



Année 2022

Thèse N° 196/22

LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ADULTE (à propos de 13 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/05/2022

PAR

Mr. Oussama Lakhdar

Né le 12/07/1994 à Ain Taoujdate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Maladie De Wilson- Cuivre- Céruloplasmine- Anneau De Kayser-fleischer- Chélateurs-
D-penicillamine- Enquête Familiale

JURY

- M. EL ABKARI MOHAMMED**PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur d'Hépto-gastro-entérologie
- Mme. MELLOUKI IHSANE**
Professeur d'Hépto-gastro-entérologie
- M. AQODAD NOURDIN**
Professeur d'Hépto-gastro-entérologie
- Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA**
Professeur de Pédiatrie
- Mme. ABID HAKIMA** Co-rapporteur
Professeur d'Hépto-gastro-entérologie
- } JUGES

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 10 |
| PATIENTS ET MÉTHODES | 13 |
| I. Type d'étude | 14 |
| II. Matériels et Méthodes | 14 |
| III. Critères d'inclusion | 14 |
| IV. Analyse statique des données | 14 |
| V. Considération éthique | 15 |
| RESULTATS | 16 |
| I. Données épidémiologiques | 17 |
| 1. Fréquence | 17 |
| 2. Age | 18 |
| 3. Le sexe | 19 |
| 4. Antécédents | 20 |
| II. Données cliniques | 21 |
| 1. Circonstances de découverte | 21 |
| 2. Examen clinique | 22 |
| III. Données paracliniques | 23 |
| 1. Biologique | 23 |
| 2. Echographie abdominale | 26 |
| 3. Scores hépatiques | 27 |
| 4. Fibroscopie digestive (FOGD) | 28 |
| 5. IRM hépatique | 28 |
| 6. IRM cérébrale | 28 |
| 7. Biopsie hépatique | 28 |
| IV. Prise en charge thérapeutique | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 1. Traitement | 29 |
| 2. Traitement adjuvant | 29 |
| V. Evolution | 30 |
| 1. Clinique | 30 |
| 2. Cuprurie | 31 |
| 3. Echographie | 31 |
| DISCUSSION | 32 |
| I. Historique | 33 |
| II. Epidémiologie | 35 |
| 1. La fréquence | 35 |
| 2. L'âge | 36 |
| 3. Sexe | 38 |
| III. Physiopathologie | 39 |
| 1. Le cuivre et son métabolisme normal | 39 |
| 2. Génétique de la maladie de Wilson..... | 46 |
| 3. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien | 48 |
| 4. Evolution naturelle de la maladie | 49 |
| 5. Lésions anatomopathologiques hépatiques | 50 |
| IV. Manifestations cliniques | 51 |
| 1. Mode de révélation | 51 |
| 2. Manifestations hépatiques | 51 |
| 3. Manifestations neurologiques | 54 |
| 4. Manifestations psychiatriques | 56 |
| 5. Manifestations oculaires | 57 |
| 6. Manifestations hématologiques | 58 |

| | |
|--|------------|
| 7. Manifestations rénales | 59 |
| 8. Manifestations ostéo-articulaires | 60 |
| 9. Manifestations endocriniennes | 61 |
| 10. Manifestations cardio-vasculaires | 62 |
| 11. Atteinte de la peau et des phanères | 62 |
| 12. Atteinte lipomateuse | 63 |
| 13. Formes asymptomatiques | 63 |
| V. Diagnostic positif | 64 |
| 1. Manifestations cliniques | 64 |
| 2. Manifestations paracliniques | 65 |
| a. Biologiques | 65 |
| b. Radiologiques | 69 |
| c. Histologiques | 71 |
| d. Génétiques | 71 |
| 3. Synthèse/ score de Ferenci | 72 |
| VI. Diagnostic différentiel | 76 |
| VII. Traitement | 77 |
| 1. Buts | 77 |
| 2. Moyens thérapeutiques | 78 |
| 3. Recommandations thérapeutiques | 89 |
| 4. Surveillance du traitement | 91 |
| VIII. Evolution et pronostic | 94 |
| IX. Enquête familiale | 97 |
| X. Difficulté de la prise en charge de la maladie de Wilson au Maroc | 99 |
| CONCLUSION | 100 |

RESUMES103

BIBLIOGRAPHIE.....109

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: l'âge des malades atteints de la maladie de Wilson..... | 18 |
| Figure 2: sexe des malades atteints de la maladie de Wilson | 19 |
| Figure 3: consanguinité au cours de la maladie de Wilson..... | 20 |
| Figure 4: circonstances de découverte au cours de la maladie de Wilson | 21 |
| Figure 5: manifestations cliniques dans la maladie de Wilson..... | 22 |
| Figure 6: perturbation des transaminases au cours de la maladie de Wilson | 23 |
| Figure 7: profil NFS au cours de la maladie de Wilson | 24 |
| Figure 8: bilan cuprique dans la maladie de Wilson..... | 26 |
| Figure 9: résultats d'échographie hépatique au cours de la maladie de Wilson..... | 26 |
| Figure 10: résultats FOGD au cours de la maladie de Wilson | 28 |
| Figure 11: évolution clinique au cours de la maladie de Wilson | 30 |
| Figure 12: absorption et transport du cuivre..... | 44 |
| Figure 13: distribution du cuivre dans l'organisme | 44 |
| Figure 14: transmission génétique de la maladie de Wilson..... | 48 |
| Figure 15: répartition de la maladie de Wilson selon l'âge des patients | 38 |
| Figure 16: anneau de Kayser–Fleischer | 57 |
| Figure 17: cataracte en fleur de tournesol | 58 |
| Figure 18: conduite à tenir devant score de Ferenci | 75 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1: nombre de malades par année | 17 |
| Tableau 2: teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant | 41 |
| Tableau 3: apports conseillés en cuivre (mg/J) d'après l'agence française de sécurité sanitaire des aliments | 41 |
| Tableau 4: teneur en cuivre des différents aliments [..... | 42 |
| Tableau 5: moyenne d'âge de survenue de la maladie de Wilson dans différentes séries | 37 |
| Tableau 6: score de Ferenci (Leipzig)..... | 74 |
| Tableau 7: régime alimentaire au cours de la maladie de Wilson | 79 |
| Tableau 8: choix du traitement selon l'atteinte initial d'après Brewer et al. | 91 |
| Tableau 9: score évaluant le pronostic des malades atteints de la maladie de Wilson | 94 |

TABLE DES ABREVIATIONS

| | |
|----------|---|
| ASAT | : alanine amino-transférase |
| ALAT | : aspartate amino-transférase |
| ATP | : adénosine tri-phosphate |
| CPN | : céruloplasmine |
| Cu | : cuivre |
| FOGD | : fibroscopie oeso-gastro- duodenal |
| GB | : globules blancs |
| GGT | : gamma glutamyl transférase |
| HMG | : hépatomégalie |
| http | : hypertension portale |
| Hb | : hémoglobine |
| Ig | : immunoglobuline |
| IRM | : imagerie par résonance magnétique |
| Kb | : kilobase |
| KF | : kayser-fleischer |
| MW | : maladie de Wilson |
| N | : normale |
| NFS | : Numération Formule Sanguine |
| NGC | : noyaux gris centraux |
| OMI | : œdèmes des membres inférieurs |
| PAL | : Phosphatase alcaline |
| PCR-RFLP | : polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism |
| PK | : pyruvate kinase |

SMG : splénomégalie
TDM : tomodensitométrie
TP : taux de prothrombine
VGM : volume globulaire moyen

INTRODUCTION

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une maladie génétique rare résultant d'un désordre du métabolisme du cuivre. Il s'agit d'une affection autosomique récessive de l'excrétion hépatique du cuivre caractérisée par son accumulation dans le foie, le cerveau, la cornée et d'autres organes [1]. La mutation du gène Wilson localisé sur le chromosome 13 entraîne un déficit fonctionnel en une protéine intracellulaire transporteuse du cuivre appelée ATP7B. La prévalence de la MW a probablement été sous-estimée jusqu'à présent. On l'estimait à 1/30000 avec un portage hétérozygote de 1/90 [2]. La maladie se développe le plus souvent dans la première ou deuxième décennie de la vie.

La présentation clinique de la maladie de Wilson est caractérisée par une très grande hétérogénéité des symptômes, dominée par une symptomatologie hépatique (hépatite aigüe, cirrhose, ...), une symptomatologie neurologique (dystonie, trouble de la marche, ...), et oculaire (Anneau Kayser-Fleischer, ...). Les premiers symptômes sont le plus souvent hépatiques chez l'enfant et neurologiques chez l'adulte. Ces manifestations de la maladie peuvent rester isolées, s'associées ou succédées, expliquant la variété des tableaux cliniques rencontrés [3].

Le diagnostic est difficile à faire car les manifestations sont très différentes d'une personne à l'autre, il est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques (imagerie par résonance magnétique cérébrale), voire histologiques. Si son diagnostic est fait précocement, il s'agit de l'une des maladies héréditaires les plus faciles à traiter.

Le traitement est basé sur l'utilisation d'un chélateur de cuivre ou un inhibiteur de son absorption intestinale. Le but du traitement est de faire diminuer le stock global du cuivre dans l'organisme pour éviter l'accumulation toxique du cuivre. Il doit être pris toute la vie. En l'absence de tout traitement, l'évolution spontanée de la

maladie est le plus souvent mortelle [4].

Le dépistage de la maladie est indispensable dans la fratrie du malade à la recherche des formes asymptomatiques qui se prêtent mieux au traitement.

Le suivi des malades doit être régulier tout au long de la vie, même si les symptômes s'atténuent grâce au traitement. La fréquence des consultations est déterminée par l'équipe médicale.

L'évolution et le pronostic dépendent de l'extension des lésions cérébrales et hépatiques causées par l'accumulation du cuivre [4].

Nous proposons par ce travail d'apporter une contribution à l'étude de cette affection :

- En étudiant les paramètres cliniques, biologiques et morphologiques de la MW
- En évaluant l'atteinte hépatique et ses complications ainsi que l'évolution des malades après traitement chélateur de cuivre.
- En soulevant les problèmes de prise en charge de cette pathologie rare dans notre contexte

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, qui a porté sur une série de 13 malades ayant la maladie de Wilson colligés durant une période de 13 ans, de 2003 jusqu'à 2019. Notre étude a été réalisée au niveau du service de gastro-entérologie du CHU Hassan II-Fès. Avec un recul moyen de 7.6 ans.

II. Matériels et Méthodes :

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie à partir des dossiers médicaux des patients, des registres d'hospitalisation et de consultation d'hépatologie adulte du service de gastroentérologie CHU Hassan II Fès.

III. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusions de nos patients sont :

- Age plus de 16 ans
- Tous les patients diagnostiqués ou suivis pour une MW au sein du service de gastro-entérologie CHU Hassan II- Fès.
- Avoir des dossiers exploitables.

IV. Analyse statique des données :

L'analyse descriptive des données de l'étude a été faite par le calcul des pourcentages pour les variables qualitatives, des moyennes et écartypes pour les variables quantitatives à l'aide d'un tableau Excel 2010.

V. Considération éthique :

Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Treize cas de MW ont été diagnostiqués au service de gastro-entérologie de CHU de Fès durant la période d'étude (2003–2019). Dont 9 ont été reçu de la pédiatrie.

La répartition annuelle des cas de maladie de Wilson recensés de 2003 au 2019 est représentée dans le tableau suivant. Le nombre de cas dans notre série varie entre 0 à 2 cas par an et une moyenne de 0.8 cas par an.

Tableau 1: nombre de malades par année

| Année | Nombre de malades |
|-------|-------------------|
| 2003 | 1 |
| 2004 | 0 |
| 2005 | 0 |
| 2006 | 2 |
| 2007 | 0 |
| 2008 | 1 |
| 2009 | 1 |
| 2010 | 2 |
| 2011 | 0 |
| 2012 | 0 |
| 2013 | 2 |
| 2014 | 1 |
| 2015 | 1 |
| 2016 | 0 |
| 2017 | 0 |
| 2018 | 1 |
| 2019 | 1 |

2. Age:

La moyenne d'âge de découverte de la maladie était de 15 ans et 8mois avec des extrêmes de 5 ans et 36 ans.

Chez neuf patients soit 69.3% des cas, le diagnostic a été fait entre 10 et 20 ans, chez 15.3% entre 0 et 10 ans et chez 15.3% à un âge supérieur à 20 ans.

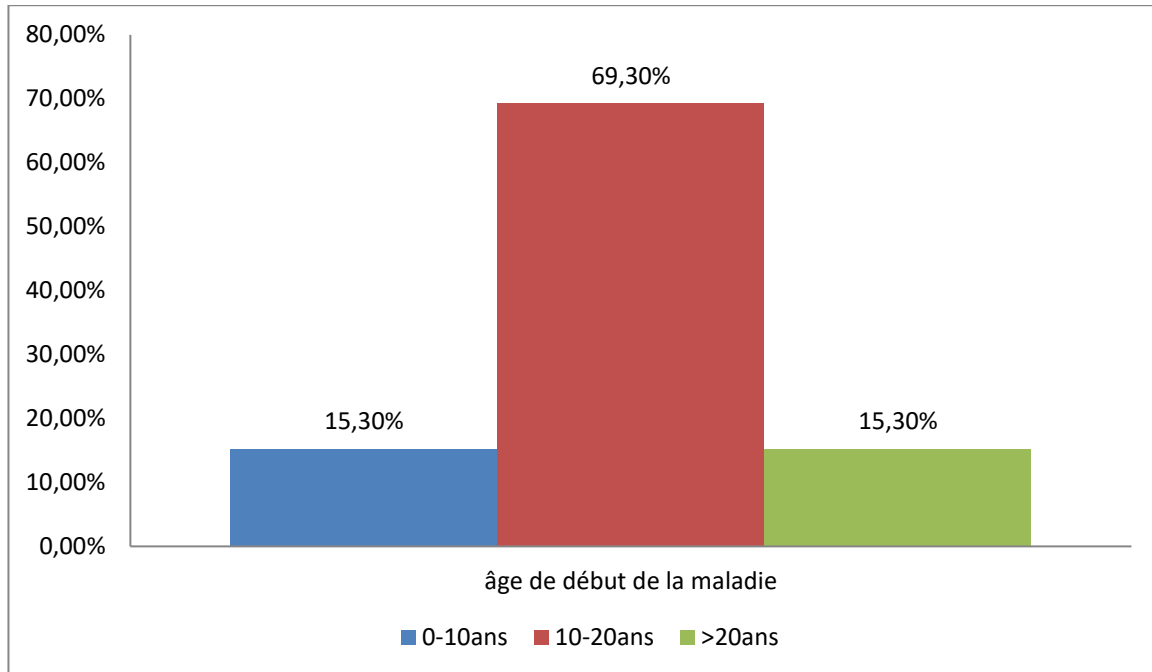


Figure 1: l'âge de début de la maladie chez les patients de notre série.

3. Le sexe :

Sur l'ensemble des patients, on note une prédominance féminine, avec 8 femmes (61.6%) contre 5 hommes (38.4%), soit une sex-ratio de 0,6.

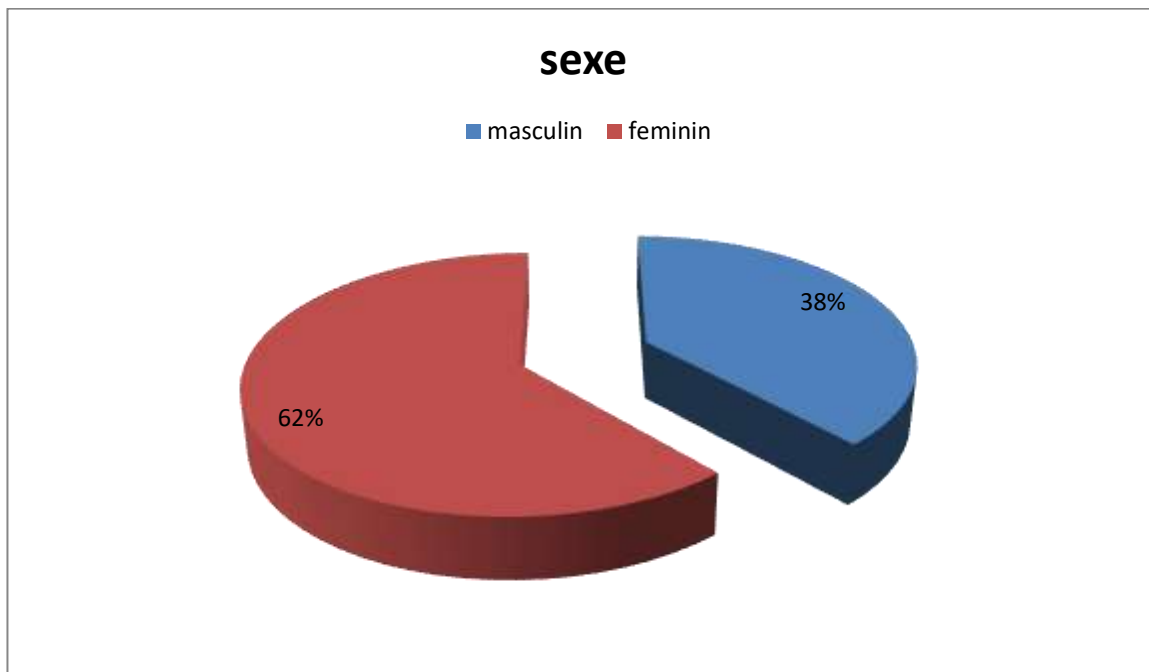


Figure 2: sexe des malades atteints de la maladie de Wilson

4. Antécédents :

Dans notre série la consanguinité était retrouvée chez 7 malades soit 53.8 % des cas : tous avaient une consanguinité du premier degré. Aucune consanguinité n'a été retrouvée chez 6 patients (46.2 %).

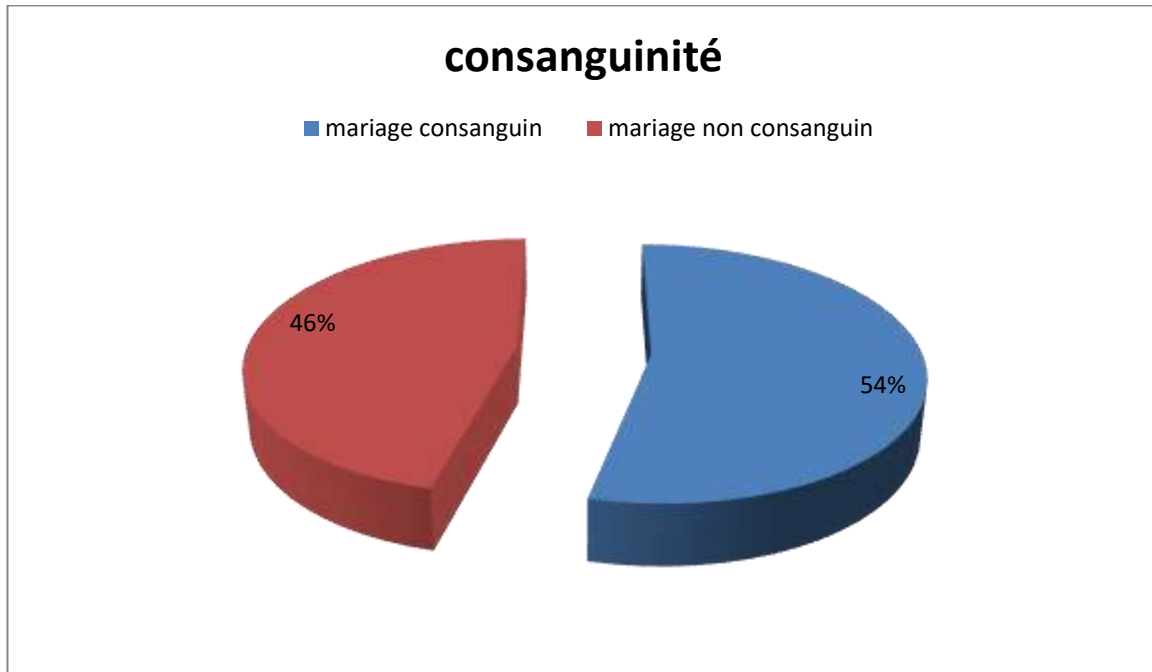


Figure 3: consanguinité au cours de la maladie de Wilson

Le décès dans la famille (fratrie et cousins) dans un tableau d'hépatopathie chronique non confirmé était noté dans trois cas soit 23 % des cas.

Pour les autres antécédents personnels un seul patient a bénéficié d'une thyroïdectomie. Le reste des patients n'avaient pas d'antécédents personnels.

II. Données cliniques :

1. Circonstances de découverte :

L'ascite constituait le principal motif de consultation rencontré chez 5 malades, suivi par l'ictère chez 4 malades. L'atteinte neurologique à type de tremblement et de dysarthrie était retrouvée chez 4 malades. Un seul malade s'est présenté dans le cadre d'un tableau d'hépatite aigue avec signes d'encéphalopathie hépatique.

Trois malades n'avait présenté aucun signe fonctionnel ou physique soit 23% étaient asymptomatique découverts lors d'enquête familiale de dépistage.

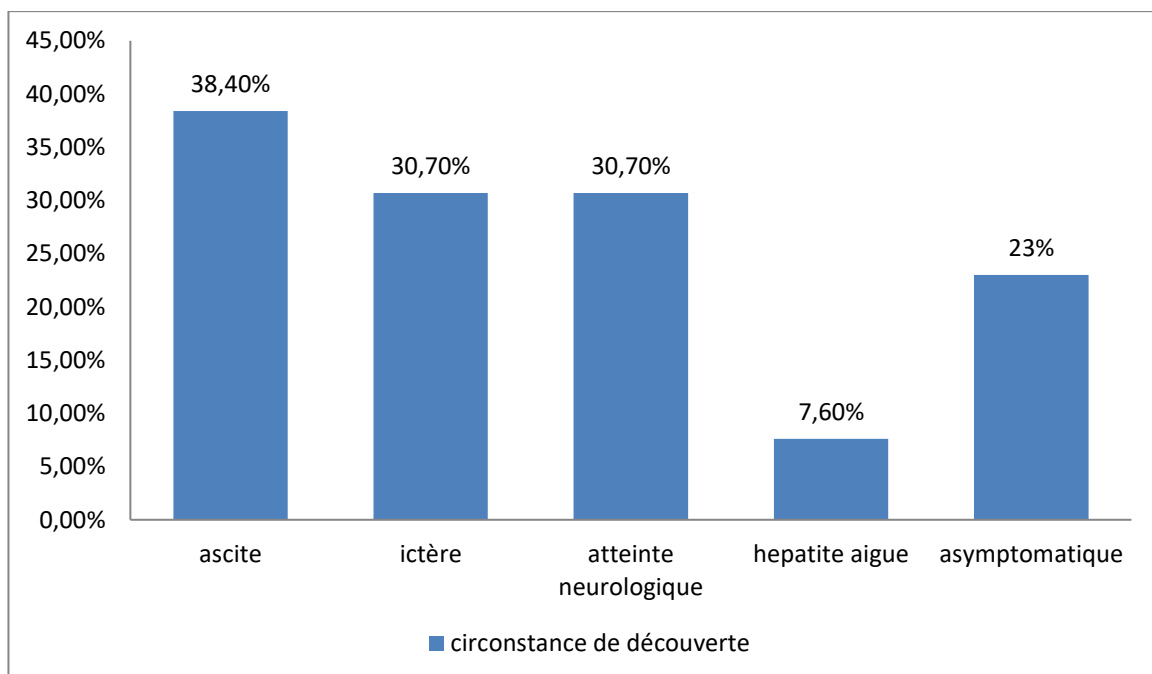


Figure 4: circonstances de découverte au cours de la maladie de Wilson

2. Examen clinique :

L'examen des téguments a objectivé un ictère chez 5 malades. Un foie de cirrhose chez 11 malades, dont 5 avait une cirrhose compensée alors que 6 une cirrhose décompensée par la présence d'une ascite.

