

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 130

LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ENFANT
« A PROPOS DE 10 CAS »

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Youssef OUHARAKAT

Né le 7 janvier 1987 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Wilson – Cuivre – Anneau de Kayser-Fleischer – D-pénicillamine
Dépistage.

JURY

Mme. A. THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENTE

Mr. A. AGADR

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

الله
صديق
العظيم

سورة البقرة: الآية 32



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopéd
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie



Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie



Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie



Décembre 2000

Pr. ZHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BELMEKKI Mohammed

Pr. BENABDELJIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOACHANE Thami

Pr. BENYOUSSEF Khalil

Pr. BERRADA Rachid

Pr. BEZZA Ahmed*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. DAALI Mustapha*

Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL MOUSSAIF Hamid

Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*

Pr. GOURINDA Hassan

Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABBAJ Saad

Pr. KABIRI El Hassane*

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MAHASSIN Fattouma*

Pr. MEDARHRI Jalil

Pr. MIKDAME Mohammed*

Pr. MOHSINE Raouf

Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBAAH Farid

Pr. SEFIANI Yasser

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

ORL

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Ophtalmologie

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Médecine Interne

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Urologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie



Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Pr. AKJOUJ Said*

Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Pr. BENCHEIKH Razika

Pr. BIYI Abdelhamid*

Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine

Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Pr. DOGHMI Nawal

Pr. ESSAMRI Wafaa

Pr. FELLAT Ibtissam

Pr. FAROUDY Mamoun

Pr. GHADOUANE Mohammed*

Pr. HARMOUCHE Hicham

Pr. HANAFI Sidi Mohamed*

Pr. IDRIS LAHLOU Amine*

Pr. JROUNDI Laila

Pr. KARMOUNI Tariq

Pr. KILI Amina

Pr. KISRA Hassan

Pr. KISRA Mounir

Pr. LAATIRIS Abdelkader*

Pr. LMIMOUNI Badreddine*

Pr. MANSOURI Hamid*

Pr. OUANASS Abderrazzak

Pr. SAFI Soumaya*

Pr. SEKKAT Fatima Zahra

Pr. SOUALHI Mouna

Pr. TELLAL Saïda*

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AMMAR Haddou*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie

Radiologie

Hématologie

O.R.L

Biophysique

Chirurgie - Pédiatrique

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Gastro-entérologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Urologie

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Microbiologie

Radiologie

Urologie

Pédiatrie

Psychiatrie

Chirurgie – Pédiatrique

Pharmacie Galénique

Parasitologie

Radiothérapie

Psychiatrie

Endocrinologie

Psychiatrie

Pneumo – Phtisiologie

Biochimie

Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Chirurgie générale

Chirurgie cardio vasculaire

Traumatologie orthopédie

ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation



Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie

Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSghir Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha

Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique



Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENT2ROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique

Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimatio
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



 *Je dédie cette thèse à*

A
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI



Chef Suprême et Chef d'Etat-Major
Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son
intégrité territoriale.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

BENNANI Abdelaziz

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération et sincère admiration.

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

MOUDENE Ahmed

Professeur De Traumatologie Orthopédie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre respect.

A

A Monsieur le Médecin Colonel Major

DIMOU M'barek

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction

Mohamed V – Rabat.

En témoignage de notre respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

MAHMOUDI Abdelkarim

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA Abdelhamid

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I. M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel

BOUSNANE Abdelaziz

Commandant du groupement de formation et d'instruction

*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré
Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse à

A mon très cher Père
'OUHARAKAT Mohamed'

*Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire,
pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial,
mon respect et ma profonde reconnaissance.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait
exprimer ce que tu représentes dans ma vie,
mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail
le fruit de tant de sacrifices.*

*Que Dieu te protège et t'accorde santé,
longue vie et bonheur.*

A ma très chère Mère
'BOULAJACHOUH Fatima'

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour
que je te porte, ni la profonde gratitude que je témoigne
pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais
cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Je ne te remercierai jamais assez pour tous les
sacrifices que tu as fait depuis ma naissance,
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage
de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver
et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

À mes sœurs et frères :

Abdellah, Hafida, Ouafae, Jamal et Soukaina

*L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien
et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.
Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure une bonne
santé et une longue et heureuse vie.*

*A la famille Boumsisse : Chrifa, Sfia, Fatima et sa
famille : Lahcen, Nohaila, Omar et mohamed El Khettabi, Aicha et
sa famille : Lahcen, Ibtissam, Hicahm et Mouna Chaatite, Bouchra
et sa famille : Khalid, Ikram, Islam Hamzaoui*

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour
ont été une grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite
tout le bonheur que vous méritez.*

*Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement
pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours
poussé à donner le meilleur de moi-même.*

A ma très chère tante Farida El Morabite et à ses enfants :

Hanae, Aicha, Lamiae et Abdollah Talbi

Vous êtes pour moi ma deuxième famille, je ne peux exprimer avec des mots tout l'amour et l'affection que j'ai pour vous.

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A la famille Lhadaoui :

Mohmed, Samira, Walid et Smail

A la famille Izme :

Mohmed, Mamma, Hicham, Soumia,

Douaa

A tous les autres membres de ma famille.....

A mes chers amis :

*Krimou Hicham, Zouhair Leghnimi, Zoulati Mohamed,
Hasni Med Ali (R.M), Amal El Aissaoui (M.O.U), Selsabille
El Heddaji, Sanae Berrag, Sofiane Habyebet
Merci pour le bonheur la joie et la bonne humeur
Merci pour l'aide apportée et le soutien.*

*A Omar jendouzi, Soukaina Haidouri, Sara Britel, Meryem Ali
oubane, Chaimae Nekro, Rim Kadiri, Hind Driouche, Salima Baya,
Fatine Ouizza, Imane Bendali, Samia Kabbaj, El Abbassi
Soukaina, Mehdi Zarouf, Aziz Benakroute, Monia Azizi*

A tous les internes du CHU de la promotion novembre 2012.

A tous les membres de l'AMIR

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.



Remerciements

*A notre maître et Présidente de thèse
Mme le professeur Amal Thimou Izgua
Professeur de pédiatrie
A l'hôpital d'enfant de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour
vos élèves un exemple à suivre.*

*Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de
votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre
profond respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Lt. Colonel Agadr Aomar
Professeur de l'Enseignement supérieur
Chef de service de Pédiatrie
À l'HMIMV Rabat*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe
et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.
Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont
énormément marqués.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration
pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.
Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde gratitude.*

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Lt. Colonel Ahmed Bourazza
Professeur de Neurologie
Chef de service de Neurologie
À l'HMIMV Rabat*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse.
Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.
Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Abdellah Dami
Professeur de Biochimie
À l'HMIMV Rabat*

*Vous avez accepté en toute simplicité
de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur
de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.
Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.*

*A Docteur Rachid Ourrai
Spécialiste en Pédiatrie
A l'HMIMV Rabat*

*Je ne serai vous remercier suffisamment pour m'avoir initié
et accompagné dans la rédaction de ce travail.*

*Votre compétence, rigueur, dynamisme et disponibilité ont été un
élément fort dans l'aboutissement final de mon sujet.*

*Vos encouragements inlassables, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde
gratitude et mon grand respect.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
OBSERVATION N°1	9
OBSERVATION N°2	13
OBSERVATION N°3	16
OBSERVATION N°4	19
OBSERVATION N°5	22
OBSERVATION N°6	25
OBSERVATION N°7	28
OBSERVATION N°8	31
OBSERVATION N°9	34
OBSERVATION N°10	36
RESULTATS	39
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	40
II. DONNEES CLINIQUES	42
III. DONNEES PARACLINIQUES	44
IV. TRAITEMENT ET EVOLUTION	46
DISCUSSION	47
I- HISTORIQUE	48
I- EPIDEMIOLOGIE	51
A- La fréquence	51

B. L'âge	52
C- Le sexe	53
III- PHYSIOPATHOLOGIE	54
A. Le cuivre	54
a. Généralités	54
b. Répartition du cuivre dans l'organisme	55
c. Les apports en cuivre.....	56
d. Absorption et transport.....	57
e. Elimination	60
f. Mécanisme de toxicité du cuivre.....	61
B. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien	61
C. Evolution naturelle de la maladie	61
D. Lésions anatomopathologiques	63
IV- ASPECT GENETIQUE DE LA MALADIE.....	64
A. Généralités	64
B. Les mutations	66
V- LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	68
A-Manifestations hépatiques	68
1. Insuffisance hépatocellulaire aigue	69
2. Hépatite aigue	70
3. Hépatite chronique	71
4. Tableau de cirrhose décompensée	71
B-Manifestations neurologiques	72
1. Rigidité	73
2. Mouvements anormaux	74

3. Crises d'épilepsie	75
4. Signes pyramidaux et pseudobulbaires	75
C- Manifestations psychiatriques	76
1. Troubles du comportement	76
2. Trouble de l'affectivité	76
3. Autres	77
D- Manifestations oculaires	77
1. L'anneau de Kayser-Fleischer	77
2. La cataracte en « fleur de tournesol »	79
3. Troubles oculomoteurs	79
E- Manifestations hématologiques	80
1. Anémie hémolytique	80
2. Troubles de la crase	80
3. Leucopénie : Elle est aussi secondaire à l'hypersplénisme.	81
F- Manifestations rénales	81
G- Manifestations ostéo-articulaires	82
1- Au niveau osseux	83
2- Au niveau articulaire	83
H- Manifestations endocriniennes	83
J- Manifestations cardiaques	84
K- Atteintes de la peau et des phanères	84
L- Atteinte immunologique	85
M- Formes asymptomatiques	85

VI- DIAGNOSTIC POSITIF	87
1. Arguments épidémiologique, clinique et ophtalmologique	87
2. Arguments biologiques	88
2.1. Céruloplasmine	88
2.2. Le cuivre sérique	89
2.3. Le cuivre urinaire	90
2.4. Le cuivre hépatique	91
3. Diagnostic génétique.....	93
3.1 Diagnostic génétique indirect	93
3.2 Diagnostic génétique direct par recherche de mutation.....	94
4. Arguments radiologiques	95
4.1 TDM cérébrale	95
4.2 IRM cérébrale	95
5. Synthèse.....	97
VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	99
VIII-TRAITEMENT	101
A. Buts	101
B. Les moyens thérapeutiques.....	102
1. Diététique	102
2. Les chélateurs	103
2.1- Le B.A.L (British-anti-Lewisite)	103
2.2- La D-Pénicillamine	103
2.3- La Trientine ou TETA ou Triethylenetetramine	109
3. Le Zinc	110
4. La Tétrathiomolybdate de l'ammonium	113

5. Transplantation hépatique	114
6. Traitement symptomatique.....	115
B. Indication	116
C. Surveillance	118
IX- EVOLUTION ET PRONOSTIC	123
X- ENQUETE FAMILIAL	127
CONCLUSION	130
RESUMES	133
BIBLIOGRAPHIE	137

TABLE DES ABREVIATIONS

- **AKF** : anneau de Kayser- Fleischer
- **ASAT** : alanine amino-transférase
- **ALAT** : aspartate amino-transférase
- **ATP** : adénosine tri-phosphate
- **CCMH** : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
- **CPN** : céruloplasmine
- **Criblage SSCP** : single strand conformation polymorphism
- **Cu** : cuivre
- **Cu_u**: cuprurie
- **Cu_p** : cuprémie
- **FAR** : forces armées royales
- **FOGD**: fibroscopie oeso-gastro- duodenal
- **GB** : globules blancs
- **GGT** : gamma glutamyl transférase
- **G6PD** : glucose 6 phosphate déshydrogénase
- **HMG** : hépatomégalie
- **HTP**: hypertension portale

- **Hb** : hémoglobine
- **Ig** : immunoglobuline
- **IRM** : imagerie par résonance magnétique
- **Kb**: kilobase
- **LAF** : lampe à fente
- **MCP**: myélinolyse centropontique
- **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
- **PL** : ponction lombaire
- **SMG** : splénomégalie
- **TDM** : tomodensitométrie
- **TP** : taux de prothrombine
- **USFDA** : United States Food and Drug Administration
- **VGM** : volume globulaire moyen



La maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire est une affection génétique autosomique récessive caractérisée par une accumulation toxique de cuivre dans l'organisme, essentiellement dans le foie, le système nerveux central et la cornée. [1]

C'est une maladie rare, les études estiment qu'il y a un enfant malade pour 30000 naissances. [2] [3]

Le début de la symptomatologie clinique est très rare avant l'âge de 3 ans, la maladie se développe le plus souvent dans la première ou la deuxième décennie de la vie.

Sa présentation clinique est caractérisée par une très grande hétérogénéité de symptômes. Ces manifestations peuvent rester isolées, s'associer ou se succéder expliquant la variété des tableaux cliniques rencontrés. [4]

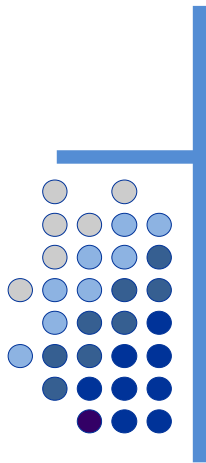
Si son diagnostic est fait précocement, il s'agit de l'une des maladies héréditaires les plus faciles à traiter. Le traitement est basé sur l'utilisation d'un chélateur du cuivre ou un inhibiteur de son absorption intestinale. La D-penicillamine reste un traitement de référence, il doit être entrepris le plus tôt possible et il doit se prendre à vie.

En l'absence de tout traitement, l'évolution spontanée de la maladie est le plus souvent mortelle. [5]

Le dépistage de la maladie est indispensable dans la fratrie du malade à la recherche des formes asymptomatiques qui se prêtent mieux au traitement. Un suivi régulier des patients est indispensable pour s'assurer de la tolérance et de la compliance au traitement.

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

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques de la maladie de Wilson tant sur le plan clinique, para clinique, thérapeutique et évolutif tout en discutant les différentes difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans notre pratique.



Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective intéressant 10 enfants hospitalisés dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 12 ans (**du 04 Décembre 2000 au 16 Mai 2012**).

Les paramètres étudiés sont :

- Les caractéristiques épidémiologiques.
- Les anomalies cliniques et paracliniques.
- Le profil thérapeutique.
- Le profil évolutif.

L'enquête familiale à la recherche de cas similaires a été faite par l'examen clinique et l'analyse du bilan cuprique de la fratrie.

Une fiche d'exploitation a été réalisée, elle comporte les renseignements suivants :

FICHE D'EXPLOITATION

➤ **Identité :**

- Non
- Prénom
- Origine
- Sexe
- Année d'hospitalisation

➤ **Antécédents :**

- Personnels
- Familiaux :
 - Consanguinité
 - Cas similaire dans la fratrie
- Signes cliniques
- Examen clinique
 - Constantes hémodynamiques
 - Ictère
 - Œdème
 - Ascite
 - SMG
 - HMG
 - Circulation collatérale
 - Signes neurologiques
 - Examen ostéo-articulaire
 - Examen cardio vasculaire
 - Anneau de Kayser- Fleischer

➤ **Examen complémentaires :**

- Biologie :
 - NFS
 - Bilan d'hémostase
 - Bilan hépatique
 - VS
 - EPP
 - Sérologie virale
 - Protéinurie de 24h
 - Calciurie, phosphaturie
 - Test de Coombs
 - Compte d'Addis
 - Bilan du métabolisme du cuivre :
 - Cuprémie
 - Cuprurie
 - Céruloplasmine
- Radiologie :
 - Echographie abdominale
 - TDM cérébrale
 - IRM cérébrale
 - FOGD
 - EEG

➤ **Traitement :**

- Régime pauvre en cuivre
- D- pénicillamine
- Vitamine B6
- Autres

➤ **Surveillance :**

- Signes fonctionnels de la maladie
- Effets secondaires du traitement

➤ **Evolution :**

- Favorable
- Défavorable
- Décès

➤ **Recul**

OBSERVATION N°1 :

A. Ali âgé de 13 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 6, habitant Assa, mutualiste des FAR.

Admis dans le service, le 04/12/2000 pour tremblements, hypertonie et dysarthrie.

Ayant comme antécédents :

- Consanguinité des parents du premier degré.
- Frère porteur de maladie de Wilson, décédé à l'âge de 09 ans suite à une insuffisance hépatocellulaire.

Le début de la symptomatologie remonte à 2 ans avant son admission par l'apparition d'un syndrome extrapyramidal fait de :

- Hypertonie des membres supérieurs et inférieurs.
- Tremblement des extrémités survenant au repos.
- Troubles de la marche et troubles de l'écriture à type de micrographie.

L'examen clinique :

- Enfant en bon état général.
- Conjonctives normo colorée.
- Examen neurologique : Syndrome extrapyramidale
 - Hypertonie plastique.
 - Akinésie
 - Tremblement de repos rapide régulier et prédominant au niveau des mains.

- Pas d'OMI, ni d'ictère.
- Pas d'HSMG, ni d'ascite.
- Coup de vent cubital de la main gauche.

Le résultat des bilans réalisés chez Ali au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP ASAT ALAT Bilirubine totale PAL Gamma GT	74 % (Normal) 42 U/L (Normale) 31 U/L (Normale) 9 mg/l (Normale) 182 U/L (×5) 42 U/L (Normale)
Ionogramme et fonction rénale	Normal Urée : 0,30 g/L (Normale) Créatinine : 9 mg/L (Normale)	
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB	12,9 g/dl 79 μm^3 32,5 g/dl 350.000 / mm^3 8100 / mm^3
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruloplasmine	232 $\mu\text{g}/24\text{H}$ (N <100 $\mu\text{g}/24\text{H}$) 0,33 mg/l (N: 0,7 à 1,27 mg/l) 0,05 g/l (N 0,16 à 0,45 g/l)
Examen ophtalmologique	Absence d'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	Foie modérément hypo-échogène homogène, de taille et de contours normaux.	
TDM cérébrale	Aspect d'atrophie cérébrale sous corticale sus-tentorielle et cérébelleuse, méga-grande citerne.	
IRM cerebrale	Hypersignal des NGC faisant suspecter une maladie de surcharge type Wilson	
EEG	Normal	

Tableau 1: Bilan complémentaire de l'enfant Ali.

A la lumière des données épidémiologiques, cliniques et paracliniques, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte neurologique.

Un traitement chélateur du cuivre par D-P est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

Après 13 ans de traitement bien conduit, l'enfant garde un fond d'hypertonie responsable de l'attitude au cours de la marche (bras collés au corps), d'une lenteur d'élocution et de difficulté à l'écriture et à la réalisation des gestes habituels.

Par ailleurs aucun effet secondaire n'a été rapporté.

L'enquête familiale a pu dépister la maladie de Wilson chez le frère El Quali (observation suivante).

OBSERVATION N°2 :

A. El Ouali, âgé de 06 ans, 5^{ème} d'une fratrie de 6, habitant Assa, mutualiste des FAR.

Admis dans le service, le 28/12/2000 pour dépistage de la maladie de Wilson.

Ayant comme antécédents :

- Consanguinité des parents du premier degré.
- Un frère âgé de 13 ans suivi pour maladie de Wilson depuis 2 ans.
- Frère porteur de maladie de Wilson, décédé à l'âge de 09 ans suite à une insuffisance hépatocellulaire.
- Symptomatologie neurologique de type extrapyramidale chez le frère aîné (Ali 11 ans).

L'enfant ne présente aucune symptomatologie clinique.

L'examen clinique :

- Enfant en bon état général.
- Conjonctives normo colorée.
- Pas d'OMI, ni d'ictère.
- Pas d'HSMG, ni d'ascite.
- L'examen neurologique normal.

Le résultat des bilans réalisés chez El Ouali, au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP ASAT ALAT Bilirubine totale PAL Gamma GT	72 % (Normal) 37 U/L (Normale) 19 U/L (Normale) 7 mg/l (Normale) 132 U/L (×4) 42 U/L (Normale)
Ionogramme et fonction rénale	Normal Urée : 0,280 g/L (Normale) Créatinine : 8 mg/L (Normale)	
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB	13,8 g/dl 86,8 μm^3 33,2 g/dl 250.000 / mm^3 8700 / mm^3
Bilan inflammatoire	VS	08 mm à la 1 ^{ère} h
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruloplasmine	216 $\mu\text{g}/24\text{H}$ (N <100 $\mu\text{g}/24\text{H}$) 0,30 mg/l (N: 0,7 à 1,27 mg/l) 0,08 g/l (N 0,16 à 0,45 g/l)
Examen ophtalmologique	Absence d'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	Normale	
IRM cérébrale	Normale	

Tableau 2: Bilan complémentaire de l'enfant El ouali.

Le diagnostic de maladie de Wilson a été retenu compte tenu de l'histoire familiale et de la biologie (cuprémie effondrée et cuprurie très élevée).

Un traitement chélateur du cuivre est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

Après un recul de 13ans, l'enfant est toujours asymptomatique avec un bilan hépatique normal.

OBSERVATION N°3 :

D. Moustapha âgé de 9 ans, originaire et habitant Taza, dernier d'une fratrie de 4, mutualiste des FAR.

Hospitalisé dans le service, le 07/ 03/ 2003 pour ictère.

Dans ces antécédents on note :

- Consanguinité des parents du premier degré.
- Frère décédé à l'âge de 12 ans suite à un syndrome oedémato-ascitique avec ictère.

Le début de la symptomatologie remonte à 4 mois avant son hospitalisation par la survenue :

- D'un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique.
- D'une distension abdominale progressive.

L'examen à l'admission trouve :

- Un ictère cutanéomuqueux avec urines foncées selle décolorées sans prurit.
- Une ascite de moyenne abondance avec HMG : FH à 10 cm et SMG à 4 travers de doigts.
- Des œdèmes des membres inférieurs blancs, mous, indolores, prenant le godet et arrivant jusqu'au genou.
- Un examen neurologique normal.

