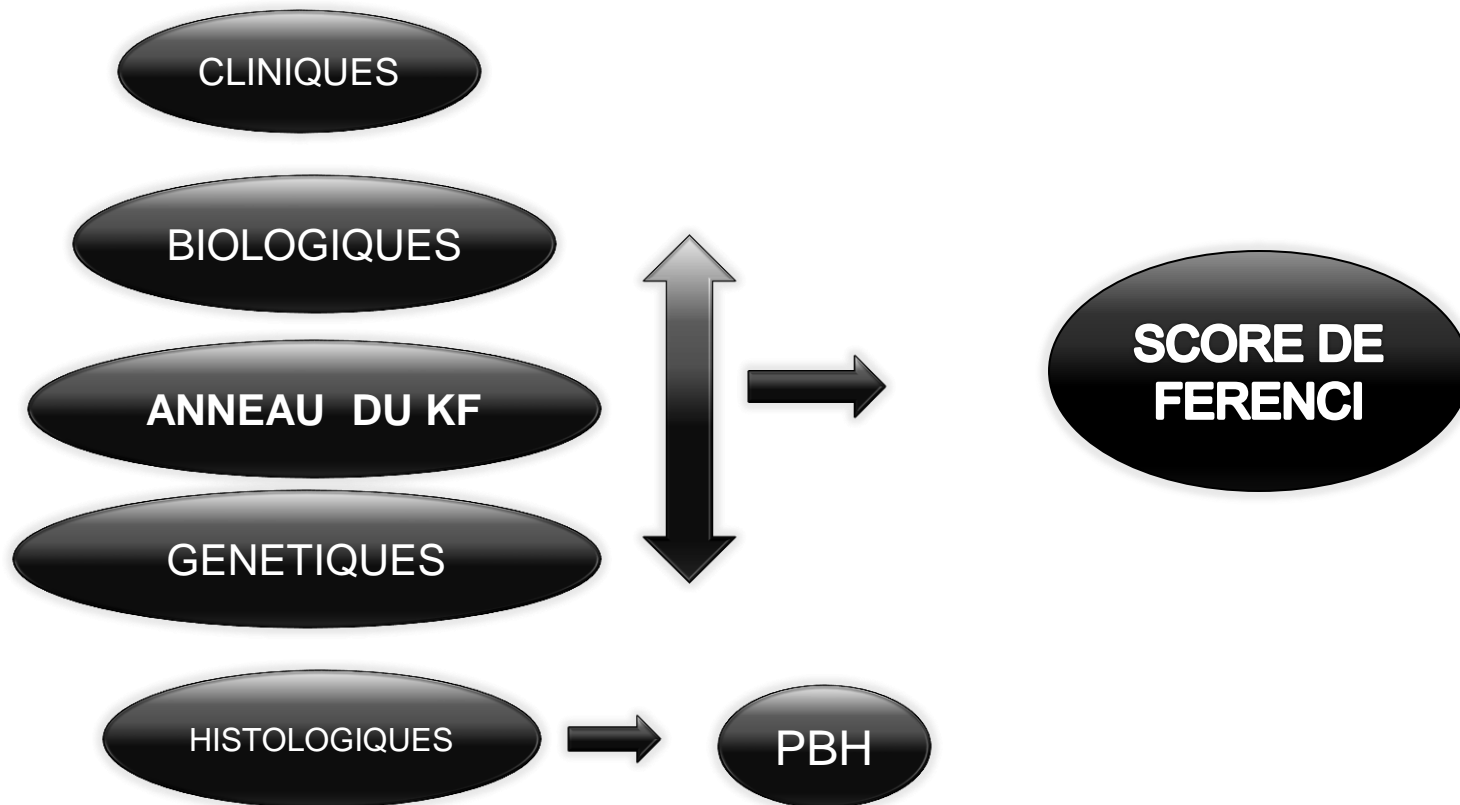
- Cu libre sanguin + urinaire.

Puis extra- hépatique :

- **Cornée** → anneau de K - F .
- **Cerveau** → dégénérescence lenticulaire.
- **Rein** → tubulopathie .
- **GR** → hémolyse / libération brutale de Cu .