L'examen clinique a objectivé la présence d'atteinte neurologique chez 4 malades dont 3 avait un âge entre 20 et 21 ans, les signes cliniques étaient à type de tremblement, de déficit moteur, de ralentissement et de manque de concentration.

L'examen ophtalmologique avait mis en évidence la présence de l'anneau de KAYSER FLEISHER chez 4 malades soit 30% des cas. Dont tous avait une atteinte neurologique associée.

Dans notre série 7 malades avaient une atteinte hépatique sans atteinte neurologique.

Aucun malade n'a présenté des signes d'atteinte cardiaque, rénale ou ostéo-articulaire.

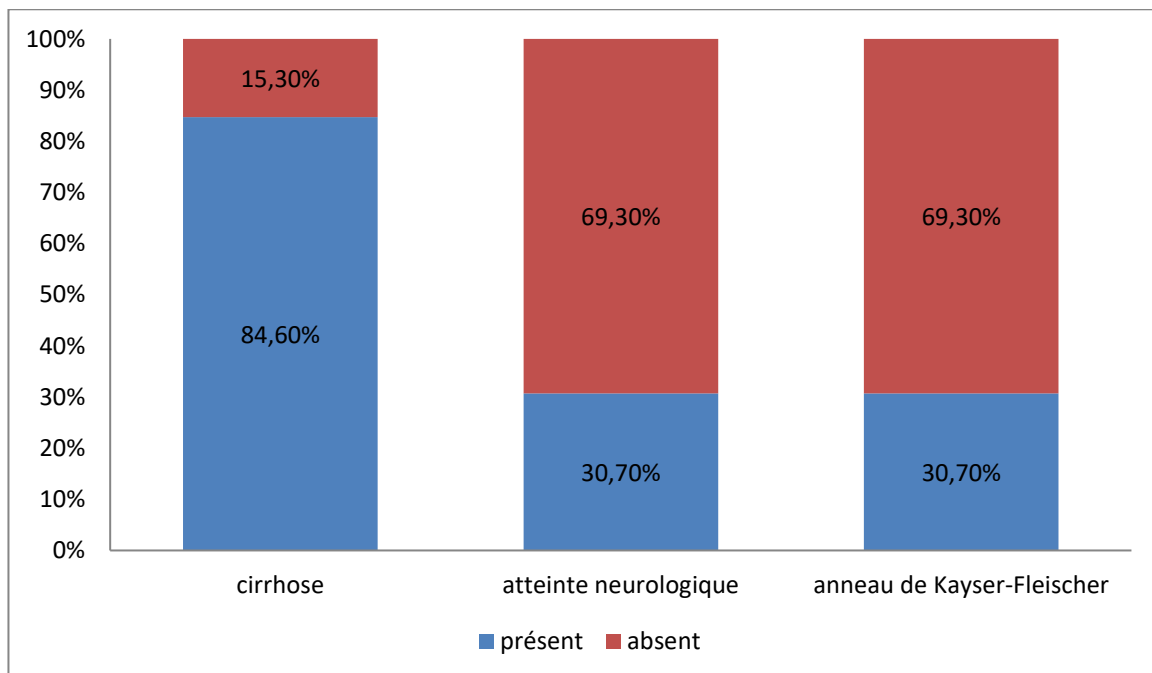


Figure 5: manifestations cliniques dans la maladie de Wilson

III. Données paracliniques :

1. Biologique :

a. Bilan hépatique :

Le dosage des transaminases réalisé chez tous les patients était normal chez 11 malades soit 84%, 2 malades présentaient des taux modérément élevés des ASAT et ALAT entre 1.2 fois la normale et 3 fois la normale.

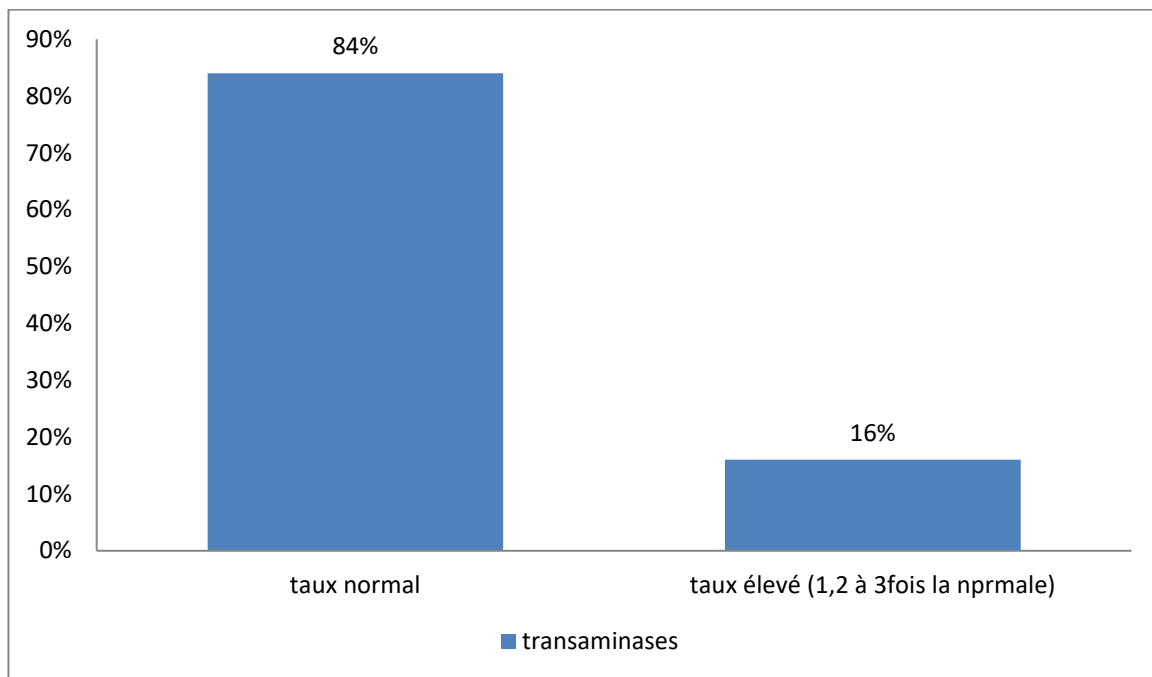


Figure 6: perturbation des transaminases au cours de la maladie de Wilson

Le TP était supérieur à 70% chez 9 malades, et entre 50% et 70% chez 4 malades, aucun patient n'avait présenté un TP moins de 50%.

Le bilan de cholestase était normal chez 12 malades, 1 seul malade avait un taux de bilirubine total à 58 mmol/l une GGT à 3 fois la normale et une PAL à 3 fois la normale.

b. La numération formule sanguine (NFS) :

La numération formule sanguine (NFS) était réalisée chez tous les malades.

Le taux d'hémoglobine était normal chez 8 malades. Cinq malades avaient une anémie, tous de type normochrome normocytaire. Dont 3 avec un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dl et 2 malades entre 9 et 10 g/dl.

Sept malades dans notre série présentaient une thrombopénie dont 4 une thrombopénie modérée entre 20 000 et 100 000 éléments/MM³ et 3 une thrombopénie légère entre 100 000 et 150 000 éléments/mm³.

Six malades avaient une leucopénie avec un taux de GB entre 1500 et 4000 éléments/mm³.

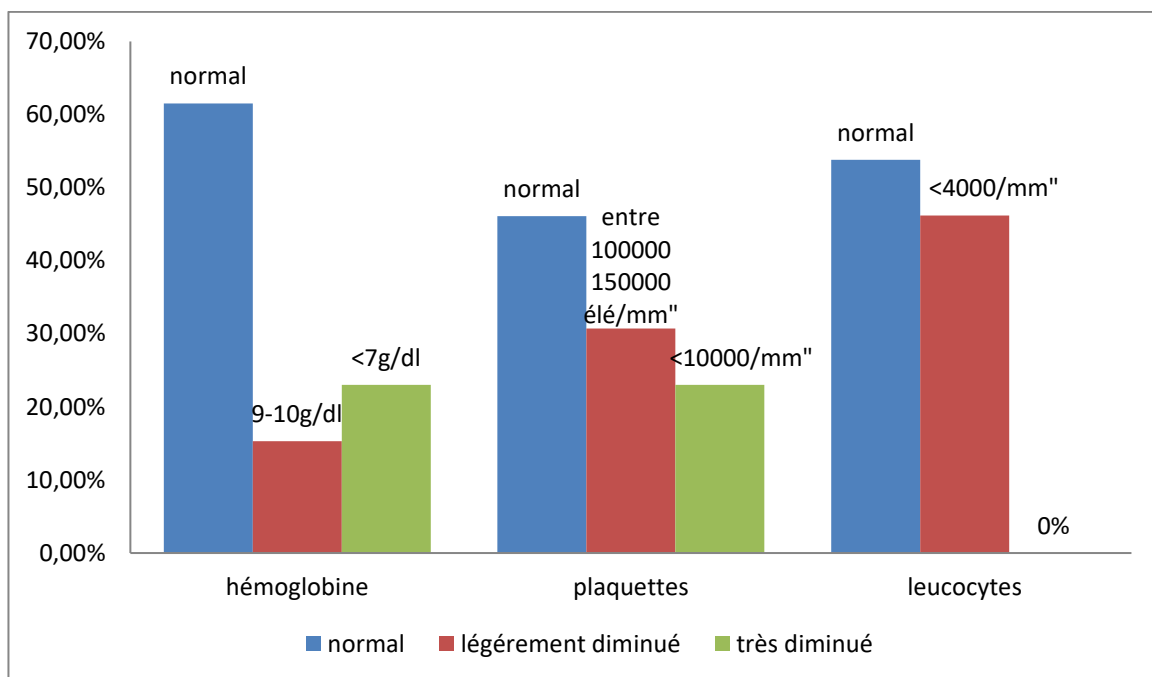


Figure 7: profil NFS au cours de la maladie de Wilson

c. Bilan d'hémolyse

Réalisé chez 4 malades a objectivé une LDH augmentée et une haptoglobine diminuée chez les 4 malades.

d. Le bilan rénal (urée et créatinine)

Était normal chez tous les patients

e. Le dosage d'albumine

Réalisé chez 10 malades était normal chez 9 soit 90%, 1 seul malade présentait un taux à 27g/L.

f. Les sérologies VHB et VHC

Réalisées chez tous les malades se sont révélées négatives. Les sérologies hépatiques sont demandées devant une suspicion d'hépatite virale aiguë décompensant le tableau de la maladie de Wilson, ou avant même de poser le diagnostic de la maladie de Wilson.

g. Bilan cuprique :

La céruloplasmine réalisée chez 12 malades était abaissée $< 0.15\text{g/l}$ chez 8, soit 66 % et normale chez les 4 autres.

La cuprémie réalisée chez 9 malades, était abaissée $< 10\ \mu\text{mol/l}$ chez 7, soit 77%, normale chez 3 autres.

La cuprurie réalisée chez tous les malades s'est révélée augmentée > 100 microgramme/24H chez 10 malades soit 76 %.

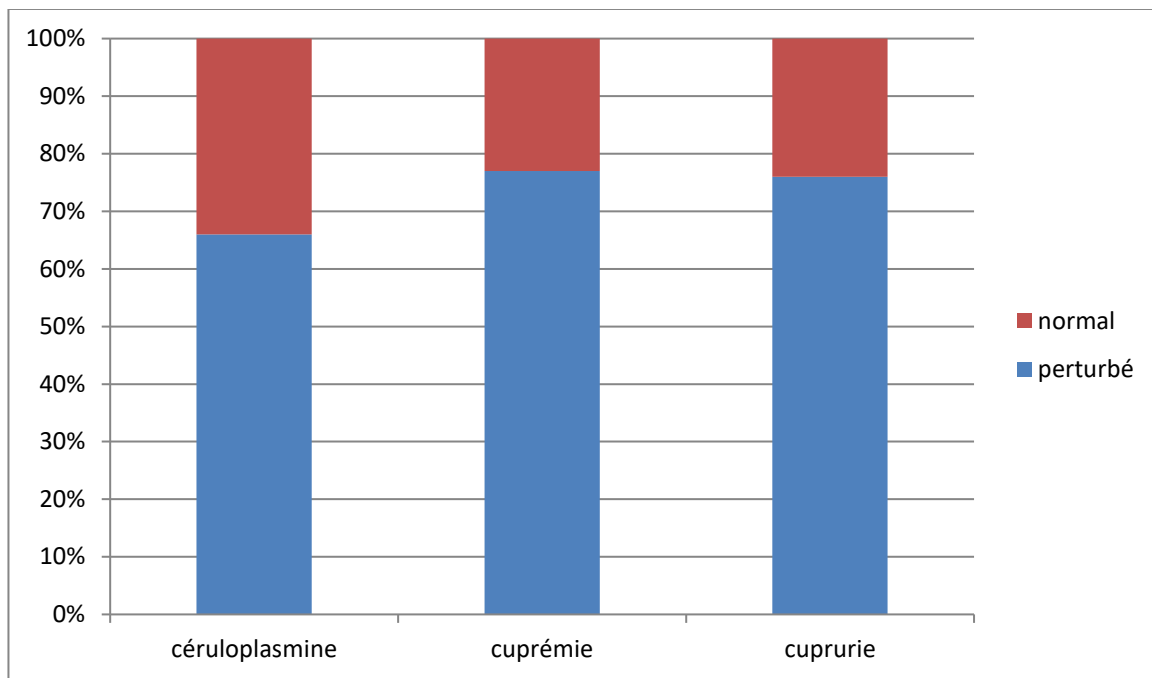


Figure 8: bilan cuprique dans la maladie de Wilson

2. Echographie abdominale :

Echographie abdominale réalisée chez tous les malades montrait un foie d'hépatopathie chronique chez 11 malades soit 84% et un foie normal chez 2 malades.

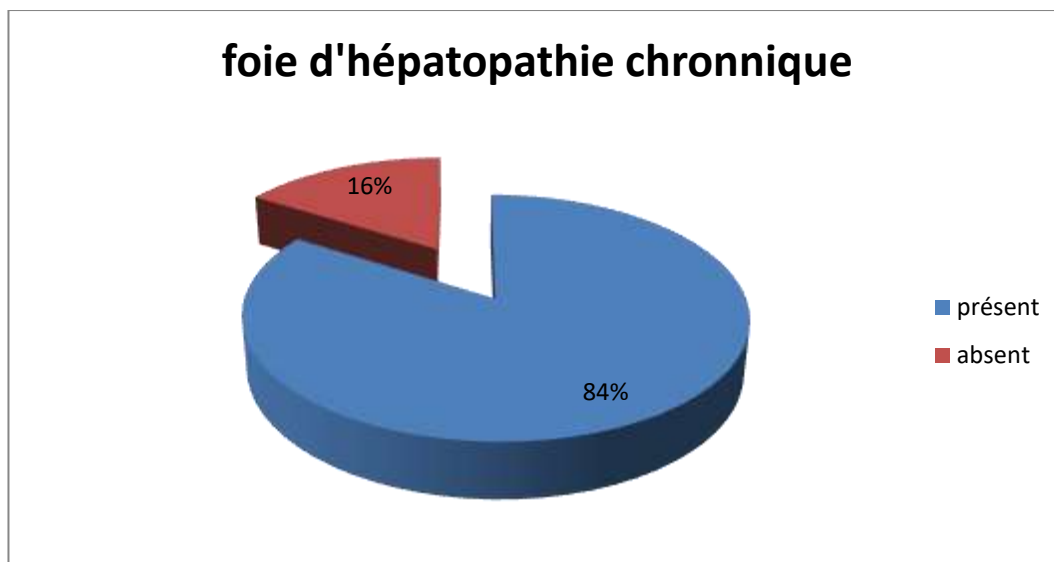


Figure 9: résultats d'échographie hépatique au cours de la maladie de Wilson

Un tronc porte dilaté chez 8 malades, une thrombose portale chez un malade et un TP normal chez 4 malades.

Présence d'une splénomégalie chez 11 malades, et la présence d'une ascite chez 3 malades.

3. Scores hépatiques :

a. Score de Child-Pugh calculé chez 8 malades a objectivé :

| | | | |
|-------------------|----|----|----|
| Nombre de malades | 4 | 2 | 2 |
| score | A5 | A6 | B7 |

b. Score de MELD calculé chez 6 malades a objectivé :

| | | | | |
|-------------------|----|----|---|----|
| Nombre de malades | 3 | 1 | 1 | 1 |
| score | 11 | 10 | 9 | 10 |

4. Fibroskopie digestive (FOGD):

La FOGD réalisée chez 12 malades objectivait la présence de varices œsophagiennes chez 8 malades soit 66% dont 5 présentaient des VO stade III et 3 malades des VO stade I. 4 malades avaient une FOGD normale.

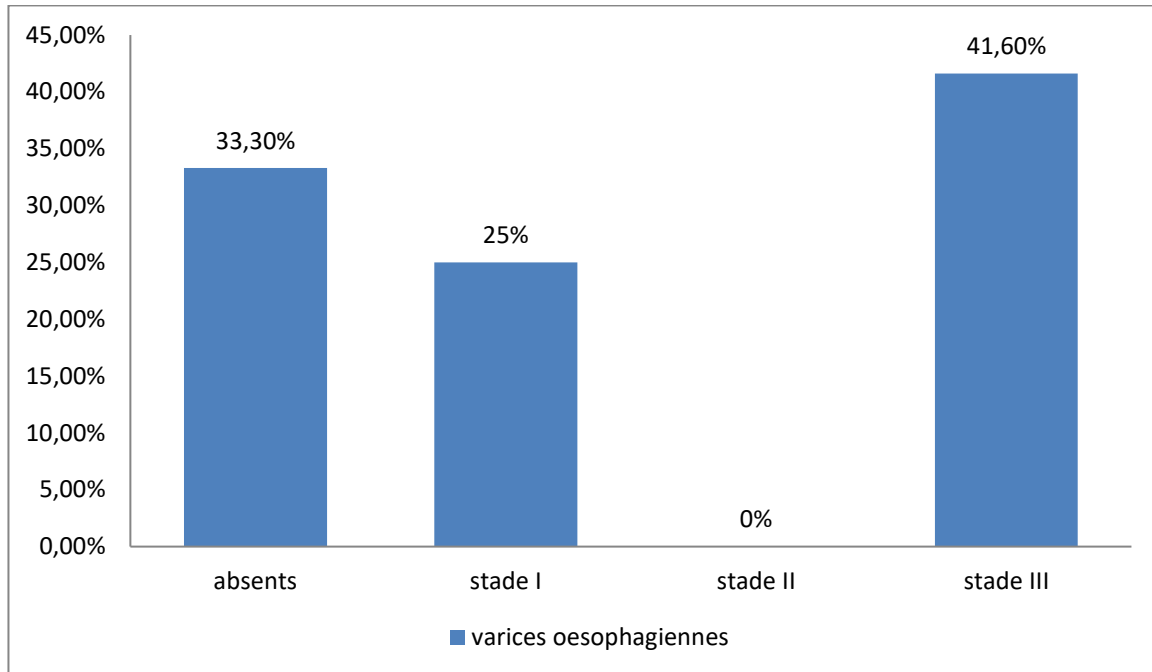


Figure 10: résultats FOGD au cours de la maladie de Wilson

5. IRM hépatique :

Réalisée chez 8 malades, elle n'avait pas objectivé de lésions focales chez 7 malades, 1 seul malade avait présenté des nodules de régénération.

6. IRM cérébrale :

Réalisée chez 6 malades avait objectivé une atteinte des noyaux gris centraux chez 3 malades soit 50%, chez le reste des patients l'IRM n'avait objectivé aucune anomalie.

7. Biopsie hépatique :

Réalisée chez un seul malade, elle avait objectivé un aspect histologique compatible avec une maladie de surcharge.

IV. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement :

Onze malades soit 84% ont été traités par D-penicillamine dont 7 à une dose de 900mg/jour, 3 à une dose de 750mg/j et 1 malade à une dose à 500mg/j (dose d'entretien) répartie en 3 prises, 1h avant les repas ou 2 heures après car l'alimentation diminue son absorption. Deux patients ont été traités par l'acétate de Zinc à dose de 150mg/jour à raison d'un comprimé de 50 mg 3 fois par jour pour problèmes de moyens financiers.

2. Traitement adjuvant :

Six patients soit 46% ont bénéficié d'un traitement par Béta bloquant dans le cadre du protocole de prévention des hémorragies digestives haute par rupture des varices œsophagiennes. Dont 4 en protocole de prévention primaire et 2 en prévention secondaire.

Cinq patients soit 38% ont reçu un traitement à base de sulfate de zinc en association avec la D-penicillamine pour augmenter l'efficacité du traitement par la D-penicillamine.

Deux patients ont bénéficié d'un traitement par vitamine B en association avec la D-penicillamine

Deux patients ont reçu un traitement diurétique dans le cadre du syndrome œdémato-ascitique.

Un patient a reçu acide ursodésoxycholique pour traitement d'une cholangite biliaire primitive associée.

Un patient a bénéficié d'un traitement par SORAFENIB dans le cadre d'un carcinome hépatocellulaire.

Un patient a été traité par un antiparkinsonien et un médicament myorelaxant pour pallier aux troubles neurologiques présentés.

V. Evolution :

Nous avons un recul moyen de 7.6 ans avec des extrêmes de 1 an à 14 ans.

1. Clinique:

- Dix patients soit 76% ont présenté une bonne amélioration clinique (digestif et neurologique) contrôlée par la prise du poids, de la glycémie capillaire, la recherche de signes hémorragiques, l'examen abdominal avec recherche des signes d'hypertension portale, l'examen neurologique et ostéo-articulaire.
- Un patient a présenté une décompensation hémorragique avec décès.
- Un patient a développé un carcinome hépatocellulaire avec des épigastralgies et des vomissements chroniques
- Un patient a été perdu de vue après une période d'un an.