Le résultat des bilans réalisés chez Moustapha, au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP ASAT ALAT Bilirubine totale Bilirubine libre PAL Gamma GT Abumine Alpha foeto-protéine	43 % (bas) 540 U/L (16×N) 444 U/L (14×N) 100 mg/l (10×N) 78 mg/L (9×N) 450 U/L (5×N) 150 U/L (2×N) 26,2 mg/l (basse) 12,3 ng /dl (N< 10 ng /dl)
Ionogramme et fonction rénale	Normal Urée : 0,28 g/L (Normale) Créatinine : 8 mg/L (Normale) Protéinurie 24 H : Négative	
Bilan inflammatoire	20 mm à la 1 ^{ère} h	
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB Taux de réticulocytes	9,2 g/dl 95 µm ³ 32,3 g/dl 160.000 /mm ³ 9600 /mm ³ 54.000 /mm ³
Bilan d'hémolyse	Bilirubine libre Haptoglobine LDH	78 mg/L (9×N) 0,19 g/L (basse) 460 U/L (élevée)
Test de Coombs	Négatif	
Myélogramme	Normal	
Bilan immunologique	AC anti mitochondries AC anti muscles lisses AC anti LKM	Négatives
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruloplasmine	260 µg/24H (N <100) 0,44 mg/l (N : 0,7 à 1,27) 0,05 g/l (N : 0,15 à 0,30)
Sérologie : HVA, HVB, HVC	Normales	
Examen ophtalmologique	Présence de l'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	HMG homogène, signes d'HTP	
FOGD	Normale	

Tableau 3: Bilan complémentaire de l'enfant Moustapha.

A la lumière des données épidémiologiques, cliniques et paracliniques, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte hépatique et hématologique (anémie hémolytique à test de Coombs négatif).

Un traitement chélateur du cuivre par D-P est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

L'évolution était marquée par le décès du malade après 6 mois.

Une enquête familiale réalisée chez la fratrie est revenue négative.

OBSERVATION N°4 :

H. Ayman âgé de 7 ans originaire de Taroudant et habitant Salé, 4^{ème} d'une fratrie de 6, mutualiste des FAR.

Hospitalisé dans le service, le 28 /12/ 2004 pour ictère avec ballonnement abdominale.

Dans ses antécédents on note :

- Consanguinité des parents du premier degré.
- Pas de cas similaire dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à 6 mois avant son hospitalisation par la survenue :

- D'un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique.
- D'une distension abdominale progressive.

L'examen à l'admission trouve :

- Un enfant en bon état général.
- Des conjonctives légèrement décolorées.
- Un ictère cutanéomuqueux avec urines foncées et selle décolorées sans prurit.
- Une ascite de moyenne abondance sans HSMG.
- Un examen neurologique normal.

Le résultat des bilans réalisés chez Ayman, au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP Facteur V ASAT ALAT Bilirubine totale Bilirubine libre PAL Gamma GT Albumine Alpha fœto-protéine	41 % (bas) 39 % (bas) 90 U/L (3×N) 88 U/L (3×N) 120 mg/l (12×N) 87 mg/L (8× N) 155 U/L (2×N) 80 U/L (2×N) 27 g/L (basse) 7,5 U/L (Normale)
Ionogramme et fonction rénale	Normal Urée : 0,22 g/L (Normale) Créatinine : 7,8 mg/L (Normale)	
Bilan inflammatoire	Négatif	
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB Taux de réticulocytes	10,6 g/dl 98 µm ³ 32,3 g/dl 170.000 /mm ³ 6700 /mm ³ 50.000 /mm ³
Bilan d'hémolyse	Bilirubine libre Haptoglobine LDH	87 mg/L (8× N) 0,22 g/L (basse) 480 U/L (élevée)
Test de Combs	Négatif	
Myélogramme	Normal	
Sérologie : HVA, HVB, HVC	Normales	
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruleoplasmine	445µg/24H (N <100) 0,1mg/l (N: 0,7 à 1,27) 0,10 g/l (N : 0,15 à 0,30)
Examen ophtalmologique	Présence de l'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	Aspect en faveur d'une HTP sur foie de cirrhose	
FOGD	Normale	

Tableau 4: Bilan complémentaire de l'enfant Ayman.

A la lumière des données épidémiologiques, cliniques et paracliniques, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte hépatique et hématologique (anémie hémolytique à test de Coombs négatif).

L'enfant a été alors mis sous traitement symptomatique par les diurétiques, vitamine K, et plasma frais congelé.

Un traitement chélateur du cuivre par D-P est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

L'évolution après une année était marquée par le décès, suite à une encéphalopathie hépatique.

Une enquête familiale réalisée chez la fratrie est revenue négative.

OBSERVATION N°5 :

H. Ayoub âgé de 11 ans, originaire et habitant Khénifra, 2^{ème} d'une fratrie de 5, mutualiste des FAR.

Hospitalisé dans le service, le 20/03/2006 pour syndrome oedémato-ascitique.

Antécédents :

- Pas de consanguinité des parents.
- Pas de cas similaire dans la famille

Le début de la symptomatologie remonte à 3 mois avant son hospitalisation par une augmentation progressive du volume abdominal avec OMI arrivant jusqu'au genou et hydrocèle bilatérale, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie.

Examen clinique trouve :

- Un enfant en bon état général.
- Un sub-ictère conjonctival.
- Une ascite de moyenne abondance avec SMG à 2 travers de doigts
- Des œdèmes des membres inférieurs blanc, mou, indolores, prenant le godet et arrivant jusqu'au genou.
- Une hydrocèle bilatérale.
- Un examen neurologique normal.

Le résultat des bilans réalisés chez Ayoub, au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP ASAT ALAT Bilirubine totale PAL Gamma GT	27 % (bas) 138 U/L (4×N) 96 U/L (3×N) 66 mg/l (6×N) 250 U/L (3×N) 34 U/L (Normale)
Ionogramme et fonction rénale	Normal Urée : 0,26 g/L (Normale) Créatinine : 8,8 mg/L (Normale)	
Bilan inflammatoire	20 mm à la 1 ^{ère} h	
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB Taux de réticulocytes	10,2 g/dl 98 µm ³ 31,3 g/dl 90.000 /mm ³ 6600 /mm ³ 52.000 /mm ³
Bilan d'hémolyse	Bilirubine libre Haptoglobine LDH	57 mg/L (6× N) 0,20 g/L (basse) 520 U/L (élevée)
Test de Combs	Négatif	
Myélogramme	Normal	
Sérologie : HVA, HVB, HVC	Négatives	
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruloplasmine	350 µg/24H (N <100) 0,32 mg/l (N : 0,7 à 1,27) 0,09 g/l (N : 0,15 à 0,30)
Examen ophtalmologique	Présence de l'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	HTP sur hépatopathie chronique	
FOGD	VO débutantes	

Tableau 5: Bilan complémentaire de l'enfant Ayoub.

A la lumière des données cliniques et paracliniques, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte hépatique et hématologique (anémie hémolytique à test de Coombs négatif).

L'enfant a été alors mis sous traitement symptomatique par les diurétiques, vitamine K, et plasma frais congelé.

Un traitement chélateur du cuivre par D-P (associé à la vitamine B6) est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

L'évolution était marquée par la régression du syndrome oedémato-ascitique après 4 mois et la normalisation du bilan hépatique après 5 mois.

Une enquête familiale réalisée chez la fratrie est revenue négative.

OBSERVATION N°6 :

A. Khadija, âgée de 13 ans, originaire et habitant Kenitra, 4^{ème} d'une fratrie de 6, mutualiste des FAR.

Hospitalisé dans le service, le 19 /02/2006 pour dysarthrie avec trouble de la marche.

Dans ses antécédents, on note :

- Pas de consanguinité.
- Pas de cas similaire dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à une année avant son hospitalisation par la survenue :

- Dysarthrie avec hypersialorrhée.
- Fléchissement du rendement scolaire.
- Epistaxis et gingivorragies récidivantes.
- Et depuis 4 mois, des troubles de la marche avec tremblement.

L'examen à l'admission trouve :

- Un syndrome extrapyramidal avec une dysarthrie, hypokinésie, rigidité axiale, difficulté d'initiation des mouvements et un tremblement de repos
- Une SMG à 2 travers de doigts, pas d'HMG, ni d'ascite.

Le résultat des bilans réalisés chez Khadija, au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP ASAT ALAT Bilirubine totale PAL Gamma GT	72 % (Normal) 08U/L (Normale) 31 U/L (Normale) 6mg/l (Normale) 136 U/L (Normale) 15 U/L (Normale)
Ionogramme et fonction rénale	Normal Urée : 0,21 g/L (Normale) Créatinine : 7,8 mg/L (Normale)	
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB	12,2 g/dl 75,8 μm^3 35,3 g/dl 354.000 /mm ³ 5100 /mm ³
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruleoplasmine	583 $\mu\text{g}/24\text{H}$ (N <100) 0,40 mg/l (N: 0,7 à 1,27) 0,14 g/l (N : 0,15 à 0 ,30)
Examen ophtalmologique	Absence d'anneau de Kayser-Fleischer Atteinte des photorécepteurs cônes centraux	
Echographie abdominale	Normale	
TDM cérébrale	Normale	
IRM cérébrale	Normale	
EEG	Normal	

Tableau 6: Bilan complémentaire de l'enfant Khadija.

A la lumière des données cliniques et paracliniques, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte neurologique.

Un traitement chélateur du cuivre par D-P est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

Après 08 ans de traitement bien conduit, l'enfant garde un fond d'hypertonie, des difficultés à l'écriture et une lenteur d'élocution.

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Une enquête familiale réalisée chez la fratrie est revenue négative.

OBSERVATION N°7 :

S. Mohamed, âgé de 14 ans, 1^{er} d'une fratrie de 2, originaire de Benimellal, habitant Kénitra, mutualiste des FAR.

Admis dans le service le 26/03/2012 pour troubles moteurs et dysarthrie.

Ayant comme antécédents :

- Consanguinité des parents du deuxième degré.
- Oncle paternel handicapé (non documenté).
- Suivi en urologie pour cryptorchidie.

Le début de la symptomatologie remonte à 5 mois avant son hospitalisation, par l'installation progressive de tremblements des extrémités, d'une akinésie puis d'une dysarthrie, sans signes respiratoire, ni troubles de déglutition, ni convulsions.

L'examen à l'admission trouve :

- Un syndrome extrapyramidal fait de :
 - Tremblement de repos, rapide régulier et prédominant au niveau des mains
 - Akinésie
 - Hypertonie plastique.
- Un Babinski bilatéral
- Pas d'HSMG, ni d'ascite.

Le résultat des bilans réalisés chez Mohamed, au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP ASAT ALAT Bilirubine totale Bilirubine directe	76 % 38 U/L (Normal) 26 U/L (Normal) 10 mg/l 2 mg/l
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB	12,6 g/dl 85,9 μm^3 34,9 g/dl 178.000 / mm^3 5000 / mm^3
Ionogramme et fonction rénale	Normaux	
Bilan inflammatoire	VS CRP	10 mm à la 1 ^{ère} h <1
Sérologie	HVB, HVC, HVA HIV, VDRL, TPHA, TOXO	Négatives
Bilan du cuivre	Cuprurie Céruoplasmine Cuprémie	145 $\mu\text{g}/24\text{H}$ (N <100) 0,03 g/l (N 0,16 à 0,45) 0,17mg/l (N : 0,7 à 1,27)
Examen ophtalmologique	Présence d'un anneau de Kayser-Fleischer au niveau des é yeux, cristallin transparent F.O : normal	
Echographie abdominale	Normale	
TDM cérébrale	Normale	
IRM cérébrale	Hyper signaux bilatéraux et symétriques des NGC faisant suspecter une maladie de surcharge type Wilson	
EEG	Normal	
PL	Normale	

Tableau 07 : Bilan complémentaire de l'enfant Mohamed.

Sur ces données, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte neurologique.

Un traitement chélateur du cuivre par D-P est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

L'évolution était marquée par l'amélioration sur le plan neurologique après 6 mois de traitement : amélioration de la dysarthrie.

Après un recul de 2 ans, l'enfant est asymptomatique, aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Une enquête familiale réalisée chez la fratrie est revenue négative.

OBSERVATION N°8 :

D. Salma âgée de 10 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 6, originaire de Bouarfa, habitant Salé, mutualiste des FAR.

Admise dans le service le 04/04/2012 pour asthénie.

Ayant comme antécédents :

- Pas de consanguinité.
- Frère décédé à l'âge de 09 ans suite à une hépatite fulminante de cause indéterminée (probablement Wilson ?)

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 3 ans (en 2005) par l'apparition d'une asthénie importante sans aucuns autres signes cliniques motivant la consultation, un bilan a été réalisé et un traitement a été prescrit (pas de documents).

En 2007 la fille a refait la même symptomatologie (asthénie isolé) et un bilan a été demandé et l'enfant a été perdu de vu.

2 mois avant l'admission (Février 2012) l'enfant a présenté une asthénie, et un épisode d'épistaxis de faible abondance.

L'examen clinique :

- Enfant en bon état général.
- Conjonctives normo colorée, pas d'OMI, ni d'ictère.
- Pas d'HSMG, ni d'ascite.
- Examen neurologique normal.

Le résultat des bilans réalisés chez Salma au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP Facteur V SGOT SGPT Bilirubine totale PAL Gamma GT	55 % (bas) 43% (bas) 189U/L (6×N) 153 U/L (5×N) 56mg/l (5×N) 136 U/L (Normale) 15 U/L (Normale)
Ionogramme et fonction rénale	Normaux	
Bilan inflammatoire	Normal	
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB	11,6 g/dl 82 μm^3 33,3 g/dl 124.000 /mm ³ 4400 /mm ³
Bilan d'hémolyse	Bilirubine libre Haptoglobine LDH	47 mg/L (4× N) 0,19 g/L (basse) 494 U/L (élevée)
Test de Combs	Négatif	
Myélogramme	Normal	
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruleoplasmine	113 $\mu\text{g}/24\text{H}$ (N <100) 0,28mg/l (N: 0,7 à 1,27) 0,03 g/l (N : 0,15 à 0,30)
Sérologie : HIV, VDRL, TPHA, TOXO, HVB, HVC, HVA	Normales	
Bilan immunologique : AAN, Anti DNA, Anti muscle lisse, Anti-LKM1, Anti-mitochondries	Normal	
Examen ophtalmologique	Absence d'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	Normale	

Tableau 8: Bilan complémentaire de l'enfant Salma.

Sur ces données, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte hépatique.

Un traitement chélateur de cuivre par D-P (associé à la vitamine B6) est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

Le bilan hépatique s'est normalisé après 1 an de traitement.

Après un recul de 2 ans, Salma est asymptomatique avec un bilan biologique normal, aucun effet secondaire n'a été rapporté.

L'enquête familiale a permis de dépister la maladie chez la sœur Meryem.
(observation suivante)

OBSERVATION N°9 :

D. Meryem âgée de 07 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 5, originaire de Bouarfa habitant Salé, mutualiste des FAR.

Admise dans le service le 16/05/2012, dans le cadre de dépistage d'une maladie de Wilson.

Ayant comme antécédents :

- Pas de consanguinité.
- Une sœur suivie dans notre formation pour maladie de Wilson depuis une année et demi (forme hépatique)
- Frère décédé à l'âge de 09 ans suite à une hépatite fulminante (probablement Wilson ?)

L'enfant ne présente aucune symptomatologie clinique, notamment pas d'ictère, ni asthénie, ni arthralgie, ni infléchissement du rendement scolaire.

L'examen clinique :

- Enfant en bon état général.
- Conjonctives normo colorée, pas d'OMI, ni d'ictère.
- Pas d'HSMG, ni d'ascite.
- L'examen neurologique normal.

Le bilan réalisé chez Meryem au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP SGOT SGPT Bilirubine conjuguée Bilirubine libre PAL Gamma GT LDH	88 % 197 U/L (×5) 286 U/L (×5) 2 mg/l 5 mg/l 343 U/L (×4) 49 U/L (Normale) 379 U/L (×2)
NFS	Hb VGM CCMH PLQ GB	12,6 g/dl 77,8 µm ³ 33,4g/dl 271.000 /mm ³ 7600 /mm ³
Bilan inflammatoire	VS	14 mm à la 1 ^{ère} h
Bilan du cuivre	Cuprurie Céruloplasmine Cuprémie	140µg/24H (N <100) 0,18 g/l (N 0,16 à 0,45) 0,17mg/l (N: 0,7 à 1,27)
Examen ophtalmologique	Absence d'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	Normale	

Tableau 9: Bilan complémentaire de l'enfant Meryem.

Compte tenu du contexte clinique et biologique (cuprémie effondrée et cuprurie très élevée), le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte hépatique a été retenu.

Un traitement chélateur du cuivre par D-P est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

Le bilan hépatique s'est normalisé après 11 mois de traitement.

Après un recul de 2 ans, Meryem est asymptomatique avec un bilan biologique normal, aucun effet secondaire n'a été rapporté.

OBSERVATION N°10 :

S. Oumaima âgée de 08 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 4, originaire de Taza et habitant Meknès, mutualiste des FAR.

Admise au service le 20/06/2012 pour ictère.

Dans ses antécédents, on note :

- Consanguinité des parents du 2^{ème} degré.
- Pas de cas similaire dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à 20 jours avant son hospitalisation, par l'installation d'un ictère cutanéomuqueux avec urines foncées et selles décolorées et d'une distension abdominale progressive, le tout évoluant dans contexte d'asthénie et d'apyrexie.

L'examen clinique à l'admission trouve :

- Un enfant en bon état général.
- Un ictère cutanéomuqueux.
- Une ascite de moyenne abondance.
- Une HMG à bord inférieur ferme, non tranchant (FH : 13cm), SMG à 2 travers de doigts.
- Une circulation veineuse collatérale.
- Des œdèmes des membres inférieurs blanc, mou, indolores, prenant le godet et arrivant jusqu'au 1/3 inf des cuisses.
- Un examen neurologique normal.

Le résultat des bilans réalisés chez Oumaima, au cours de son hospitalisation est représenté dans le tableau suivant :

	BILAN	RESULTAT
Bilan hépatique	TP SGOT SGPT Bilirubine totale PAL Gamma GT	46 % (bas) 168 U/L (5×N) 120 U/L (4×N) 66 mg/l (6×N) 350 U/L (4×N) 34 U/L (Normale)
Ionogramme et fonction rénale	Normal Urée : 0,19 g/L (Normale) Créatinine : 7,8 mg/L (Normale) Protéinurie de 24h : Négative	
NFS	Hb VGM TCMH PLQ GB	12,7 g/dl 93 μm^3 32,3 g/dl 225.000 / mm^3 7600 / mm^3
Sérologie : HVA, HVB, HVC	Négatives	
Bilan du cuivre	Cuprurie Cuprémie Céruleoplasmine	330 $\mu\text{g}/24\text{H}$ (N <100) 0,22 mg/l (N : 0,7 à 1,27) 0,07 g/l (N : 0,15 à 0,30)
Examen ophtalmologique	Absence de l'anneau de Kayser-Fleischer	
Echographie abdominale	HMG homogène, signes d' HTP	
FOGD	Normale	

Tableau 10: Bilan complémentaire de l'enfant Oumaima.

A la lumière des données cliniques et paracliniques, on a retenu le diagnostic de maladie de Wilson avec atteinte hépatique.

L'enfant a été alors mis sous traitement symptomatique par les diurétiques, vitamine K, et plasma frais congelé.

Un traitement chélateur du cuivre par D-P (associé à la vitamine B6) est démarré à doses progressivement croissantes associé à un régime pauvre en cuivre.

L'évolution était marquée par la disparition de l'ascite et des OMI après 4 mois et la normalisation du bilan hépatique après 8 mois.

Après un recul de 2 ans, Oumaima est asymptomatique avec un bilan biologique normal, aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Une enquête familiale réalisée chez la fratrie est revenue négative.



I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

A. Age :

- L'âge moyen de découverte de la maladie de Wilson dans notre série est de 10 ans avec des extrêmes de 6 et 14 ans.

B. Sexe :

- Le sexe masculin est plus touché, avec 06 cas sur 10 soit 60 %.
- Le sexe ratio (M /F) est donc de 1,5.

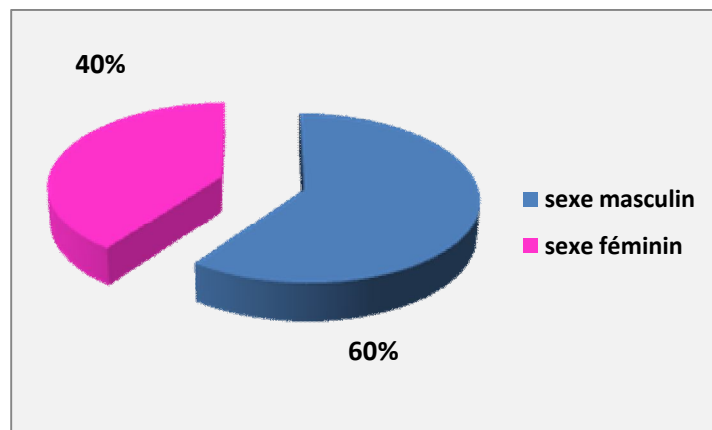


Figure 1 : répartition des enfants selon le sexe

C. Antécédents :

- La consanguinité a été retrouvée chez 6 patients (60 %) : 4 d'entre eux avaient une consanguinité du premier degré, les deux autres avaient une consanguinité du deuxième degré ; aucune consanguinité n'a été retrouvée chez 4 patients (40 %)
- Le décès dans la fratrie dans un tableau similaire est noté dans 30 % des cas.