DIAGNOSTIQUE

Repose sur des éléments :



CLINIQUE

Hépatiques: 40%

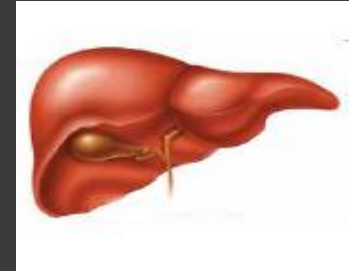
Neurologiques: 35%

Psychiatriques: 15%

Autres: -cardiaques-rénales
-cutanés ,hématologiques
-ostéo-articulaires } 10%

ATTIENDE HEPATIQUE

Etant le siège du déficit génétique.



HEPATITE FULMINANTE

clinique: douleurs abdominales ,
Fièvre , ictère , ascite + Parfois EH

Ex clinique : - foie dur.
- CVC, angiomes
stellaires.

Biologie :

- Transaminases ↗ (ASAT).
- Bilirubine ↗ (coexistence : hémolyse
intra -vasculaire).
- Anémie hémolytique à test de Coombs
négatif .
- Facteur V < 50 %.
- IRA .

Evolution: décès en qq jours ou
semaines.

C'est l'organe ou les les lésions se
constituent en premier.

HEPATITE AIGUE

clinique:

Asthénie , ictère, anorexie.
HPMG +/- splénomégalie

Biologie : Transaminases
+ Bilirubine modérément ↗

Evoluion : régression
spontanée en qq sem. ↗

HEPATITE CHRONIQUE

SC: - hépatomégalie.

Biologie :

→ hépatite chronique virale.

→ hépatite chronique auto-immune:

CHC: -incidence faible.

CIRRHOSE

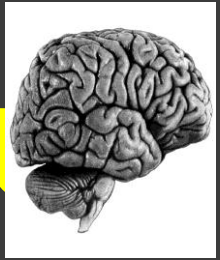
- compensée ou décompensée.

-souvent constituée des stades très précoces .

- expression tardive (entre **20** et **40** ans) + signes neurologiques.

Ex: -IHC.
-HTP.

ATTIENNE NEUROLOGIQUE



- + souvent : **10 - 30** ans, Parfois, tardivement > **60** ans .
- Chez l'enfant** : survenue insidieuse (difficultés scolaires, défaut de concentration, troubles de la parole et écriture).
- Troubles moteurs +++** : début insidieux; exacerbés / fatigue émotion.
- Aggravation progressive.
- Rarement, amélioration spontanée transitoire.

F akinéto- hypertonique:

- **Dystonie touche :**
visage + tronc + membres.

- **Hypertonie
extrapyramidale** →
troubles de la
marche, l'écriture.

F. de pseudo-sclérose:
tremblement +++

-**d'attitude:**
majoré / effort.

- **repos.**

Hypertonie peut être
absente.

Autres mouvements involontaires :
aspect d' une chorée, athétose
rire spasmodique

**Recherche systématique de
MW devant tout tremblement
d'attitude ou syndrome
parkinsonien avant 40 ans +++**

MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES

Diagnostic difficile .

Souvent associées à des signes neurologiques.



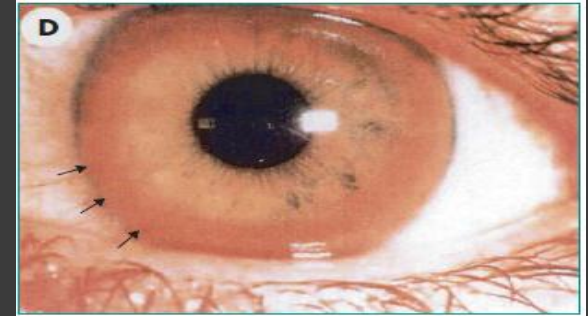
- syndrome démentiel ,schizophrénique , maniaco-dépressif .
- Troubles du comportement isolés, Impulsivité, cassure des performances scolaires.