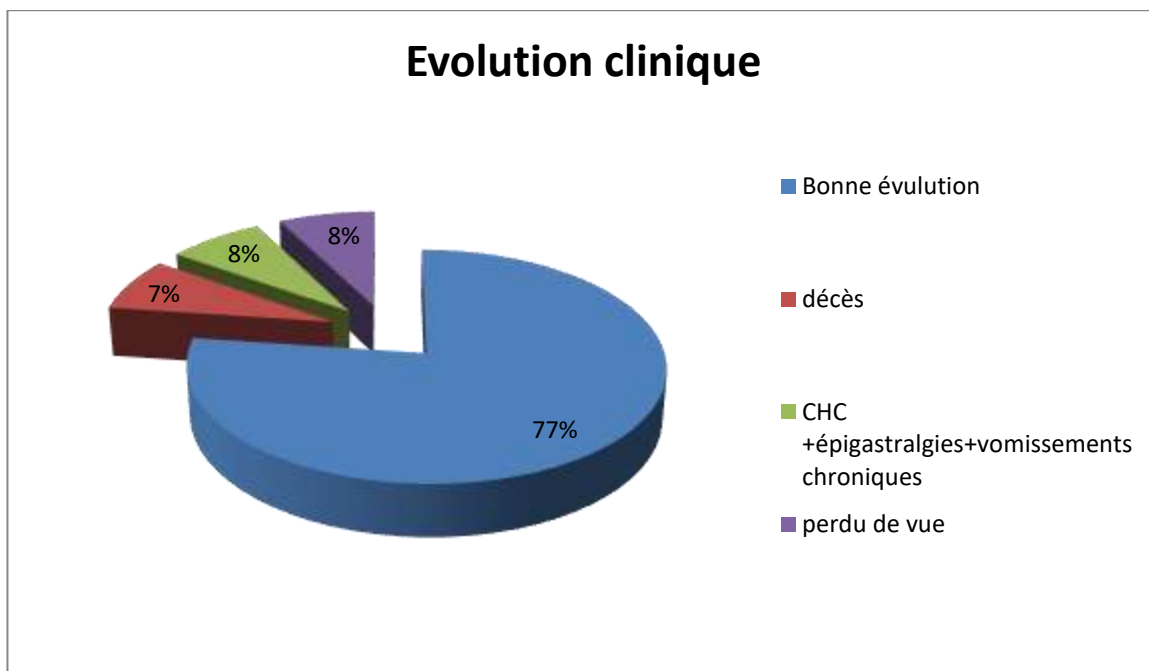


Figure 11: évolution clinique au cours de la maladie de Wilson

2. Cuprurie :

Une cuprurie de contrôle réalisée chez sept malades tous recevant un traitement à base de D-penicillamine a objectivé un taux normal (>100microgramme/24H) chez un seul malade, un taux entre 100 et 500 microgramme/jour chez deux patients et un taux supérieur à 500 microgramme/jour chez quatre patients soit 57%.Biologiquement, la D-Pénicillamine entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et une diminution du cuivre sérique libre. Son efficacité est jugée par la mesure de la cuprurie des 24 heures qui peut atteindre initialement des chiffres très élevés, dépassant 30 μmol (soit 2000 μg) par 24 heures et par le dosage du cuivre échangeable qui doit se normaliser.

3. Echographie :

Réalisée chez tous les patients a objectivé un foie de cirrhose chez onze malades soit 84%, un patient a développé un carcinome hépatocellulaire et un seul patient avait une échographie de contrôle normale.

DISCUSSION

I. Historique :

- Signalé dès 1860 par Frerichs, la maladie de Wilson est décrite dans sa forme tremblante par Westphal en 1883 et Strumpell en 1898, Kayser en 1902 et Fleischer en 1903 rapportent l'anneau vert péricornéen. Wilson dans sa monographie de Brain 1912, décrit la forme hypertonique de la maladie appelée « dégénérescence hépatolenticulaire progressive ».
- Trois grandes phases se succèdent dans l'histoire de la maladie de Wilson durant plus d'un siècle : [5] [6] [7]
 - **La première consiste en la description clinique et la compréhension de la physiopathologie :**
 - 1861 : Frerichs signale pour la première fois la maladie dans son livre « Traité sur les maladies du foie »
 - 1883 : Westphal décrit un désordre neurologique progressif avec dysarthrie, tremor intentionnel, rigidité, ataxie, sialorrhée et labilité émotionnelle qu'il appelle pseudo sclérose.
 - 1898 : Strumpell souligne la coexistence de ce syndrome avec une cirrhose.
 - 1902-1903 : Description de l'anneau vert péri-cornéen par Kayser puis Fleischer.
 - 1912 : Un neurologue : S.A.K. Wilson (Bvain) propose le terme de «dégénérescence lenticulaire progressive » pour désigner une affection familiale, rare, et constamment mortelle, caractérisée par une cirrhose et une atteinte neurologique avec une dystonie, une dysarthrie, et une dyskinésie survenant chez des sujets jeunes.
 - 1913 : Rumpel envisage que la maladie est due à un trouble du

métabolisme cuprique.

- 1921 : Hall démontre la transmission autosomique récessive de la maladie.
- 1948 : Cumings met en évidence l'implication de la surcharge en cuivre.
- 1948 : Laurel suspecte une anomalie au niveau de la céruloplasmine (protéine de transport du cuivre).

➤ **La deuxième phase va révolutionner la vie des malades avec la découverte progressive de nouveaux traitements :**

- 1951 : Cumings propose comme traitement le British Anti-Lewisite B.A.L (le 2- 3 dimercaptoprol, produit mis au point comme antagoniste de gaz de combat durant la première guerre mondiale). Ce médicament figure comme étant le premier traitement chélateur spécifique de la maladie, administrable par voie intramusculaire. Mais la douleur provoquée par l'injection et les nombreux effets indésirables (fièvre, leucopénie, abcès et hématurie) ont vu son utilisation stoppée.
- 1956 : Walshe propose un traitement chélateur per os : la D-Pénicillamine, un dérivé des pénicillines. Ce médicament devient alors le traitement de référence.
- 1961 : Schouwink utilise le Zinc comme traitement avec succès.
- 1969 : Walshe développe l'usage d'une nouvelle molécule utilisable chez les patients intolérants à la D-Pénicillamine : la triéthylène tétramine ou Trientine.

- 1977 : Hoogenraad commence à employer le Zinc pour traiter les patients wilsoniens.
- 1983 : Brewer confirme l'intérêt du zinc dans le traitement de la maladie.
- **Enfin, la dernière phase est caractérisée par les découvertes génétiques :**
 - 1985 : Frydman localise le gène défectueux sur le chromosome 13.
 - 1993 : le gène ATP7B de la maladie est identifié indépendamment par trois équipes (Bull, Tanzi, Yamagushi).
 - 1995 : le produit du gène est identifié.

Plus de 300 mutations ont été rapportées à ce jour.

II. Epidémiologie :

1. La fréquence :

La maladie de Wilson est une maladie rare, son incidence est estimée à 1/30000 jusqu'à 1/100000. Sa prévalence est de 1/25000, varie en fonction des ethnies et de l'origine géographique. Le portage hétérozygote d'une mutation du gène ATP7B est estimé à 1/90 [2].

Certaines études dans les pays européens avaient identifié une prévalence clinique de la MW allant de 12 à environ 30 par million de personnes. Cette différence pourrait refléter une augmentation réelle du nombre de malades en raison d'une accumulation des patients qui survivent après un diagnostic de MW grâce aux progrès des techniques de diagnostic, y compris les études génétiques et les méthodes de traitement. Le fait que la MW a été diagnostiquée à un jeune âge et que la mortalité est plus élevée chez les personnes âgées, pourrait entraîner une accumulation de patients survivants après le diagnostic de la MW. Par conséquent, nous prévoyons que la prévalence continuera d'augmenter, même s'il n'y a pas de changement dans le

taux d'incidence [2].

La consanguinité augmente considérablement son incidence. De ce fait, elle serait assez fréquentes dans les pays de Maghreb vue la fréquence des mariages consanguins. Son incidence exacte dans ces pays n'est pas connue. Au Maroc, elle reste sous-estimée du fait de la difficulté que pose son diagnostic, à cause du coup cher des analyses biologiques qui ne sont pas fait de façon routinière par les laboratoires à cause de la méconnaissance de la maladie par les praticiens [3].

Dans notre étude la consanguinité a été retrouvée chez 7 patients, tous 1^{er} degrés soit 53%, de ce fait une enquête familiale basée sur le dosage des transaminases, de la céruléoplasmine sérique, la cuprémie, la cuprurie est pratiquée chez tous nos malades, cette enquête a permis le diagnostic chez 4 cas.

2.L'âge :

Le diagnostic de la MW est plus élevé chez les jeunes que chez les personnes âgées. Des études récentes montrent également que la plupart des patients atteints de MW sont diagnostiqués avant l'âge de 40 ans. Par conséquent, les jeunes patients atteints d'une maladie hépatique idiopathique doivent être testés pour la MW [5].

L'âge moyen de découverte de la maladie de Wilson est entre 5 et 10 ans, rarement la maladie peut se révéler avant l'âge de 3 ans ou après l'âge de 55 ans.

L'âge diagnostique des troubles hépatiques chez les patients atteints de la MW est similaire à l'âge du diagnostic de la MW, ce qui indique que la maladie du foie peut être un point pour le diagnostic de la MW [1].

Dans notre série, la moyenne d'âge de découverte de la maladie de Wilson était de 15.8 ans avec des extrêmes de 5 ans à 36 ans .Ces données sont superposables à celles de la littérature comme le montre le tableau suivant :

Tableau 2: moyenne d'âge de survenue de la maladie de Wilson dans différentes séries

| Série | M.MERCIER et al [8] | A.CISSE et al [9] | SASSENOU et [10] al | Notre série |
|---------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------|
| Nombre de cas | 19 | 6 | 4 | 13 |
| Age moyen | 18 ans | 23.4 ans | 21.7 ans | 15.8 ans |

3. Sexe :

Le taux de survenue de la maladie de Wilson est légèrement élevé chez le sexe masculin. Selon des études récentes, la forme neuropsychiatrique de la MW est prédominante au moment du diagnostic chez les deux sexes. La forme hépatique de la MW survient plus fréquemment chez les femmes, et les femmes développent la forme neuropsychiatrique de la maladie presque 2 ans plus tard que les hommes. Nous supposons que ces différences peuvent être dues à l'effet protecteur des œstrogènes et aux différences de métabolisme du fer [2].

Dans notre étude, le sexe ratio était de 0,6 avec une légère prédominance féminine.

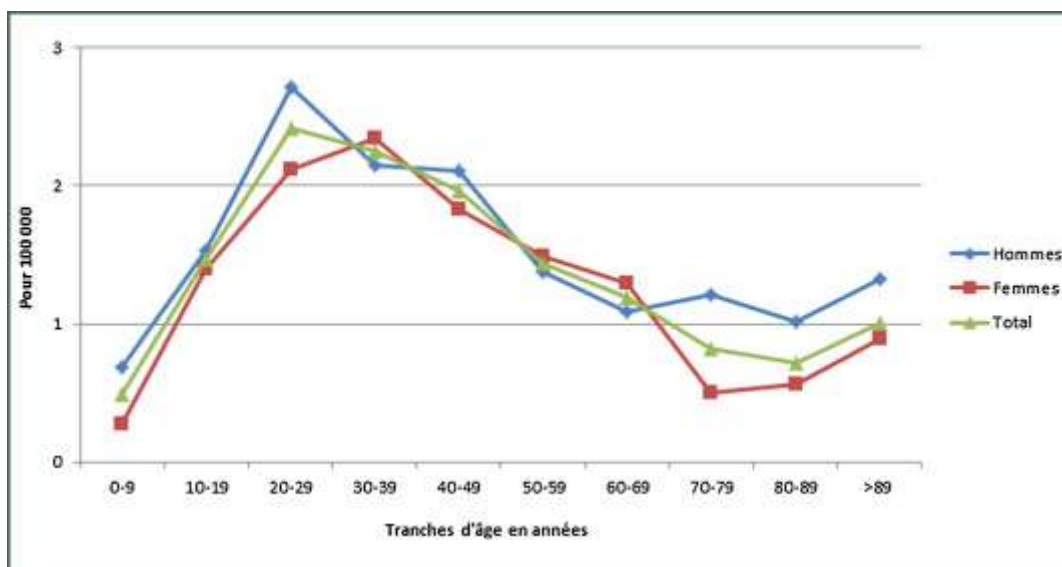


Figure 12: répartition de la maladie de Wilson selon l'âge des patients dans la population générale [2]

III. Physiopathologie :

1. Le cuivre et son métabolisme normal :

a. Généralités :

Le cuivre est un nutriment essentiel dont l'homéostasie est finement régulée. De multiples enzymes, impliquées dans la synthèse de neurotransmetteurs, dans la formation du tissu conjonctif ou dans la chaîne respiratoire, l'utilisent comme cofacteur. L'excès comme la carence en cuivre est potentiellement délétère, pouvant être responsable de lésions cellulaires dans différents organes et en particulier dans le foie et le cerveau [8].

Le cuivre fait partie des douze métaux lourds indispensables aux fonctions biologiques normales qui sont [8] : L'antimoine, L'arsenic, Le cadmium, Le nickel, Le cuivre, L'étain, Le fer, Le manganèse, Le mercure, Le plomb, Le zinc.

Le cuivre est essentiel à l'action de nombreuses enzymes. A ce titre, il intervient dans le métabolisme de plusieurs nutriments : glucides, lipides et fer.

Il contribue à la formation des globules rouges (tyrosinase), aux défenses immunitaires, à la minéralisation osseuse, à la régulation des neurotransmetteurs (dopamine bêta-hydroxylase), à la production de mélanine.

Le cuivre a aussi un rôle antioxydant, cofacteur du superoxyde dismutase (une enzyme clé dans la défense contre les phénomènes excessifs d'oxydation) [9] [10].

Il fait l'objet d'une régulation précise dans chaque cellule, car dès qu'il est présent en excès, il exerce une toxicité cytoplasmique.

b. Répartition :

Le corps humain contient du cuivre à l'état de traces (entre 100 mg et 150 mg en tout), situé au niveau du noyau des cellules, du cytoplasme et des mitochondries.

Dans l'organisme, la plus grande partie du cuivre se trouve au niveau du foie,

des noyaux pigmentés du cerveau, des os et des muscles, bien que des traces soient présentes dans tous les tissus.

Au stade précoce du développement fœtal, la quasi-totalité du cuivre est contenue dans le foie (principalement au sein des lysosomes). Au cours de la vie fœtale cette quantité décroît progressivement, alors que le cuivre est redistribué à d'autres organes, mais représente encore 30 à 60 % du cuivre total de l'organisme à la naissance [11].

La répartition du cuivre dans l'organisme devient identique à celle de l'adulte dès l'âge de 3 mois.

L'ATP7A et l'ATP7B sont des protéines transporteuses du cuivre appartenant à la famille des ATPases de type P. Elles participent à la régulation de la distribution cellulaire du cuivre. Ces deux Cu-ATPases sont exprimées dans de nombreux tissus comme le cerveau, l'intestin, le rein, le placenta, la glande mammaire, l'œil et le poumon. Elles jouent un rôle essentiel dans le développement du système nerveux, la fonction hépatique, la formation du tissu conjonctif et de nombreux autres processus physiologiques. Elles interviennent également dans le transport transmembranaire du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi et assurent son passage dans le système sécrétoire. Ces ATPases présentent des spécificités selon les tissus. Quelques organes expriment préférentiellement une seule Cu-ATPase, comme la glande surrénale pour l'ATP7A et l'hépatocyte pour l'ATP7B. Dans d'autres tissus, les deux ATPases s'expriment, mais différemment [12].

Il existe dans l'organisme 75 à 100 mg de cuivre sous différentes formes, dont 40% dans le squelette, 24% dans les muscles, 9% dans le foie et 6% au niveau du cerveau. Il est surtout lié à des acides aminés ou à des protéines [13].

Tableau 3: teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant

| Organe | Quantité en mg / 100 g de tissu sec |
|----------|--|
| Foie | 0.71 |
| Cerveau | 0.40 |
| Cœur | 0.19 |
| Rein | 0.166 |
| Muscle | 0.125 |
| Intestin | 0.11 |
| Poumon | 0.11 |
| Rate | 0.085 |

c. Les apports en cuivre :

Les apports nutritionnels conseillés varient entre 1,5 et 2 mg par jour. Les apports doivent être de 2 mg pour les femmes enceintes et allaitantes. La mère fournit le cuivre au fœtus, au cours du dernier trimestre de grossesse. Les enfants prématurés peuvent donc être à risque de carence [14].

Tableau 4: apports conseillés en cuivre (mg/J) d'après l'agence française de sécurité sanitaire des aliments [14]

| | |
|---------------------------|-----|
| Enfant de 1 à 3 ans | 0.8 |
| Enfant de 4 à 6 ans | 1 |
| Enfant de 7 à 9 ans | 1.2 |
| Enfant de 10 à 12 ans | 1.5 |
| Adolescent de 13 à 19 ans | 1.5 |
| Homme adulte | 2 |
| Femme adulte | 1.5 |
| Femme enceinte | 2 |
| Femme allaitante | 2 |
| Personnes âgées | 1.5 |

L'alimentation apporte en moyenne 2 à 5 mg/jour. Tous les aliments fournissent du cuivre, mais les plus riches sont les abats (les foies), les fruits de mer, les fruits à coque et le cacao. Viennent ensuite les volailles, les légumes secs et les aliments céréaliers complets [15].

Le cuivre est rencontré à des concentrations variables dans les eaux minérales et les eaux de distribution publiques. Une concentration maximale acceptable de 2 mg/L (2000 µg/L) est proposée pour le cuivre total dans l'eau potable. Des concentrations de 25 à 30mg par litre d'eau rendent l'eau toxique est impropre à la consommation [16].

Tableau 5: teneur en cuivre des différents aliments [17]

| | Teneur en cuivre en mg pour 100 g d'aliment (2) |
|--|---|
| Foie de veau cuit | 20,1 |
| Foie d'agneau cuit | 8,5 |
| Levure de bière | 5,3 |
| Cacao en poudre non sucré | 2,7 |
| Noix de cajou | 1,8 à 2 |
| Noisette | 1,6 |
| Crabe ou tourteau cuit, huître crue | 1,5 |
| Chocolat noir à 70% de cacao | 1,4 |
| Amande, pistache, noix, noix de Pécan | 1,1 à 1,2 |
| Crevette rose cuite | 0,8 |
| <i>Avocat</i> | 0,5 |
| Müesli | 0,4 |
| Jambon cuit | 0,4 |
| Dinde cuite | 0,3 |
| Blé cuit | 0,3 |
| Haricot blanc, haricot rouge, pois chiche ou lentille cuit | 0,25 |
| Pain complet | 0,17 |

d. Absorption et transport :

L'absorption du cuivre se fait au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle environ 40 à 60% du cuivre alimentaire ingéré. Il suit la même voie que le zinc au niveau de l'entérocyte, ce qui explique la compétition entre les deux oligoéléments [18]. Dans l'entérocyte, le cuivre est soit complexé à la métallothionéine, soit lié à des aminoacides. La métallothionéine joue un grand rôle dans l'homéostasie du cuivre en régulant son passage à travers la paroi intestinale. Ensuite c'est la protéine de Menkes ou la protéine ATP7A qui permet le transport du cuivre au niveau de la veine porte. Puis, en se fixant sous forme complexée aux acides aminés soufrés, principalement l'histidine et l'albumine, il est capté par les cellules hépatiques [19]. C'est, majoritairement, le transporteur CTR1 présent dans la membrane de toutes les cellules de l'organisme qui permet le passage intracellulaire du cuivre dans l'hépatocyte. Le cuivre est incorporé à l'apocéruloplasmine ou à plusieurs molécules chaperonnes qui le redistribueront aux enzymes. Stocké dans le foie, c'est la protéine de Wilson ou la protéine ATP7B qui permet la transformation de l'apo-céruloplasmine en céruloplasmine. C'est la voie principale de transport du cuivre car chez l'homme adulte en bonne santé, 95% du cuivre circulant est transporté par cette glycoprotéine [20].

La céruloplasmine est majoritairement synthétisée par les cellules du parenchyme du foie. Cette protéine est une α_2 -globuline contenant approximativement 95% du cuivre présent dans le sérum. Chaque molécule de céruloplasmine contient entre 6 et 8 atomes de cuivre [21]. La céruloplasmine joue également un rôle majeur dans la régulation de l'état ionique du fer : en oxydant le fer ferreux en fer ferrique à la surface des cellules, la céruloplasmine permet l'incorporation du fer dans la transferrine sans former de composé toxique [22].

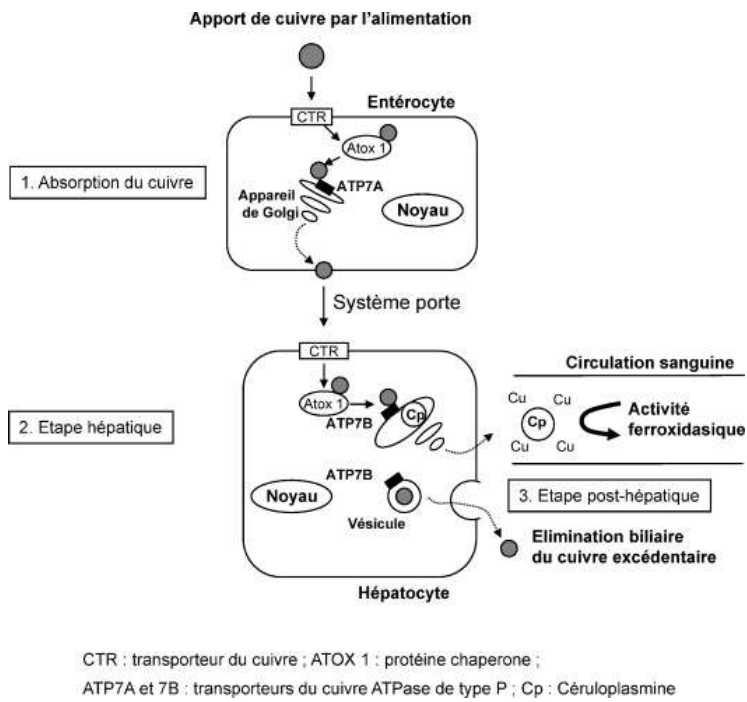


Figure 13: absorption et transport du cuivre

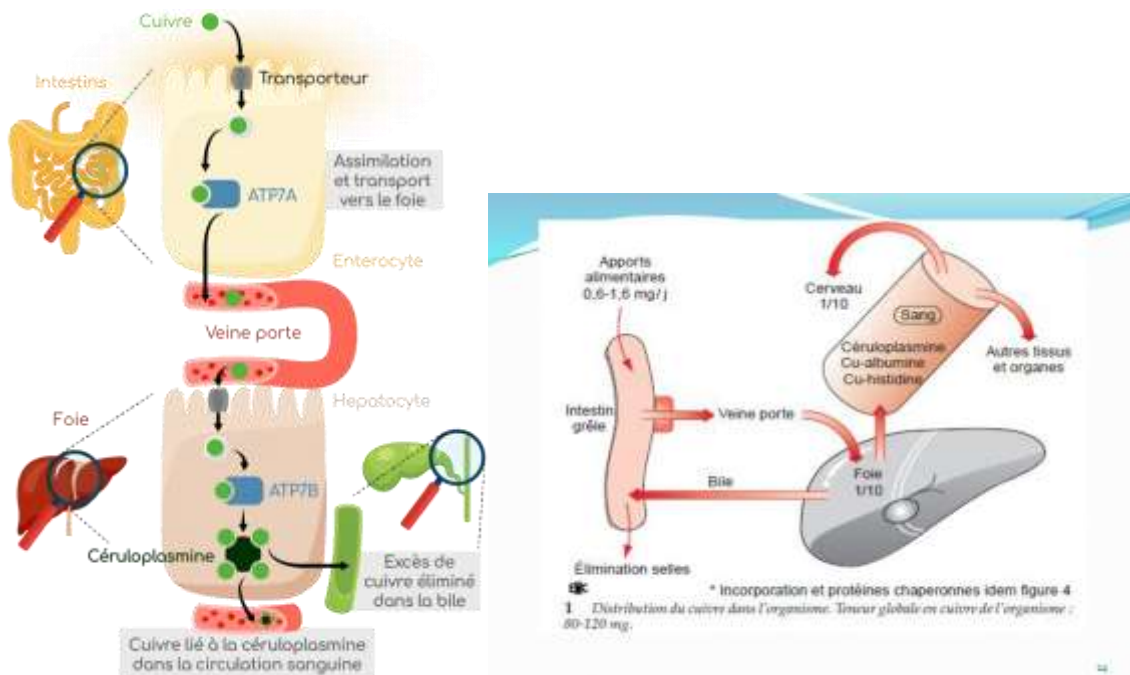


Figure 14: distribution du cuivre dans l'organisme [22]

e. Élimination :

La principale voie d'élimination du cuivre est la bile. Le cuivre est éliminé par la bile sous une forme non réabsorbable.