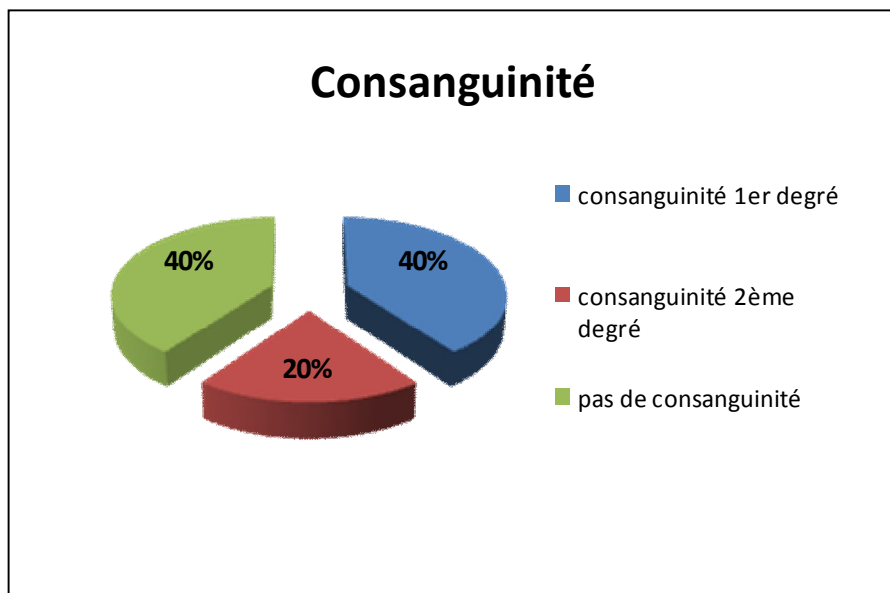


Figure 2 : la consanguinité chez nos malades.

II. DONNEES CLINIQUES :

A. Délai d'évolution :

- Dans notre série, le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et la consultation est de 7mois.
-

B. Les signes cliniques :

Symptômes	Nombre
Asymptomatique	2
Ictère	3
Syndrome œdémateux	4
Dysarthrie, tremblements	3
Hypersialorrhée	1
Asthénie	1

Tableau 11 : Les signes cliniques de nos patients.

C. Examen clinique :

- Normal chez 3 malades.
- L'ictère était trouvé chez 3 enfants.
- L'examen abdominal révélait un syndrome oedémato-ascitique chez 4 enfants, une hépatomégalie chez 2 enfants et une splénomégalie chez 3 enfants.
- L'examen neurologique a révélé l'existence d'un syndrome extrapyramidal chez 3 enfants.
- L'examen ophtalmologique à la LAF a mis en évidence la présence de l'anneau de Kayser-Fleischer chez 4 malades : 40 %

Examen clinique	Nombre
Normal	3
Ictère	3
Syndrome oedémato-ascitique	4
HMG	2
SMG	3
Syndrome extrapyramidal	3
Anneau kayser-Fleischer	4

Tableau 11: Résultat de l'examen clinique chez nos patients.

III. DONNEES PARACLINIQUES :

A. Sur le plan biologique :

▪ Le bilan hépatique :

- Les transaminases étaient normales chez 4 malades soit 40%, modérément élevées chez 2 soit 20 % et très élevées chez 4 autres soit 40 %.
- Le TP était inférieur à 40% chez 1 malade, entre 40% et 70% chez 4, alors qu'il était normal chez 5 autres.
- Bilirubinémie totale élevée dans 4 cas avec prédominance de bilirubine libre dans 50% des cas.

Transaminases	Sup 5xN : 4	Entre 2-5x N : 2	N : 4
TP	< 40% : 1	Entre 40 et 70% : 4	N : 5

Tableau 13: Résultats du bilan hépatique chez nos patients.

▪ NFS:

- Une anémie hémolytique était retrouvée chez 4 malades (40%), tous les testes de Coombs sont revenu négatif
- Thrombopénie chez 2 malades (20%)

- Bilan rénal normal chez tous les patients.

- Les sérologies HVA, HVB et HVC réalisées chez 10 malades se sont révélées négatives.

▪ **Bilan cuprique :**

- La céruloplasmine est abaissée chez 9 malades soit 90%, et normale chez un malade.
- La cuprémie est abaissée chez tous les malades.
- La cuprurie est élevée chez tous les malades.

▪ **PL:** réalisée chez un malade, revenue normale.

B. Echographie abdominale: Réalisée chez tous les malades.

- Normale chez 6 malades.
- Signes d'HTP chez 4 malades.
- HMG homogène chez 2 malades.

C. Fibroscopie digestive : Réalisée chez 4 malades.

- Normale chez 3 malades
- Varices œsophagiennes débutantes chez un malade.

D. TDM cérébrale : Réalisée chez 3 malades.

- Normale chez 2 malades.
- Atrophie sous corticale, sus tentorielle et cérébelleuse chez un malade

E. IRM cérébrale: réalisée chez 4 malades.

- Normale chez 2 malades
- Hypersignal des noyaux gris centraux chez 2 malades.

F. EEG : réalisé chez 3 malades, revenu normal.

IV.TRAITEMENT ET EVOLUTION :

- Tous nos malades ont été traités par la D pénicillamine.
- L'évolution était favorable cliniquement et biologiquement chez 6 malades qui sont toujours suivis au service avec un recul moyen de 5 ans.
- L'évolution était défavorable chez deux malades qui sont décédés dans un tableau de cirrhose décompensée. (Observation n° 4 et 7)
- L'évolution était stationnaire chez 2 malades (observation n° 11 et 12)
- Nous avons un recul moyen de 7 ans avec des extrêmes de 4 mois à 13 ans

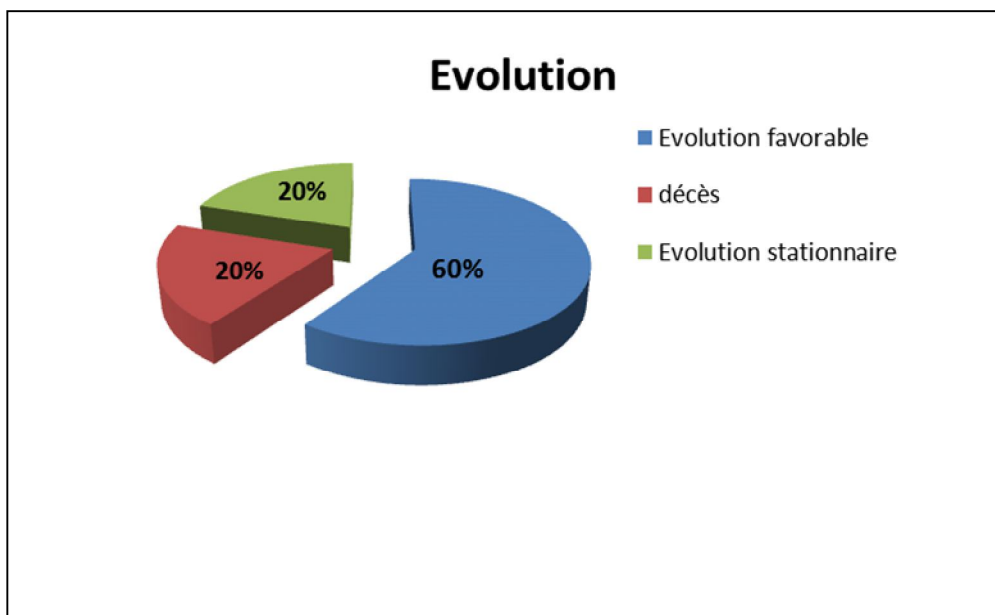
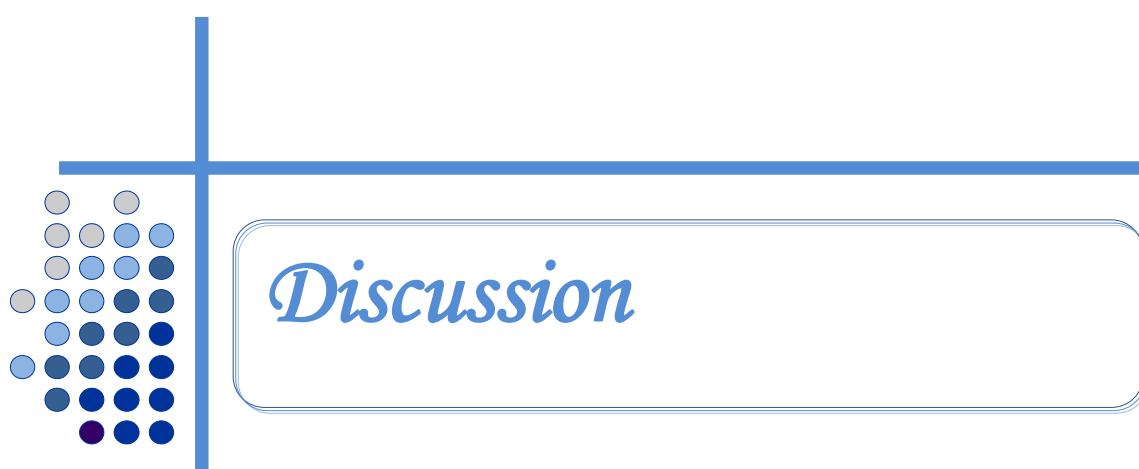


Figure 3: L'évolution de nos malades



I- HISTORIQUE :

Trois grandes phases se succèdent dans l'histoire de la maladie de Wilson durant plus d'un siècle. [6, 7, 8]

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.

I- EPIDEMIOLOGIE :

A- La fréquence :

La maladie de Wilson survient dans des populations de toutes origines ethniques et géographiques avec une incidence mondiale d'environ 1/30.000 naissances vivantes [9]. L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité ; de ce fait elle sera théoriquement fréquentes dans les pays de Maghreb vue la fréquence des mariages consanguins. [10]

Au Maroc :

➤ A l'hôpital d'enfants de Rabat :

- BENKIRANE [11] avait rapporté 3 cas de 1984 à 1987
- GHAILAN [12] avait rapporté 8 cas entre 1990 à 1998

➤ A L'hôpital d'enfants de Casablanca :

- BELAHMER [13] avait rapporté 8 cas entre 1990 à 1997

➤ Notre série rapporte 10 cas entre 2000 et 2012.

Ce taux bas de la maladie pourrait être expliqué par la difficulté de la réalisation des analyses biologiques qui ne sont pas faites de façon routinière dans les laboratoires et sans doute les malades arrivent tardivement et meurent avant que le diagnostic ne soit posé, ceci d'une part, d'autre part à cause de la méconnaissance de cette maladie par les praticiens.

La majorité des malades de la série de GHAILAN [12] et BELAHMER [13] proviennent de la région de Fès et du nord du Maroc ; cela pourrait être expliqué par la fréquence des mariages consanguins dans cette région, et que ses populations sont socialement et géographiquement isolées.

Dans notre série, La consanguinité a été retrouvée chez 6 patients (80%), de ce fait une enquête familiale basée sur le dosage des transaminases, de la céruléoplasmine sérique, la cuprémie, la cuprurie et la recherche de l'anneau de Kayser –Fleischer est pratiquée chez tous nos malades, cette enquête a permis le diagnostic précoce chez deux cas.

B. L'âge :

L'âge de début de la maladie est très variable d'une fratrie à l'autre et au sein d'une même fratrie tout comme le nombre d'homozygotes.

Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent entre 5 et 10 ans, exceptionnellement ils peuvent apparaître avant l'âge de 3 ans reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre.

Le diagnostic peut être retardé à cause de l'apparition insidieuse et la succession variable des symptômes hépatiques neurologiques et psychiatriques.

Dans notre série l'âge moyen de découverte de la maladie de Wilson est de 10 ans avec des extrêmes de 6 ans à 14ans .Ces données sont superposables à celles de la littérature comme le montre le tableau suivant :

Auteurs	ODIEVRE [14]	VALMARY [15]	MAHFOUD [16]	BELAHMER [13]	NOTRE SERIE
Age (années)	6-11	5-10	6-11	6-13	6-14
Age moyen	8,5	7,5	8,5	9	10

Tableau 14 : âge de découverte de la maladie de Wilson

C- Le sexe :

La maladie de Wilson a toujours été décrite comme légèrement plus fréquente chez le sexe masculin.

Dans notre étude le sexe ratio est de 1,5 dans l'étude de BELAHMER [13] est 1,6 et dans l'étude de GHAILAN [12] est 1.

III- PHYSIOPATHOLOGIE :

A. Le cuivre :

a. Généralités :

Reconnu dès 1973 par l'OMS comme oligo-élément essentiel, le cuivre est un micronutriment faisant partie des douze métaux lourds indispensables aux fonctions biologiques normales [17]. Après le fer et le zinc, le cuivre est le troisième élément trace le plus abondant du corps humain.

Le cuivre est nécessaire au niveau du site actif de nombreux enzymes en agissant comme cofacteur dans la catalyse de réactions d'oxydoréduction. [18]

Les enzymes cupriques interviennent dans de nombreux domaines cellulaires tels que : [19]

- La respiration cellulaire : production d'énergie mitochondriale (cytochrome oxydase)
- La défense contre les radicaux libres (super oxyde dismutase)
- La synthèse de neurotransmetteurs (dopamine bêta-hydroxylase)
- Le métabolisme du fer et synthèse de l'hème (tyrosinase)
- La synthèse du tissu conjonctif (lysyl-oxydase).

Essentiel à l'état de trace, il peut se révéler très toxique s'il est en excès sous forme libre. Les organismes vivants doivent être dotés de mécanismes efficaces et adéquats leur permettant d'assurer l'homéostasie et le transport de ce métal lourd essentiel et de lutter contre les effets toxiques d'un éventuel excès des ions cuivre.

b. Répartition du cuivre dans l'organisme :

La quantité totale de cuivre contenue dans l'organisme d'un adulte est estimée entre 50 à 150 mg soit 780 à 2300 μmol [20]. On le retrouve en grande quantité dans le foie (10%), les noyaux pigmentés du cerveau, les muscles, le rein et les os.

Dans les tissus, le cuivre n'est jamais sous forme libre, il est toujours lié à des acides aminés, à des protéines (cupro-protéines) et à la céruloplasmine.

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. [21]

La répartition du cuivre dans l'organisme devient identique à celle de l'adulte dès l'âge de 3 mois. [20]

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

Tableau 15: Teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant [20]

c. Les apports en cuivre :

Les besoins optimaux en cuivre sont classiquement estimés à 2-3 mg /j pour l'adulte, 80 µg /kg/j pour nouveau-né à terme et de 100 µg/kg/j pour le prématuré. [22] [23]

Enfant de 1 à 3 ans	0,8
Enfant de 4 à 6 ans	1
Enfant de 6 à 9 ans	1,2
Enfant de 10 à 12 ans	1,5
Adolescents(es) de 13 à 19 ans	1,5
Hommes adultes	2
Femmes adultes	1,5
Femmes enceintes	2
Femmes allaitante	2
Personnes âgées	1,5

Tableau 16: apports conseillés en cuivre (mg/j) d'après l'agence française de sécurité sanitaire des aliments. [24]

L'alimentation apporte en moyenne 2 à 5 mg/jour. La teneur en cuivre est importante dans les abats, les crustacés, les escargots, les légumes et fruits secs (noix et cacahuètes), les champignons et le chocolat. [25]

Aliments	Valeurs moyennes en mg/kg de poids sec
Flocons d'avoine	8,8
Cabillaud	5,5
Plusieurs espèces de noix	5,0
Pain de seigle	3,5
Viande de poulet	3,4
Œuf de poule	2,5
Pomme de terre	2,2
Pain blanc	2,0
Riz glacé	1,8
Bananes	1,3
Viande de bœuf	0,9
Pommes et poires	0,9
Lait de vache	0,4

Tableau 17 : Contenu des aliments en cuivre par ordre décroissant [25]

d. Absorption et transport :

Entre 40 et 60 % du cuivre alimentaire sont absorbés par la partie proximale du tube digestif (estomac et duodénum) [26]. Le reste non assimilable, est éliminé directement dans les selles.

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 [23]. En cas d'excès de cuivre, elle accroît son élimination dans les fèces lors de la desquamation de la muqueuse [27]. Il est intéressant de noter que l'absorption est diminuée par d'autre oligoélément tel que le zinc et par un PH alcalin. [20]

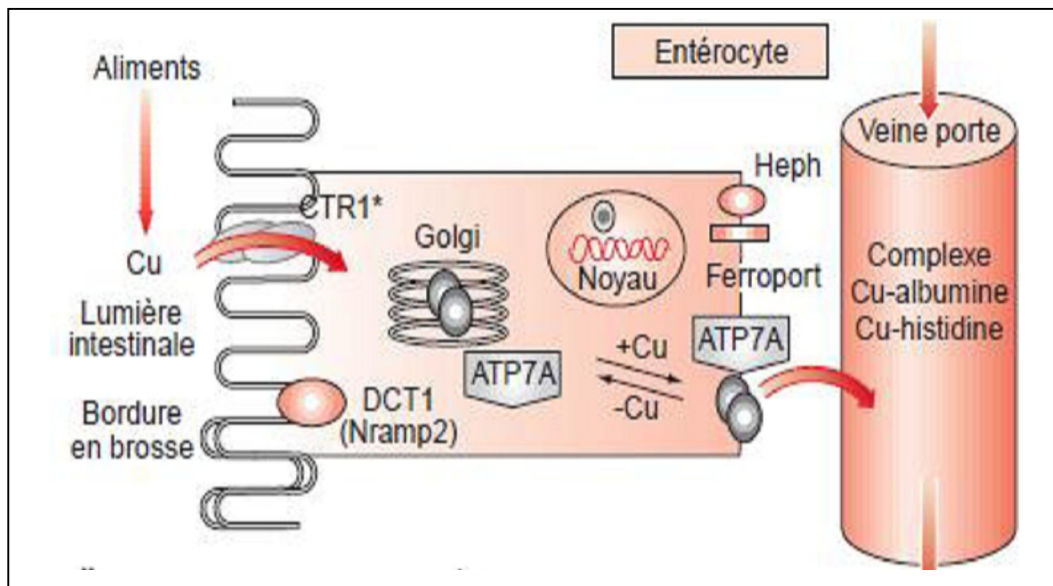


Figure 4 : Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte. [22]

- ATP7A : protéine Menkès
- CTR1 : protéine de transport du cuivre ;
- DCT1 : dication transporter 1
- Heph : hephaestine
- Ferroport : ferroportine

La barrière intestinale franchie, le cuivre est excrété via un transporteur passif (la protéine ATP7A ou protéine de Menkès), dans la circulation portale, lié à l'albumine et à des acides aminés. Sa fraction libre est très faible.

La captation hépatique est ensuite très rapide [28]. Dans l'hépatocyte, il est incorporé à l'apocéruloplasmine au niveau de l'appareil de Golgi, et forme la céruloplasmine (ou holocéruloplasmine) [29]. L'incorporation du cuivre à l'apocéruloplasmine dépend de l'action d'une protéine ATPase de type P, localisée dans le trans Golgi et appelée ATP7B.

Le cuivre lié à la céruloplasmine est dit « non échangeable ». Il est alors transporté, très fortement lié, jusqu'aux cellules des tissus périphériques pour qu'il puisse remplir son rôle de cofacteur enzymatique. [27]

Notons que la céruloplasmine aussi appelée ferroxidase joue un rôle primordial dans le métabolisme du fer.

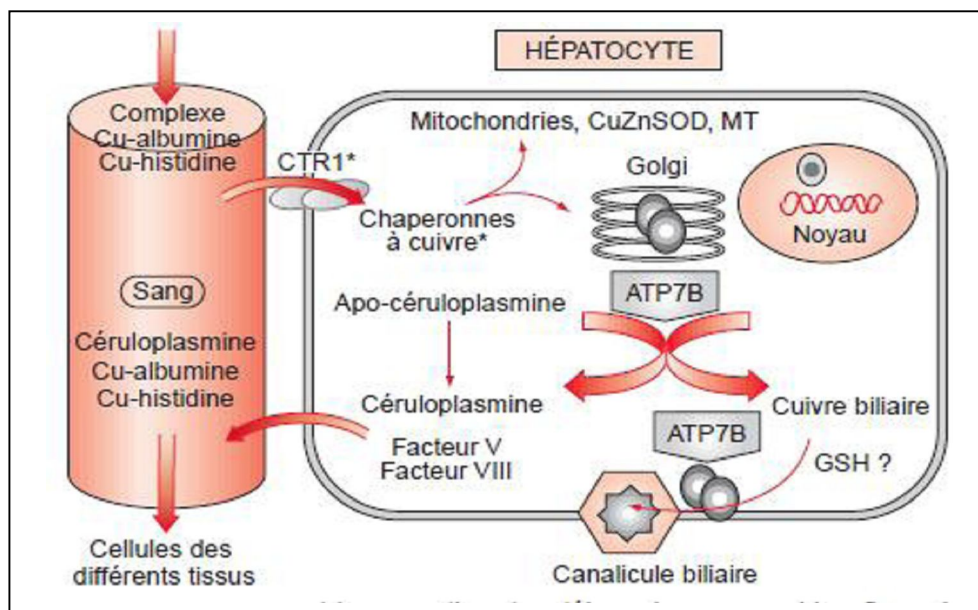


Figure 5 : Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte. [22]

- ATP7B : protéine Wilson
- CTR1 : protéine de transport du cuivre
- CuZnSOD : superoxydedismutase à cuivre et zinc
- GSH : glutathion réduit
- MT : métallothionéine

Une partie du cuivre est ensuite retrouvée dans le sang, liée dans le plasma pour une grande part à la céruloplasmine, mais aussi à l'albumine et à des acides aminés ; une partie du cuivre sanguin se trouve dans les érythrocytes, lié au superoxyde dismutase et à des acides aminés mais seul le cuivre plasmatique transporté par l'albumine et les acides aminés est échangeable et distribué aux tissus périphériques. [22]

e. Elimination :

La principale voie d'excrétion du cuivre est biliaire (25pmol/jour). Le cuivre biliaire n'est pas réabsorbable. Il est éliminé directement dans les selles. [30]

La protéine ATP7B joue là encore un rôle majeur en permettant l'acheminement du cuivre vers la bile. En effet, quand les concentrations de cuivre s'élèvent, la protéine migre du réseau trans-golgien vers un compartiment cytoplasmique à proximité de la membrane canaliculaire où elle libère le cuivre.