Peuvent régresser après TRT chélateur du Cu à un stade précoce.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Anneau de Kayser Fleicher



Cataracte en fleur de Tournesol

- Couleur verte ou bronze.
- Siège : périphérie de la cornée, sur sa face interne.
- incomplet ,circonférentiel.
- Visible à l'examen à la **LAF**.
- constant : manifestations neuropsychiques .
- Disparition progressive (**3 – 5 ans**); après traitement .

- rare.
- Disque gris ou brun-doré .
- Siège : partie centrale du cristallin .
- Peut coexister avec l'anneau de K - F.
- Disparition rapide après traitement.

MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES



Hémolyse intravasculaire +++ (Hépatite aigue).

Rarement, révélatrice de la maladie.

Anémie hémolytique à test de Coombs négatif.

Mécanisme : ↗ [Cu] plasmatique .

Fréquence ++: Lithiase pigmentaire(hémolyse).

AUTRES MANIFESTATIONS

Osteo-articulaires:

-fréquentes (F. évoluées).

-On peut observer :

Ostéoporose.

Ostéomalacie.

Fractures spontanées.

Arthrite dégénérative .

-Pathogénie : inconnue.

Cardiaques:

cardiomyopathie,arythmie.

Cutanées:hyperpigmentation.

RENALES:

Néphropathies : tubulaires
proximales +++

Mécanisme :

Toxicité du Cu pour les
cellules tubulaires
proximales



- Hypo- Ca , Hypo-Ph,
,lithiases urinaires.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Tableau 1A. Bilan cuivrique du sujet normal.

Céruleplasmine (g/L) sérum	Cuivre total sérum ($\mu\text{mol/L}$)	Cuivre libre sérum ($\mu\text{mol/L}$)
0,2 à 0,4	14 à 21	< 2,1
Cuivre sang total ($\mu\text{mol/L}$)	Cuivre urines ($\mu\text{mol/24 h}$)	Cuivre foie ($\mu\text{mol/g}$ tissu sec)
13 à 22	< 0,8	0,3 à 0,9

Fort argument

surveillance

Meilleur argument

Tableau 1B. Les valeurs pathologiques du bilan cuivrique.

Céruleplasmine (g/L) sérum	Cuivre total sérum ($\mu\text{mol/L}$)	Cuivre libre sérum ($\mu\text{mol/L}$)
< 0,1 g/L	< 10	> 3
Cuivre sang total ($\mu\text{mol/L}$)	Cuivre urines ($\mu\text{mol/24 h}$)	Cuivre foie ($\mu\text{mol/g}$ tissu sec)
< 10	> 2	> 4

surveillance

EXAMENS BIOLOGIQUES

1. Céruloplasmine plasmatique :

- Dosée par méthode enzymatique, ou immunochimique.

- ↓ 95 % des cas :

 - < 0,10 g/L (70 %)

 - 0,10 - 0,20 g/L (25 %).

- Normale : 5 % des cas.

- non pathognomonique .

(syndrome néphrotique, MA, IHC sévère).

2.Cuprémie : Nle = 15 - 20 mol/L.

- normale ou basse, rarement élevée.

3.Cuprurie des 24 h :

- toujours > 3 mol /24 h +++
- anémie hémolytique(> 15 mol/24 h).

- non spécifique :

 - ↗ choléstases prolongées, cirrhoses, HCA).

4. [Cu]hépatique :

- Constamment élevée

3 - 25 mol/g de pds sec .

HISTOLOGIE



Lésions hépatiques:

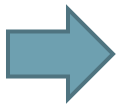
-précoces à l'enfance.

- * foie normal.
- *lésions d'hépatite chronique.
- * lésions de cirrhose.

-les colorations histochimiques du Cu :**Rhodamine,Ocréine.**

*négatives(manque de sensibilité).

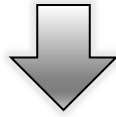
*diffusion du Cu dans le cytoplasme des hépatocytes +++



+++

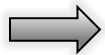
- hyperplasie des cellules de Kupffer.
- stéatose.
- Anomalies **mitochondriales+++**

STERLIEB:1968



- une densification de la matrice mitochondriale .
- un élargissement de l'espace inter-membranaire .
- une disposition anarchique des crêtes mitochondriales .
- la présence dans la matrice de volumineuses vacuoles, de granulations et d'inclusions cristallines d'aspect géométrique.

les formes asymptomatiques de la maladie de Wilson :



un appoint précieux au diagnostic .