Environ 25% du cuivre absorbé est transporté vers le foie et incorporé dans la céruloplasmine ou sécrété par la bile. La protéine ATP7B intervient dans cette élimination en se détachant du réseau trans-golgien et en transportant le cuivre vers le réseau canaliculaire biliaire [23].

Environ 25% du cuivre n'est pas absorbé et éliminé directement dans les selles.

Environ 50% est incorporé dans une protéine appelée métallothionein au niveau de l'entérocyte ce complexe est éventuellement éliminé dans les selles [24].

L'élimination urinaire est faible, environ 5% (inférieure à 50 microgrammes par jour), généralement de l'ordre de 10 microgrammes par jour. Une élimination dépassant 50 ou 100 microgrammes par jour évoque une maladie de Wilson.

Une très faible quantité est enfin éliminée par voie sudorale.

Chez le sujet normal, la balance cuprique est négative. En effet, une augmentation d'apport en cuivre engendre une augmentation de l'élimination biliaire[25].

f. Mécanisme de toxicité du cuivre :

La quasi-totalité du cuivre de l'organisme est fixée à des protéines. Les ions cuivre non liés (libres) sont toxiques [26].

On expliquait les lésions de la maladie de Wilson par l'effet directement toxique du cuivre pour la cellule, et en particulier pour la mitochondrie à l'origine de dommages oxydatifs [27] [28].

Le cuivre peut s'accumuler et devenir toxique pour la cellule. Les mécanismes de toxicité sont à la fois liés au stress oxydant et aux interactions directes avec les composants cellulaires [29]. En effet, le Cu^+ réagit avec le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) pour générer le radical hydroxyle, un radical très réactif et qui peut causer des dommages cellulaires. $\text{Cu(I)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Cu(II)} + \text{HO}^\circ + \text{HO}$. Les effets toxiques du cuivre peuvent également résulter de l'affinité des ions Cu^{2+} pour l'ADN [30].

Actuellement une autre hypothèse suggère une responsabilité directe de la surcharge en cuivre dans l'apoptose liée à cette maladie de surcharge. Par la découverte in vitro d'une liaison entre la protéine COMMD1, qui interagit avec la protéine ATP7B, et la protéine anti-apoptotique XIAP [31].

En générale cette toxicité est attribuée à des dommages oxydatifs d'origine mitochondriale. Le cuivre en excès s'accumule dans les lysosomes, mais aussi dans les mitochondries. Entraînant la production par la chaîne respiratoire présente au sein des mitochondries de radicaux libres très toxique pour la cellule [32] [33].

2. Génétique de la maladie de Wilson

Le gène responsable de la maladie est situé sur le chromosome 13q14.3-q21.1 et code pour une adénosine triphosphatase : l'ATP7B responsable du transport du cuivre. Ce gène est exprimé principalement dans le foie, le cerveau et les reins [34].

Le mode de transmission de la maladie de Wilson est autosomique récessif, Les personnes atteintes peuvent être des homozygotes, mais il s'agit le plus souvent d'hétérozygotes composites (porteurs d'une mutation différente sur chaque allèle du gène) [35].

Dans la maladie de Wilson le gène présente des mutations et code pour une protéine non fonctionnelle. À ce jour, plus de 500 mutations et 100 polymorphismes ont été identifiées, la plupart sont des mutations faux sens mais des mutations non-

sens, des insertions, des délétions ou des mutations au niveau des sites d'épissage ainsi que des délétions d'exons entiers peuvent aussi se produire. Le plus souvent, elles touchent les exons 2, 8, 14, 16 et 18 qui correspondent aux domaines fonctionnels de l'ATP7B [36].

Certaines mutations sont spécifiques d'un groupe ethnique ou géographique. Ce nombre de mutations est à l'origine d'une différence allélique qui peut expliquer en partie la variabilité phénotypique observée [37].

La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon du gène permet de confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson dans plus de 90% des cas [38].

Les mutations entraînant une absence totale ou un déficit fonctionnel complet de la protéine ATP7B sont rares et provoquent une maladie sévère et précoce, avec essentiellement une atteinte hépatique [38].

Il existe une grande variabilité des signes cliniques et aucune corrélation entre génotype et phénotype n'a pu être établie, ce qui suggère l'existence de gènes modificateurs pouvant entraîner une certaine capacité individuelle de tolérance ou de stockage du cuivre [39].

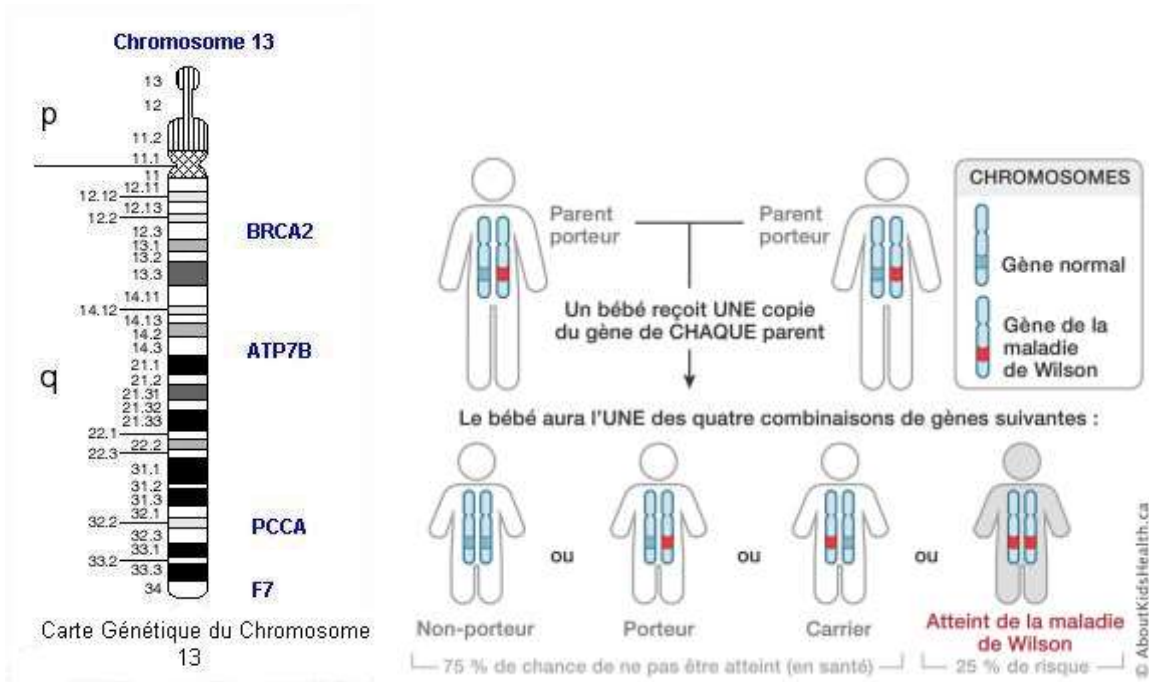


Figure 15: transmission génétique de la maladie de Wilson [35]

3. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien :

La mutation du gène ATP7B (situé sur le chromosome 13) induit une incapacité des cellules du foie à excréter le cuivre dans la bile, expliquant l'accumulation de cuivre dans le foie (surcharge hépatique en cuivre).

Lorsque la concentration hépatique devient toxique, le cuivre entraîne des altérations cellulaires, est relargué dans le sang et va se déposer dans d'autres organes cibles tels que le cerveau et le rein [40].

De plus, la libération de cuivre sous forme libre (non fixée à la protéine céruléoplasmine) dans le sang est à l'origine des atteintes extra-hépatiques (neurologique, oculaire, hématologique, endocrinien) et pourrait induire des dommages cellulaires de type oxydatif.

L'absence de fixation du cuivre sur la céruléoplasmine induit la dégradation de cette dernière et la diminution de son taux plasmatique. La sévérité de la maladie est fonction de la mutation et de facteurs individuels [41].

4. Evolution naturelle de la maladie :

L'histoire de la maladie peut être subdivisée en deux grandes phases, fonction de l'apparition de lésions tissulaires et expliquant le polymorphisme de la maladie [40].

La première phase correspond à l'accumulation du cuivre dans le foie qui dure entre 10 et 20 ans. La maladie peut rester longtemps asymptomatique en raison du caractère progressif de la toxicose. Certains patients présentent des signes non spécifiques d'hépatopathie, d'autres présentent des signes plus graves (insuffisance hépatocellulaire aigue) secondaire souvent à une redistribution brutale du cuivre du cytoplasme vers les lysosomes ainsi qu'à des facteurs environnementaux encore mal connus.

La deuxième phase correspond à l'accumulation du cuivre dans les tissus extra-hépatique particulièrement le cerveau, les reins et la cornée, avec élévation du taux du cuivre libre plasmatique et de la cuprurie.

Les signes hépatiques sont plus fréquemment les signes révélateurs de la maladie chez les enfants et les adultes jeunes. Les signes neuropsychiatriques sont le second mode de révélation [42] [43].

L'évolution spontanée est très grave, mortelle en quelques années dans un état tétaniforme et hyperthermique ou par infections intercurrentes. Les formes tremblantes et extrapyramidales sont plus tardives intéressant les adultes plus âgés et l'évolution est plus lentement progressive [42] [44].

5. Lésions anatomopathologiques hépatiques :

Les manifestations hépatiques de la maladie de Wilson peuvent varier considérablement, allant d'une hépatomégalie non spécifique à des formes sévères d'insuffisance hépatique. Le développement d'une maladie hépatique chronique progressive survient fréquemment [43]. La lésion initiale souvent constante est une stéatose hépatique. D'autres lésions histologiques peuvent apparaître avec l'évolution de la maladie telle une nécrose hépatocytaire avec fibrose et infiltration des espaces portes par des cellules mononucléaires. A un stade plus tardif on a l'apparition d'une cirrhose hépatique micronodulaire. Dans certains cas on a un aspect d'une cirrhose post-nécrotique [43] [45].

En général, l'analyse histologique du foie donne des caractéristiques multivariées non spécifiques communes à d'autres hépatopathies chroniques.

IV. Manifestations cliniques :

1. Mode de révélation :

Les manifestations cliniques de la maladie de Wilson peuvent se présenter sous diverses formes, les plus fréquentes étant une atteinte hépatique, des troubles neurologiques ou même psychiatriques. Aucun signe clinique n'est cependant typique ou spécifique au diagnostic, au sein d'une même fratrie, il existe une hétérogénéité considérable des manifestations cliniques qui diffèrent d'un patient à un autre [44] [46].

Les manifestations hépatiques précèdent généralement de 10 ans les manifestations neurologiques. Environ 45 % de toutes les personnes atteintes présentent une maladie du foie, 35 % des signes et symptômes neurologiques et 10 % des troubles psychiatriques [47]. Les 10 % restants des présentations initiales comprennent une anémie hémolytique, un ictère, une cardiomyopathie et un certain nombre d'autres manifestations moins courantes, qui résultent tous d'une lésion tissulaire induite par le cuivre [48] [49].

Dans notre étude, les premières manifestations sont hépatiques chez 9 malades soit 69% et neurologiques chez 3 malades soit 23%.

2. Manifestations hépatiques :

Les sujets dont la maladie s'est révélée par des manifestations hépatiques sont généralement plus jeunes que ceux dont les premiers symptômes sont neuropsychiatriques et les formes à présentation hépatique ont un risque de décès cinq fois plus élevé que les formes à présentation neurologique [44].

L'atteinte hépatique peut aller d'une simple augmentation des transaminases à une hépatite fulminante. Plusieurs tableaux cliniques peuvent être révélateurs: hépato-splénomégalie associée ou non à des angiomes stellaires et à des anomalies du bilan biologique; hépatopathie aigue régressive sans caractéristique clinique particulière mais dans laquelle l'attention sera alerté par la présence d'une anémie hémolytique, d'une élévation de la bilirubine libre et d'un abaissement de l'acide urique; hépatopathie fulminante dont le taux de mortalité est très élevé; hépatopathie chronique active, dans 10 à 30% des cas; et enfin une cirrhose progressive [50]. Les 2 principaux tableaux sont :

a. Hépatite chronique et cirrhose

Une maladie de Wilson peut se présenter avec des signes cliniques d'une hépatite chronique (Le plus souvent asymptomatique hormis une asthénie isolée ou plus rarement un ictère) ou d'une cirrhose avec des signes cliniques commun aux cirrhoses d'autres étiologies (angiomes stellaire, érythème palmaire, subictère, œdèmes des membres inférieurs, ascite) [50].

Le diagnostic peut être manqué si le taux hépatique de cuivre n'est pas mesuré. Sans traitement, l'affection hépatique s'aggrave progressivement et le patient peut décéder d'une insuffisance hépatique. L'incidence du carcinome hépatocellulaire semble plus faible au cours de la maladie de Wilson qu'au cours des autres causes de cirrhose. Cela a fait évoquer un rôle protecteur du cuivre vis-à-vis de la carcinogénèse hépatique [51].

Dans notre série, nous avons eu 11 cas de cirrhose soit 84% dont 6 décompensée.

b. Hépatite aiguë et fulminante

Une hépatite aiguë due à une maladie de Wilson est difficilement reconnaissable des autres formes d'hépatite aiguë. L'anneau de Kayser-Fleischer et l'atteinte neurologique sont absents chez la plupart des patients présentant une maladie hépatique de Wilson aiguë. La maladie peut évoluer très rapidement comme une hépatite fulminante. Une grande quantité de cuivre est relâchée par les hépatocytes et induit une anémie hémolytique sévère compliquant l'affection hépatique aiguë [52].

Bien que la maladie de Wilson soit rare, 6 à 10% des patients nécessitent une transplantation de foie en urgence. En l'absence du traitement, l'évolution se fait habituellement vers le décès en quelques jours ou semaines. Un tableau similaire peut être observé chez les sujets jusqu'alors traités au long cours par des chélateurs de cuivre, et qui ont interrompu brutalement leur traitement [52].

Dans notre série, nous avons eu 1 seul cas d'hépatite aiguë non grave avec une bonne évolution clinique et biologique par la suite.

Dans la série de SASSENOU et al les 4 patients étaient vus au stade de cirrhose du foie, dont 3 d'entre eux avec décompensation œdémato-ascitique et 1 cas avec hémorragie haute.

M.MERCIER et al ont rapporté dans leur série une atteinte hépatique chez tous les patients, il s'agit d'une hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique en urgence dans 5% des cas, d'une insuffisance hépatocellulaire dans 5% et d'une hépatite chronique dans 90% des cas compliquée d'une cirrhose dans 65%.

3. Manifestations neurologiques :

Les symptômes neurologiques de la MW commencent généralement au cours de la deuxième ou de la troisième décennie. L'Apparition tardive des manifestations neurologiques lors d'une MW à plus de 70 ans est également bien documentée. Ainsi, le diagnostic de la MW ne devrait jamais être exclu parce qu'un patient est « trop vieux ». Inversement, des signes neurologiques avec un début dans la petite enfance ont également été rapportés, l'âge le plus jeune étant de 9 mois. Cependant, tous les enfants diagnostiqués dans la petite enfance avec une MW génétiquement confirmée présentaient des symptômes hépatiques [53].

La fréquence des caractéristiques neurologiques distinctes de la MW, telles que la dystonie ou le parkinsonisme, varie considérablement selon les séries de cas. La présence d'un « tremblement de battement d'aile » classique ou d'un « tremblement de battement » en association avec une dysarthrie suggère fortement le diagnostic de MW. Cependant, toutes les autres formes de tremblements les plus courantes, telles que le tremblement de repos, d'action ou d'intention, peuvent également survenir. La forme de tremblement la plus courante dans la MW est un tremblement dystonique irrégulier et quelque peu saccadé [54].

La dystonie est présente chez au moins un tiers de tous les patients présentant une présentation neurologique de la MW et peut être généralisée, segmentaire, multifocale ou focale. La dystonie cervicale isolée est néanmoins peu susceptible d'être due à la MW. La dysarthrie est fréquemment associée à des mouvements lents de la langue. Les dyskinésies andoro-faciales dont le « risussardonicus » décrivant des grimaces involontaires avec la bouche ouverte et la lèvre supérieure contractée sont possibles au cours de la MW [55].

La lenteur des mouvements et d'autres caractéristiques neurologiques généralement observées dans la maladie de Parkinson, telles que l'hypomimie, la démarche traînante, l'altération des mouvements des doigts fins et le tapotement du pied sont d'autres caractéristiques typiques [54].

La présence de trois présentations neurologiques distinctes de la MW a été suggérée, à savoir : un syndrome dystonique, un syndrome ataxique et un syndrome parkinsonien. Cependant, la grande majorité des patients atteints de MW présenteront une combinaison de ces caractéristiques. De plus, certaines caractéristiques neurologiques telles que le tremblement d'action (dystonique) ou l'incapacité de marcher du talon aux orteils en raison d'une dystonie marquée des membres inférieurs peuvent être interprété à tort comme une atteinte cérébelleuse avec une ataxie de la marche et des membres. Des caractéristiques pyramidales telles que des réflexes tendineux profonds pathologiquement rapides peuvent être présentes, mais la paralysie est rare. La présence d'une déficience sensorielle rend le diagnostic de MW hautement improbable [55].

Les convulsions peuvent également être le symptôme de présentation de la MW. Ils peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie et pourraient en effet être plus fréquentes après le début du traitement [56].

Dans notre série 4 malades soit 30% présentaient des manifestations neurologiques, dont 2 présentaient un syndrome parkinsonien, un patient présentait ralentissement moteur et un seul patient avec une manque de concentration.

| Série | nombre | Nombre de patients atteints de syndrome extrapyramidal | pourcentage |
|-----------------|--------|--|-------------|
| M.MERCIER et al | 19 | 7 | 33% |
| A.CISSE et al | 6 | 3 | 50% |
| SASSENOU et al | 4 | 3 | 75% |
| Notre série | 4 | 2 | 50% |

4. Manifestations psychiatriques :

Des symptômes psychiatriques peuvent survenir à la fois chez les patients MW non traités et traités. Selon une revue récente de la littérature, 20 % auront consulté un psychiatre avant qu'un diagnostic formel de MW ne soit posé. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes psychiatriques et le diagnostic de la MW était de 864 jours pour les patients MW chez lesquels les symptômes psychiatriques ont précédé une atteinte neurologique ou hépatique [57].

Les caractéristiques psychiatriques les plus courantes sont un comportement anormal (généralement une irritabilité ou une désinhibition accrue), des changements de personnalité, anxiété et dépression.

Les troubles du comportement débutent souvent avec des modifications du caractère, à type d'irritabilité, d'instabilité émotionnelle ou d'agressivité, pouvant évoluer vers des actes antisociaux, une violence, des troubles du contrôle des impulsions ou un état dépressif, voire psychotique.

Des antécédents d'ictère, des antécédents familiaux positifs de maladie neuropsychiatrique et une sensibilité accrue aux neuroleptiques peuvent être des indices diagnostiques de la MW chez ces patients [58].

Dans la série de M.MERCIER quatre patients (21%) ont présenté des troubles psychiatriques dont 3 patients avaient une dépression.

5. Manifestations oculaires :

Les manifestations ophtalmologiques usuelles de la MW sont la présence d'un anneau vert péricornéen de Kayser–Fleischer qui reflète le dépôt de cuivre dans la membrane de Descemet. Il est soigneusement recherché à la lampe à fente par un ophtalmologiste expérimenté. Sa présence est quasi pathognomonique de la maladie, mais il peut être observé en cas de choléstase importante, notamment en cas de cirrhose biliaire primitive ou cryptogénique et en cas de cholangite sclérosante primitive [37].

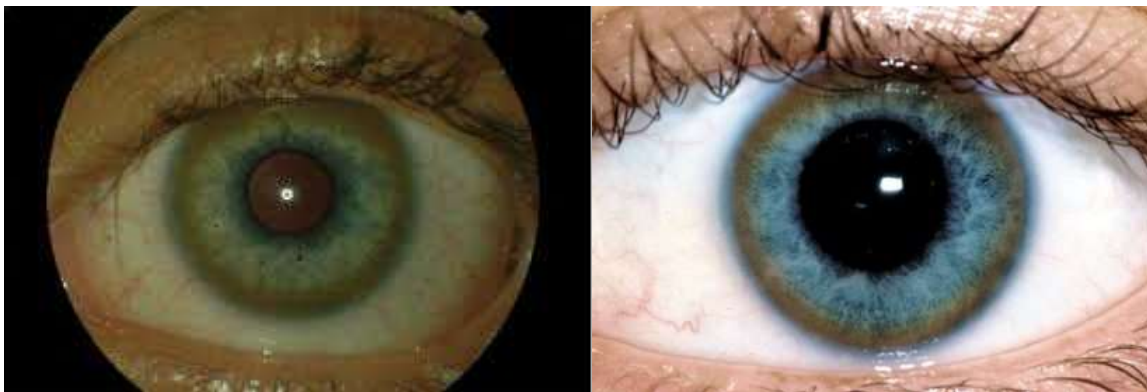


Figure 16: anneau de Kayser–Fleischer

Il est presque toujours présent chez les patients atteints de troubles neurologiques, mais il peut être absent dans 25% des cas des formes hépatiques. Son absence ne peut en aucun cas exclure le diagnostic de la MW [59]. Dans notre série, il était présent chez 4 malades soit 30%, il a été noté dans 25% des cas dans la série de SASSENOU [16] , dans 47% des cas dans la série de M.MERCIER[14], et chez 100% des patients de la série de A.CISSE qui présentaient également tous une atteinte neurologique.

La cataracte en fleur de tournesol est une cataracte décrite en 1902, par Oloff et Siemerling. Quoique rare (17% des cas), celle-ci reste un signe pathognomonique de la maladie de Wilson. Elle peut coexister avec l'anneau de Kayser–Fleischer. Il

s'agit d'un disque gris ou brun doré, siégeant à la partie centrale du cristallin et d'où partent des radiations en pétales de fleur. Uni ou bilatéral, il ne gêne pas la vision. En cas de traitement par des chélateurs de cuivre, la disparition de cette cataracte est beaucoup plus rapide que celle de l'anneau de Kayser–Fleischer [60]. Dans notre série aucun patient n'a présenté une cataracte en fleur de tournesol.