Une faible partie est filtrée par les glomérules rénaux, la cuprurie physiologique atteint 2ymol/jour, soit 1 à 2 % du cuivre absorbé.

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. Une anomalie de l'excrétion biliaire du cuivre provoque l'installation d'une balance cuprique positive. [21]

f. Mécanisme de toxicité du cuivre :

Le cuivre lié à des ligands forts comme la métallothionéine ou la céruloplasmine n'engendre pas de dommage tissulaire. En revanche, le cuivre ionique est potentiellement toxique. Cette toxicité est attribuée à des dommages oxydatifs d'origine mitochondriale. [31]

Le cuivre en excès s'accumule dans les lysosomes, mais aussi dans les mitochondries. Or la mitochondrie, par sa chaîne respiratoire, est une importante source de radicaux libres.

Une concentration élevée en cuivre intra mitochondrial augmenterait la production de radicaux libres, responsables des dommages cellulaires. La mitochondrie serait donc à la fois source du stress oxydatif et sa cible principale.

B. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien

La protéine ATP7B est défectueuse voire absente. Le cuivre n'atteint donc ni les canalicules biliaires ni le site de synthèse de la céruloplasmine. Il en découle une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre hépatique et un effondrement de la céruloplasmine qui est rapidement dégradée en raison de l'absence d'incorporation du cuivre. La balance cuprique est donc positive.

C. Evolution naturelle de la maladie :

Au cours de la phase initiale qui correspond aux 10 à 20 premières années de la vie, le cuivre s'accumule dans les hépatocytes. A ce stade, les malades sont asymptomatiques. [32]

Au cours de la seconde phase, le cuivre est redistribué du cytoplasme hépatocytaire vers les lysosomes qui en le séquestrant ont un effet protecteur. Le plus souvent ce transfert est progressif sans manifestation clinique, hormis des signes d'hépatite modérée. Mais, parfois cette redistribution peut être brutale et entraîner une nécrose hépatocytaire avec lésions d'hépatite aiguë et un relargage massif du cuivre dans le sang, source d'hémolyse. [33]

Enfin, au cours d'une troisième phase, la concentration de cuivre libre plasmatique augmente avec élévation de la cuprurie et accumulation de cuivre dans les tissus extra hépatiques, particulièrement les reins, la cornée et le cerveau.

Dans un premier temps le cuivre n'y occasionne pas de lésions sévères, mais à ce stade il existe fréquemment des lésions chroniques hépatiques telles qu'une hépatite chronique active ou une cirrhose.

Ultérieurement, le cuivre provoque des lésions des noyaux gris centraux, responsables des manifestations neurologiques classiquement décrites. [31]

D. Lésions anatomopathologiques :

a. Au niveau hépatique :

Initialement, les dommages mitochondriaux entraînent une oxydation lipidique excessive [33]. Il s'ensuit une stéatose hépatocytaire constante au début.

Progressivement, on observe des lésions d'hépatite chronique avec des foyers de nécrose hépatocytaire, de fibrose portale et péri-portale et d'infiltrat inflammatoire des espaces portes.

Enfin, les lésions deviennent typiques d'une cirrhose micronodulaire.

Ces lésions histologiques fréquemment retrouvées ne sont pas spécifiques de la maladie de Wilson.

b. Au niveau cérébral :

Le cuivre n'est pas absorbé par les neurones et s'accumulent donc dans le domaine extra-cellulaire. [33]

Les noyaux gris centraux sont principalement atteints, parfois, les noyaux de la base sont aussi touchés.

On retrouve des cavitations correspondant à une désintégration du tissu cérébral. Il y a une gliose, des réactions astrocytaires, une nécrose et des cavitations avec dépôts cupriques et ferreux. La dégénérescence des cellules gliales et des fibres nerveuses aboutit à un état de spongiose. [34]

La prolifération gliale astrocytaire se caractérise par la présence de deux types de cellules anormales, très évocatrices de la maladie : les cellules d'Alzheimer type I et II et la cellule d'opalski (plus spécifique, c'est une cellule de grande taille avec un cytoplasme finement granuleux et un noyau anormal, déplacé en périphérie). [34]

IV- ASPECT GENETIQUE DE LA MALADIE:

A. Généralités :

Plusieurs étapes ont marquées l'étude génétique de la maladie de Wilson :

- D'abord, le gène a été localisé sur le chromosome 13 en 1985, grâce à une étude liaison menée dans une grande fratrie israélo-arabe. [35]
- Puis, le gène a été identifié en 1993 grâce au travail de trois équipes différentes. [36] [37]
- Enfin grâce au développement de divers marqueurs, l'intervalle dans lequel se trouvait le gène a pu être précisé en position 914 du bras long du chromosome 13 (locus 13q14.3), le gène s'étend sur 80 kb d'ADN génomique avec une région codante de 4,1 kb qui comprend 21 exons[38]
- En 1995, le produit du gène fut définitivement identifié et nommé protéine ATP7B.

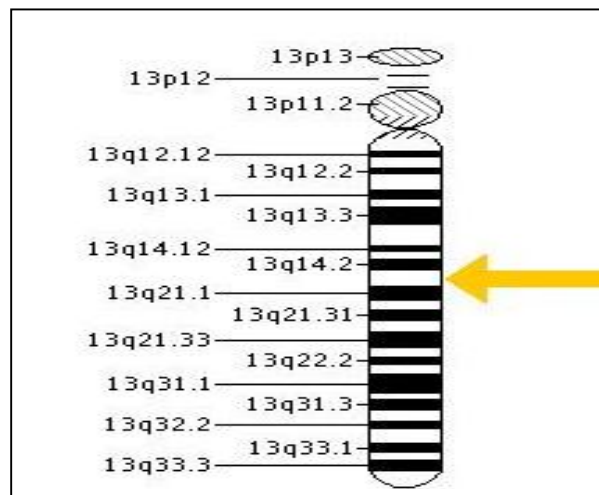


Figure 6 : Emplacement du gène muté sur le chromosome 13.

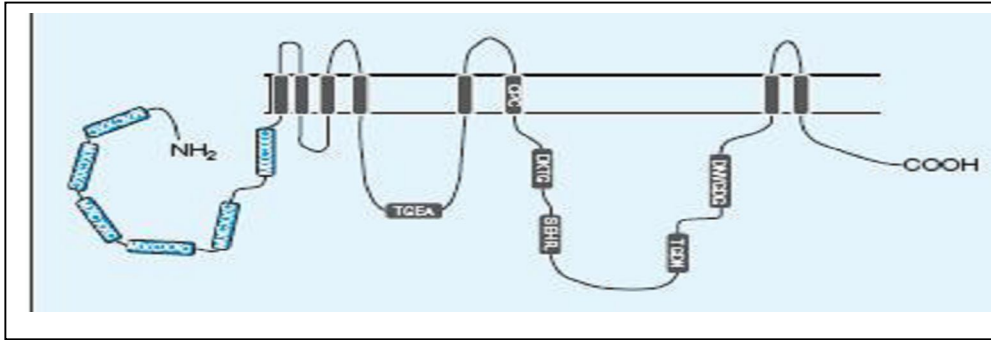


Figure 7 : Structure prédite de la protéine codée par le gène responsable de la maladie de Wilson, une ATPase de type P [39]

La maladie de Wilson est une affection autosomique récessive causée par une mutation du gène ATP7B, situé sur le chromosome 13q14.3-q21.1 [39], codant pour une ATPase du transport du Cu^{2+} appelée ATP7B. Le gène ATP7B a 62 % d'homologie avec l'ATP7A responsable de la maladie de Menkès [40]

- Le gène de la maladie de Menkès est exprimé dans de nombreux tissus, à l'exception du foie.
- Le gène de la maladie de Wilson est exprimé principalement dans le foie, le cerveau et les reins. [41] [42]

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).

L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité, donc chez les populations socialement ou géographiquement isolées. [17]

B. Les mutations :

Depuis son clonage, en 1993, plus de 300 mutations éparpillées sur tous les gènes ont été identifiées mais certaines sont extrêmement rares. Le plus souvent, elles touchent les exons 2, 8, 14,16 et 18 qui correspondent aux domaines fonctionnels de l'ATP7B. [40]

Différentes mutations ont été éprouvées : délétions, substitutions, insertions, nonsense, frameshift, au site d'épissage, exon Skippin dans la région codante [38] [43]. Elles entraînent un décalage du cadre de lecture aboutissant à la synthèse de protéines tronquées profondément modifiées.

Les mutations les plus fréquemment rencontrées (30 à 50 % des cas) sont His 714 Gln et His 1070 Gln [38] [43]. Certaines mutations sont spécifiques d'un groupe ethnique, la mutation la plus fréquente dans la population européenne est une substitution de l'histidine 1069 en glutamine : His 1069 gln au niveau de l'exon 14 [44]. Elle serait corrélée le plus souvent à des formes neurologiques tardives. Les mutations liées à l'exon 8 seraient plutôt corrélées à des formes hépatiques. [45]

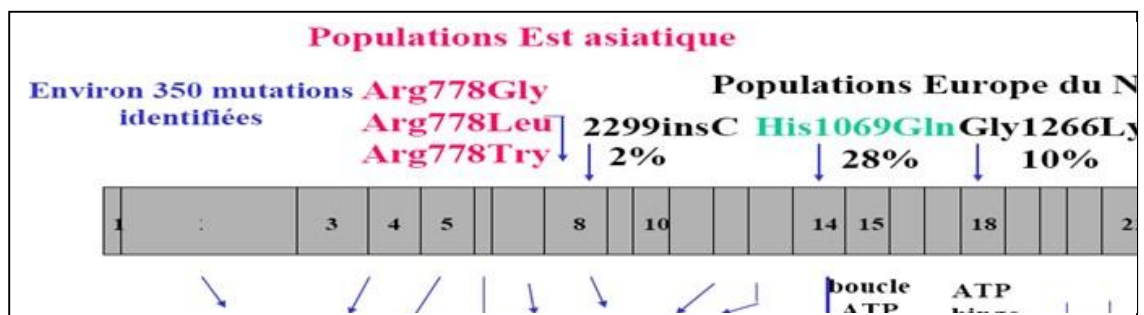


Figure 8: mutations et groupes ethniques.

Récemment une étude analytique a été réalisée à Taiwan chez des patients atteints de maladie de Wilson. Les exons 8, 11, 12, 13, 16, 17 et 18 de l'ATP7B sélectionnés pour le dépistage des mutations, ont d'abord été examinés par PCR-RFLP puis combinés au SSCP single-stranded conformation polymorphisme, suivie directement par le séquençage de l'ADN [46]. La plupart des mutations ont été détectées au niveau des exons 8, 11, 12, 13, 16, 17 et 18. Par conséquent, il est fortement recommandé que les individus avec un risque élevé de maladie de Wilson doivent être projetés sur les mutations au niveau de ces exons pour simplifier le diagnostic moléculaire. [46]

V- LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Les manifestations cliniques peuvent se présenter sous diverses formes et sont très hétérogènes tant dans leur présentation que dans la date d'apparition des premiers troubles.

La maladie se révèle chez 45% des patients par une symptomatologie liée à l'atteinte hépatique, chez 35% des patients par des signes neurologiques et chez 10% des patients par des troubles psychiatriques [47]. Dans les autres cas les manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéoarticulaires. [48]

Les manifestations hépatiques prédominent chez l'enfant alors que les manifestations neurologiques sont plus fréquentes au-delà de 18 ans. [40]

Certains auteurs rapportent que les sujets dont la maladie s'est révélée par des manifestations hépatiques sont généralement plus jeunes que ceux dont les premiers symptômes sont neuropsychiatriques. [48]

Dans notre étude, les premières manifestations sont hépatiques chez 5 malades soit 50% et neurologiques chez 3 malades soit 33%.

A-Manifestations hépatiques :

Elle est souvent isolée chez l'enfant, découverte entre 5 et 13 ans. Les manifestations hépatiques peuvent aller d'une simple augmentation des transaminases à une hépatite fulminante [49] .Il convient d'évoquer l'hypothèse d'une maladie de Wilson devant toute hépatopathie chronique non virale et non toxique. Quatre tableaux cliniques peuvent être révélateurs :

1. Insuffisance hépatocellulaire aigue:

L'insuffisance hépatocellulaire aigue est un mode de révélation rare mais particulièrement grave de la maladie de Wilson. Elle s'observe essentiellement chez des enfants des adolescents ou des adultes jeunes.

Moins de 2 mois après les premiers symptômes (asthénie, douleurs abdominales vagues, fièvre et ictère), il apparait brutalement un tableau associant un ictère, une ascite, une fièvre et parfois une encéphalopathie (sommolence diurne et agitation nocturne). Le foie est dur à la palpation, ce qui est inhabituel au cours des hépatites fulminantes et subfulminantes.

On peut parfois noter la présence d'angiomes stellaires ou d'une circulation veineuse collatérale abdominale, témoignant également d'une maladie chronique du foie sous-jacente. L'anneau de Kayser-Fleischer peut être absent à ce stade de la maladie

Biologiquement, on note une augmentation des transaminases prédominant sur les ASAT (contrairement à ce qui est observé dans les autres formes d'hépatites). L'élévation de la bilirubinémie est souvent beaucoup plus marquée, principalement du fait de la coexistence d'une hémolyse intra vasculaire. Une anémie hémolytique à test de Coombs négatif est en effet constante.

Les facteurs de coagulation sont abaissés (le facteur V est en règle < à 50 %).

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. [50]

Dans notre série, nous avons eu 4 cas d'IHC aiguë (observations n° 3, 4, 5 et 8)

2. Hépatite aiguë :

Tableau superposable à celui d'une hépatite aiguë virale. C'est un mode fréquent de révélation de la maladie chez l'enfant. On note des manifestations classiques avec anorexie, nausée, souvent un ictère, parfois une hépatosplénomégalie.[26]

Les transaminases et la bilirubinémie sont modérément élevées. Il existe parfois une anémie hémolytique transitoire qui est particulièrement évocatrice et les marqueurs viraux sont négatifs. Les anomalies régressent spontanément en quelques semaines, ce qui peut donc être faussement rassurant.

Une hépatite aiguë qui présente au cours de son évolution une anémie hémolytique avec un test de Coombs négatif ou une hypo-uricémie doit faire soulever la possibilité de maladie de Wilson.

Dans notre série, nous avons eu 1 cas d'hépatite aiguë (observation n° 9).

3. Hépatite chronique :

Le plus souvent asymptomatique, les lésions hépatiques se constituent progressivement à bas bruit, la maladie restant donc pendant très longtemps silencieuse, sans aucun symptôme ni plainte fonctionnelle hormis une asthénie isolée ou plus rarement un ictère.

Parfois on note une anorexie, une ascite, des douleurs abdominales intermittentes ou des nausées.

Un examen clinique attentif, peut retrouver un foie augmenté de volume. Biologiquement, on note une élévation modérée mais persistante des transaminases parfois pendant des années. [51]

Dans ce cas, le traitement a un effet bénéfique alors qu'en l'absence de traitement, l'évolution est de règle fatale

4. Tableau de cirrhose décompensée :

Bien que la cirrhose soit le plus souvent constituée à des stades très précoces de la maladie, elle ne devient cliniquement patente qu'à un stade plus tardif (entre 20 et 40 ans). A ce stade, les malades présentent le plus souvent des complications neurologiques.

La cirrhose wilsonienne est remarquable par sa tolérance clinique et la discrétion des anomalies, elle peut survenir insidieusement ou faire suite à une hépatite chronique active.

Parmi les cas rapportés dans la littérature, il y a une nette prédominance masculine. [52]

Les signes révélateurs appartiennent à toute cirrhose : angiomes stellaires, érythème palmaire, subictère, œdèmes des membres inférieurs, ascite. Le foie peut être hypertrophié mais le plus souvent atrophique.

Les complications sont également celles d'une cirrhose commune : hypertension portale responsable de varices œsophagiennes dont la rupture qui survient dans 5% à 10% des cas est le plus souvent fatale ; SMG avec hypersplénisme ; encéphalopathie hépatique, infection du liquide d'ascite et syndrome hépatorénal.

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 carcinogenèse hépatique.

Dans notre série nous avons eu 3 cas d'HTP (observations n°3, 4, 5)

B-Manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique dans la maladie de Wilson est au début souvent discrète, mais doit être systématiquement recherchée car elle constitue un appoint pour le diagnostic de la maladie de Wilson.

Son installation brutale après un facteur déclenchant tel une dérivation, un traumatisme ou surtout une intervention chirurgicale sous anesthésie générale est décrite. [52]

Elle s'observe entre 15 et 30ans, elle est exceptionnelle à un âge inférieur ou égal à 12 ans. Elle se manifeste par des signes frustes [52]. Il s'agit en effet d'un retard des acquisitions scolaires, de troubles de comportement à type

notamment de trouble d'humeur. Peu à peu apparaissent des tremblements, une démarche lente, une mimique pauvre avec faciès inexpressif et écoulement salivaire, une voix monocorde, des mouvements athétosiques et / ou choréiques vont compléter le tableau et s'aggraver par les stimulations et les émotions (Observation n° 1, 6 et 7). Les mouvements choréiques peuvent orienter à tort vers une chorée de Sydenham [46]. Le tableau neurologique se complète ensuite, dominé par la rigidité et les mouvements anormaux.

1. Rigidité :

L'hypertonie est diffuse, de type extrapyramidale, elle se singularise en outre par sa prédominance axiale (visage, cou, tronc), l'atteinte des membres étant plus discrète.

Sa grande variabilité d'un moment à l'autre de l'examen, avec renforcement à l'émotion et encore plus à l'effort est remarquable. Le faciès est d'emblée évocateur : le visage est figé, les lèvres entrouvertes et l'hypertonie des muscles péribuccaux donne un aspect de sourire permanent.

Les yeux gardent cependant une mobilité normale. Toute tentative de mimique aboutit à une grimace sardonique, l'ensemble des muscles du visage se contractant sans respecter les synergies habituelles. La contracture diffuse aux muscles du cou, de la nuque voire à ceux de la langue et du pharynx, entraînent une dysarthrie. Le débit verbal est métronomique, la voix étouffée et monocorde.

Une hyper sialorrhée associée est fréquente. La dysphagie est plus rare. [52]

La station debout est instable avec tendance à la rétro pulsion et aux chutes en statue.

La démarche est raide, guindée, dystonique avec tronc en hyper lordose, bras en rétropulsion et parfois dandinement pseudomyopathique . Des spasmes hypertoniques diffusant aux musculatures des membres peuvent encore accentuer le caractère maniéré de la marche. [52]

Dans notre étude 03 malades avaient un syndrome extrapyramidal (observations n° 1,6 et 7), contre un malade dans l'étude de GHAILAN [12] et un malade dans l'étude BELAHMAR [13].

2. Mouvements anormaux :

Ils peuvent revêtir plusieurs types. Ce peut être un véritable tremblement de repos qui est toujours augmenté par le maintien des attitudes et surtout l'action volontaire (Observations n° 1, 6 et 7). Parfois c'est un discret tremblement d'attitude, d'allure idiopathique, voire un tremblement lingual.

Plus souvent, il s'agit d'un grand tremblement n'apparaissant que dans le maintien actif des positions et surtout au cours du mouvement intentionnel qu'il parasite. Dans la manœuvre classique du signe bretteur (opposition des index devant le thorax), on remarque facilement que les mouvements anormaux s'exercent dans tous les plans ; l'existence de spasmes oppositionnistes est bien mise en évidence par l'épreuve de froment. [52]

L'accompagnement du geste n'améliore en rien la dyskinésie, à l'opposé de ce qui se passe chez les cérébelleux. Du fait de sa diffusion souvent considérable, il en résulte de grandes difficultés dans l'exécution de geste quotidiens, une dysgraphie, une dysarthrie à type de voix explosif, hachée, tremblée dont la sévérité est corrélée à la gravité des autres signes neurologiques.

D'autres types de mouvements peuvent encore être observés : mouvement choréiques prédominant parfois à la racine des membres, athétose des extrémités, spasmes de torsions, stéréotypies gestuelles.

3. Crises d'épilepsie :

Des crises épileptiques se rencontrent dans 5 à 10 % des cas, focales ou généralisées, mais aussi myocloniques, ou des états de mal. Elles sont rarement inaugurales. Des formes focales temporales, ou même giratoires, ont été décrites. La prévalence de l'épilepsie serait 6,2 fois plus élevée que dans la population normale.

Les crises peuvent survenir à tout moment de l'évolution de la maladie, mais le plus fréquemment après le début du traitement. [53]

4. Signes pyramidaux et pseudobulbaires :

Les signes pyramidaux sont moins fréquents (20 %). On a décrit des signes de Babinski, Hoffmann, une hyper-réflexie et des clonus, ainsi qu'une spasticité avec des postures fixes qui étaient corrélées à des atteintes sévères de la substance blanche au scanner. Des signes pseudobulbaires ont été mentionnés dans 18 % des cas. [52]

C- Manifestations psychiatriques :

Les troubles psychiatriques sont inauguraux (dans 15% des cas) ou accompagnent les manifestations neurologiques. Ils sont alors d'autant plus sévères que la symptomatologie neurologique est avancée. [54]

Très fréquemment on note un désintérêt de l'activité scolaire ou professionnelle.

Les principales manifestations psychiatriques de la maladie de Wilson sont :

1. Troubles du comportement :

Ces troubles peuvent apparaître dans certains cas comme manifestation initiale de la maladie de Wilson. Il peut s'agir d'irritabilité, bizarrerie, tendance à la criminalité. [52]

Plusieurs auteurs ont décrit ces troubles en utilisant différents termes. Benning et Berrias [55] ont décrit, dans une étude, quatre types de troubles du comportement : bizarrerie, irritabilité, agression et changements dans les traits de personnalité.