Rares:F
symptomatiques:
Cirrhose.

Réduction de la taille
des mitochondries
après TRT chélateur

Diagnostic Génétique

Rechercher les mutations:

- **PCR-RFLP** (polymérase chain réaction – restriction fragment length polymorphism) .
- **SSCP** (single strand conformation polymorphisme).
- **HPLC** (high performance liquid chromatography).
 - *longues, couteuses.
 - *équipes ayant un recul d'expérience suffisant.
 - *retrouvées :60 -70%.

Etude chinoise de 50 cas:

a vérifié la corrélation génotype/ phénotype.

64% **A778L** → 78,1 % F.hépatique.

0 % **H1069Q** → F.neurologique.

Garcia & al, Du gène à la maladie Anomalie transport du Cu ;PathBio2715 sept 2008
Sheng,ye & WD:id 2 novl mut &clin correl ECP:13(38):5147-5150 WJ gastro-enterol 2007

- Plus de 350 mutation et 100 polymorphisme connues.

(publiés par une Equipe canadienne menée par D.Cox).

En Europe : type H1069Q prédomine

En Orient : substitution arginine - leucine au codon 778, R778L.

Origine ethnique et localisation des mutations

Exons du gène codant pour la protéine ATP 7 B

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Europe occidentale	○	●	○	○	●	○	●	●	▽	○	○	○	●	●	●	○	●	●	●	●	▽
Europe de l'Est	▽	▽	○	▽	▽	▽	▽	○	▽	▽	▽	▽	○	○	○	○	○	▽	▽	▽	
Europe méditerranéenne	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Amérique du Nord	▽	▽	▽	▽	▽	▽	▽	○	▽	▽	▽	▽	○	○	○	○	○	▽	▽	▽	
Amérique du Sud	▽	○	○	▽	▽	▽	▽	▽	○	▽	▽	○	▽	▽	○	▽	○	○	▽	○	▽
Extrême-Orient	●	○	○	○	▽	○	●	●	▽	●	●	●	●	○	○	●	○	●	○	○	○
Asie du Sud-Est	▽	▽	▽	○	○	▽	▽	○	▽	▽	▽	○	▽	○	○	▽	▽	▽	▽	▽	▽
Moyen-Orient	▽	○	▽	○	▽	○	▽	○	▽	▽	▽	○	○	○	○	○	▽	▽	▽	○	●

Eur. Occ. : Royaume-Uni, Allemagne, Suède, Finlande, Autriche, Irlande, Islande, Pays-Bas

Eur. de l'Est : Russie, Tchécoslovaquie, Hongrie, Bulgarie, Pologne, Ukraine

Eur. med : Yougoslavie, Sardaigne, Turquie, Italie, Grèce, Albanie, Canaries, Portugal

Am. du N. : USA, Canada

Am. du S. : Brésil, Costa Rica

Extr.-Or. : Chine, Japon, Taïwan, Hong Kong, Corée

Asie du S.E. : Inde, Pakistan, Bangladesh, Thaïlande

Moy.-Or. : Iran, Yemen, Kurdistan, Koweït, Arabie Saoudite

Très fréquent

● > 50 %

Fréquent

● [25-50 %]

Peu fréquent

○ [0,1-25 %]

Absent



ENQUETTE FAMILIALE

Dépistage impératif dans la fratrie après **3 ans**

But : traiter les homozygotes.

Repose sur : Ex. clinique + ophtalmologique

Dosage : céruloplasmine, cuprémie, cuprurie.

Si - : n' exclut pas le diagnostic.

Effectuer une **PBH** :fratrie (mesurer [Cu] hépatique)

Analyse génétique (**pas de routine**).

SCORE DE FERENCI

Tableau 1.
Score de Ferenci.