Figure 17: cataracte en fleur de tournesol

Les troubles oculomoteurs sont assez rares et non spécifiques de la maladie de Wilson.

6. Manifestations hématologiques :

Beaucoup plus rarement, une anémie hémolytique aigue peut révéler une maladie de Wilson. Une dizaine de cas a été rapportée dans la littérature. Elle apparaît le plus souvent chez des sujets de moins de 25 ans à l'occasion d'une décompensation hépatique aigue sévère. Les capacités de stockage du cuivre sont dépassées et celui-ci est libéré massivement dans la circulation entraînant une hémolyse d'installation brutale. L'inhibition des enzymes érythrocytaires et l'effet oxydatif puissant du cuivre circulant en sont responsables [61].

Sur le plan biologique, on constate une majoration de la bilirubinémie, des lactates déshydrogénases et un effondrement des facteurs de la coagulation. Le test de Coombs direct est négatif. Le pronostic repose sur la sévérité hépatique sous-jacente [44].

Dans l'étude de M.MERCIER et al, l'anémie hémolytique n'a été présente que dans 15,7% des cas. Aucun cas n'a été rapporté dans la série de SASSENOU.

La thrombopénie a une double origine dans la maladie de Wilson, en partie dû à la destruction excessive des plaquettes par la rate dans le cadre de l'hypersplénisme engendré par la cirrhose, en outre par l'effet toxique du cuivre sur la genèse médullaire des plaquettes (la mégacaryogénèse) entraînant une diminution de leurs production[62].

La diminution des facteurs de la coagulation est liée à l'insuffisance hépatocellulaire qui entraîne un déficit en facteur II, V, VII et X, antithrombine III, fibrinogène et prothrombine.

La CIVD peut être observé au cours de la maladie de Wilson dans le cadre de l'hémolyse et de la lyse hépatocytaire.

La leucopénie : peut faire partie aussi du tableau de la maladie de Wilson secondaire à la séquestration provoquée au cours de l'hypersplénisme [44].

7. Manifestations rénales :

L'excès de cuivre toxique non lié à la céruloplasmine est excrété dans l'urine, cependant, il n'est pas corrélé avec l'insuffisance rénale chez les patients atteints de WD. Les troubles rénaux sont négligeables dans de nombreux cas en raison de manifestations bénignes [37].

L'insuffisance des tubules rénaux peut provoquer une acidose ou une aminoacidurie, et la survenue de calculs urinaires a été rapportée. Des taux élevés de calcium dans l'urine résultent d'une altération de la réabsorption de la partie distale des tubules rénaux et du calcium libéré par les os .La conséquence de l'hypercalciurie est le calcul urinaire. Des calculs rénaux ont été signalés chez environ 16 % des patients atteints de MW [63].

L'atteinte tubulaire engendre également un défaut de réabsorption tubulaire par atteinte proximale avec : Hyperaminoacidurie, Glucosurie intermittente, fructosurie, Uricosurie, Hypercalciurie, néphrocalcinose et Hyperphosphaturie

Les concentrations sanguines d'urée et de créatinine dans le sang sont plus fréquemment élevées chez les patients présentant des caractéristiques neurologiques que chez les autres groupes. Les auteurs ont suggéré qu'il reflète le dépôt de cuivre dans les reins [64].

Le syndrome hépato-rénal peut survenir après un traitement diurétique qui est fréquent dans l'insuffisance hépatique et il est diagnostiqué en l'absence d'insuffisance rénale primaire.

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'atteinte rénale chez nos malades.

8. Manifestations ostéo-articulaires :

Les troubles ostéoarticulaires sont fréquents chez les patients MW et comprennent l'ostéopénie, l'ostéoporose, les anomalies squelettiques et l'arthropathie.

La déminéralisation osseuse peut conduire à l'ostéopénie et à l'ostéoporose et dans une étude, l'ostéoporose a été détectée chez 43% des patients WD analysés. La prévalence des fractures a été signalée chez 7 % à 14 % des patients atteints de WD [65].

Des troubles du squelette, comme une scoliose congénitale, une déminéralisation osseuse, des os fragmentés sous-chondraux et des kystes, ont été rapportés dans la MW. Des perturbations articulaires peuvent éventuellement être causées par des dépôts de cuivre. Les articulations les plus fréquemment touchées sont les genoux et les poignets.

Une étude chinoise a rapporté huit patients atteints de MW ostéomusculaire caractérisée par une arthropathie sans symptômes neurologiques ou hépatiques initiaux typiques.

L'atteinte ostéo-articulaire est plurifactorielles : Par effet toxique direct du cuivre sur le cartilage et sur la formation osseuse ; Par l'acidose tubulaire rénale responsable d'une déminéralisation ; Par l'insuffisance hépatique qui aboutit à une ostéoarthropathie hypertrophique douloureuse des poignets et des chevilles [66].

Les patients atteints de MW peuvent également souffrir d'arthrite médicamenteuse causée par le traitement à la D-pénicillamine (DPA).

Dans notre série aucune atteinte ostéo-articulaire n'a été objectivée. Dans la série de SASSENOU non plus, par contre deux cas (10,5%) d'arthropathie ont été rapporté dans la série de M.MERCIER.

9. Manifestations endocriniennes :

Les troubles endocrinologiques comprennent les avortements récurrents, l'infertilité, les troubles de la croissance et l'insuffisance parathyroïdienne.

Le dysfonctionnement gonadique chez les patients MW peut résulter d'une maladie hépatique chronique. Les femmes présentant une MW symptomatique ont souvent une aménorrhée, qui peut être le premier symptôme avant l'apparition de signes hépatiques ou neurologiques. Une capacité de procréation altérée a été observée chez 46 patientes WD [55].

Chez les patientes MW, les avortements récurrents sont plus fréquents chez les patientes non traitées. Aucune tératogénicité n'a été signalée chez les patients prenant du sulfate de zinc ou du DPA.

D'autres troubles endocrinologiques rares comprennent l'hypoparathyroïdie qui peut résulter d'un dépôt de cuivre dans les glandes parathyroïdes [37].

10. Manifestations cardio-vasculaires:

Des anomalies cardiaques comme une arythmie, une cardiomyopathie et des troubles du système nerveux autonome sont également observées chez les patients atteints de la MW. Cependant, ces perturbations sont plutôt légères [67].

Les troubles cardiologiques peuvent être la conséquence d'un dépôt de cuivre dans le myocarde ainsi que d'un stress oxydatif en tant qu'effet toxique de niveaux élevés de cuivre non lié à la céruloplasmine.

On retrouve des anomalies ECG chez un tiers des patients avec : hypertrophie ventriculaire droite ou globale, une repolarisation précoce, un sous-décalage ST, inversion des ondes T, extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, fibrillation atriale, bloc sino atrial, bloc atrio-ventriculaire (BAV) de type I.

Une atteinte de système nerveux autonome associant une hypotension orthostatique et une réponse anormale à la manœuvre de Valsalva a été décrite. Cela s'expliquerait par une accumulation de cuivre au niveau du tronc cérébral [68].

Dans notre série aucun patient n'a présenté des troubles cardio-vasculaires.

11. Atteinte de la peau et des phanères :

Les signes dermatologiques de la MW peuvent résulter d'une cirrhose du foie, comme des angiomes stellaires et un érythème palmaire, mais d'autres signes cutanés peuvent être observés au cours de la maladie, par exemple, une hyperpigmentation des jambes, des lunules azurées des ongles, anéodermie, xérose, acantoses nigricanes, dermatomyosite [60].

Dans notre série aucun patient n'a présenté une atteinte de la peau ou des phanères.

12. Atteinte lipomateuse :

Des lipomes sous-cutanés sont souvent observés chez les patients atteints de la MW. Dans une étude portant sur 80 patients, des lipomes ont été détectés chez 21 patients (26 %), le plus souvent sous forme de lipomes multiples localisés principalement sur le tronc et les extrémités. La raison de la fréquence élevée des lipomes dans la MW est inconnue. Une étude suggère une relation entre les lipomes et le gène ATP7B [69].

13. Formes asymptomatiques :

Les formes asymptomatiques sont habituellement dépistées, idéalement vers l'âge de 3 à 4 ans, dans la fratrie d'un enfant chez qui une MW vient d'être diagnostiquée. Les signes biologiques se résument à une élévation modérée et persistante des transaminases, mais celle-ci peut être absente alors que la balance cuprique est positive depuis de nombreuses années. L'apport diagnostique de la biologie moléculaire est ici important lorsque l'étude chez la fratrie s'est révélée informative [70].

V. Diagnostic positif :

Au fil des années, les progrès en termes de diagnostic ont permis une meilleure évaluation systématique des personnes soupçonnées d'avoir la maladie de Wilson, avant le développement de symptômes neurologiques.

Il s'agit notamment de la reconnaissance de l'anneau de Kayser–Fleischer, l'identification de concentrations réduites de céruloplasmine dans la circulation de la plupart des patients, et la capacité à mesurer la concentration de cuivre en percutané par biopsie du foie. Plus récemment, des études de diagnostic moléculaire ont permis de définir des modèles d'haplotypes ou de polymorphismes de l'ADN entourant l'ATP7B qui sont utiles pour l'identification de parents au premier degré de patients nouvellement diagnostiqués ou à examiner directement les mutations ATP7B spécifiques à la maladie sur les deux allèles du chromosome 13 [71].

Les Patients atteints de cirrhose, manifestations neurologiques, et les anneaux de Kayser–Fleischer sont facilement diagnostiqués comme ayant la maladie de Wilson parce qu'ils ressemblent à la description clinique originale.

Cependant, environ la moitié des patients présentant une atteinte hépatique ne possèdent pas tous les critères de diagnostic ce qui constitue un défi pour faire le diagnostic précoce de la maladie [71].

1. Manifestations cliniques :

Les présentations les plus courantes sont une maladie du foie ou des troubles neuropsychiatriques. Les patients asymptomatiques sont le plus souvent détectés par dépistage familial [72].

La maladie de Wilson peut présenter des symptômes à tout âge, bien que la majorité se présente entre 5 et 35 ans. Le plus jeune patient signalé avec une cirrhose due à la maladie de Wilson était 3 ans. Environ 3% des patients se présentent au-delà

de la quatrième décennie, avec une maladie hépatique ou neurologique. Le plus âgé des patients diagnostiqués étaient dans leur huitième décennie [73].

La caractéristique clinique la plus spécifique de la maladie de Wilson est l'anneau de Kayser–Fleischer, qui est présent chez 95% des patients atteints de troubles neurologiques et un peu plus de la moitié de ceux sans troubles neurologiques.

Les signes neurologiques sont variables, le plus souvent des tremblements, une ataxie et dystonie. Les signes de maladie du foie ne sont pas spécifiques, mais tout foie d'hépatopathie d'origine inconnue doit être considéré comme une maladie de Wilson jusqu'à preuve du contraire. La vigilance diagnostique est importante car les anneaux de Kayser–Fleischer peuvent être absents dans jusqu'à 50 % des patients atteints de la maladie de Wilson affectant le foie [74].

La consanguinité des parents, le décès inexpliqué dans la fratrie dans un tableau identique à celui du malade ainsi que les différentes manifestations cliniques de la maladie précédemment mentionnées constituent des arguments cliniques et épidémiologiques à prendre en considération [75].

2. Manifestations paracliniques :

a. Biologiques :

Marqueurs de cytolyse hépatique :

L'activité des aminotransférases sériques est généralement anormale dans la MW, sauf à la phase de début de la maladie chez un sujet de jeune âge. Chez de nombreux individus, le degré d'élévation de l'activité aminotransférase peut être légère et ne reflète pas la gravité de la maladie du foie [76].

Dans notre série 16% des malades avaient un taux de transaminases élevé

Céruleplasmine :

Cette protéine de 132 kDa est synthétisée principalement dans le foie. La majorité de la protéine est sécrétée dans la circulation par les hépatocytes en tant que protéine porteuse de cuivre contenant six atomes de cuivre par molécule de céruleplasmine (holocéruleplasmine), et le reste sous forme de protéine dépourvue de cuivre (apocéruleplasmine). La céruleplasmine est le principal porteur du cuivre dans le sang, portant 90 % du cuivre circulant chez les individus normaux [77].

Les taux de céruleplasmine sérique peuvent être mesurés enzymatiquement par leur activité oxydase dépendante du cuivre vers ces substrats, ou par des dosages anticorps-dépendants tels qu'un dosage radio-immunologique, une immunodiffusion radiale ou néphélobimétrie. Les résultats sont généralement considérés comme équivalents, mais les tests immunologiques couramment utilisés en clinique peuvent surestimer les concentrations de céruleplasmine car ils ne font pas de distinction entre l'apoceruleplasmine et l'holocéruleplasmine. Cela fait de la céruleplasmine sérique un critère diagnostique difficile à interpréter [77].

Les concentrations sériques de céruleplasmine sont élevées en cas d'inflammation aiguë et dans les états associés à l'hyperestrogénie tels que la grossesse, la supplémentation en œstrogènes et l'utilisation de certaines pilules contraceptives orales.

Les niveaux de céruleplasmine sérique sont physiologiquement très faibles de la petite enfance à l'âge de 6 mois.

La céruleplasmine sérique est généralement diminuée chez les patients atteints de MW, mais la céruleplasmine sérique peut être faible dans certaines autres conditions avec des troubles rénaux ou perte de protéines entériques ou avec une maladie hépatique sévère au stade terminal de toute étiologie ou avec divers troubles

neurologiques rares ou en cas de maladie de Menkes, un trouble lié au transport du cuivre dû à des mutations de l'ATP7A.

La concentration normale de céruloplasmine mesurée par dosage enzymatique varie selon les laboratoires (avec une limite inférieure entre 0,15 et 0,2 g/l). Dans la maladie de Wilson, elle est généralement inférieure à 0,1 g/L [78].

Dans notre série 66% des malades avaient un taux de céruloplasmine abaissé.

Cuivre sérique :

La maladie de Wilson est une maladie de surcharge en cuivre, cependant le cuivre sérique total (qui comprend le cuivre incorporé dans la céruloplasmine) est généralement diminuée proportionnellement à la diminution de la céruloplasmine dans la circulation au cours de la maladie de Wilson.

En cas de d'atteinte hépatique sévère, le taux du cuivre total peut être normal, sans prendre en considération le taux de céruloplasmine. Dans le cadre d'une insuffisance hépatique aiguë due à la maladie de Wilson, les niveaux de cuivre sérique peuvent même être nettement élevés en raison de la libération soudaine du cuivre du tissu hépatique dans la circulation systémique [79].

Un taux de cuivre sérique normal ou élevé, face à un taux de céruloplasmine diminué, indiquent une augmentation de la concentration de cuivre qui n'est pas lié à la céruloplasmine dans le sang (cuivre non lié à la céruloplasmine). Le cuivre non lié à la céruloplasmine (ou « cuivre libre ») peut être calculé en soustrayant le cuivre lié à la céruloplasmine à partir de la concentration sérique totale de cuivre.

La concentration sérique de cuivre non lié à la céruloplasmine a été proposée comme test diagnostique de la maladie de Wilson. Chez la plupart des patients non traités, elle est élevée au-dessus de 200 lg/L.

La concentration de cuivre libre peut être élevée dans d'autres pathologies autres que la maladie de Wilson tels l'insuffisance hépatique aiguë de toute étiologie, la cholestase chronique, ou en cas d'intoxication au cuivre [78] [80].

Le problème majeur avec le dosage du cuivre libre comme test de diagnostic de la maladie de Wilson est la mise en œuvre de méthodes capable de mesurer à la fois le cuivre sérique et la céruloplasmine.

Dans notre série 77% des malades avait un taux de cuprémie bas.

Cuivre urinaire :

Le dosage du taux de cuivre excrété dans les urines est l'un des tests biologiques utilisé pour le diagnostic et la surveillance de l'évolution de la maladie de Wilson c'est un indicateur du taux de cuivre libre (non lié à la céruloplasmine) [81].

Le dosage fait appel également à la quantité d'urine sur 24h et le taux de créatinine, en cas d'insuffisance rénale le dosage du cuivre urinaire est faussé.

On parle de maladie de Wilson quand le taux de cuivre urinaire est supérieure à $1,6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ ($100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$).

Cependant, cette concentration peut être diminuée chez certaines sujets en particulier les enfants et chez les patients de la même famille.

Une mesure exacte du taux de cuivre urinaire peut être difficile en cas d'une collecte d'urine de 24h incomplète ou en cas d'un collecteur contenant du cuivre. Certaines pathologies hépatiques peuvent donner également un taux de cuivre urinaire élevé en particulier les hépatites auto-immunes, les maladies de cholestase ou lors d'insuffisance hépatique aiguë de toute origine) [82].

Les hétérozygotes peuvent également avoir une excrétion de cuivre plus élevée que les témoins, dépassant rarement les niveaux de la plage normale.

Dans notre série 77% des malades avaient un taux de cuprurie élevé.

| série | Céruleplasmine | | Cuivre sérique | | Cuivre urinaire | |
|----------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Pourcentage % | Nombre de malades | Pourcentage% | Nombre de malades | Pourcentage% | Nombre de malades |
| CISSE et al | 100% | 6 | 100% | 6 | 100% | 6 |
| SASSENOU et al | 100% | 4 | 75% | 3 | 25% | 1 |
| Notre série | 66% | 8 | 77% | 7 | 77% | 10 |

Cuivre hépatique :

L'accumulation du cuivre au niveau du parenchyme hépatique est l'un des critères principaux du diagnostic de la maladie de Wilson.

Cependant l'analyse histochimique seule d'une biopsie hépatique ne permet pas d'exclure totalement une maladie de Wilson car les colorations utilisées peuvent dans certains cas ne pas détecter des dépôts localisés de cuivre au niveau du foie.
Expédition pour quantitatif

La conservation, l'acheminement et le traitement des fragments hépatiques ne nécessite pas de conditions particulières. En général, l'amélioration de la mesure est en rapport avec la taille de l'échantillon : une carotte de 1 cm permet une meilleure analyse [83].

Un taux supérieur à 250 $\mu\text{Gm/g}$ de tissu sec est le meilleur indice biologique de la maladie de Wilson.

b. Radiologiques :

Imagerie du foie :

Les formes radiologiques de l'atteinte hépatique au cours de la maladie de Wilson sont très variables en fonction du stade et de l'évolution de la maladie allant des signes d'une hépatite aigue jusqu'au signes d'un foie de cirrhose [84].

L'échographie hépatique : peut montrer des lésions nodulaires hypoéchogènes au sein d'un parenchyme hépatique hyperéchogène donnant un aspect parfois de métastases hépatiques. Ces modifications de l'échostructure sont en rapport avec l'infiltration graisseuse et l'installation de la fibrose [84].

Dans notre série, un foie d'hépatopathie chronique a été objectivé chez 84% des malades.

La TDM hépatique : permet d'objectiver au stade de cirrhose des signes cliniques communs aux cirrhoses d'autres étiologies avec quelques particularités comme la présence de nodules hépatiques semblables aux lésions métastatiques ainsi que la présence d'un halo graisseux périphérique [85].

L'IRM hépatique : objective également des lésions en rapport avec la cirrhose hépatique avec des modifications des contours et du parenchyme hépatique. Le cuivre est un matériel non détectable par l'IRM cependant on peut observer des petites lésions hypointense en T2 éparpillés au sein du parenchyme hépatique, mais qui sont non spécifique à la maladie de Wilson [85].

Dans notre série aucun malade n'a présenté des lésions spécifiques ou en rapport avec la maladie de Wilson.

Imagerie cérébrale :

L'atteinte radiologique cérébrale au cours de la maladie de Wilson varie en fonction de la sévérité de la maladie et de son stade évolutif.

La TDM cérébrale Peut objectiver une atrophie cérébrale ou cérébelleuse, ainsi qu'au niveau des noyaux gris centraux. Sans rehaussement des lésions après injection de produit de contraste [86].

L'IRM cérébrale : Permet de montrer des lésions d'hypersignales essentiellement au niveau du putamen.

Les anomalies du signal T2 peuvent également s'observer au niveau des noyaux gris du tegmentum ou du mésencéphale donnant le signe du « visage de Panda ».

Les anomalies du signal T1 sont variable en fonction du degré d'atteinte cérébrale allant d'une hypointensité chez les sujets au début de la maladie jusqu'à une hyperintensité généralement au niveau du globus pallidus chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère [87].

Dans notre série 50% des malades avaient présenté une atteinte des NGC sur IRM cérébrale. Dans l'étude de M. MERCIER et al, l'IRM cérébrale a été faite chez les patients qui présentaient des troubles neuropsychiatriques, il a été noté une atteinte des noyaux lenticulaires dans tous les cas, et du noyau caudé dans 60% de ces cas.

c. Histologiques :

L'analyse histologique du parenchyme hépatique au cours de la maladie de Wilson donne des résultats non spécifiques, communs à d'autres pathologies hépatiques.

La lésion hépatique la plus fréquente est la présence d'une stéatose hépatique. Au cours de l'évolution de la maladie on peut observer l'installation d'autres lésions à type de nécrose hépatocytaire, de fibrose et d'infiltration portale [50].

A un stade avancé de la maladie on a des lésions histologiques compatibles avec une cirrhose micronodulaire [52].

d. Génétiques :

La recherche des mutations du gène ATP7B est devenue le test de référence pour le diagnostic de la maladie de Wilson. Puisque les données biochimiques se basant sur le dosage du taux de cuivre sérique et urinaire peuvent être insuffisantes pour poser le diagnostic ou l'éliminer à cause de la normalité de ces taux chez

certain patients et au début de la maladie [88].

Il existe 2 méthodes de diagnostic génétique de la maladie de Wilson :

La première se base sur les tests moléculaires génétiques appelée analyse d'aplotypes permettant la recherche des mutations familiales précédemment identifiées. Ce test est utilisé pour le dépistage de la maladie de Wilson chez les membres d'une famille. Il est fiable avec une spécificité élevée, cependant ce test ne permet pas une analyse fine du type de mutations [89].

La deuxième méthode correspond à un séquençage direct du gène ATP7B par utilisations de plusieurs techniques. La plus utilisée actuellement est la MULTIPLEX PCR qui permet le séquençage de 21 exons ainsi que les sites promoteurs du gène ATP7B. Les mutations peuvent être de tous types (faux sens, non-sens, délétion, insertion...) [90].

Parfois le MULTIPLEX PCR ne permet pas d'identifier la mutation chez des sujets très suspects d'avoir la maladie de Wilson dans ce cas on a recours à d'autres techniques d'analyse moléculaire génétique tel le test d'amplification par sonde dépendante de la ligation multiplex (MLPA) ou l'hybridation génomique comparative basée sur des puces à ADN. L'inconvénient de ces techniques diagnostiques c'est qu'elles sont coûteuses et les résultats prennent beaucoup du temps pour apparaître [91].

Ces tests permettent de confirmer le diagnostic dans 90% des cas.