2. Trouble de l'affectivité :

Ces troubles peuvent se voir au cours de la maladie de Wilson, principalement la dépression qui constitue un extrême problème psychiatrique chez les patients atteints de cette affection [56] [57] [58] [59]. Cette dépression a été considérée par plusieurs auteurs comme une manifestation réactionnelle aux désordres neurologiques. D'autres désordres ont été rapportés à la maladie de Wilson tel que l'hypomanie. [60]

3. Autres :

Plusieurs autres symptômes et désordres psychiatriques ont été accordés à la maladie de Wilson tels que : anxiété [56], catatonie [56] mouvements stéréotypés pseudocomplussifs, etc ...

D-Manifestations oculaires :

1. L'anneau de Kayser-Fleischer :

Il fut décrit en 1902 par **Kayser** puis en 1903 par **Fleischer** mais c'est seulement plus tard, que l'association à la dégénérescence hépatolenticulaire sera faite.

Il est dû à la précipitation de sel de cuivre en granules irréguliers à la face postérieure de la membrane de Descemet. En général bilatéral, il peut être exceptionnellement unilatéral.

Il s'agit d'un anneau de 1-3 mm de couleur verte ou bronze, siégeant à la périphérie de la cornée au niveau de sa face interne (photo 2). Lorsqu'il apparaît, il occupe le pôle supérieur de la cornée (il peut être donc incomplet). Ultérieurement, il gagne le pôle inférieur qui s'étend à toute la circonférence.

Il est parfois visible à l'œil nu, mais le plus souvent, il n'est visible qu'à l'examen à la lampe à fente.

Cet anneau est souvent présent chez les malades ayant des manifestations neuropsychiatriques (dans ce cas, son absence représente un argument très sérieux contre le diagnostic) ; il peut faire défaut au cours des formes hépatiques (dans ce cas, son absence n'est donc pas un argument contre le diagnostic. [48])

L'anneau de Kayser-Fleischer n'est pas pathognomonique de la maladie de Wilson. Il peut être observé dans d'autres atteintes hépatiques, principalement chez les malades ayant une cirrhose biliaire primitive, une atrophie des voies biliaires, une cholestase chronique intra ou extra hépatique et la cirrhose cryptogénétique [42]. Il peut être aussi le résultat d'une intoxication locale (collyre à base de cuivre) ou générale (le sulfate de cuivre en viticulture).

Lorsqu'un traitement chélateur du cuivre est administré, l'anneau disparaît progressivement (en 3- 4 ans en moyenne). [48] [61]



Figure 9 : Anneau de Kayser-Fleischer.

Dans notre étude l'anneau de K-F était présent chez 4 de nos malades; il a été noté chez deux enfants sur 6 dans la série de GHILAN [12], chez tous les malades de la série de BELHMER. [13]

2. La cataracte en « fleur de tournesol »:

Cette cataracte a été décrite dès l'ère biomicroscopique, en 1902, par Oloff et Siemerling. [48]

Quoique rare (17% des cas), celle-ci reste un signe pathognomonique de la maladie de Wilson [61]. 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. [8]

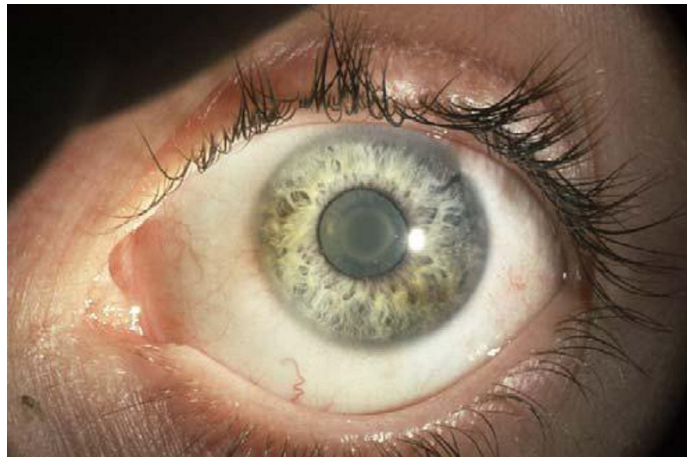


Figure 10 : Cataracte en tournesol.

3. Troubles oculomoteurs :

Ils sont assez rares. On peut noter une diplopie, une vision floue par troubles de l'accommodation ainsi que des anomalies à la poursuite verticale du regard. [52]

E- Manifestations hématologiques :

1. Anémie hémolytique :

Une anémie hémolytique à test de Coombs négatif, aiguë, subaiguë ou rémittente, est parfois rencontrée comme présentation inaugurale. [62] L'inhibition des enzymes érythrocytaires (G6PD, PK), mais aussi l'effet des radicaux libres sur sa membrane, sont considérés comme responsables.

La plupart des cas ont une cirrhose avec une anémie hémolytique à bas bruit, chronique, avec quelques épisodes aigus qui peuvent précéder la symptomatologie hépatique ou neurologique de quelques années.

L'ictère causé par l'hémolyse est modéré, et 85 % de la bilirubine est non conjuguée avec urine de couleur normale.

Des calculs biliaires peuvent en résulter dans les formes chroniques, mais une crise réticulocytaire est rare. L'hémolyse peut être déclenchée par la pénicillamine ou le zinc.

Dans notre série nous avons eu 4 cas d'anémie hémolytique à Coombs négatif.

2. Troubles de la crase :

- **Thrombopénies :** D'une part elle est secondaire à l'hypersplénisme et d'autre part à la toxicité directe du cuivre. La cirrhose engendre un hypersplénisme qui séquestre tous les éléments figurés du sang dont les plaquettes. Il y a donc une accélération de la destruction plaquettaire. Par ailleurs, le cuivre intervient sur la mégacaryogénèse en provoquant une anomalie de la production plaquettaire. [42]

- **Diminutions des facteurs de la coagulation :** Elle est liée à l'insuffisance hépatocellulaire qui entraîne un déficit en facteur II, V, VII et X, antithrombine III, fibrinogène et prothrombine.
 - **CIVD :** Elle est due à l'hémolyse et à la lyse hépatocytaire.
- 3. Leucopénie :** Elle est aussi secondaire à l'hypersplénisme.

F- Manifestations rénales :

Les manifestations rénales sont souvent liées à des lésions tubulaires proximales et rarement à une atteinte glomérulaire. [48]

L'atteinte tubulaire engendre un défaut de réabsorption tubulaire par atteinte proximale avec :

- Hyperaminoacidurie.
- Glucosurie intermittente, fructosurie.
- Uricosurie.
- Hypercalciurie et néphrocalcinose.
- Hyperphosphaturie.

Ces anomalies seraient liées à la toxicité du cuivre pour les cellules tubulaires proximales [48]. Elles peuvent être responsables d'une hypocalcémie, d'une hypophosphoremie et de lithiases urinaires.

Quelques cas de syndrome de Fanconi sur atteinte tubulaire proximale ont été décrits. Une acidose tubulaire [9] par atteinte distale est retrouvée rarement de même qu'une insuffisance rénale.

L'atteinte glomérulaire consiste à une diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin [40]. Elle se manifeste par une protéinurie; surtout albuminurie, une hématurie intermittente, récidivante qui peut être un symptôme inaugural de la maladie.

Le syndrome hépatorénal avec fonction tubulaire normale complique généralement l'insuffisance hépatique et il convient d'y éviter les diurétiques

Une glomérulonéphrite avec syndrome néphrotique à complexes immuns ou à IgA est aussi décrite. [8]

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

G- Manifestations ostéo-articulaires :

Elles sont 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. [8]

1- Au niveau osseux :

Ces troubles sont courants dans les formes évoluées et sont directement liés aux fuites rénales de phosphates et de calcium. On peut avoir une ostéoporose précoce, une ostéomalacie, une ostéodystrophie d'origine rénale, et des fractures spontanées. Des cas d'ostéochondrite disséquante ont été rapportés.

2- Au niveau articulaire :

Toutes les articulations peuvent être atteintes. On peut avoir des raideurs et des restrictions articulaires surtout des hanches et des genoux. Des cas d'arthrites récurrentes ont été décrits plutôt chez l'enfant avec dépôts de cuivre Intra-synovial.

À la radiologie, les anomalies les plus caractéristiques sont : une condensation floue et irrégulière de la plaque osseuse sous-chondrale, des calcifications para-articulaires au point d'insertion capsulo-ligamentaire, des érosions épiphysaires.

Chondrocalcinose des genoux et chondromalacie rotulienne sont mentionnées.

H- Manifestations endocriniennes :

Il est difficile de distinguer les signes endocriniens directement liés à la toxicité du cuivre de ceux induits par la cirrhose hépatique. [40]

- Retard pubertaire et gynécomastie. [48] [63]
- Autres : Une hypoparathyroïdie, une intolérance au glucose ou une insuffisance pancréatique exocrine sont d'observation exceptionnelle.

J- Manifestations cardiaques :

Elles sont à types de :

- Arythmie : rare mais pouvant être sévère avec fibrillation ventriculaire et mort subite. [8]
- Des troubles de la conduction (par concentration élevée de cuivre dans le faisceau de His) : bloc sino-atrial bloc auriculo-ventriculaire
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Une cardiomyopathie, myocardite et fibrose interstitielle.

Une atteinte de système nerveux autonome associant hypotension orthostatique et réponse anormale à la manœuvre de Valsalva a été récemment décrite. Cela s'expliquerait par une accumulation de cuivre au niveau du tronc cérébral. [8]

L'atteinte cardiaque survient chez les malades Wilsoniens sans prédominance de sexe et chez de sujets de différents âges.

K- Atteintes de la peau et des phanères :

Les troubles de la pigmentation cutanée peuvent être marqués mais sont tardifs, on note la présence d'une hyperpigmentation brunâtre qui respecte les muqueuses et prédomine au dos du pied et aux crêtes tibiales, liée à un dépôt de mélanine le long de la jonction dermoépidermique. [8]

Des lunules azures sur les ongles sont décrites comme équivalentes de l'anneau de Kayser-Fleischer, mais sont rarissimes et non spécifiques.

L- Atteinte immunologique :

L'association à une hépatite auto-immune est connue. Une association à une dermatopolymyosite, une myasthénie, un lupus, une sclérodermie, un syndrome de Good-Pasture ou une carence en immunoglobuline A est plutôt en rapport avec la D-pénicillamine. [8]

M- Formes asymptomatiques :

Elles sont habituellement dépistées, idéalement vers l'âge de 3 à 4 ans, dans la fratrie d'un enfant chez lequel vient d'être reconnue une maladie de Wilson. 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. [64]

En l'absence d'antécédent familial, c'est habituellement à la suite de la découverte à l'examen histologique du foie, demandé avec l'arrière pensée d'une hépatite chronique, de lésions de stéatose et d'un aspect particulier, vacuolaire, des noyaux hépatocytaires, que le diagnostic de maladie de Wilson doit être suspecté.

Si ce dernier avait été envisagé auparavant, l'étude du métabolisme du cuivre doit permettre de reconnaître les sujets homozygotes et la biopsie hépatique est réservée aux formes de diagnostic incertain.

L'apport diagnostique de la biologie moléculaire est ici important lorsque l'étude chez le propositus s'est révélée informative. Il est en effet fondamental de reconnaître la maladie de Wilson à ce stade dans la mesure où le traitement est constamment efficace, évitant le développement progressif d'une insuffisance hépatocellulaire, d'une cirrhose et l'apparition de l'atteinte neurologique. [64]

Organe	Manifestations cliniques
Foie	Insuffisance hépatique aiguë Hépatite aiguë Hépatite chronique Cirrhose décompensée
Système nerveux	Tremblement Chorée, Athétose Dystonie
Psychiatrie	Trouble du comportement Trouble de l'affectivité Démence, psychose Mouvement stéréotypés pseudo compulsifs
Œil	Anneau de Kayser-Fleischer Cataracte en fleur de tournesol
Hématologie	Hémolyse intra-vasculaire Hypersplénisme
Rein	Protéinurie Hypocalcémie Lithiase urinaire
Os	Ostéoporose Chondrocalcinose Arthrite dégénérative
Cœur	Arythmie Insuffisance cardiaque congestive Cardiomyopathie
Glandes endocrines	Retard pubertaire Gynécomastie Aménorrhée

Tableau 18 : récapitulatif des manifestations cliniques de la maladie de Wilson

VI- DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic de la maladie de Wilson est facile à évoquer lorsqu'il existe chez un patient des troubles neurologiques extrapyramidaux, associés à des mouvements anormaux et une atteinte hépatique. L'anneau de Kayser-Fleischer n'est pas pathognomonique de la maladie de Wilson. [52]

En réalité, la seule manière de reconnaître la maladie de Wilson est d'y penser systématiquement chez tout enfant âgé de plus de 6 ans, quelle que soit l'atteinte hépatique. Il faut alors rechercher des arguments cliniques, biologiques, moléculaires, histologiques. [65]

Le diagnostic de la maladie de Wilson est évoqué sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, clinique et paracliniques :

1. Arguments épidémiologique, clinique et ophtalmologique :

- Consanguinité des parents [66]
- Décès inexpliqué dans la fratrie dans un tableau identique à celui du malade.
- Les différentes manifestations cliniques de la maladie précédemment mentionnées.
- L'anneau de Kayser-Fleisher, bien que non spécifique, reste un élément fondamental du diagnostic. [67]

2. Arguments biologiques :

- Des anomalies biochimiques peuvent se révéler dans des bilans usuels de routine : NFS, transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, Gamma GT, bilan d'hémostase.
- Mais les perturbations biologiques spécifiques de la maladie de Wilson reposent sur l'analyse du bilan cuprique.

2.1. Céruloplasmine :

La céruloplasmine est une bêta 2-glycoprotéine de 135 kDa qui contient 8 atomes de cuivre par molécule, soit environ 90 % du cuivre sérique. Les valeurs de référence sont de 0,22 à 0,6 g/L, et légèrement plus faibles chez l'homme que chez la femme. Il existe des variations en fonction de l'âge : à la naissance les taux sont environ deux fois plus faibles, le taux adulte étant atteint vers 6 mois. [68] On retrouve des taux élevés dans la phase aigue des syndromes inflammatoires et dans certains cancers.

Les taux de céruloplasmine peuvent être diminués chez des patients présentant un syndrome néphrotique, une malabsorption intestinale ou hépatopathie chronique avec insuffisance hépatocellulaire. Dans la maladie de Wilson, le taux est effondré chez environ 80 % des patients. Dans 10 à 15 % des cas, son taux sera intermédiaire. Cependant, chez 5 à 10 % des patients, ce taux peut approcher la normale ou même être normal [69]. Par ailleurs, jusqu'à 20 % des porteurs homozygotes ont un taux bas de céruloplasmine malgré le fait qu'ils ne développeront pas la maladie de Wilson. [70]

Le taux de céruloplasmine est également effondré dans deux autres maladies génétiques du métabolisme du cuivre : dans la maladie de Mekkès dont la protéine déficiente est une ATPase de type P présente dans tous les tissus sauf le foie, et dans l'acéruloplasminémie congénitale, due à une mutation du gène de la céruloplasmine. [71]

Le taux de céruloplasmine peut donc constituer un facteur de suspicion mais pas de diagnostic de la maladie de Wilson.

Dans notre série la céruloplasmine était abaissée chez 90 % des malades, dans la série de BELHMER [13] chez tous les malades.

2.2. Le cuivre sérique :

Lui aussi est en général très diminué en cas de maladie de Wilson. La cuprémie totale est constituée par le cuivre lié à la céruloplasmine (92%) et le cuivre libre ionique. La cuprémie totale est en principe basse mais non effondrée car il y a une augmentation de la fraction libre du cuivre. Ce dosage est souvent très variable au cours de la maladie et a donc peu d'utilité en pratique. En revanche, il permet une estimation de la concentration en cuivre libre potentiellement toxique.

On peut déduire la concentration en cuivre libre par calcul de la différence entre le cuivre total et le cuivre fixé à la céruloplasmine.

Actuellement, des recherches sont faites en biologie pour trouver une technique permettant de doser directement le cuivre libre sérique, car cette estimation serait approximative. [42]

Le taux plasmatique de cuivre normal est entre 0,80 et 1,27 mg/l (12,5 et 18,7 $\mu\text{mol/l}$). Le taux plasmatique libre est en dessous de 0,10 mg/l (1,6 $\mu\text{mol/l}$) et est élevé jusqu'à 1,0 mg/l chez les patients symptomatiques.

Dans notre série la cuprémie était abaissée chez tous les malades, dans la série BELHAMER [13] la cuprémie était basse chez 75% des malades.

2.3. Le cuivre urinaire :

Le dosage du cuivre urinaire est indispensable au diagnostic de la maladie de Wilson. Chez les patients symptomatiques, le taux est systématiquement élevé ($> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) si la totalité des urines de 24 h a été prélevée et si les urines sont exemptes d'une contamination par le cuivre [72]. Ce taux doit être confirmé sur des prélèvements des urines de 24 h répétés une ou deux fois, car il existe une variabilité d'un jour à l'autre influencé en particulier par l'alimentation.

Une seule autre situation peut présenter une élévation du cuivre urinaire : c'est une affection hépatique obstructive telle une cirrhose biliaire primitive ou une choléstase. Dans cette situation, les taux du cuivre hépatique et urinaire peuvent être élevés, et même les anneaux de Kayser-Fleischer peuvent être présents.

Un taux de cuivre urinaire $< 50 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ chez un patient symptomatique et en absence d'insuffisance rénale, exclut pratiquement le diagnostic de la maladie de Wilson. Si la valeur du cuivre urinaire est comprise entre 50 et $100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$, des investigations complémentaires sont justifiées [73]. Des valeurs à la limite supérieure de la normale chez des sujets présymptomatiques ne doivent pas exclure le diagnostic dans la fratrie des patients affectés.

Le taux des cupruries de 24 h est utilisé également pour le suivi de l'effet du traitement chélateur. Initialement ce taux atteindra des chiffres très élevés négativant de façon durable la balance cuprique.

Il s'agit d'un paramètre indispensable au diagnostic. L'hypercuprurie est constante, supérieure à 1.5 pmo1/24h ($N < 0.8$ pmo1/24h).

La mesure se fait à partir des urines recueillies sur 24 heures. Ce dosage est aussi extrêmement important pour suivre l'efficacité et l'observance du traitement.

Dans notre étude la cuprurie était élevée chez tous les malades, dans l'étude GHAILAN [12] dans 33% et dans 75% dans l'étude BELHMER [13]

2.4. Le cuivre hépatique :

Il s'agit d'un dosage quantitatif du cuivre réalisé sur foie sec à partir d'une biopsie hépatique. C'est un élément important du diagnostic pour des valeurs supérieures à 250µg/g de tissu sec chez les patients non traités. [74]

Habituellement, on retrouve des valeurs supérieures à dix fois les valeurs normales [75]. Cependant, dans d'autres hépatopathies la concentration du cuivre hépatique peut-être augmentée. [76]

La biopsie est nécessaire seulement si les résultats des tests précédents ne sont pas concluants. Mais outre la mesure du cuivre hépatique, la biopsie permet une étude histologique du tissu hépatique donnant une appréciation des lésions (stéatose, fibrose portale et péri-portale et à un stade plus avancé une cirrhose micronodulaire).

Au total les paramètres du diagnostic positif de la maladie de Wilson sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètres	Résultats	
	Normal	Chez le wilsonien
La céruloplasmine sérique	0.20 - 0, 6 mg /L	< 0, 20 mg/L
la cuprurie	< 70µg/24h	> 100µg/24h
la cuprémie	0,7-1, 27 mg/L	< 0, 7mg/L
le cuivre hépatique	20 - 40 µg/g	> 250 µg/g

Tableau 19 : les paramètres biologiques du diagnostic positif
de la maladie de Wilson

3. Diagnostic génétique :

Le bilan cuprique ne permet pas toujours de poser le diagnostic de certitude :

- De rares homozygotes malades peuvent avoir des taux en cuivre et en céruloplasmine quasiment normaux. [66]
- Des hétérozygotes en principe indemnes peuvent avoir une cuprémie et un taux de céruloplasmine très abaissés.

Or, il est important d'établir un diagnostic de certitude. D'une part pour les hétérozygotes qui ne doivent pas être traités inutilement. D'autre part, pour les homozygotes atteints, chez qui un traitement précoce pourra éviter la survenue de signes cliniques. [77]

L'étude génétique est donc indispensable. [78]

Aujourd'hui, deux stratégies d'étude sont utilisées :

- Le diagnostic familial indirect par analyse d'haplotypes.
- Le diagnostic direct par recherche de mutations.

3.1 Diagnostic génétique indirect :

Ce type de diagnostic est utilisé pour le dépistage des formes présymptomatiques dans la fratrie d'un sujet atteint. Dans cette technique, on utilise des marqueurs proches du gène muté pour établir des haplotypes spécifiques chez les parents et dans la fratrie. Il s'agit de nombreuses séquences polymorphes de type microsatellite [75]. Le diagnostic est établi avec près de 99% de certitude.

Cela ne donne pas en revanche de renseignement sur la nature de l'anomalie génétique.

Ce diagnostic est réalisable en trois semaines et doit être systématiquement proposé aux membres de la fratrie d'un malade dont le diagnostic est établi de façon certaine.

3.2 Diagnostic génétique direct par recherche de mutation :

La plupart des malades sont porteurs de mutations différentes du gène sur chaque chromosome 13. Le diagnostic direct consiste donc à identifier ces deux mutations. Il peut être fait de deux façons différentes :

- par recherche des principales mutations décrites grâce à une technique PCRRFLP.
- par criblage SSCP des 21 exons du gène suivi d'un séquençage des exons anormaux. [66]

Ces techniques très lourdes nécessitent d'importants moyens techniques et financiers.

Ce diagnostic détermine l'anomalie génétique en cause. Il nécessite un balayage complet du gène [66]. Les mutations les plus fréquentes sont d'abord recherchées, puis le criblage continue tant que l'anomalie génétique n'est pas retrouvée. [79]

C'est un travail très long et fastidieux, qui peut prendre plusieurs mois.

Le nombre et la diversité des mutations rendent ce diagnostic difficile.