Cuivre hépatique		Céruleoplasmine	
Normal (< 50 µg/g)	- 1	Normale (> 0,2 g/l)	0
< 5 × N (50-250 µg/g)	1	0,1-0,2 g/l	1
> 5 × N (> 250 µg/g)	2	< 0,1 g/l	2
Marquage par la rhodamine			
+	0		
-	1		
Mutations retrouvées		Clinique	
2	4	Anneau de Kayser-Fleischer	
1	1	+	2
0	0	-	0
Cuivre urinaire		Atteinte neurologique	
Normal	0	Sévère	2
1-2 × N	1	Modérée	1
> 2 × N	2	Absente	0
Normal mais > 5 × N après pénicillamine	2		
		Anémie hémolytique, Coombs négatif	
		+	1
		-	0

Score ≥ 4 : maladie de Wilson confirmée ; 2-3 : maladie de Wilson probable mais nécessite confirmation par d'autres examens ; 0-1 : maladie de Wilson peu probable.

TRAITEMENT

But :

Stade **précoce** :

- Prévenir l'apparition des lésions irréversibles du foie ou du SNC .

Stade **tardif** :

- Eviter l'aggravation des lésions.
- Faire disparaître ou améliorer les symptômes.

Indications :

- * Tous les homozygotes (symptomatiques ou non).
- * Traitement à vie par des chélateurs du Cu.
- * Les hétérozygotes : aucun TRT.

Moyens :

- * Diététiques : Limiter la consommation des aliments très riches en Cu.
- * TRT médical : **chélateurs de cuivre.**

CHELATEURS DE CUIVRE: 1-D-PENICILLAMINE

TRT de référence.

Améliore le pronostic.

Mécanisme d'action :

- augmentation excrétion urinaire du Cu .
- synthèse métallothionéine .

Posologie : 1,5 – 2 g/j, à doses progressives.

TRT d'entretien \approx 1g/ j , à vie.

Cuprurie au delà de 15 $\mu\text{mol}/24\text{h}$.

Effets secondaires :

Précoces : 10 à 20 % -Digestifs.
-Hématologiques :
Leucopénie, thrombopénie, agranulocytose .

Tardifs:

- rénales : glomérulopathies ,proteinurie,syndrome néphrotique.
- LED.
- myasthenie,nevrite optique.

2-Trientine (triéthylène- tétramine- dihydrochloride):

- TRT alternatif de la D- Pénicillamine(en cas d' intolérance).

Mécanisme d'action:

- Élimination du Cu dans les urines.
- Diminution de l'absorption intestinale du Cu.

Posologie : 1 - 1,5 g / j, avant les repas.

- Peu d' effets secondaires(immunologiques).
- Aggravation neurologique initial.

3-Zinc :

Mécanisme d'action :

Intestin :

- Diminue l'absorption intestinale du Cu et augmente son excrétion fécale.
- Induit la synthèse de métallothionéine intestinale

Foie:-synthèse de métallothionéine hépatique.

- Augmente [Cu] hépatique fixé aux métallothionéines.

Posologie : 150 mg /j (75 – 300 mg/ j).

* Efficace sur les manifestations neurologiques .

Effets secondaires:

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Aggravation neurologique initiale rare.

4-Thiomolybdate :

Mécanisme d'action :

- inhibe l'absorption intestinale du Cu .
- se lie au Cu sérique en excès.
- diminue la [Cu] hépatique .

Semble efficace (1ers résultats intéressants)
(mais les études sont limitées)

Posologie : 60 - 100 mg / j.

CI chez l'enfant : action sur le développement osseux.

EVOLUTION SOUS/TRT

F hépatiques :

-S'améliore entre 4- 6 mois .

-75% des cas :

Transaminases :se normalisent après 12 mois.

Formes neurologiques:

-Commencent à s'améliorer 5 à 6 mois .

-Après 2 ans les manifestations résiduelles persistent souvent.

-Les manifestations psychiques les suivent, s'améliorent en 1an et disparaissent en 2 ans .

TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Seul traitement curatif

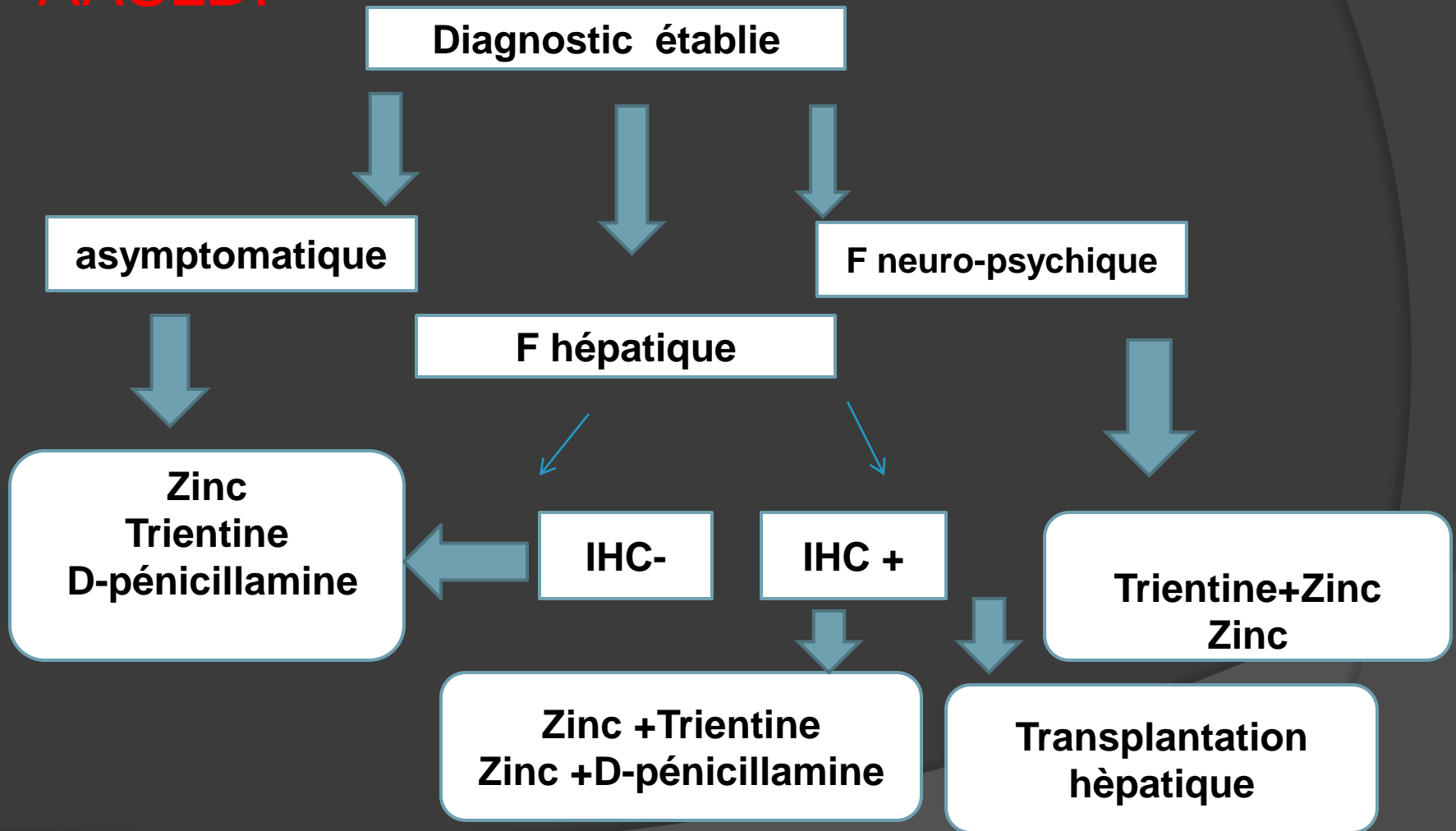
Indications :

- Complications graves de la cirrhose (hémorragies digestives récidivantes, ascite invalidante).
- Formes hépatiques fulminantes (IHA, Fact V < 20 %, coma).
- Formes neurologiques isolées(indication en cours d'évaluation) .

survie à 05 ans :80% → pas de traitement
pas de récidence

Recommandations thérapeutiques

AASLD:



CONCLUSION

- *Maladie génétique, complexe et rare,curable.**
- *Grandes variations cliniques.**
- *Précocité du diagnostic et du traitement améliore le pronostic.**
- * Traitement à vie .**