3. Synthèse/ score de Ferenci :

Le diagnostic de la maladie de Wilson peut être évoqué en présence de signes cliniques (hépatiques, neurologiques, psychiatriques, anneau de Kayser Fleischer), biologiques (diminution du taux de céruloplasmine, augmentation de la concentration du cuivre urinaire), radiologiques ou histologique (stéatose hépatique, cirrhose

micronodulaire). Cependant aucun de ces signes n'est spécifique et ne permet de confirmer le diagnostic, car la présentation clinique est très polymorphe (anneau de Kayser Fleischer pas toujours présent), les paramètres biologiques peuvent être normaux dans certaines situations, les signes radiologiques et histologiques sont communs à d'autres pathologies autres que la maladie de Wilson. L'étude génétique avec recherche de la mutation du gène ATP7B reste le seul paramètre le plus spécifique de la maladie [72] [92].

Pour permettre un diagnostic objectif de la maladie de Wilson, un score (score de Ferenci/Leipzig) a été développé en 2001 lors de la 8^{ème} conférence internationale sur la maladie de Wilson et la maladie de Menkès à Leipzig, en Allemagne. Ce score se base sur des paramètres cliniques, biologiques et génétiques [92].

Tableau 6: score de Ferenci (Leipzig)

| | |
|--|--|
| Anneau de KF Présent : 2 Absent : 0 | Cuivre hépatique (en absence de cholestase) : >5*N (250µg/g) : 2 50 - 250µg/g : 1 <50µg/g : -1 Granulome à coloration rhodamine positive : 1 |
| Signes neurologiques : Sévères 2 Modérés : 1 Absents : 0 | Cuprurie de 24H (en absence d'hépatite aigue) : Normal : 0 1 - 2*Normal : 1 2*normal : 2 Normal mais 5*N après la D-penicillamine : 2 |
| Céruloplasmine : Normal (>0.2g/l) : 0 0.2g/l - 0.1g/l : 1 <0.1g/l : 2 | Etude des mutations : Mutations dans les 2 chromosomes : 4 Mutations dans 1 seul chromosome : 0 |
| Anémie hémolytique à test de Coombs négatif : Présente : 1 Absente : 0 | Pas de mutation : 1 |

Un score supérieur à 4 permet de poser le diagnostic.

Un score entre 2 et 3 : maladie de Wilson possible, d'autres examens sont nécessaires

Un score <2 : le diagnostic de la maladie de Wilson est improbable.

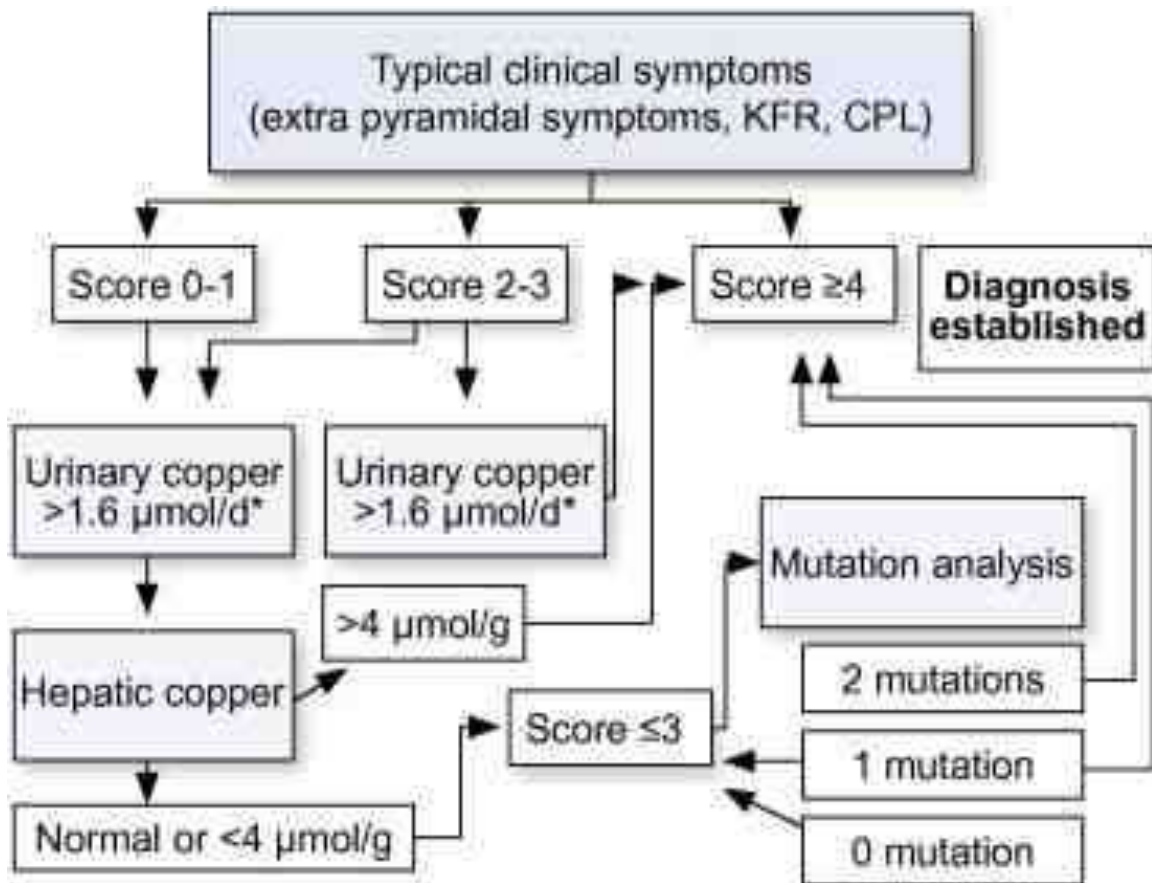


Figure 18: Conduite à tenir devant score de Ferenci

VI. Diagnostic différentiel :

La maladie de Wilson pose un problème de diagnostic différentiel avec la plupart des hépatopathies aiguës ou chroniques car leurs présentations cliniques sont presque similaires, de même pour l'analyse histologique qui n'est pas spécifique [93].

La maladie de Wilson doit être évoqué en cas de signes d'hépatopathie associés à d'autres signes cliniques surtout neurologique, psychiatriques ou ophtalmiques. La présence d'une hémolyse oriente encore plus vers la maladie de Wilson.

Les manifestations neurologiques peuvent orienter à tort vers certaines pathologies neurologiques en particulier les syndromes parkinsoniens. De même les manifestations psychiatriques peuvent retarder encore plus le diagnostic et la PEC de la maladie de Wilson en s'orientant vers des pathologies psychiatriques [93].

Sur le plan biologique le principal diagnostic différentiel se fait avec la maladie de Menkès résultante aussi d'une anomalie génétique du métabolisme du cuivre.

VII. Traitement :

1. Buts :

La maladie de Wilson est restée pendant presque un demi-siècle sans traitement effective, mais depuis la mise en œuvre et l'utilisation de la D-Penicillamine elle est devenue une maladie traitable avec un bon pronostic particulièrement pour les sujets pré-symptomatiques.

Le but du traitement de la maladie de Wilson est de réduire les réserves en cuivre de l'organisme [94], permettant ainsi de :

- Prévenir le développement de lésions hépatiques ou cérébrales irréversibles
- A un stade avancé d'éviter l'aggravation et la progression des lésions déjà installées
- Dans certains cas de faire régresser une insuffisance hépatique ou faire inverser le développement d'un trouble neurologique

Le traitement de la maladie de Wilson passe par 2 phases [72][95] :

- Une phase initiale utilisant les traitements chélateurs de cuivre qui peut durer quelques années ou jusqu'à le contrôle de la maladie
- Une phase d'entretien avec d'autres possibilités de traitement permettant le contrôle de la maladie et en même temps la préservation de l'homéostasie en cuivre de l'organisme.

2. Moyens thérapeutiques :

a. Diététique :

Le régime alimentaire au cours de la maladie de Wilson doit être adapté pour réduire les apports en cuivre, il est conseillé de diminuer les apports en cuivre :

- A moins de 1mg/J en phase initial du traitement
- Entre 1.5 et 3mg/J en phase d'entretien
- Les produits alimentaires contiennent des teneurs variables en cuivre allant de >0.3mg/100g jusqu'à <3mg/100g.

Parmi les aliments à éviter car riche en cuivre (>3mg/100g) : on trouve les crustacés, les coquillages, le foie de veau ou d'agneau, le chocolat noir et les boissons chocolatées [96].

Les anciens systèmes de canalisation en cuivre d'eau potable pourraient en théorie augmenter la charge en cuivre administré à l'organisme [97].

Les études réalisées sur la supplémentation en vitamine A au cours de la maladie de Wilson n'ont toujours pas prouvé l'efficacité de cet apport vitaminique [98].

Tableau 7: régime alimentaire au cours de la maladie de Wilson

| Aliments | Autorisé | Avec modération | Exceptionnellement | A éviter |
|--------------------------|---|---|--|---|
| Boissons | <ul style="list-style-type: none"> Toutes les eaux minérales et gazeuses Sodas Jus et nectars Café et thé | Boissons chocolatées : Poudre de chocolat | | Boissons chocolatées : Cacao |
| Viandes | Toutes les viandes fraîches, surgelées au naturel, conserves ou au naturel, toutes les volailles sauf le canard, tous les Gibiers, le lapin <ul style="list-style-type: none"> Charcuteries : salami, saucissons | Canard <ul style="list-style-type: none"> Rognons, cœur · Foie gras | <ul style="list-style-type: none"> Foie de porc, gésiers de volaille Pâté de foie de volailles | <ul style="list-style-type: none"> Foies de veau, d'agneau, de volaille, de bœuf |
| Produits de la mer | <ul style="list-style-type: none"> Poissons maigres et gras, crevettes, saumon fumé, thon naturel en conserve | <ul style="list-style-type: none"> Calamar, langoustines | <ul style="list-style-type: none"> Ecrevisses, crabe, bigorneaux, langouste et homard | <ul style="list-style-type: none"> Coquille Saint-Jacques palourdes huîtres |
| Légumes | Tous les légumes verts : frais, surgelés nature, en conserve | <ul style="list-style-type: none"> Champignons frais, Soja cuit Lentilles en conserve Lentilles cuites | | |
| Fruits | Tous autorisés frais, en conserve, nature, surgelés | Fruits secs : pruneaux secs, noix, noix de coco, pistaches | <ul style="list-style-type: none"> Fruits secs : graines de tournesol, noix de cajou, noix du Brésil, graines de sésame, noisettes, noix de Pécan | |
| Œufs et matières grasses | <ul style="list-style-type: none"> Tous autorisés sous toutes les formes | | | |

b. Médicaments :**➤ D-pénicillamine :**

La pénicillamine a été présentée comme le premier agent oral pour le traitement de la MW en 1956. Il a été identifié comme un produit de dégradation de la pénicilline mais en fait c'est un acide aminé soufré proche de la cystéine doublement substitué par des groupes méthyle. Il a un groupe sulfhydrile libre, qui fonctionne comme la fraction chélatrice du cuivre. La pénicillamine est actuellement synthétisée en tant que telle [97].

L'effet majeur de la D-pénicillamine dans la MW est de favoriser l'excrétion urinaire du cuivre. Elle interfère également avec le collagène réticulant et a des actions immunosuppressives. C'est un chélateur général des métaux, est utilisé pour traiter la cystinose, et la polyarthrite rhumatoïde par son effet immunosuppresseur [97].

Mécanisme d'action :

La D-pénicillamine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption peut se produire par un mécanisme inhabituel : liaison disulfure à la membrane des entérocytes suivie d'une pinocytose. Si la D-pénicillamine est prise avec un repas, son absorption est globalement diminuée d'environ 50%. La biodisponibilité totale est estimée à 40 % à 70 %. Une fois absorbée, 80 % de la D-pénicillamine circule liée aux protéines plasmatiques ; Il y a peu de D-pénicillamine libre dans le plasma, car elle forme des dimères inactifs ou se lie à la cystéine. Grâce à ses groupements thiols, la molécule se combine au cuivre ionique en excès. Elle agit par chélation réductrice en formant un complexe non toxique éliminé dans les urines [99].

Par ailleurs, la molécule réduirait la toxicité cellulaire du cuivre au niveau

hépatique en facilitant sa séquestration sous forme non toxique. Plus de 80 % de l'excrétion de la D-pénicillamine se fait par les reins. La demi-vie d'excrétion de la D-pénicillamine est de l'ordre de 1,7-7 heures, mais il y a beaucoup d'interindividuelle variation et la D-pénicillamine ou ses métabolites peuvent être trouvés dans l'urine des mois après l'arrêt du médicament [100].

Posologie et mode d'administration :

La dose administrée chez l'adulte est de 1200 à 1800 mg par jour en plusieurs prises fractionnées, 30 minutes avant le repas. Cette dose doit être atteinte progressivement afin de limiter les réactions d'hypersensibilité : 150mg/j (soit ½ cp de Trolovol) pendant 15 jours, puis 300mg/j pendant les 15 jours suivants, puis 600mg/j pendant les 15 jours suivants, et finalement la pleine dose de 1200 à 1800mg.

Après stabilisation de la maladie, la posologie est réduite à une dose journalière de 600 mg à 900 mg. Ensuite, on s'en tiendra à la dose efficace la plus faible nécessaire pour obtenir un bilan de cuivre négatif. Il est conseillé de ne pas maintenir une dose de 1800 mg par jour pendant plus d'un an.

Une supplémentation en Pyridoxine (vitB6) 25 mg/jour est conseillée car il a un rôle primordial dans le métabolisme de l'ensemble des acides aminés (les constituants des protéines) [99].

Effets secondaires :

La détérioration des fonctions neurologiques constitue l'une des principaux effets secondaires de l'administration de la D-pénicillamine par une éventuelle mobilisation accrue du cuivre hépatique et sa redistribution vers le cerveau [101].

La pénicillamine peut également produire une variété d'autres effets indésirables :

Réactions de sensibilité aiguë avec éruption cutanée, fièvre, éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie et des adénopathies se développent chez 20 à 30 % des patients et nécessitent souvent l'abandon du traitement à la pénicillamine.

Dermatopathie à la pénicillamine, avec décoloration de la peau, est une conséquence de saignements sous-cutanés récurrents lors d'un traumatisme accidentel.

Avec l'administration chronique de la D-penicillamine, une foule d'autres complications peuvent survenir, notamment le syndrome néphrotique, le syndrome de Goodpasture, un syndrome de type lupus, syndrome de type myasthénie, polyarthrite aiguë, thrombocytopénie, hémorragies rétiniennes et perte du sens du goût [102].

Ces effets secondaires nécessitent pendant toute la durée du traitement une surveillance régulière par un examen clinique adéquat, une NFS, une protéinurie et une cuprurie d'abord toutes les semaines pendant le premier mois, tous les mois pendant la première année, plus tard toutes les années [102].

Contre-indications :

Certaines situations contre-indiquent l'utilisation de la D-penicillamine surtout en cas [102] :

Hypersensibilité aux pénicillines

Hypersensibilité aux céphalosporines

Antécédent d'accident grave aux dérivés thiols

Néphropathie hématurique et protéinurique

Altérations hématologiques importantes

Lupus érythémateux et Myasthénie

Dans notre série 84% des malades ont bénéficié d'un traitement à base de D-penicillamine, avec une surveillance stricte et régulière sur le plan clinique (recherche des signes de décompensation cirrhotique, des signes neurologique et psychiatriques et les manifestations cutanées), biologique en évaluant les taux de transaminases, du TP et les valeurs du bilan cuprique ainsi que la réalisation de bilan inflammatoire, rénal et des hémogrammes de façon régulière. Dans notre série aucun malade n'a présenté des effets secondaires.

➤ **La Trientine ou TETA ou Triethylenetetramine :**

La trientine a été introduite en 1969 comme une alternative à la pénicillamine. Peu de données existent sur sa pharmacocinétique. Il est mal absorbé par le tractus gastro-intestinal par rapport à la pénicillamine. Environ 1 % de la trientine administrée et environ 8% de son métabolite biotransformé (l'acétyltriène) apparaît finalement dans l'urine. Les quantités de cuivre, de zinc et de fer urinaires augmentent parallèlement à la quantité de trientine excrétée dans les urines. Comme la pénicillamine, la trientine favorise l'excrétion du cuivre par les reins [103].

Trientine est un traitement efficace dans la maladie de Wilson, elle est indiquée en particulier chez les patients intolérants à la pénicillamine ou qui présentent des caractéristiques cliniques indiquant une potentielle intolérance (antécédents de néphropathie, splénomégalie provoquant une thrombocytopénie sévère, tendance auto-immune) [101] [104].

La Trientine s'est également avérée être un traitement initial efficace pour les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée au début.

La trientine est recommandée en 2^{ème} intention dans le traitement de la maladie de Wilson car il agit plus lentement que la D-penicillamine malgré un meilleur profil de tolérance.

Posologie et mode d'administration :

L'instauration du traitement est progressive jusqu'à 1000–1500 mg/j en deux ou trois prises à distance des repas avec une dose d'entretien de 750 à 1000 mg/j.

Effets secondaires :

La trientine a peu d'effets secondaires. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée. Une Pancytopenie a rarement été signalé [105].

La trientine chélate également le fer et l'administration concomitante de trientine et de fer doit être évitée, car le complexe avec le fer est toxique.

Une anémie sidéroblastique réversible peut être la conséquence d'un sur-traitement. Les réactions de type lupus ont également été signalés chez certains patients atteints de MW traités par trientine.

En général, les effets indésirables dus à la pénicillamine sont résous, lorsqu'on la substitue par la trientine et ne se reproduisent pas même au cours d'un traitement prolongé [106].

➤ Le zinc :

La molécule existe sous trois formes : sulfate, gluconate et acétate. La principale différence réside dans l'origine de ces sels de zinc : l'acétate de zinc est le sel de zinc de l'acide acétique, tandis que le sulfate de zinc est le sel de zinc de l'acide sulfurique. Tous les sels de zinc agissent par le même mécanisme d'action avec des capacités thérapeutiques presque identiques. Actuellement, la forme acétate est la plus utilisée car cette forme dispose d'une AMM depuis peu. Des travaux et des études sont en cours pour l'obtention de l'AMM pour les autres sels de zinc.

Mécanisme d'action :

Son mécanisme d'action est différent de celui de la pénicillamine et de la trientine : le zinc interfère avec l'absorption du cuivre au niveau du tube digestif. Il

induit la synthèse d'une métallothionéine intestinale (une protéine riche en cystéine). La métallothionéine a une plus grande affinité pour le cuivre que pour le zinc et lie donc préférentiellement le cuivre présent dans l'entérocyte et inhibe son entrée dans la circulation porte. Une fois lié, le cuivre n'est pas absorbé mais est perdu dans le contenu fécal [107].

Le zinc peut agir également en induisant la synthèse de métallothionéine hépatocellulaire qui fixe le cuivre, empêche son passage dans le sang et diminue ainsi le pool de cuivre toxique et mobilisable.

Posologie et mode d'administration :

Une dose de 5 à 7,5 mg/kg est donnée 1 heure avant ou après les repas, en trois à six prises, sous forme de capsules, tablettes ou liquide [108].

Effets secondaires :

Le zinc a très peu d'effets secondaires. L'irritation gastrique est le principal effet indésirable du zinc. Une détérioration hépatique a été occasionnellement signalée lors de l'initiation du traitement au zinc et a été fatale dans un cas [109].

Le zinc peut avoir aussi des effets immunosuppresseurs et réduire la chimiotaxie des leucocytes,

Les élévations du taux de la lipase et/ou de l'amylase sériques peuvent s'observer, sans signe clinique ou radiologique de pancréatite. La détérioration neurologique est rare avec l'utilisation du zinc.

Dans notre série 38% des malades ont bénéficié d'un traitement par le zinc, aucun malade n'a présenté des effets secondaires.

➤ **La Tétrathiomolybdate de l'ammonium (TM) :**

C'est un agent de décapage puissant qui agit par deux mécanismes : interférer avec l'absorption intestinale du cuivre (si administré avec les repas) ou former un complexe avec l'albumine et le cuivre sanguin toxique (lorsqu'il est pris entre les repas) ceci permet de rendre le cuivre non toxique. À faibles doses, TM élimine le cuivre par l'intermédiaire de métallothionéine, mais à des doses plus élevées, il forme un complexe de cuivre insoluble, qui se dépose dans le Foie [101].

TM reste une thérapie expérimentale dans les États-Unis, elle n'est pas encore commercialisée. Son utilité réside dans ses capacités de préserver les fonctions neurologiques [110].

Effets secondaires :

Ses effets indésirables potentiels comprennent surtout la toxicité médullaire et l'hépatotoxicité. Elle peut avoir également des effets antiangiogéniques [111].

Posologie et mode d'administration :

Elle est administrée à raison de 6 prises orales par jour : 3 fois pendant les repas et 3 fois à distance [111].

c. Traitement symptomatique :

➤ **Plasmaphérèse et système MARS**

Il s'agit des supports hépatiques avec différents systèmes de dialyse à l'albumine. Le système MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) est le plus utilisé. Cette technique est utile dans les hépatites fulminantes pour éliminer les toxines et améliorer l'encéphalopathie.

Chez le wilsonien ce système a un intérêt plus particulier en permettant une élimination importante du cuivre libre sérique. Cela pourrait enrayer la survenue d'une anémie hémolytique liée à la libération massive de cuivre [112].

➤ Toxine botulique :

Permet de diminuer les douleurs tendineuses et articulaires par ses effets antalgiques au cours des dystonies ou des hypertonies causées par l'atteinte neurologique de la maladie de Wilson [113].

➤ Rééducation motrice et orthophonique :

Aide à la conservation des mouvements articulaires et de la phonation permettant une certaine autonomie fonctionnelle en particulier chez les patients atteints des formes neurologiques [113].

➤ Antidépresseurs et antiparkinsoniens :

Le syndrome parkinsonien et les tremblements observés au cours de l'atteinte neurologique de la maladie de Wilson peuvent être traités par les anti-cholinergiques et les benzodiazépines.

Pour le traitement des manifestations psychiatriques on peut avoir recours à certaines classes d'antidépresseurs en particulier les antidépresseurs imipraminiques [111].

Dans notre série un seul malade a bénéficié d'un traitement par les antiparkinsoniens.

➤ Traitement adjuvants :

Différents traitements peuvent être associés [111] :

- La Pyridoxine 25 mg/ jour en prévention de l'épilepsie induite par D-Pénicillamine
- Le Sulfite de potassium qui diminuerait l'absorption du cuivre
- La Vitamine C qui préviendrait la survenue d'effets secondaires sous D-Pénicillamine
- La Vitamine E comme antioxydant.

Les études réalisées sur ces traitements sont controversées nécessitant le recours à d'autres travaux cliniques et expérimentaux pour confirmer ou infirmer leur efficacité.

d. Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est la seule option efficace pour les personnes atteintes de maladie de Wilson qui se présentent avec une insuffisance hépatique aiguë ou souffrant d'une hépatopathie décompensée ne répondant pas au traitement médicale.

Les autres indications de transplantations hépatiques sont [114]:

- En urgence dans les hépatites fulminantes constamment mortelles
- La cirrhose décompensée qui ne s'améliore pas après 2 à 3 mois de traitement bien conduit
- L'aggravation de l'atteinte hépatique sous D-Pénicillamine
- Les poussées aiguës de la maladie après arrêt brutal du traitement chélateur.