Actuellement, plus de 320 mutations et 80 polymorphismes ont été mis en évidence.

Même réalisée de façon exhaustive, une recherche sur la partie codante du gène n'aboutit à l'identification des deux mutations que chez 60 à 70% des patients.[47]

4. Arguments radiologiques :

4.1 TDM cérébrale :

En cas d'atteinte neurologique, on note une hypodensité des noyaux lenticulaires et une atrophie corticale [66], mais le scanner ne détecte pas toutes les lésions tant au niveau sus-tentorial qu'au niveau du tronc cérébral. [80]

4.2 IRM cérébrale :

L'IRM est un outil important du diagnostic, même si les anomalies constatées ne sont pas spécifiques de la maladie. Tous les patients symptomatiques sur le plan neurologique et certains patients asymptomatiques ou ayant une forme uniquement hépatique [52] auront des anomalies de signal au sein du parenchyme cérébral.

On note une atrophie cérébrale et des anomalies focales de signal sus et sous tentorielles. Celles-ci se manifestent sous deux formes:

- Des hyposignaux T1 et hypersignaux T2 à la fois au niveau de la substance blanche et de la substance grise reflétant l'œdème et la gliose avec déplétion neuronale et perte diffuse de fibres myélinisées.

- Des hyposignaux T2 bilatéraux et symétriques intéressant particulièrement le noyau postéro-ventral du thalamus.

Ces anomalies assez typiques de la maladie, seraient en rapport avec des dépôts locaux de cuivre.

Elles sont le plus souvent observées en l'absence de traitement et leur évolution serait un indice d'efficacité du traitement chélateur. [80]

Les corrélations entre lésions IRM et signes neurologiques sont d'interprétation difficile.

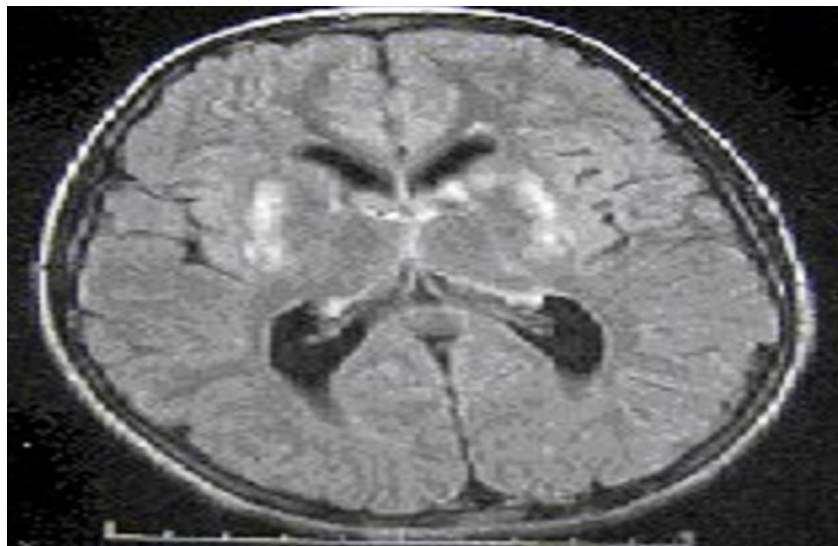


Figure 11: IRM d'un patient montrant un hyper signal Flair des 2 putamens.

5. Synthèse [67] :

En 2001, lors de la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson et la maladie de Menkès à Leipzig, en Allemagne, un score pour le diagnostic de maladie de Wilson a été discuté.

L'objectif était de fournir des critères objectifs avec une grande sensibilité et spécificité pour le diagnostic de la maladie de Wilson. Une combinaison des signes cliniques et des tests biochimiques avec un score allant de 0 à 4 pour chaque essai ont été développés.

<u>Anneau KF :</u>		<u>Cuivre hépatique (en absence du choléstase) :</u>	
– Présent	2	– >5 x N (>250 µg/g)	2
– Absent	0	– 50-250 µg/g	1
<u>Signes neurologiques :</u>		– N<25 µg/g	-1
– Sévères	2	– Granulome à coloration Rhodamine positive	1
– Modérés	1	<u>Cuprurie de 24h (en absence d'hépatite aigue) :</u>	
– Absents	0	– Normal	0
<u>Céruleplasmine :</u>		– 1-2 x N	1
– Normal (> 0.2 g/l)	0	– 2 x N	2
– 0.1– 0.2 g/l	1	– Normal mais 5 x N après la D-pénicillamine	2
– < 0.1 g/l	2	<u>Etude des mutations :</u>	
<u>Anémie hémolytique à test de</u>		– Mutations dans les 2 chromosomes	4
<u>Coombs négatif :</u>		– Mutation dans un seul chromosome	1
– Présente	1	– Pas de mutation	0
– Absente	0		

Tableau 20: le score développé à la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson Leipzig 2001. [67]

- Les patients avec un score total d'au moins 4 ont été diagnostiqués avec la maladie de Wilson.
- Les patients avec un score total de deux à trois ont été considérées comme "susceptibles d'avoir la maladie de Wilson, encore plus d'investigation peuvent être effectués".
- Le diagnostic de la maladie de Wilson a été jugé improbable pour les évaluations entre zéro et un.

Afin de tester ce score, 143 enfants ayant une maladie hépatique chronique, âgés d'au moins 5 ans, ont été examinés.les résultats de cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

	Score			
	≥ 4	2-3	≤ 1	Total
Les enfants ayant une maladie de Wilson	50	3	0	53
Les autres diagnostics	5	40	45	90
	Sensibilité	Spécificité	Valeur Prédictive +	Valeur prédictive -
	94 %	94 %	91 %	97 %

Tableau 21: les résultats de l'étude

La sensibilité et la spécificité de ce système de pointage ont été supérieures à 94%. En outre, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative ont été plus élevées que 90% (90,9% et 96.59% respectivement)

Dans notre étude :

- 08 cas soit 80 % ont un score d'au moins 4.
- 2 cas ont un score de 2

VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

La maladie de Wilson est une affection rare, ce qui explique l'importance du diagnostic différentiel. [64]

La forme hépatique est souvent difficile à distinguer d'autres maladies hépatiques qui entraînent des désordres biochimiques, en citant :

- L'hépatite virale
- L'hépatite auto-immune
- L'hépatite médicamenteuse
- La cholangite sclérosante primitive
- Le déficit en alpha 1 anti trypsine
- La cirrhose biliaire primitive

L'atteinte neurologique dans la maladie de Wilson doit être différenciée d'autres pathologies telles que la dystonie héréditaire, l'ataxie héréditaire...

L'anneau de Kayser – Fleischer n'est pas spécifique de la maladie de wilson, il peut être vu dans les maladies hépatiques cholestatiques entraînant l'accumulation de cuivre, à savoir la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite chronique active et les cholestases intra- ou extra-hépatiques

Le taux de céruloplasmine sérique peut être diminué dans l'insuffisance hépatique aigue ou d'une cirrhose décompensée de toutes étiologies. L'absence presque complète de la céruloplasmine est rencontrée dans l'hypo-céruloplasminémie héréditaire autosomale récessive et qui peut mimer la maladie de Wilson avec des dyskinésies, des troubles cognitifs, un diabète....

Le métabolisme cuprique peut être perturbé dans d'autres pathologies, dans la maladie de Menkès; le déficit fonctionnel en ATP7A lié à l'hétérochromosome X se traduit par une carence en cuivre dans l'organisme en raison d'une absence d'exportation du cuivre hors la cellule intestinale, et le dosage de cuivre urinaire et hépatique permet de conclure le diagnostic différentiel des maladies de Menkès et de Wilson.

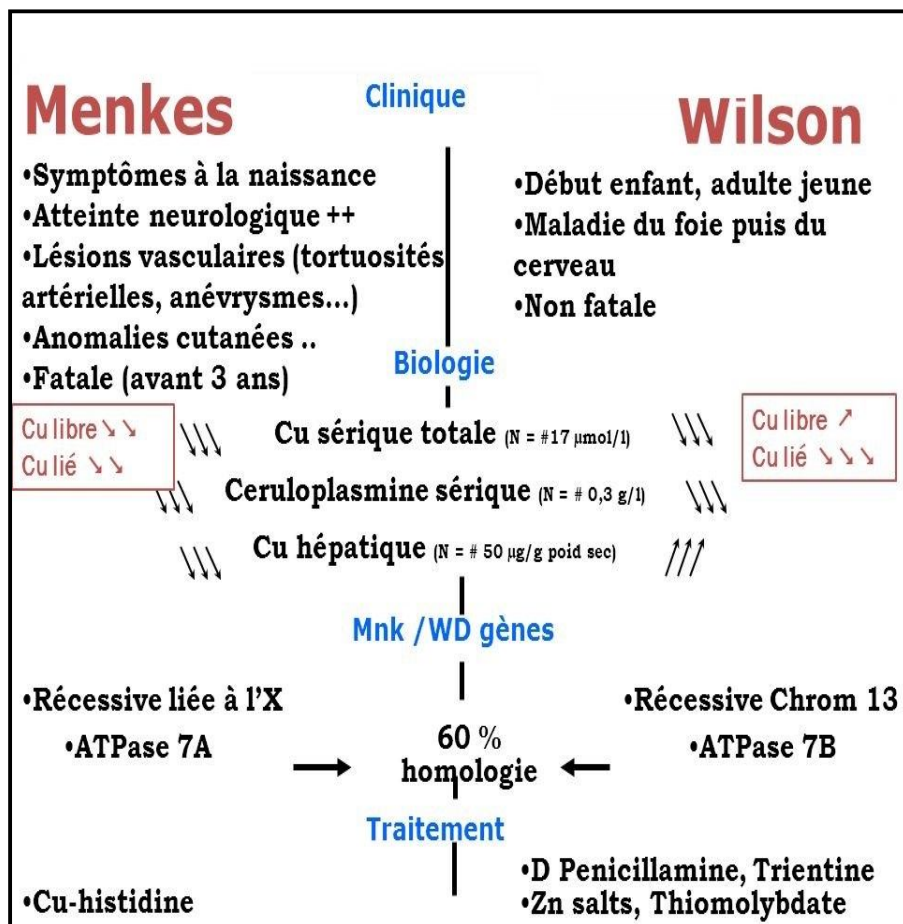


Figure 12 : maladie de Menkès, principal diagnostic différentiel de la maladie de Wilson

VIII-TRAITEMENT :

A. Buts :

Le traitement de la maladie de Wilson chez l'enfant pose trois types de problèmes : [81] [82]

- D'une part, les modalités d'application et de surveillance du traitement par la D-Pénicillamine tout à fait comparables à celles utilisées chez l'adulte.

- D'autre part, et ceci plus particulier à l'enfant, dont l'hépatopathie est soit inaugurale et prédominante, soit au contraire encore muette chez l'homozygote dépisté par l'enquête familiale systématique. Il s'agit d'apprécier dans quelle mesure le traitement chélateur peut faire régresser une hépatopathie wilsonienne encore récente ou s'il est capable de prévenir l'apparition de la cirrhose.

- Un autre problème thérapeutique est posé par la décompensation hépatique, voir même le décès en cas de discontinuation du traitement chélateur.

Le traitement de fond de la maladie de Wilson vise essentiellement à diminuer le stock global du cuivre dans l'organisme :

- Au stade précoce de cette affection, le but du traitement est de prévenir l'apparition des lésions irréversibles du foie et du système nerveux central

- Au stade tardif, c'est d'éviter l'aggravation des lésions et de faire disparaître ou d'améliorer les symptômes.

B. Les moyens thérapeutiques :

1. Diététique :

Le rôle de la diététique est très controversé. En pratique, un régime alimentaire pauvre en cuivre ne peut être mis en place, tant celui-ci est présent dans de nombreux aliments. Les spécialistes recommandent un régime contenant moins de 1 mg /j de cuivre chez l'adulte et moins de 0.5 mg chez l'enfant en début de traitement.

Les aliments particulièrement riches en cuivre sont le chocolat noir, les fruits secs, les champignons, et surtout les coquillages, les crustacés et les abats. [83]

Il est important surtout les six premiers mois de traitement, lors de la phase de mobilisation du cuivre, d'éviter ces aliments. Cette phase terminée, les recommandations sont moins strictes (1 à 1.5 mg de cuivre/ jour).

Pour certains auteurs, il est recommandé de ne pas faire plus d'un repas par semaine avec coquillages, crustacés ou abats.

Il faudrait aussi en théorie se renseigner sur la teneur en cuivre de l'eau du domicile et s'assurer de l'absence de canalisation en cuivre. Il est conseillé d'éviter les systèmes domestiques adoucissants l'eau car ils l'enrichissent en cuivre.

L'apport de la vitamine A dont le taux est bas dans la maladie de Wilson est controversé. [84]

2. Les chélateurs :

2.1- Le B.A.L (British-anti-Lewisite) :

Le propanol (Dimercaptopropanol) est le premier agent chélateur utilisé, découvert par Gurrings en 1948. Il est prescrit à la dose de 200-300 mg, deux fois par jour, en cures répétées de 2 à 3 mois.

Il entraîne une élimination effective du cuivre. Il doit être donné quotidiennement sous formes d'injections intramusculaires douloureuses avec fréquence d'abcès et d'effets indésirables : nausées, rush cutané, fièvre, aggravation des signes neurologiques..... ce qui rend inutilisable pour un traitement à vie.

2.2- La D-Pénicillamine :

Découvert par WALSHE en 1956, la D- pénicillamine a révolutionné la vie des malades. C'est un acide aminé soufré proche de la cystéine ; elle en diffère par le remplacement des 2 atomes d'hydrogène par deux groupes méthyles CH_3 . La présence d'un groupement Sulfhydryl SH confère à la d-pénicillamine ses principales propriétés.

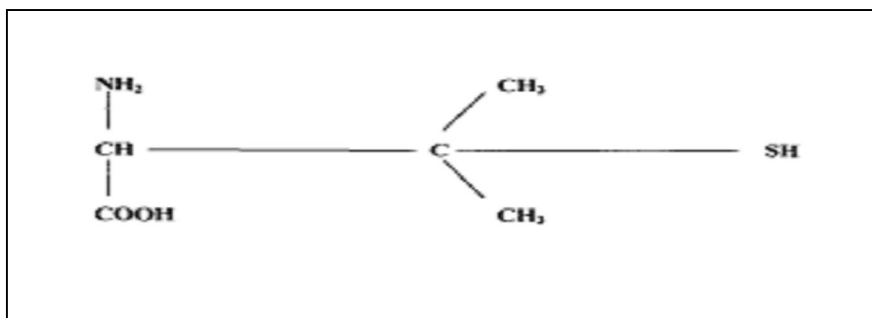


Figure 13: structure de la D-Pénicillamine

Elle existe sous deux formes isométriques .la forme dextrogyre seule utilisée en clinique, la forme lévogyre ayant des effets plus toxiques.

Ses indications thérapeutiques sont variées : maladie Wilson à partir de 1956,cystinurie 1963, certaines intoxication aux métaux lourds (zinc plomb, mercure) et plus récemment maladie Waldenström, cryoglobulinémie, polyarthrite rhumatoïde.

La D-pénicillamine est le premier chélateur dans le traitement de la maladie de Wilson ; ceci du fait de ses caractéristiques :

- Active par voie orale.
- Activité durable pendant des années.
- Bonne solubilité digestive et absorption intestinale rapide.
- Présente plusieurs radicaux libres.

Elle n'est pas encore commercialisée sur le marché pharmacologique marocain.

a. Mécanisme d'action :

C'est un agent chélateur du cuivre. 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.

Par ailleurs, la molécule réduirait la toxicité cellulaire du cuivre au niveau hépatique en facilitant sa séquestration sous forme non toxique (elle réduirait la formation de granules lysosomales riches en cuivre.)

Ce deuxième mécanisme d'action de la D-P explique l'efficacité rapide de ce médicament et explique les rechutes parfois précoces qui succèdent à son interruption.

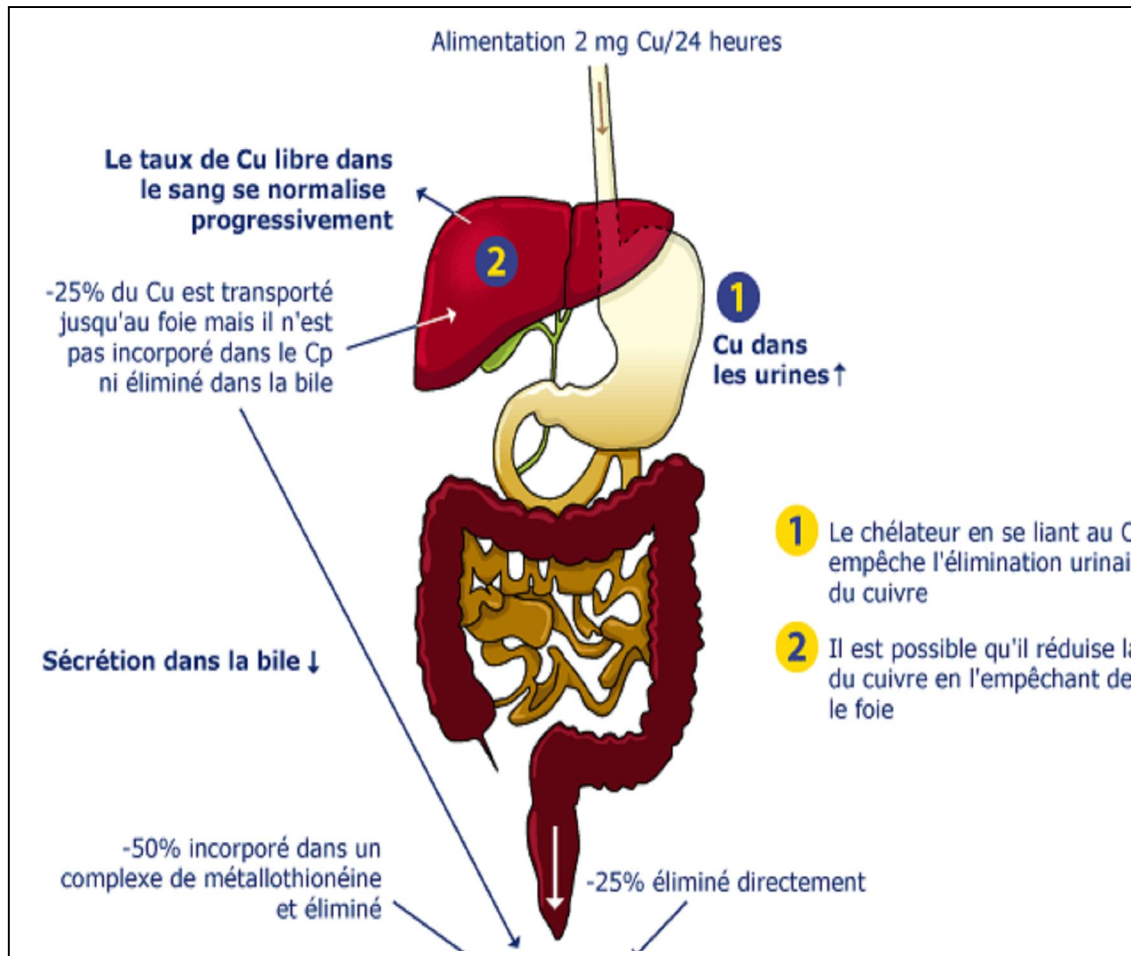


Figure 14 : sujet atteint de la maladie de Wilson traité par un chélateur

Les comprimés sont dosés à de 300 mg. Le médicament doit être pris à jeun, repart en quatre prises, une demi-heure avant les repas ou deux heures après car l'alimentation diminue son absorption.

Pour diminuer le risque de survenue d'effets indésirables graves, son introduction doit être très progressive : 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 1500mg qui doit être poursuivie pendant plusieurs années puis remplacée par une dose un peu plus faibles (900mg/j ou 1200mg/j) pour maintenir un bilan cuprique négatif. Cette dose doit être maintenue à vie.

b. Efficacité clinique :

La D-pénicillamine prévient l'apparition des lésions hépatiques lorsqu'elle est débutée au stade initial de la maladie.

Lorsqu'il n'existe pas encore de lésions hépatiques irréversibles le traitement permet d'éviter l'apparition d'une cirrhose et entraîne fréquemment une régression des symptômes ; lorsqu'il existe une cirrhose le traitement permet d'éviter l'aggravation de celle-ci et entraîne le plus souvent une amélioration clinique durable.

Lorsqu'il existe des manifestations neurologiques, tremblement, les troubles de l'élocution et les troubles de l'écriture, ils régressent habituellement avec le traitement.

La dystonie s'améliore plus difficilement la réversibilité des manifestations psychiatriques est aussi inconstante.

Son efficacité est jugée par la mesure de la cuprurie des 24 heures qui peut atteindre initialement des chiffres très élevés, dépassant 10 moles par 24 heures.

c. Effets secondaires :

La complication la plus redoutable est l'aggravation du tableau neurologique en début de traitement résultant de la mobilisation et de la redistribution des stocks de cuivre, avec une augmentation des taux de ce dernier dans le plasma et le cerveau.

Par ailleurs la D-Pénicillamine est source de nombreux effets secondaires qui imposent son arrêt dans 20 à 30% des cas. [85]

Ses principaux effets indésirables sont :

➤ **Précoces :**

- Réactions d'hypersensibilité avec urticaire, rash, lymphadénopathies,
- Leucopénie, céphalées (souvent transitoires et bien réversibles sous antihistaminiques ou corticothérapie) ;
- Anorexie, nausées, diminution du goût ;
- Aplasie médullaire avec thrombopénie et leucopénie.