La transplantation hépatique corrige les défauts métaboliques hépatiques de la maladie de Wilson et peut servir à initier la normalisation du métabolisme extrahépatique du cuivre.

Le taux de survie à un an après une transplantation hépatique dans le cadre de la maladie de Wilson est estimé de 79 % à 87 %, et ceux qui survivent à cette période précoce continuent à survivre à long terme.

Bien que la plupart des patients subissant une greffe du foie pour la maladie de Wilson aient reçu des organes de donneurs cadavériques, des greffes de donneurs vivants peuvent être effectuées.

La transplantation hépatique n'est pas recommandée comme traitement de première intention de la maladie de Wilson neurologique car la maladie du foie est stabilisée par un traitement médical chez la plupart de ces personnes et les résultats de la transplantation hépatique ne sont pas toujours bénéfiques [115].

De plus, les patients atteints des formes neurologiques ou psychiatriques de la maladie de Wilson peuvent avoir de moins bons résultats et également des difficultés d'adhésion aux traitements médicaux après une transplantation hépatique.

3. Recommandations thérapeutiques :

a. Synthèse thérapeutique :

La D-PENICILLAMINE : reste le traitement le mieux connu et le plus utilisé, C'est un chélateur efficace et puissant, mais c'est aussi celui qui occasionne le plus d'effets indésirables. Son usage peut-être risqué dans les formes neurologiques.

- La TRIENTINE : reste un traitement de deuxième ligne en cas d'intolérance à la D-Pénicillamine car son pouvoir chélateur est plus faible que cette dernière.
- Le ZINC : semble le traitement le moins toxique, il a prouvé son efficacité, mais il a un délai d'action plus lent.

b. Recommandations :

Le choix du traitement va être influencé par le tableau clinique et le degré d'urgence, le stade de la maladie et la tolérance au traitement [116].

Le traitement initial des patients symptomatiques devrait inclure un agent chélateur (D-pénicillamine ou trientine). La trientine peut être mieux tolérée.

Les patients doivent éviter de consommer des aliments et de l'eau avec des concentrations élevées de cuivre, en particulier pendant la première année de traitement.

Le traitement des patients pré-symptomatiques ou ceux en phase de traitement d'entretien peut être accompli avec un agent chélateur ou avec du zinc. La Trientine peut être mieux toléré.

Les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë secondaire à la maladie de Wilson doivent être référés et traités immédiatement par transplantation hépatique [72] [101].

Les patients atteints de cirrhose décompensée ne répondant pas au traitement chélateur doivent être évalués rapidement pour une transplantation hépatique.

Le traitement de la maladie de Wilson doit être poursuivi pendant la grossesse, mais une réduction de la posologie est conseillée pour la pénicillamine et la trientine.

Le traitement est à vie et ne doit pas être interrompu, sauf si une greffe du foie a été réalisée [72] [116].

Le choix du Zinc peut se faire :

- Dans les intolérances à la D-Pénicillamine et à la Trientine en raison de son innocuité
- En traitement des patients pré-symptomatiques
- En traitement d'entretien en relais d'un chélateur du cuivre
- En traitement des formes initiales pauci symptomatiques
- Chez les enfants et Chez la femme enceinte.

La tétrathiomolybdate d'ammonium semble être idéale dans le traitement des cas à présentation initiale neurologique (toujours en phase d'essais thérapeutiques) [117]

Tableau 8: choix du traitement selon l'atteinte initial d'après Brewer et al. [116]

| Diagnostic établi : | | | |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---|
| Patient pré-symptomatique | Atteinte hépatique | | Atteinte neurologique |
| 1. Zinc 2. Trientine | Insuffisance hépatique | | 1. TM+zinc 2. Zinc ou trientine+zinc |
| | Modérée | Sévère | |
| | 1. Trientine+zinc 2. D-P+ zinc | Transplantation hépatique | |

* TM : Tétrathiomolybdate

1. Traitement de 1ere intention
2. Traitement de 2eme intention

Cet algorithme proposé par Brewer est finalement assez proche des recommandations actuelles du centre national de recherche français (CNR), La principale différence réside dans la prise en charge initiale des patients symptomatiques, où la D-Pénicillamine occupe encore une place de choix.

4. Surveillance du traitement :

L'objectif du suivi du traitement est de confirmer l'amélioration clinique et biochimique, s'assurer de la compliance au traitement et d'identifier les effets secondaires indésirables en temps opportun. La fréquence de surveillance des patients peut varier, mais au minimum, il devrait être effectué deux fois par an [116].

Une surveillance plus fréquente est nécessaire au cours de la première phase de traitement, pour les patients présentant une aggravation des symptômes ou en cas d'apparition d'effets secondaires des médicaments et chez les personnes soupçonnées de non-observance thérapeutique [72] [98]. L'examen clinique doit être fait: Tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement. Puis Tous les 3

mois la première année et enfin Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints. A noter également qu'une consultation aura lieu à chaque changement de dose.

L'examen physique doit rechercher les signes cliniques d'hépatopathie et les symptômes neurologiques. Un examen répété à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau Kayser Fleischer doit être effectué tous les ans car leur apparition ou réapparition chez un patient présage la survenue d'une maladie symptomatique [98].

Pour les patients sous un traitement par D-pénicillamine, les modifications cutanées doivent être également recherchées au cours de l'examen physique. Une anamnèse minutieuse devrait également inclure un interrogatoire pour les symptômes psychiatriques, en particulier la dépression.

Les tests biologiques de surveillance devraient inclure le dosage des transaminases hépatiques le facteur V, le TP et les indices du métabolisme du cuivre (cuivre urinaire, cuivre sérique et céruloplasmine) [118].

Le cuivre sérique non lié à la céruloplasmine estimé, peut fournir le meilleur guide de l'efficacité du traitement. L'analyse de l'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures pendant le traitement reflète le cuivre échangeable global, cet examen est utile pour contrôle de la conformité [78].

Les patients prenant de la D-pénicillamine ou la trientine doivent avoir une excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures entre 200-500 g/jour (3-8 mol/jour), pour les patients traités par le zinc, ils ne doivent pas dépasser 75 g/jour (1,2 mol/journée).

Le cuivre libre sérique pour les patients sous Zinc doit montrer une forte diminution, valeur cible du cuivre libre sérique est de 250 µg/L [72] [118].

L'échographie abdominale doit être réalisée tous les six mois pour la surveillance de l'hépatopathie chronique et de l'hypertension portale en cas de cirrhose. L'échographie doit être couplée au dosage de l'alpha-foeto protéine pour dépistage de carcinome hépatocellulaire.

La fibroscopie œsogastrique : initialement et en cas d'aggravation de l'hypertension portale

La surveillance de l'observance thérapeutique est primordiale permettant le control de la maladie, toute non-compliance thérapeutique expose à des risques gravissimes avec des rechutes brutales et le risque de décès en quelques mois [111].

De même la surveillance de la tolérance au traitement doit se faire d'une façon régulière à la recherche des effets indésirables précoces et tardifs apparaissant au-delà du 6^{ème} mois. C'est une surveillance clinique et biologique par contrôle des paramètres suivants : NFS, VS, CRP, électrophorèse des protéines, urée, créatinine ; Amylasémie, lipasémie, cholestérol total et HDL pour les patients sous Zinc et recherche des anticorps anti-nucléaires pour les patients sous D-P et Trientine [101].

Enfin, il est souhaitable de contrôler les paramètres ferriques : le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine en raison de l'interaction entre métabolisme du fer et du cuivre. Il n'est pas rare que l'on constate une surcharge hépatique en fer associée chez les patients atteints de la maladie de Wilson [110].

VIII. Evolution et pronostic :

La maladie de Wilson non traitée est généralement mortelle, la plupart des patients décèdent suite aux complications de l'atteinte hépatique et une minorité des complications de l'atteinte neurologique évolutive. Avec les traitements chélateurs et la transplantation hépatique, la survie prolongée est devenue la norme.

En général, le pronostic de survie dépend de la gravité de la maladie hépatique et neurologique et de l'observance du traitement médicamenteux. Un indice pronostique a été développé, puis modifié par Dhawan et al. Permettant une évaluation objective du pronostic des patients atteints de la maladie de Wilson.

Un score supérieur à 11 est toujours fatal sans transplantation hépatique. Les patients présentant des symptômes neurologiques s'en sortent mieux en ce qui concerne l'espérance de vie, surtout si la maladie du foie est limitée. Cependant, les symptômes neurologiques semblent n'être que partiellement réversibles avec le traitement et peuvent même s'aggraver après son instauration [119].

Tableau 9: score évaluant le pronostic des malades atteints de la maladie de Wilson

[119]

| | 1* | 2* | 3* | 4* |
|--|---------|----------|-----------|-------|
| Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$) | 100–150 | 151–200 | 201–300 | >300 |
| ASAT (U/l) | 100–150 | 151–300 | 301–400 | >400 |
| INR | 1.3–1.6 | 1.7–1.9 | 2–2.4 | >2.4 |
| Leucocytes ($10^9/\text{l}$) | 6.8–8.3 | 8.4–10.3 | 10.4–15.3 | >15.3 |
| Albumine (g/l) | 34–44 | 25–33 | 21–24 | <21 |

* : points du score

Un score >11 : fort probabilité de décès en l'absence de transplantation hépatique.

- **L'atteinte hépatique** : La fonction hépatique redevient normale après 1 à 2 ans de traitement chez la plupart des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, puis reste stable sans maladie hépatique progressive à condition d'une bonne compliance au traitement. L'installation d'une cirrhose hépatique au cours de la maladie de Wilson est irréversible, cependant son évolution peut être arrêtée. À l'autre extrémité du spectre, le traitement médical est rarement efficace chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë due à la maladie de Wilson, principalement en raison du temps nécessaire pour éliminer le cuivre toxique de l'organisme [120].
- **L'atteinte neurologique** : Les symptômes neurologiques au cours de la maladie de Wilson sont en grande partie réversibles sous un traitement chélateur, mais la plupart des patients ont au moins une atteinte neuropsychiatrique résiduelle mineure (monotonie de la voix, un sourire dystonique ou une hyperémotivité) et environ 20 % des patients ont une issue défavorable avec une invalidité grave ou le décès. Le pronostic de la maladie de Wilson est bien meilleur lorsque le traitement est commencé avant que les symptômes neurologiques ne se développent. Egalement Les anomalies de signal en IRM diminuent sous traitement [121].
- **L'atteinte oculaire** : la plupart des manifestations ophtalmiques disparaissent sous traitement médical mais après des durées variables : l'anneau de Kayser–Fleisher en 2 ans, les troubles cristalliniens en 10 mois et la cataracte en quelques mois [122].

- **Atteinte psychiatrique** : le traitement chélateur permet une évolution favorable des malades atteints de manifestations psychiatriques. Les malades traités tardivement peuvent garder des séquelles. On note également l'absence d'amélioration des manifestations psychiatriques après 2 ou 3 ans de traitement [121].
- **Les formes asymptomatiques** : un traitement démarré précocement chez les sujets asymptomatiques diagnostiqués au cours d'une enquête familiale permet de prévenir l'installation des différentes manifestations cliniques notamment hépatiques et neuropsychiatriques [120].

Dans notre série 76% des malades ont présenté une bonne évolution clinique, 1 seul malade a présenté des épigastralgies et des vomissements chroniques et un seul malade est décédé sur une période de recul moyenne de 7.6 ans. Dans la série de SASSENOU et al, les 4 patients ont reçu la D-pénicillamine avec une bonne évolution des troubles neurologiques chez 1 patient, les 3 autres patients sont décédés dont 2 par encéphalopathie sur infection du liquide d'ascite et 1 par décompensation hémorragique.

IX. Enquête familiale :

Puisque la maladie de Wilson est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, la réalisation d'un dépistage familiale est fortement recommandée, l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD) et l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) recommandent le dépistage des parents au premier degré d'un patient atteint de la maladie de Wilson. Les parents au premier degré comprennent non seulement les frères et sœurs, mais aussi la progéniture et les parents du sujet malade [49].

La maladie de Wilson entraîne des symptômes cliniques variables, notamment des troubles hépatiques, neurologiques, psychiatriques ou peut-être même asymptomatique, avec un phénotype différent même chez les patients ayant le même génotype ou de la même famille. Compte tenu de la sous-estimation de l'incidence de la maladie de Wilson, de la probabilité d'apparition tardive et asymptomatique, et du phénotype différent du même génotype, il semble vital de dépister la génération précédente et suivante du sujet atteint. En outre, il convient de souligner que les patients diagnostiqués avec la maladie de Wilson dans l'enfance ou l'adolescence doivent apprendre qu'une fois qu'ils ont des enfants, ces derniers doivent subir un dépistage systématique [49].

Les méthodes de dépistage doivent inclure :

- La recherche des antécédents de maladies hépatiques et de symptômes neurologiques
- Un examen clinique à la recherche des symptômes physique de la maladie
- Tests biologiques : dosages des aminotransférases, la bilirubine, l'albumine ; la céruloplasmine, cuivre sérique, cuivre urinaire basal sur 24 h
- Recherche de l'anneau de KF

Si les résultats de ces tests sont insuffisants pour le diagnostic de la maladie de Wilson chez certaines personnes, les concentrations hépatiques de cuivre doivent être mesurées. L'analyse des mutations ou l'étude d'haplotypes basées sur les résultats du sujet malade confirmé peuvent être utilisées comme dépistage initial s'ils sont disponibles. L'analyse génétique est le seul test permettant de diagnostiquer les patients et porteurs présymptomatiques. Par conséquent, une compréhension correcte de la signification et des limites de ces méthodes de diagnostic est essentielle.

L'intérêt de l'enquête familiale est de permettre le traitement des sujets asymptomatiques chez qui on a pu établir un diagnostic précoce. Tous les sujets homozygotes pour le gène de la maladie de Wilson (qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques) doivent bénéficier d'un traitement à vie par chélateurs de cuivre. Les hétérozygotes ne justifient aucun traitement [49].

Dans notre étude l'enquête familiale a permis de dépister 3 cas et qui ont été inclus dans la série.

X. Difficulté de la prise en charge de la maladie de Wilson au

Maroc :

La prise en charge de la maladie de Wilson au Maroc est confrontée à de nombreuses difficultés, et sur plusieurs niveaux :

1. Au niveau diagnostique : la réalisation du bilan cuprique qui fait partie des examens indispensables au diagnostic n'est pas de pratique courante dans les hôpitaux publics, de plus son cout est élevé pour une population de revenu limité. Cela expose aux risques de mauvaise surveillance de la maladie et par conséquence son contrôle.
2. Au niveau thérapeutique :
 - La non disponibilité de la D-penicillamine dans le marché marocain peut entrainer un retard de la prise en charge thérapeutique ou une mauvaise observance et compliance des patients aux traitements.
 - La rareté des structures de transplantation hépatique majore le risque de décès chez ces patients.
 - L'absence d'un centre de référence des hépatopathies de surcharge permettant une meilleure prise en charge thérapeutique des malades.
3. Au niveau éducationnel : au Maroc, il n'existe toujours pas un programme de sensibilisation sur le risque des mariages consanguins. Aussi on n'a pas de guide thérapeutique ou de programme d'éducation thérapeutique (exemple : séances d'éducation thérapeutique collective) visant à informer et aider le patient Wilsonien et son entourage à mieux vivre avec sa maladie.

CONCLUSION

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive rare causée par des mutations du gène ATP7B qui intervient dans le métabolisme cuprique. La maladie se manifeste le plus souvent à un âge jeune comme le cas de la plupart des patients de notre série et chez les personnes issues d'un mariage consanguin d'où la nécessité d'un programme de sensibilisation contre les mariages consanguins.

La présentation clinique de la maladie de Wilson est très variable. L'atteinte hépatique est la plus fréquente suivie par l'atteinte neurologique, mais les deux restent non spécifiques de la maladie. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et de biologie moléculaire. Un complément par des examens paracliniques est donc nécessaire pour la confirmer, ce qui rend son diagnostic difficile vu la non disponibilité et le manque des tests biologiques et génétiques dans les hôpitaux publics.

L'enquête et le dépistage familial est devenu l'un des principaux atouts de la prise en charge de la maladie de Wilson. Il permet un diagnostic précoce des sujets asymptomatiques.

Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du diagnostic et de l'instauration du traitement. Elle fait partie des rares affections génétiques curables.

Les traitements chélateurs à base de D-penicillamine et de Zinc donnent de bons résultats avec des effets secondaires minimales à condition d'une surveillance et d'un suivi adaptée pour chaque patient. Il existe actuellement d'autres traitements prometteurs mais qui sont toujours en période d'essais thérapeutiques.

Pour les personnes atteintes de maladie de Wilson qui se présentent avec une insuffisance hépatique aiguë ou souffrant d'une hépatopathie décompensée ne répondant pas au traitement médicale, la transplantation hépatique reste le seul moyen thérapeutique cependant cette option n'est pas de pratique courante vu le

manque des structures de transplantation hépatique et la rareté des équipes formées et spécialisées dans ce domaine.

Au cours de cette étude basée sur la confrontation des données de nos 13 observations, et celles de la littérature, nous avons pu dégager un certain nombre de points, qui sur le plan pratique, ont une grande importance. Ces conclusions sont les suivantes :

- Penser à la maladie de Wilson devant toute hépatopathie chronique associée ou non à des signes neurologiques ou ophtalmiques quel que soit l'âge du patient.
- Rendre plus disponible le bilan cuprique au niveau des hôpitaux publics.
- Penser à la mise en place de séances d'éducation thérapeutique collective pour les malades Wilsoniens.
- Faire un plaidoyer auprès du ministère de la sante pour la mise sur le marché de la D- penicillamine, qui reste le traitement de référence malgré qu'il commence à être concurrencée par d'autres thérapeutiques.
- Développer les structures de transplantation hépatique avec formation des équipes spécialisées.
- Elaborer à l'intention des populations d'un programme de sensibilisation sur le risque des mariages consanguins.
- Élaborer un guide d'éducation thérapeutique ou des brochures permettant d'accompagner, de sensibiliser et d'aider le malade à mieux vivre et gérer sa maladie.

RESUMES

RESUME

Titre : La maladie de Wilson chez l'adulte à propos de 13 cas.

Auteur : Oussama Lakhdar

Rapporteur : Pr. ABKARI Mohamed– Pr ABID Hakima

Mots clés : maladie de Wilson, cuivre, céruloplasmine, anneau de Kayser–Fleischer, chélateurs, D–penicillamine, enquête familiale.

Introduction : La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépato–lenticulaire » est une affection génétique rare de autosomale récessive de l'excrétion hépatique du cuivre. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation toxique du cuivre dans le foie, le cerveau, la cornée et d'autres organes.

Objectif : étudier les paramètres cliniques, biologiques et morphologiques de la maladie de Wilson ainsi que l'évaluation de l'atteinte hépatique et ses complications.

Matériels et méthodes : c'est une étude rétrospective réalisée au sein du service de gastro–entérologie au CHU HASSAN II de Fès portant sur 13 patients sur une période de 16 ans.

Résultats :

Il s'agit de cinq patients de sexe masculin et huit de sexe féminin, La moyenne d'âge de découverte de la maladie était de 15 ans 8mois avec des extrêmes de 5 ans et 36 ans. La consanguinité était retrouvée chez sept malades.

L'ascite constituait le principal motif de consultation rencontré chez cinq malades, suivi par l'ictère chez quatre malades. L'atteinte neurologique à type de tremblement et de dysarthrie était retrouvée chez quatre malades. Un seul malade s'est présenté dans le cadre d'un tableau d'hépatite aigue avec signes d'encéphalopathie hépatique.

L'examen ophtalmologique avait mis en évidence la présence de l'anneau de KAYSER FLEISHER chez quatre malades.

Dans notre série sept malades avaient une atteinte hépatique sans atteinte neurologique. La céruloplasmine réalisée chez douze malades était abaissée chez huit. La cuprurie réalisée chez tous les malades s'est révélée augmentée chez dix d'entre eux. Parmi les examens paracliniques réalisés, l'échographie abdominale a montré un foie d'hépatopathie chronique chez onze malades.

Concernant la prise en charge thérapeutique onze malades ont été traités par D-penicillamine et deux patients ont été traités par l'acétate de Zinc. En termes d'évolution dix patients ont présenté une bonne amélioration clinique. Un patient a présenté une décompensation hémorragique avec décès. Un patient a développé un carcinome hépatocellulaire avec des épigastalgies et des vomissements chroniques et un patient a été perdu de vue après une période d'un an.

Conclusion : le diagnostic précoce de la maladie de Wilson permet une meilleure prise en charge avec une amélioration du pronostic vital et fonctionnel des malades. D'où l'intérêt de l'enquête familiale et de dépistages des sujets asymptomatiques.

ABSTRACT

Title: Wilson's disease in adults about 13 cases.

Author: Ousama Lakhdar

Rapporteur: Prof. ABKARI Mohamed– Prof. ABID Hakima

Keywords: Wilson disease, copper, ceruloplasmin, Kayser–Fleischer ring, chelators, D–penicillamine, family survey.

Introduction: Wilson's disease or "hepato–lenticular degeneration" is a rare autosomal recessive genetic disorder of hepatic copper excretion. It is a copper toxicosis characterized by a toxic accumulation of copper in the liver, brain, cornea and other organs.

Objective: to study the clinical, biological and morphological parameters of Wilson's disease as well as the evaluation of liver damage and its complications.

Materials and methods: this is a retrospective study carried out in the gastroenterology department at the CHU HASSAN II in Fez on 13 patients over a period of 16 years.

Results :

There are five male and eight female patients. The average age of discovery of the disease was 15 years 8 months with extremes of 5 years and 36 years. Consanguinity was found in seven patients.

Ascites was the main reason for consultation encountered in five patients, followed by jaundice in four patients. Neurological damage such as tremor and dysarthria was found in four patients. Only one patient presented as part of an array of acute hepatitis with signs of hepatic encephalopathy.

The ophthalmological examination revealed the presence of the KAYSER FLEISHER ring in four patients.

In our series, seven patients had liver damage without neurological damage. The ceruloplasmin achieved in twelve patients was lowered in eight. The cupruria achieved in all the patients was found to be increased in ten of them. Among the paraclinical examinations carried out, abdominal ultrasound showed chronic liver disease in eleven patients.

Regarding the therapeutic management, eleven patients were treated with D-penicillamine and two patients were treated with zinc acetate. In terms of evolution, ten patients showed good clinical improvement. One patient presented hemorrhagic decompensation with death. One patient developed hepatocellular carcinoma with epigastric pain and chronic vomiting and one patient was lost to follow-up after a period of one year.

Conclusion: the early diagnosis of Wilson's disease allows better management with an improvement in the vital and functional prognosis of patients. Hence the interest of the family survey and screening of asymptomatic subjects.

ملخص

العنوان: مرض ويلسون عند البالغين حول 13 حالة.

المؤلف: أسامة اخضر

المقرر: أ. عبقرى محمد - أ عبيد حكيمة

الكلمات المفتاحية: مرض ويلسون ، نحاس ، سيرولوجيا ، حلقة كايسر فلايشر ، مخربات ، د-بنسيلامين ، مسح عاتلي.

مقدمة: مرض ويلسون أو "التنكس الكبدي العدسي" هو اضطراب وراثي جسي متنحي نادر ناتج عن إفراز الكبد للنحاس. وهو تسمم نحاسي يتميز بتراكم سام للنحاس في الكبد والدماغ والقرنية والأعضاء الأخرى.

الهدف: دراسة العوامل السريرية والبيولوجية والمورفولوجية لمرض ويلسون وكذلك تقييم تلف الكبد ومضاعفاته.

المواد والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي أجريت في قسم أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني في فاس على 13 مريضاً على مدار 16 عاماً.

نتائج:

يوجد خمسة مرضى من الذكور وثمانية إناث ، وكان متوسط عمر اكتشاف المرض 15 سنة و 8 أشهر بحد أقصى 5 سنوات و 36 سنة. تم العثور على قرابة في سبعة مرضى.

كان الاستسقاء هو السبب الرئيسي للاستشارة عند خمسة مرضى ، يليه اليرقان عند أربعة مرضى. تم العثور على أضرار عصبية مثل الرعاش وعسر التلطف عند أربعة مرضى. تم مريض واحد فقط من عانى من التهاب الكبد الحاد مع علامات الاعتلال الدماغى الكبدي.

كشفت فحص العيون عن وجود حلقة كايسر فلايشر عند أربعة مرضى

في سلسلتنا، أصيب سبعة مرضى بتلف في الكبد دون تلف عصبي. انخفاض سيرولوجيا عند ثمانية مرضى و ارتفاع الكوبريا عند عشرة مرضى. من بين الفحوصات السريرية التي تم إجراؤها ، أظهرت الموجات فوق الصوتية على البطن وجود مرض مزمن في الكبد لدى أحد عشر مريضاً.

فيما يتعلق بالإدارة العلاجية ، تم علاج أحد عشر مريضاً بـ D-Penicillamine و عولج مريضان بخلات الزنك. من حيث التطور ، أظهر عشرة مرضى تحسناً سريرياً جيداً. قدم مريض واحد المعاوضة النزفية مع الموت. أصيب أحد المرضى بسرطان الخلايا الكبدية مع ألم وقيء مزمن وفقد مريض واحد بعد فترة سنة واحدة.

الخلاصة: التشخيص المبكر لمرض ويلسون يسمح بإدارة أفضل مع تحسن في التشخيص الحيوي والوظيفي للمرضى. ومن هنا جاء الاهتمام بمسح الأسرة وفحص الأشخاص التي لا تظهر عليها أعراض.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] . C. M. Mak et C.-W. Lam, « Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review », *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 45, no 3, p. 263-290, 2008.
- [2] . A. Ala, A. P. Walker, K. Ashkan, J. S. Dooley, et M. L. Schilsky, « Wilson's disease », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, no 9559, p. 397 - 408, févr. 2007.
- [3] . HIYAMATU S, SHIMIZU K, et AOKI T, « Early diagnosis of Wilson disease », *Lancet*, p. 342: 56 - 7, 2003.
- [4] . C. Duvoux, « Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 28, no 5, p. 202 - 205, mai 2004.
- [5] . J. M. Walshe, « History of Wilson's disease: 1912 to 2000 », *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 21, no 2, p. 142 - 147, févr. 2006.
- [6] . F. Woimant, P. Chaine, P. Favrole, J. Mikol, et P. Chappuis, « La maladie de Wilson », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 162, no 6, p. 773 - 781, juin 2006.
- [7] . J Ghika, F. Vingerhoets, P. Maeder, F.-X. Borruat, et J. Bogousslavsky, « Maladie de Wilson », *EMC - Neurol.*, vol. 1, no 4, p. 481 - 511, oct. 2004.
- [8] . M. Mercier-Jacquier, J.-P. Bronowicki, J.-J. Raabe, A. Jacquier, et P. Kaminsky, « Maladie de Wilson chez l'adulte », *Rev. Médecine Interne*, vol. 32, no 6, p. 341-346, juin 2011
- [9] . A. Cissé et al., « MALADIE DE WILSON: ÉTUDE DE 6 FORMES NEUROLOGIQUES OBSERVÉES AU CHU DE CONAKRY », p. 5, 2005
- [10] . I. SASSENOU et al., « LA MALADIE DE WILSON A PROPOS DE 4 CAS », p. 4, 1996
- [11] . BREWER G.J., DICK R.D., JOHNSON V.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J. Lab. Clin. Med.*, 2001,137(3):191-198

- [12] . Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases. *Physiol Rev* 2007; 87:1011-46.
- [13] . Barnes N, Tsivkovskii R, Tsivkovskaia N, Lutsenko S. The copper-transporting ATPases, Menkes and Wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem* 2005; 280:9640-5.
- [14] . FERENCI P., CACA K., LOUDIANOS G., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.*, 2003, 23(3): 139-42 105
- [15] . DENING T.R., BERRIOS G.E. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 1989, 46(12): 1126-34 (41) DENING T.R. The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review. *Int. J. Psychiatry Med.*, 1991, 21(2):135-48
- [16] . BREWER G.J., DICK R.D., JOHNSON V.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J. Lab. Clin. Med.*, 2001, 137(3):191-198
- [17] . BONO W., MOUTIE O., BENOMAR A., et al. La maladie de Wilson. Etude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas. *Rev. Med. Interne*. 2002, 23(5):419-431
- [18] . <https://www.futurasciences.com/sante/questions-reponses/nutritionmineraux-sont-apports-journaliers-recommandes-9355/>. 26/12/2019
- [19] . BREWER G.J., YUZBASIYAN-GURKAN V. Wilson disease *Medicine.*, 1992, 3, 71: 139-164
- [20] . DUCLOS-VALLEE J.C., ICHAI P., CHAPPUIS P., et al. La maladie de Wilson. *Rev. Prat.*, 2006, 15, 56(5):469-74

- [21] . BREWER G.J., HEDERA P., KLUIN K.J., et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch. Neurol., 2003, 60(3):379–85 106
- [22] . BREWER G.J., TURKAY A., YUZBASCIYAN-GURKAN V. Development of neurologic symptoms in a patient with asymptomatic Wilson's disease treated with penicillamine. Arch. Neurol., 1994, 51 (3):304–5
- [23] . DURAND F., BENHAMOU JP. La maladie de Wilson. Encycl.Méd.Chir., Hépatologie, 7,210–A1 0, 1997,6p.
- [24] . Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986–95.
- [25] . Osaki S, Johnson DE. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. J Biol Chem 1966;241:2746–51.
- [26] . De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI ceruloplasmin. Embo J 2007;26:2823–31.
- [27] . FERENCI P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. Metab. Brain Dis., 2004, 19(3–4):229–239
- [28] . <http://www.eurowilson.org/data/pdf/FR-adults-La-maladie-de-Wilson-pour-les-adultes.pdf>. 26/12/2019 107
- [29] . Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. Exploration biologique de la maladie de Wilson. Ann Biol Clin (Paris) 2005;63:457–66.
- [30] . Sheline CT, Choi DW. Cu²⁺ toxicity inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo. Ann Neurol 2004;55:645–53.

- [31] . Mufti AR, Burstein E, Csomos RA, Graf PC, Wilkinson JC, Dick R Detal. XIAP Is a copperbinding protein deregulated in Wilson's disease and other copper toxicosis disorders. *Mol Cell* 2006;21:775–85.
- [32] . Huster D, Finegold MJ, Morgan CT, Burkhead JL, Nixon R, Vanderwerf S Metal. Consequences of copper accumulation in the livers of the *Atp7b*/(Wilson disease gene) knockout mice. *Am J Pathol* 2006;168:423–34
- [33] . Huster D, Purnat TD, Burkhead JL, Ralle M, Fiehn O, Stuckert Fetal. High copper selectively alters lipid metabolism and cell cycle machinery in the mouse model of Wilson disease. *J Biol Chem* 2007;282:8343–55.
- [34] . CHILCOTT-LAUBER C ., BURKHARD P.R., GIOSTRA E. Maladie de Wilson: les présentations cliniques. *Rev. Med. Suisse.*, 2005,1(31):2018,2020–2
- [35] . BREWER G.J., YUZBASIYAN-GURKAN V., JOHNSON V.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XII: dose regimen requirements. *Am. J. Med. Sci.*, 1993,305(4): 199–202
- [36] . ERHARDT A., HOFFMANN A., HEFTER H., et al. HFE gene mutations and iron metabolism in Wilson's disease. *Liver.*, 2002,22(6):474–8
- [37] . DURAND F., BENHAMOU JP. La maladie de Wilson. *Encycl. Méd. Chir., Hépatologie*, 7,210–A10, 1997,6p.
- [38] . <https://sites.google.com/site/wilsonsdiseaseicbii/gene-chromosomemutations>. 26/12/2019
- [39] . ELKOUBI P Le cuivre. *J. Chir.*, 1989, 126(4):248–57
- [40] . BULL P.C., THOMAS G.R., ROMMENS J.M.; et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat. Genet.*, 1993,5:327–33

- [41] . BREWER G.J., JOHNSON V.D., KAPLAN J. Treatment of Wilson's disease with zinc: XIV. Studies of the effect of zinc on lymphocyte function. *J. Lab. Clin. Med.*, 1997,129(6):649–52
- [42] . DEGUCHI K., SASAKI I., TOUGE T., et al. Improvement of cardiovascular autonomic dysfunction following anti-copper therapy in Wilson's disease. *J. Neurol.*, 2005,252(4):495–7. Epub 2005 Feb 23
- [43] . BULL P.C., THOMAS G.R., ROMMENS J.M.; et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPasesimilar to the Menkes gene. *Nat.Genet.*, 1993,5:327–337
- [44] . Idrissi ML, Babakhoya A, Khabbache K, et al. La maladie de Wilson chez l'enfant: à propos de 20 cas [Wilson's disease in the child: apropos of 20 cases]. *Pan Afr Med J.* 2013;14:6.
- [45] . F Woimant, « Up to date Maladie de Wilson », p. 37, juin 2015.
- [46] . F. Woimant, P. Tuppin, S. Samson, P. Chaine, N. Girardot-Tinant, et A. Poujois, « Première étude épidémiologique française sur la maladie de Wilson », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 172, p. A108 · A109, avr. 2016
- [47] . P. Hiroz et al, « La maladie de Wilson : un caméléon clinique auquel il faut penser », *Revue Médicale Suisse*, 07-sept-2011. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-307/La-maladie-de-Wilson-uncameleon-clinique-auquel-il-faut-penser>. [Consulté le: 30-juin-2018].
- [48] . J. D. Gitlin, « Wilson disease », *Gastroenterology*, vol. 125, no 6, p. 1868-1877, déc. 2003.
- [49] . DURAND F et BENHAMOU JP, « La maladie de Wilson », *EncyclMédChir Hépatologie* 7210-A1 0, p. 6, 1997.

- [50] . A. Dhawan, P. Ferenci, A. Geubel, R. Houwen, J. Lerut, et E. Sokal, « Genes and metals: a deadly combination », *Acta Gastro-Enterol. Belg.*, vol. 68, no1, p. 2632, mars 2005.
- [51] . C. Duvoux, « Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 28, no 5, p. 202 - 205, mai 2004
- [52] . Lacaille F, « Maladie de Wilson », *EMC – Hépatologie*, vol. 1, no 12, p. 17.
- [53] . F. Woimant, P. Chaine, P. Favrole, J. Mikol, et P. Chappuis, « La maladie de Wilson », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 162, no 6, p. 773 - 781, juin 2006.
- [54] . A. Dalvi, « Wilson's disease: neurological and psychiatric manifestations », *Dis.--Mon. DM*, vol. 60, no 9, p. 460464, sept. 201
- [55] . D. Le Fort, B. Deleplanque, P. Louiset, B. Pautrizel, et P. Loiseau, « [Wilson's disease: demonstration of lesions of the cortex and white matter by MRI] », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 144, no 5, p. 365367, 19
- [56] . H. Benrhouma, S. Nagi, I. Kraoua, C. Drissi, I. Turki, et M. B. Hammouda, « Tableau encéphalitique révélant une maladie de Wilson chez un garçon de 12 ans », juill. 2015
- [57] . M. Svetel , Potrebic A, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Jesic R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 (10):772-5.
- [58] . A. Dalvi, « Wilson's disease: neurological and psychiatric manifestations », *Dis. --Mon. DM*, vol. 60, no 9, p. 460464, sept. 201
- [59] . J.-M. Trocello et al., « Wilson's disease, 100 years later... », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 169, no 12, p. 936943, déc.
- [60] . J Ghika, F. Vingerhoets, P. Maeder, F.-X. Borruat, et J. Bogousslavsky, « Maladie de Wilson », *EMC – Neurol.*, vol. 1, no 4, p. 481 - 511, oct. 2004

- [61] . T. Singh et al. « Wilson's disease presenting as haemolytic anaemia », J. Assoc. Physicians India, vol. 57, p. 775, nov. 2009
- [62] . O. Bandmann, K. H. Weiss, et S. G. Kaler, « Wilson's disease and other neurological copper disorders », Lancet Neurol., vol. 14, no 1, p. 103113, janv.2015
- [63] . Y. M. Kuo, J. Gitschier, et S. Packman, « Developmental expression of the mouse mottled and toxic milk genes suggests distinct functions for the Menkes and Wilson disease copper transporters », Hum. Mol. Genet., vol. 6, no7, p. 1043/1049, juill. 1997
- [64] . LABRUNE P, « La maladie de Wilson Médecine thérapeutiquePédiatrie », p. 461 - 465, 6 1999.
- [65] . W. Bono et al., « La maladie de Wilson. Étude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas », Rev. Médecine Interne, vol. 23, p. 419431, 2002
- [66] . D. W. Cox, « Disorders of copper transport », Br. Med. Bull., vol. 55, no 3, p.544555, 1999
- [67] . M. Akil, J. A. Schwartz, D. Dutchak, V. Yuzbasiyan–Gurkan, et G. J. Brewer, « The psychiatric presentations of Wilson's disease », J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., vol. 3, no 4, p. 377382, 1991
- [68] . P. Kuan, « Cardiac Wilson's disease », Chest, vol. 91, no 4, p. 579583, avr.1987
- [69] . K. Dzieżyc–Jaworska , Litwin T, Członkowska A. Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. Ann Transl Med. 2019
- [70] . ODIEVRE M et LABUNE P, « Maladie de Wilson », EMC Pédiatrie, 2004

- [71] . GOLLAN J.L., GOLLAN T.J. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J. Hepatol.*, 1998;28 Suppl 1 :28–36
- [72] . EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease VOLUME 56, ISSUE 3, P671–685, MARCH 01, 2012
- [73] . BREWER G.J., ASKARI F, LORINCZ M.T, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and Trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch.Neurol.*, 2006, 63(4):521–7
- [74] . Wenisch E, DeTassigny A, Trocello JM, Beretti J, Girardot Tinant N, Woimant F. Cognitive profile in Wilson's disease: a case series of 31 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(12):944–9
- [75] . Przybylowski A, Gromadzka G, Chabik G, Wierchowaska A, Litwin T, Czlonkowska A. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol* 2014;29(1): 23–9.
- [76] . Poujois A, Woimant F. Biochemical markers. In: Weiss KH, Schilsky M, editors. *Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms; diagnosis, treatment and monitoring*. Elsevier Inc; 2017.
- [77] . BREWER G.J. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov. Disord.*, 1999, 14(4):551–4
- [78] . Lachaux A, Djebrani-Oussedik N, Habes D, Guillaud O, Ory-Magne F, Poujois A, Sobesky R, Vanlemmens C, Woimant F. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2020 ; 27 : 990–998.
- [79] . BREWER G.J., ASKARI F. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J. Hepatol.*, 2005; 42 Suppl(I):S13–21

- [80] . BREWER G.J., HILL G., DICK R., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: III. Prevention of reaccumulation of hepatic copper. *J. Lab. Clin. Med.*, 1987,109(5):526–531
- [81] . BREWER G.J. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov. Disord.*, 1999, 14(4):551–4
- [82] . MALLETT B, VESCO-GUILLAUME O, et GAMBINI M et al, « Diagnostic de la Maladie de Wilson. A propos de 15 observations », *Presse Med*, 1984
- [83] . DIB N., VALSESIA E., MALINGE M.C., et al. Late onset of Wilson's disease in a family with genetic haemochromatosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006,18(1):43–7
- [84] . Vergniol J, DeLédizinghen V. L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan): un nouvel outil diagnostique en hépatologie. *Presse Med* 2009;38:1516–1525
- [85] . Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's disease. *Dig Liver Dis* 2012 ; 44(6):487–491.
- [86] . Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, et al. Wilson's disease: cranial MRI observation and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006;48(9):613–621 [Springer Verlag].
- [87] . Troceno JM, Woimant F, El Balkhi S, Guichard JP, Poupon J, Chappuis P, et al. Extensive striatal, cortical, and white matter brain MRI abnormalities in Wilson disease. *Neurology* 2013;81(17):1557.
- [88] . CHAPPUIS P., BOST M., MISRAHI M., et al. La maladie de Wilson : aspects clinico-biologiques. *Ann. Biol. Clin.*, 2005, 63(5):457–66
- [89] . ELKOUBI P Le cuivre. *J. Chir.*, 1989, 126(4):248–57

- [90] . BREWER G.J., TURKAY A., YUZBASIYAN-GURKAN V. Development of neurologic symptoms in a patient with asymptomatic Wilson's disease treated with penicillamine. Arch. Neurol., 1994, 51 (3):304-5
- [91] . BREWER G.J., JOHNSON V.D., KAPLAN J. Treatment of Wilson's disease with zinc: XIV. Studies of the effect of zinc on lymphocyte function. J. Lab. Clin. Med., 1997,129(6):649-52
- [92] . Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. Handb Clin Neurol. 2017;142:171-180.
- [93] . Hiroz, P., Antonino, A., Doerig, C., Pache, I., Moradpour, D. (2011). 'La maladie de Wilson : un caméléon clinique auquel il faut penser', Rev Med Suisse 2011; volume -3. no. 307, 1690 - 1695
- [94] . Haute Autorité de santé. Maladie de Wilson protocole national de diagnostic et de soins; 2008
- [95] . Woimant. F, PoujoisA. Monitoring of medical the rapyand Copperend points. In: WeissKH, SchilskyM, editors. Wilsonsdisease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring. ElsevierInc; 2017
- [96] . BREWER G.J., HILL G., PRASAD A., et al. The treatment of Wilson's disease with zinc. IV. Efficacy monitoring using urine and plasma copper. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1987, 184(4):446-455
- [97] . CZLONKOWSKA A., GAJDA J., RODO M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. J. Neurol., 1996,243(3):269-73
- [98] . EL-YOUSSEF M. Wilson disease. Mayo. Clin. Proc., 2003, 78(9):1126-1136
- [99] . Bergstrom RF, Kay DR, Harkcom TM, Wagner JG. Penicillamine kinetics in normal subjects. Clin Pharmacol Ther 1981;30:404-413.

- [100] .Schuna A, Osman MA, Patel RB, Welling PB, Sundstrom WR. Influence of food on the bioavailability of penicillamine. *J Rheumatol* 1983;10:95–97
- [101] .HAS–Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre / 8 Novembre 2021
- [102] .DHAWAN A., TAYLOR R.M., CHEESEMAN P., et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2005, 11(4):441–8
- [103] .Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1:643–647.
- [104] .Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987;317:209–213.
- [105] .Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991;164:29–35.
- [106] .Epstein O, Sherlock S. Triethylene tetramine dihydrochloride toxicity in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:1442–1445
- [107] .GARNIER H., DIEDERICH N., PILLOY W., et al. Forme tardive a présentation psychiatrique de la maladie de Wilson, avec mouvements stéréotypés pseudo-compulsifs. Corrélations neuro-radiologiques. *Rev. Neuro1.*, 1997,153(2):124–128
- [108] .BREWER G.J., TERRY C.A., AISEN A.M., et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol.*, 1987,44(5):490–3

- [109] .BREWER G.J, YUZBASIYAN–GURKAN V Wilson disease Medicine., 1992, 3, 71: 139–164
- [110] .HOOGENRAAD T.U., VAN DEN HAMER C.J., VAN HATTUM J. Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate: two case reports. Br. Med. J. (Clin Res Ed). 1984, 4,289(6440):273–6
- [111] .HERMANN W., EGGERS B., WAGNER A. The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. J. Neurol., 2002,249: 1733–1 734
- [112] .BREWER G.J., YUZBASIYAN–GURKAN V., JOHNSON V.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XII: dose regimen requirements. Am. J. Med. Sci., 1993,305(4): 199–202
- [113] .BREWER G.J., TURKAY A., YUZBASIYAN–GURKAN V. Development of neurologic symptoms in a patient with asymptomatic Wilson's disease treated with penicillamine. Arch. Neurol., 1994, 5 1 (3):304–5
- [114] .BREWER G.J., JOHNSON V.D., DICK R.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. Hepatology, 2000, 3 1 (2):364–70
- [115] .ASKARI F.K., GREENSON J., DICK R.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with Trientine and zinc. J. Lab. Clin. Med., 2003, 142(6):385–90
- [116] .BREWER G.J., ASKARI F. Wilson's disease: clinical management and therapy. J. Hepatol., 2005; 42 Suppl(I):S13–21
- [117] .ANDERSON L.A., HAKOJARVI S.L., BOUDREAUX S.K. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. Ann. Pharmacother., 1998, 32(1):78–87

- [118] .BONA I., BROUSSOLLE E., NEUSCHWANDER P., et al. Traitement de la maladie de Wilson par le Zinc. 5 cas. Rev. Neurol., 1993,149(6- 7):393-397
- [119] .Dusek, Petr & Litwin, Tomasz & Czlonkowska, Anna. Wilson Disease and Other Neurodegenerations with Metal Accumulations. Neurologic Clinics. 33. 10.1016/j.ncl.2014.09.006.
- [120] .ELKOUBI P, « Le cuivre.J. Chir », 126(4), p. 485, 1989
- [121] .Woimant F et al, « Maladie de Wilson. EMC – Neurologie », p. 114,2013.
- [122] .G. J. Brewer et V. Yuzbasiyan-Gurkan, « Wilson disease », Medicine (Baltimore), vol. 71, no 3, p. 139164, mai 1992



أطروحة رقم 22/196

سنة 2022

مرض ويلسون عند البالغين (بصدد 13 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/05/16

من طرف

السيد أسامة لخضر

المزداد في 12 يوليوز 1994 بعين تاوجدات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

مرض ويلسون - نحاس - سيرولوبلازمين - حلقة كايسر فلايشر - مخربات - د-بنسيلامين - مسح عائلي

اللجنة

| | |
|----------------|---------------------------------|
| الرئيس والمشرف | السيد محمد العبقرى |
| | أستاذ في أمراض المعدة والأمعاء |
| أعضاء | السيدة إحسان ملوكي |
| | أستاذ في أمراض المعدة والأمعاء |
| | السيد نورالدين أفضاض |
| | أستاذ في أمراض المعدة والأمعاء |
| | السيدة لخضر إدريسي منية |
| | أستاذة في طب الأطفال |
| مساعد المشرف | السيدة حكيمه عبيد |
| | أستاذة في أمراض المعدة والأمعاء |