➤ **Tardifs :**

- Glomérulopathie extra-membraneuse se manifestant par un syndrome néphrotique ou une protéinurie isolée (constamment réversibles à l'arrêt du traitement);

- Réactions auto-immunes (plus rarement) : lupus érythémateux disséminé, dermatopolymyosites, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de Gougerot-Sjogren ;
- Elastopathie après plusieurs années de traitement [86]. La D-Pénicillamine a en effet une action métabolique directe sur la polymérisation des fibres élastiques et collagènes. Cela entraîne donc des lésions cutanées bénignes (peau sèche et plissée) et des lésions muqueuses (ulcérations buccales douloureuses). [87]

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 tous les semaines pendant le premier mois, tous les mois pendant la première année, plus tard toutes les années. [88][89]

Un examen de LAF s'impose annuellement pour la surveillance de l'état l'anneau de KF qui représente un élément objectif dans l'évolution de la maladie (qui doit disparaître en 1 à 2 ans). [88] [90]

Une des complications les plus fréquentes du traitement par la D-P est la rechute due, soit à une interruption du traitement, soit à une diminution trop importante de la posologie.

d. Contre indication de la D-P :

- Allergie aux pénicillines et aux céphalosporines, en raison de la possibilité chez certains individus, d'allergie croisée entre les bêtalactamines et la D-pénicillamine.

- Néphropathies hématurique et protéinique, IRC
- Altérations hématologiques importantes.
- Lupus érythémateux, myasthénie, dermatoses sévères.
- Antécédents d'accidents graves (aplasie médullaire, pemphigus, myasthénie) aux dérivés thiols (tiopronine, pyritinol). [91] [92] [93].

Dans notre étude tous les malades étaient traités par la D-P, aucun effet secondaire n'a été signalé. Les familles se procurent la D-P des payes voisins comme l'Espagne à travers Melilia et Sabta ou la France, ce qui engendre des interruptions répétées du traitement ce qui explique plus probablement, l'évolution défavorable chez deux malades malgré leur mise sous D-P.

2.3- La Trientine ou TETA ou Triethylenetetramine :

La trientine, découverte par Walshe en 1969, est un agent chélateur alternatif qui peut être utilisé chez les malades ayant une intolérance à la D-P [87]. Elle semble être utile dans la prévention des détériorations cliniques rapides vues chez les malades ayant interrompus leur traitement par la D-P. [94]

Elle a une faible absorption digestive et il chélate le cuivre dans l'intestin. Elle est excrétée au niveau urinaire, lié aux métaux chélatés : cuivre, zinc et fer.

On connaît mal sa toxicité à long terme car la molécule fait l'objet de peu d'études. A l'introduction du traitement, on peut aussi observer une aggravation du tableau neurologique, mais a priori de façon moins fréquente qu'avec la D-P.

Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée [95]. Des cas d'anémie sidéroblastique ont été signalés lors de surdosage en raison de son action chélatrice du fer, ainsi que des réactions « lupus like » ont été signalées.

La Trientine semble montrer une plus faible efficacité que la D-Pénicillamine.

Cela est jugé par la cuprurie et l'estimation du taux calculé du cuivre libre. La molécule est donc indiquée en deuxième intention.

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. [52]

3. Le Zinc :

a. Mécanisme d'action :

L'utilisation des sels de zinc dans la maladie de Wilson est une approche thérapeutique différente. Celui-ci n'est pas un chélateur. En effet, le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc [86]. Cette protéine empêche donc le transport du cuivre à travers l'entérocyte. Il augmente ainsi l'excrétion fécale du cuivre. De plus, au niveau hépatique, il provoque la synthèse d'une métallothionéine hépatique qui fixe le cuivre, empêche son passage dans le sang et diminue ainsi le pool de cuivre toxique et mobilisable. [96]

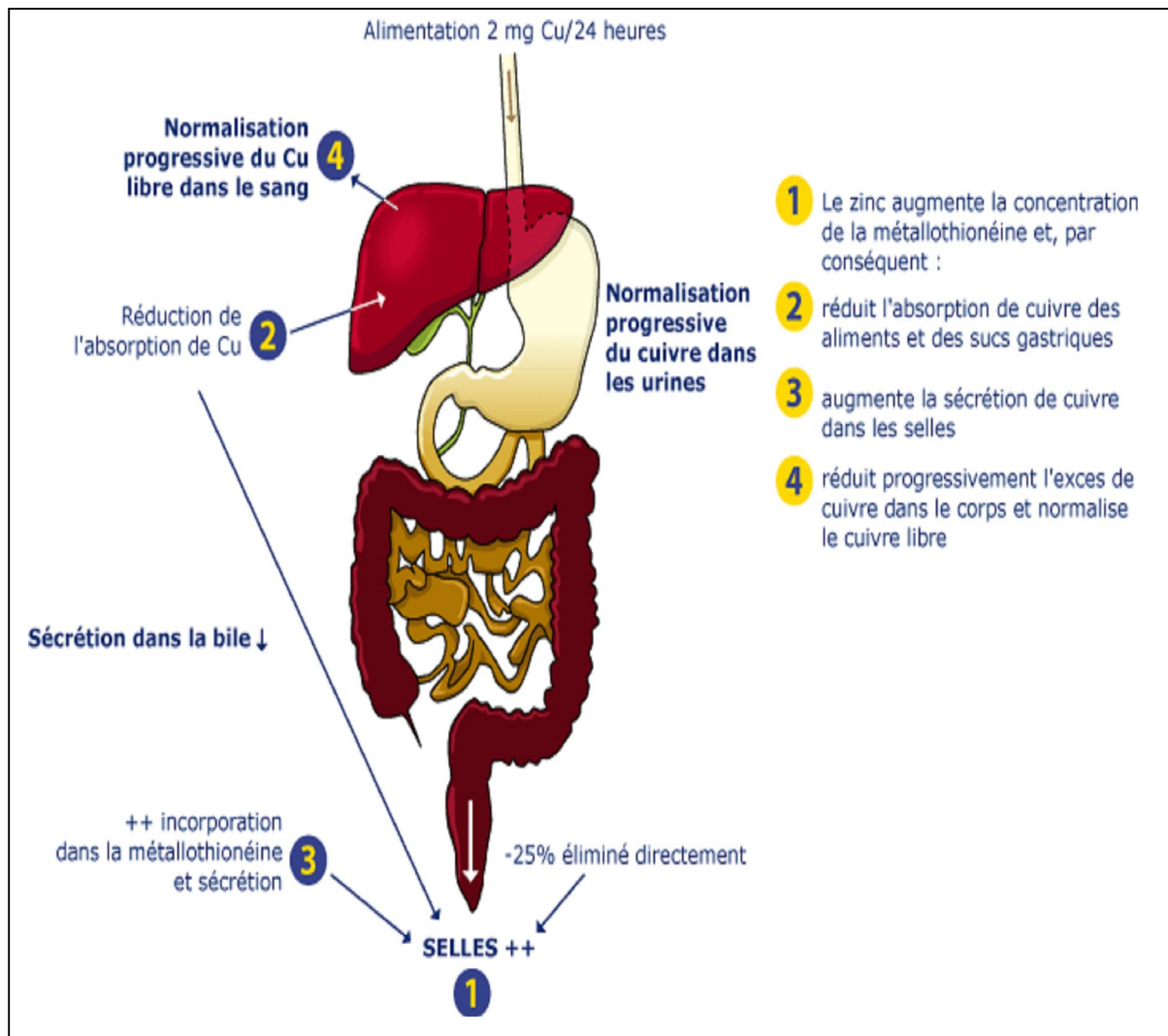


Figure 15 : sujet atteint de la maladie de Wilson traité par le zinc accroissement d'élimination fécale du cuivre

b. Mode d'administration et posologie :

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,

Chez l'enfant, les posologies suivantes sont recommandées : de 1 à 5 ans, deux fois 25 mg/j ; de 6 à 15 ans, en dessous de 60 kg, trois fois 25 mg au-dessus de 16 ans, trois fois 50 mg.

c. Effets secondaires :

Ils sont mineurs :

- Une irritation gastrique avec nausées et épigastralgies en début de traitement [97]
- Des aggravations du tableau clinique hépatique et neurologique sont décrites mais de façon moins fréquente. [87]
- Une pancréatite biologique avec augmentation des amylases et lipases [9]
- Des céphalées.

Le suivi biologique des traitements aux sels de zinc n'est pas vraiment codifié : certains estiment que la cuprurie ne doit pas dépasser 1,2 mmol/24 h [9]. La normalisation du cuivre libre calculé semble un élément plus significatif [98]. La compliance au traitement peut être utilement évaluée par la zincurie qui devra atteindre 30 mmol/24 h.

4. La Tétrathiomolybdate de l'ammonium :

C'est une nouvelle molécule dans le traitement de la maladie de Wilson. Non encore commercialisée, elle fait l'objet d'essais cliniques depuis plusieurs années.

a. Mécanismes d'action :

Le mécanisme d'action de cette molécule varie selon son délai d'administration par rapport aux repas : [98]

- Lorsqu'elle est donnée au milieu des repas, elle bloque l'absorption intestinale du cuivre.
- Lorsqu'elle est donnée entre les repas, elle est absorbée et forme un complexe avec l'albumine et le cuivre sanguin toxique. Ceci permet de rendre le cuivre non toxique.

a. Posologie :

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

b. Efficacité clinique :

La Tétrathiomolybdate de l'ammonium semble idéale dans les cas à présentation neurologique. [98]

Cette molécule produit un contrôle rapide du métabolisme du cuivre, elle est intéressante pour éviter les aggravations précoces (Brewer et Al 1996) signalées avec tous les autres traitements. [99]

Synthèse :

- ❖ **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.

- ❖ **La TRIENTINE** qui reste un traitement de deuxième ligne en cas d'intolérance à la D-Pénicillamine, néanmoins intéressant même si sa toxicité à long terme est moins connue
- ❖ **Le ZINC** semble le traitement le moins toxique, il a prouvé son efficacité, mais il a un délai d'action plus lent [42]
- ❖ **La TTMA** à l'essai clinique semble prometteur

5. Transplantation hépatique :

La plus grande majorité des patients répond favorablement aux traitements conventionnels. Pour les patients restants, l'option de la transplantation peut être soulevée.

La transplantation permet de traiter la maladie hépatique et de normaliser définitivement le métabolisme du cuivre en remplaçant un foie malade et porteur de l'anomalie génétique par un organe au fonctionnement normal et génétiquement sain. [98]

La première opération réussie dans ce cadre fut réalisée en 1969. [99]

Les indications de la transplantation sont :

- 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 a aussi été proposée dans le cas de formes neurologiques sévères ou aiguës, notamment chez les sujets jeunes, échappant à tous les traitements médicaux. [99]

Après transplantation, la cuprémie va progressivement diminuer, la cuprurie et les taux de céruloplasmine vont se normaliser. Cliniquement, on assiste à la disparition de l'anneau de Kayser-Fleisher et à l'amélioration des symptômes neurologiques s'ils préexistaient et s'ils ne sont pas séquellaires.

6. Traitement symptomatique :

c. 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. [52]

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.

d. Traitement adjuvant :

Différents traitements peuvent être associés [9]:

- 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

Ces traitements sont mentionnés dans la littérature, sans études bien conduites.

B. Indication :

- La tétrathiomolybdate d'ammonium semble être idéale dans le traitement des cas à présentation initiale neurologique [100]. Elle produit un contrôle rapide du métabolisme du cuivre sans permettre à ces manifestations neurologiques de s'aggraver.
- Le zinc est un médicament non toxique, mais il a une action lente
- La trientine a l'avantage d'agir rapidement, mais elle a relativement une grande incidence des effets indésirables, et partage aussi avec la D-P le risque d'aggravation des manifestations neurologiques dues à la redistribution du cuivre dans le cerveau.
- La D-P a une action rapide, mais elle encourt le risque d'aggravation des manifestations neurologiques dans 50 % des cas. Ceci est probablement dû à la redistribution du cuivre dans le cerveau à partir du foie. De plus, la D-P a une grande fréquence des effets indésirables.
- La diététique ne joue pas un rôle très significatif dans la gestion moderne de la maladie de Wilson.

1. Pour les cas à présentation neurologique :

- La D-P expose au risque d'aggravation.
- La trientine fait courir probablement le même risque.
- Le zinc a une action lente, mais il est le meilleur parmi les médicaments disponibles aujourd'hui. [101]
- La tétrathiomolybdate est utilisé avec succès chez ce type de patient (mais toujours aux essais thérapeutiques)

2. Pour les cas à présentation hépatique :

- Les patients présentant une hépatite fulminante aigue doivent bénéficier d'une transplantation hépatique. [101][48]
- Pour ceux présentant une atteinte hépatique modérée, un traitement médical est suffisant. Les trois médicaments : D-P, trientine et zinc sont également efficaces, mais le grand avantage du zinc est l'absence complète d'effets indésirables.

Le zinc subit actuellement une révision comme une nouvelle application médicale par l'USFDA. Une fois que cela sera prouvé, le zinc prendra sa place comme un traitement de premier choix de la maladie de Wilson. [101] [102] [103]

3. Les formes asymptomatiques : Les patients asymptomatiques sont aussi traités par le zin.

C. Surveillance :

1. Initiation du traitement :

a. Patients symptomatiques

Les patients symptomatiques doivent être traités le plus rapidement possible. Une fois le diagnostic établi, se succèdent alors deux phases dans le traitement : le traitement d'attaque (phase de détoxification) et le traitement d'entretien. La phase initiale de détoxification plus ou moins longue, se termine une fois les objectifs suivants atteints :

- Cuprurie d'environ 0,5 mg/24h
- Concentration en cuivre libre sérique $\leq 2 \mu\text{mol/L}$
- Stabilité clinique et biologique depuis au moins 6 mois.

On passe alors au traitement d'entretien. Certains auteurs considèrent que la prise en charge des patients symptomatiques recevant un traitement d'entretien est similaire à celle des patients au stade présymptomatique.

b. Patients présymptomatiques :

Dans les formes présymptomatiques ; le traitement doit aussi être mis en route précocement. En effet à un caractère extrêmement pénétrant. Les sujets atteints sont amenés à devenir symptomatiques, il faut donc les traiter préventivement pour éviter l'apparition de lésions hépatiques ou neurologiques irréversibles. Ce traitement devra être poursuivi à vie. [101]

Si les patients sont traités avant l'apparition des symptômes, auraient la chance de ne pas subir la maladie. Une fois le traitement est instauré, il est donc extrêmement important de contrôler son efficacité, son observance et sa tolérance.

2. Surveillance de l'efficacité du traitement :

On juge l'efficacité du traitement par l'amélioration de la symptomatologie. Celle ci est en général lente, débutant en moyenne après 3 à 6 mois de traitement.

La fréquence des consultations est adaptée à l'évolution clinique. De manière générale ; la fréquence de l'examen clinique est :

- Tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement.
- Tous les 3 mois la première année.
- Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.
- Une consultation aura également lieu à chaque changement de dose.

L'examen physique devrait chercher les signes hépatiques ; neurologiques. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau de Kayser-Fleischer sera répété tous les ans.

Un suivi paraclinique est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité du traitement, le bilan comprend : [94]

- Bilan hépatique : transaminases, TP et facteur V
- NFS

Si ces paramètres biologiques ont été perturbés avant le traitement, ils doivent s'améliorer.

- Cuprurie des 24 heures (pour les patients sous D-Pénicillamine ou Trientine chez qui on doit observer une augmentation de l'excrétion urinaire du cuivre). La cuprurie des 24 heures peut initialement atteindre des chiffres très élevés ; multipliés par 8 ou 10 chez les patients sous D-P, un peu moins sous Trientine. En revanche, chez les patients sous Zinc en monothérapie (sans chélateur associé) la cuprurie doit en théorie rester inférieure à 125 µg/24h.
- Cuivre libre sérique pour les patients sous Zinc (estimé d'après la cuprémie totale et la céruloplasmine : cuivre total – 0,3 (céruloplasmine) qui doit montrer une forte diminution ; valeur cible Cu libre sérique □ 250 µg/L
- Echographie abdominale tous les six mois : surveillance de l'hépatopathie chronique et de l'hypertension portale en cas de cirrhose ou en cas de forme neurologique (atteinte hépatique systématiquement associée), l'échographie est couplée au dosage de l'alpha- foeto protéine pour dépistage de carcinome hépatocellulaire.
- Fibroscopie œsogastrique : initialement et en cas d'aggravation de l'hypertension portale. [101]

3. Surveillance de la compliance au traitement :

Le principal risque des formes traitées est la non compliance au traitement. L'absence de compliance expose le malade, dans les 3 ans qui survient, à des rechutes brutales et souvent gravissimes [94]. La réponse au traitement dans ces cas est souvent très médiocre. La réapparition ou l'aggravation de signes se fait le plus souvent sur le mode hépatique (insuffisance hépatocellulaire ou hépatite fulminante) aboutissant au décès en moins de deux ans.

Elles peuvent également survenir chez des patients ayant été traitées pour une formes asymptomatique.

Certains éléments doivent faire suspecter une mauvaise observance :

- La survenu d'une détérioration neurologique après une phase initiale d'amélioration.
- Une élévation des transaminases, premier signe biologique en générale
- L'élévation du cuivre libre sérique.

4. Surveillance de la tolérance du traitement :

Un suivi clinique et biologique régulier est aussi primordial pour dépister précocement des signes d'intolérance au traitement. Il faut rechercher la survenu d'effets secondaires précoces (cutanés, réactions d'hypersensibilité, digestifs, hématologiques) et tardifs (au-delà du 6^{ème} mois) : affections auto-immunes et affections du tissu élastique.

Au niveau biologique il faut surveiller :

- NFS
- VS, CRP, électrophorèse des protéines, urée, créatinine ;
- Amylasémie, lipasémie, cholestérol total et HDL pour les patients sous Zinc ;
- Protéinurie de 24 heures pour les patients sous D-P
- Anticorps anti-nucléaires pour les patients sous D-P et Trientine.

Au départ il est recommandé de surveiller ces paramètres une fois par mois la première année. Si tout se passe bien on peut progressivement espacer la surveillance à une fois tous les 3 mois pour tous les 6 mois. Il reste recommandé même en traitement d'entretien de suivre les patients au moins 2 fois/an.

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. [94]

IX- EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Le pronostic de la maladie dépend étroitement de la précocité du diagnostic et de l'administration rapide du traitement.

A. Les formes symptomatiques :

a. L'atteinte hépatique :

L'amélioration des différents signes cliniques et biologiques de l'atteinte hépatique sous traitement confirme l'efficacité de celui-ci. Il faut seulement savoir que cette amélioration est lente et que la normalisation, en particulier des facteurs de l'hémostase, peut demander 1 à 2 ans.

La cirrhose, une fois constituée, est irréversible ; cependant, son évolution peut être stabilisée en sachant que l'hypertension portale peut évoluer pour son propre compte, avec en particulier son risque d'hémorragies digestives.

Rappelons à ce sujet que toute dérivation porto-systémique chirurgicale est formellement contre indiquée chez le sujet wilsonien et qu'elle ne pourrait à la rigueur se discuter qu'après de nombreuses années sous traitement chélateur.

L'évolution en cas d'atteinte hépatique suraiguë est souvent fatale en quelques jours ou semaines, en dépit de la mise en place du traitement ; cependant, un certain nombre d'observations récentes montrent que l'évolution peut être favorablement influencée si le traitement est précocement entrepris, si les complications hémorragiques sont évitées, des apports en protides adaptés au degré de l'insuffisance hépatocellulaire et si, surtout, les surinfections bactériennes sont évitées.

Dans notre étude :

- 5 malades ont bien évolués avec amélioration des différents signes cliniques et biologiques de l'atteinte hépatique.
- Deux malades sont décédés dans un tableau de cirrhose décompensé.

b. L'atteinte neurologique :

L'amélioration de l'atteinte neurologique est en général lente, débutant après 3 à 6 mois ou plus de traitement. Des régressions parfois spectaculaires d'une symptomatologie prononcée peuvent être observées comme des évolutions rapidement fatales, nullement influencées par les traitements. Le tremblement, l'hypertonie des membres, l'akinésie, les épisodes psychotiques répondent souvent mieux au traitement que les dystonies axiales, la dysarthrie et les troubles du comportement. [40]

Des malades très handicapés sont susceptibles de reprendre une activité quasi normale, compatible avec une réinsertion professionnelle. La guérison neurologique peut être totale, mais souvent les patients conservent une monotonie de la voix, un sourire dystonique et une hyperémotivité. Les anomalies de signal en IRM diminuent sous traitement. [40]

Dans notre étude, l'évolution était marqué par amélioration des signes neurologiques après 6 mois de traitement chez un malade (observation n° 7) le malade arrive à marcher seul avec amélioration de la dysarthrie. Les cas n° 1 et 6 gardent un fond d'hypertonie avec trouble de l'élocution et de l'écriture.

c. L'atteinte oculaire :

L'anneau de Kayser-Fleischer s'efface tout d'abord au niveau de ses bords latéraux, pour disparaître le plus souvent complètement en 2 ans (90% des wilsoniens suivis par Weber). [103]

La cataracte réagit rapidement au traitement chélateur, les troubles cristalliniens peuvent disparaître sans séquelles en dix mois environ.

d. Les anomalies psychiatriques :

Les manifestations d'ordre psychiatrique sont diversement influencées par le traitement parfois spectaculairement amélioré.

Mais si des manifestations psychiatriques sérieuses se sont développées avant le traitement il peut persister des séquelles plus au moins sévère et dans certaines cas aucune amélioration n'est notée ; les manifestations psychiatriques ne s'améliorent plus au delà de la deuxième ou troisième année du traitement.

e. Les autres atteintes :

Les perturbations rénales liées à la tubulopathie s'amendent sans disparaître

Les atteintes ostéoarticulaires sont définitives parfois stabilisées comme elles peuvent continuer à évoluer entraînant douleurs et importance fonctionnelle grave.

Sous traitement la puberté survient à un âge normal

1. Les formes asymptomatiques :

Dans les formes asymptomatiques de la maladie de Wilson découverte par l'enquête familiale le traitement prévient complètement le développement de la cirrhose et l'apparition de manifestation neuropsychiatrique.

Dans notre étude deux cas (observation n°2 et 9) étaient asymptomatique découvert par l'enquête familiale, ils étaient mis sous D-P, ils sont toujours asymptomatique avec un recul de 13ans chez le premier et 3 ans chez le deuxième.

X- ENQUETE FAMILIAL :

Il y a plus de cinquante ans que HALL a fait la preuve que la maladie de Wilson est héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle n'atteint donc que l'homozygote porteur de deux gènes anormaux dont chacun provient d'un des deux parents.

Ainsi, il est impératif de faire un dépistage de la maladie de Wilson dans la fratrie de tous les sujets chez qui ce diagnostic a été porté. L'objectif de ce dépistage est de traiter préventivement les homozygotes avant le développement d'une cirrhose ou des manifestations nerveuses.

L'enquête familiale doit être mise en route dans la fratrie ainsi que chez les descendants.

Ce dépistage repose sur un examen clinique incluant un examen ophtalmologique à la lampe à fente, ainsi qu'un dosage de la céruloplasmine, la cuprémie et la cuprurie. La négativité de ces examens ne permet pas d'exclure de façon certaine la maladie. Jusqu'alors le seul moyen de mettre en évidence les sujets atteints de la maladie était d'effectuer une biopsie hépatique avec mesure de la concentration de cuivre hépatique chez tous les membres de la fratrie.

Toutefois, la biopsie hépatique a deux inconvénients. Premièrement il s'agit d'un examen vulnérant qui expose au risque hémorragique faible mais non nul. Deuxièmement, elle peut donner un résultat faussement négatif chez des sujets atteints de la maladie, mais dont la concentration hépatique du cuivre a été réduite par un traitement chélateur prolongé administré avant la confirmation de la maladie.

Cette recherche doit s'effectuer après la première année. Il existe en effet chez le nourrisson normal des anomalies biochimiques, proches de la maladie de Wilson, liées à priori à une immaturité hépatique et qui disparaissent durant les douze premiers mois de la vie. [48]

Depuis quelques années, il est possible de reconnaître les sujets homozygotes pour le gène de la maladie de Wilson (et donc atteints de la maladie) par une analyse génétique.

Il existe, en effet, des marqueurs polymorphes proches du gène de la maladie de Wilson (sur le bras court du chromosome 13) situés de part et d'autre de celui-ci. Ces marqueurs polymorphes sont différents d'un sujet à l'autre mais ils sont transmis de la même façon que le gène de la maladie de Wilson.

L'analyse génétique nécessite que le diagnostic de la maladie de Wilson soit établi de façon certaine par des moyens non génétiques, chez un des membres de la fratrie. En comparant la répartition des marqueurs polymorphes (mis en évidence sur l'ADN isolé à partir d'un prélèvement de sang périphérique) à celle du sujet atteint, on peut déterminer avec une spécificité supérieure à 95 % les sujets homozygotes pour le gène de la maladie, homozygotes pour le gène normal, ou hétérozygotes.

La spécificité de cette méthode n'est pas de 100%, car une translocation ponctuelle intéressant le gène de la maladie de Wilson, mais pas les marqueurs polymorphes adjacents, est possible. Cette source d'erreur est cependant peu probable (moins de 5 %)

Deux écueils sont à éviter lors de cette enquête familiale :

- Confondre un homozygote avec un hétérozygote, dont la prévalence dans la population générale est de 1 % (parmi eux, en effet, 10% ont des concentrations plasmatiques basses de céruloplasmine) .
- Méconnaître une maladie de Wilson chez 10 % des sujets atteints de la maladie avec une céruloplasmine normale.

Au terme de cette enquête familiale, 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.

Dans notre étude l'enquête familiale a permis de dépister 2 cas et qui ont été inclus dans la série.



Conclusion

Ce travail rapporte 10 cas de maladie de Wilson observés entre 2000 et 2012 au service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat.

Ces observations concernent 2 filles et 10 garçons, l'âge au moment de diagnostic variait de 6 à 14 ans.

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, le gène muté est porté sur chromosome 13q. Le primum movens de cette affection est le dépôt de cuivre au niveau de différents organes, essentiellement le foie le système nerveux central.

Cette affection comporte dès le bas âge des signes hépatique (hépatite agressive, cirrhose) qui s'enrichissent avec les années par d'autres signes (signes neurologiques) qui sont en rapport avec l'atteinte des noyaux gris centraux. Ces derniers signes surviennent en principe plus tard, au cours de l'adolescence, parfois, et très rarement à l'âge adulte.

En effet, c'est à cette période de la vie que le diagnostic se fait. Il en résulte donc, sur plan clinique, que toute manifestation cirrhotique chez l'enfant doit faire évoquer parmi les diagnostics possibles : la maladie de Wilson et procéder aux examens paracliniques nécessaires à sa confirmation.

Au cours de cette étude basée sur la confrontation des données de nos 10 observations, et celles de la littérature, nous avons pu dégager un certain nombre de points, qui sur plan pratique, ont une grande importance. Ces conclusions sont les suivantes :

- Penser à la maladie de Wilson devant toute hépatopathie chez l'enfant âgé de plus de 6 ans.

- L'importance de la recherche de l'anneau de KF est telle que cet examen doit être réalisé par un ophtalmologiste expérimenté, qu'il doit être éventuellement répété. Son absence n'exclue pas le diagnostic.
- La cuprurie, la cuprémie et la céruloplasmine doivent être entrepris au moindre doute.
- Sur plan thérapeutique :
 - Faire un plaidoyer auprès du ministère de la sante pour la mise sur le marché de la D- pénicillamine, qui reste le traitement de référence malgré qu'il commence à être concurrencée par d'autres thérapeutiques.
 - Le zinc est utilisé principalement chez les sujets asymptomatiques.
 - La transplantation hépatique est particulièrement intéressante dans les hépatites fulminantes avec de bons résultats. Cette thérapeutique sauve les malades et guérit la maladie. Elle est également indiquée dans les cirrhoses compliquées après échec traitement médicamenteux.
- Le pronostic dépend étroitement de la précocité du diagnostic et du traitement. Les formes asymptomatiques sont de meilleur pronostic, c'est dire l'intérêt encore une fois de focaliser les efforts vers un dépistage familial précoce devant le diagnostic de tout wilsonien.



RESUME

Titre : La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 10 cas.

Auteur : Ouharakat Youssef

Rapporteur : Pr. Omar Agader

Mots clés : Wilson, enfant, cuivre, anneau de Kayser-Fleischer, D-pénicillamine, dépistage.

Introduction : La maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire est une affection génétique autosomique récessive caractérisée par une accumulation toxique de cuivre dans l'organisme, essentiellement dans le foie, le système nerveux central et la cornée.

Objectif : Soulever les difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Matériels et méthodes : C'est une étude rétrospective, portant sur 10 cas de maladie Wilson colligées au service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat sur une période de 12 ans.

Résultats :

- Il s'agit de 6 garçons et 4 filles, l'âge moyen de découverte était 10 ans avec des extrêmes allant de 6 à 14 ans.
- La consanguinité est retrouvée chez 6 malades.
- Cliniquement l'ictère est noté chez 3 malades, les signes d'hypertension portale sont présents dans 3 cas et les signes neurologiques dans 2 cas. Deux enfants étaient asymptomatiques diagnostiqués à l'occasion d'un dépistage.
- Biologiquement les signes d'insuffisance hépatocellulaire sont retrouvés chez 4 malades, une cytolysse modérée chez 2 malades et une anémie hémolytique chez 4 malades. Les perturbations du bilan du cuivre sont typiques chez 9 patients.
- L'anneau de Kayser- Fleicher est retrouvé dans 4 cas.
- L'échographie abdominale a montré des signes d'hypertension portale chez 3 malades.
- Sur le plan thérapeutique la D-pénicillamine était instauré chez tous les patients.
- L'évolution était favorable chez 8 malades qui sont toujours suivis au service.
- Nous déplorons 2 décès dans un tableau de cirrhose décompensé.

Conclusion : Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du traitement, d'où l'intérêt du diagnostic précoce par le dépistage familial.

ABSTRACT

Title: Wilson disease in children about 10 cases.

Author: Ouharakat Youssef

Supervisor: Pr. Omar Agader

Keywords: Children, Copper, Ring Kayser-Fleischer, D-penicillamine, Screening.

Introduction: Wilson's disease or hepato-lenticular degeneration is an autosomal recessive genetic disorder characterized by a toxic accumulation of copper in the body, mainly in the liver, central nervous system and the cornea.

Objective: The goal of our work is to focus on diagnostic and therapeutic difficulties.

Materials and Methods: This is a retrospective study on 10 cases of illness Wilson collected of the Pediatric Department in Military Hospital of Instruction Mohammed V (HMIMV) Rabat over a period of 12 years.

Results:

- There are 6 boys and 4 girls; the average age of discovery of Wilson's disease was 10 years with extremes of 6 and 14.
- Consanguinity was found in 6 cases.
- On the clinical, jaundice was noted in 3 cases, signs of portal hypertension in 3 cases, neurological signs in 2 cases, two children were asymptomatic diagnosed on the occasion of a screening
- On biological, signs of hepatocellular failure were found in 4 patients, moderate cytolysis in 2 cases, and hemolytic anemia in 4 patients. The disruptions of the balance sheet of copper are typical in all patients.
- Ring Kayser-Fleicher is found in 4 cases.
- Abdominal ultrasound showed signs of portal hypertension in 3 patients.
- On the therapeutic D-penicillamine was prescribed in all patients.
- The outcome was favorable in 8 patients who are still tracked on service.
- We deplore 2 deaths in an array of decompensated cirrhosis.

Conclusion: The prognosis of Wilson's disease depends on early treatment, hence the importance of early diagnosis by screening among family members.

ملخص

العنوان: مرض ولسون عند الطفل بصدد 10 حالات.

المؤلف: أو حركات يوسف.

المشرف: الأستاذ عمر أكادر.

المصطلحات الأساسية: ولسون، طفل، نحاس، حلقة كايزر فليشر، البنسلايين، تشخيص مبكر.

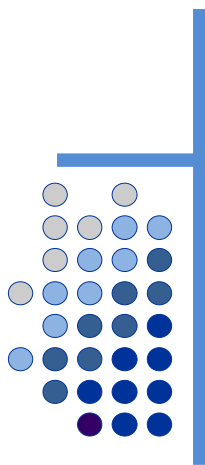
مقدمة: مرض ولسون أو الانحطاط الكبدي العدسي هو اضطراب وراثي متنح لا جنسي يتميز بتراكم سام للنحاس في الجسم، وبصورة رئيسية في الكبد والجهاز العصبي المركزي والقرنية.

هدف الدراسة: التركيز على الصعوبات التشخيصية والعلاجية لهذا المرض.

المواد والمنهجية: إنها دراسة بتأثر رجعي لـ 10 حالات من مرض ولسون تمت في مصلحة طب الأطفال بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط على مدة 12 سنة.

النتائج:

- 6 فتيان و 4 فتيات، يبلغ متوسط عمر اكتشاف المرض 10 سنوات، السن الأدنى كان 6 سنوات أما السن الأقصى فكان 14 سنة.
 - القرابة عثرت في 6 حالات.
 - من الناحية السريرية لوحظ اليرقان في 3 حالات، علامات فرط ضغط الدم البابي في 3 حالات، علامات عصبية في حالتين وطفلان بدون أعراض ثم اكتشافهما عن طريق التشخيص المبكر.
 - من الناحية البيولوجية تم العثور على قصور كبدي خلوي عند 4 حالات، انحلال الخلايا المعتدلة في حالتين، فقر الدم الانحلالي في 4 حالات، اختلالات مكونات النحاس النوعية عند جميع المرضى.
 - حلقة كايزر فليشر في 4 حالات.
 - أظهرت الموجات فوق الصوتية في البطن علامات فرط ضغط الدم البابي عند 3 حالات.
 - من الناحية العلاجية استعمل البنسلايين عند جميع المرضى.
 - تم تسجيل حالتين وفاة بسبب مضاعفات فرط ضغط الدم البابي.
- الخلاصة:** إن مآل مرض ولسون يعتمد على العلاج المبكر، ومن هنا تأتي أهمية التشخيص المبكر عن طريق الفحص بين أفراد الأسرة.



Bibliographie

[1] Mak CM, Lam CW.

Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review.

Crit Rev Clin Lab Sci. 2008;45(3):263-90.

PubMed | Google Scholar

[2] LABURNE P.

La maladie de Wilson.

Médecine thérapeutique Pédiatrie 1999, 2, 6: 461 – 465 170 Zachoval R, Glaser C.

[3] Boutabia WA, Bouchair N, Sehab H et al.

Diagnostic et thérapeutique de la maladie de wilson.

Archives de pédiatrie. 2010; 17(6 Sup 1):118.

PubMed | Google Scholar

[4] Hiyamatu S, Shimizu K, Aoki T.

Early diagnosis of Wilson disease. Lancet 2003; 342: 56-7

[5] Duvaux C.

Atteinte hépatique sévère au cours d'une maladie de wilson.

Gastroentéro clinique et biologique. 2004; 28 (Supp 5) :202-205.

PubMed | Google Scholar

[6] WALSHE J.M.

History of wilson's disease: 191 2 to 2000.

Mov. Disord., 2006,21: 142-147

[7] WOIMANT F., CHAINE P., FAVROLE P., et al.

La maladie de Wilson.

Rev. Neurol., 2006, 162(6-7):773-81

[8] J. Ghika, F. Vingerhoets, P. Maeder, F.-X. Borruat, J. Bogousslavsky

Maladie de Wilson

EMC-Neurologie 1 (2004) 481–511

[9] LABRUNE P.

La maladie de Wilson.

Médecine thérapeutiqueIPédiatrie1999, 2,6 :461-465

[10] AMRI.F, HAPOUSSE MN GUEDDICHE

Les cirrhoses et les maladies cirrhogènes de l'enfant tunisien : 65 cas

Pédiatrie 1992, 47, 473-47

[11] BENKIRANE. A

La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 12 cas.

Thèse de médecine Casablanca 1987.

[12] GHAILAN.M ; BENHAMMOU.B

La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de cinq familles

Thèse de médecine Rabat 1999.

[13] BELAHMER; MIKOU.N; HADJ KHALIFA.H

Maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 8 cas

Thèse de médecine Casablanca 1999

[14] ODIEVRE. M ; VEDRENNE.

Les formes hépatiques pure de la maladie de Wilson chez l'enfant :
à propos de 10 observations

Arch. Fr Pédiatrique 1974, 31,215-222

[15] VALMARY.J, RICORDEL, MAZIEREB

Les formes hépatiques de la maladie de Wilson

Annales gastro-entero-hépatite ; 1988 ; 24 ; n°4 ; 197-203

[16] MAHFOUD.A ; SAHNOUN.S ; KARRAY.A

La maladie de Wilson à propos de quatre observations

Maghreb médical ; 1996 ;(307) ; 40-46

[17] Chappuis P, Bost M, Misrahi M.

Exploration biologique de la maladie de Wilson.

RFL - Revue francophone des laboratoires. 2007; 37(390): 37-44.

PubMed | Google Scholar

[18] FERENCI P.

Pathophysiology and clinical features of Wilson disease.

Metab. Brain Dis., 2004, 19(3-4):229-239

[19] ROBERTS E.A., COW D.W.

Wilson disease.

Baillieres Clin. Gastroenterol., 1998, 12(2):237-256

[20] DURANT –F;JP-BENHAMOU

Maladie de Wilson

EMC 1993 hépatologie 7-037-1-10

[21] MERCIER- JACQUIER.

La maladie de Wilson : Revue de la littérature à propos de 19 observations

Thèse de faculté de médecine de Nancy 2007

[22] Guiraud P, Favier A et Horn N.

Métabolisme du cuivre.

Encycl Méd Chir , Endocrinologie-Nutrition, 10-359-C-10, 2003, 10 P.

[23] ELKOUBI P.

Le cuivre.

J. Chir., 1989, 126(4):248-57

- [24] **Agence française de sécurité sanitaire des aliments.**
Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition.
- [25] **KLEWAY L.M., RECK S.J., BARCOME D.F.**
Evidence of dietary copper and zinc deficiencies
JAMA., 1979,241: 1916-1918
- [26] **MERCER J.**
The molecular basis of copper-transport diseases.
Trends Mol. Med., 2001, 7(2):64-9
- [27] **EL-YOUSSEF M.**
Wilson disease.
Mayo. Clin. Proc., 2003, 78(9):1126-1136
- [28] **MISRAHI M., HADCHOUËL M.**
Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson.
Hépto-gastro., 1997, 6(4):473-481
- [29] **Lei Wan, Chang-Hai Tsai, Yushin Tsai, Chin-Moo Hsu, Cheng-Chun Lee, Fuu-Jen Tsai.**
Mutation analysis of taiwanese Wilson disease patients Biochemical and Biophysical Research Communications 345 (2006) 734-738

[30] SCHILSKY M.L.

Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history

Semin. Liver. Dis. 1996, 16(1):83-95

[31] KITZBERGER R., MADL C., FERENCI P.

Wilson disease.

Metab. Brain Dis., 2005,20(4):295-302

[32] VALLA D.

Hémochromatose, Maladie de Wilson. Des maladies auxquelles on ne pense pas assez.

Ann. Gastroenterol. Hepatol.,1996, 32 (2): 107-8

[33] FERENCI P.

Pathophysiology and clinical features of Wilson disease.

Metab. Brain Dis., 2004, 19(3-4):229-239

[34] ALA A., WALKER A.P., ASHKAN K., et al.

Wilson's disease.

Lancet., 2007,369(9559):397-408

[35] FRYDMAN M., BONNE-TAMIR B., FARRER L.A, et al.

Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13 : linkage to the esterase D locus.

Proc. Nat. Acad. Sci., 1985, 82 : 1819 – 1821

[36] Merle U, Schaefer M, Ferenci P and all.

Clinical presentation, diagnosis

and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. Gut. 2007 Jan; 56(1):115-20.

PubMed | Google Scholar

[37] BULL P.C, THOMAS G.R, ROMMENS J.M. et al.

The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATP
asessimilar to the Menkes gene

Nat. Genet., 1993, (5) : 327 -337

[38] Nagasaka H, Inoue I, Inui A, Komatsu H, Sogo T, Murayama K, et al.

Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the
liver of patients with Wilson disease : hepatic manifestation in Wilson
disease as a consequence of augmented oxidative stress.

Pediatric Res 2006 ; 60 : 472- 477.

[39] STAPELBROEK JM, BOLLEN CW, VAN AMSTEL JK et al. 2004

The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic
presentation in Wilson disaese : results of a meta-analysis.

J Hepatol, 2004 ; 41 : 758- 763.

- [40] **Pandey RS, Sreenivas KN, Patil NM, et al.**

Dopamine b- hydroxylase inhibition in a patient with Wilson's disease and manic symptoms. Am J. Psychiatry 1981 ; 138 : 1628- 9.

- [41] **Williams FJB, Washe JM. Wilson's disease : An analysis of** cranial

computerized appearances found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. Brain 1981 ; 104 : 735- 52

- [42] **Kuo YM, Gistschier J, Pack S.**

Developmental expression of mouse mottled and toxic milk genes suggests distinct functions for the Menkes and Wilson disease copper transporters.

Hum Mol Genet 1997 ; 6 : 1043-9

- [43] **Trocello JM, Chappuis Ph, Chainé P. Maladie de wilson.**

La presse médicale. 2009; 38(8):1089-1098.

PubMed | Google Scholar

- [44] **Lacaille F. Maladie de wilson.**

EMC - Hépatologie. 2009; 7-210-A-10.

PubMed | Google Scholar

- [45] **DHAWAN A., FERENCI P., GEUBEL A.,et al.**

Genes and metals: a deadly combination.

Acta. Gastroenterol. Belg., 2005, 68(1) : 26-32

[46] Anjali B et al.

Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene

(ATP7H) : population frequencies, Genotype- Phenotype correlation, and Functional Analysis.

Am. J Hum. Genet, 1997, 61 : 317- 328.

[47] GITLIN J.D.

Wilson disease.

Gastroenterology., 2003, 125(6): 1868-77

[48] DURAND F., BENHAMOU JP.

La maladie de Wilson.

Encycl.Méd.Chir., Hépatologie, 7,210-A1 0, 1997,6p.

[49] WALSHE J.M

Hepatic Wilson's disease: initial treatment and long-term management.

Curr. Treat. Options. Gastroenterol., 2005, 8(6):467-72

[50] DUVOUX C.

Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson.

Gastroenterol. Clin. Biol., 2004,28(5 Suppl):D202-5

[51] LABRUNE P.

La maladie de Wilson.

Médecine thérapeutiqueIPédiatrie1999, 2,6 :461-465

- [52] WOIMANT F., CHAINE P., FAVROLE P., et al.**

La maladie de Wilson.

Rev. Neurol., 2006, 162(6-7):773-81

- [53] LE FORT D., DELEPLANQUE B., LOUISET P. et al.**

Wilson's disease: demonstration of lesions of the cortex and white matter by MRI.

Rev. Neurol., 1988; 144(5):365-7

- [54] 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. Neurol., 1997,153(2):124-128

- [55] Dening TR, Berrios GE :**

Wilson's disease : psychiatric symptoms in 195 cases.

Arch Gen Psychiatry 1989 ; 46 : 1126-1134.

- [56] A. Echaniz, Laguna, CH Tranchant, J.M Warter**

Maladies du cuivre et de la céruloplasmine. Données physiopathologiques

et génétique (1997)

[57] AKIL M., SCHWARTZ J.A., DUTCHAK D., et al.

The psychiatric presentations of Wilson's disease.

J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci., 1991 Fall, 3(4):377-82

[58] Luthy F :

Über die hepato lenticular degeneration

Dtsch Z Nervenheilk 1391 ; 123 : 101-181

[59] Xu X, Yang BX, Feng YK :

Wilson's disease. Clinical analysis of 80 cases.

Chin Med J 198 ; 94 : 673-78

[60] Wilson SAK :

Progressive lenticular degeneration : A familial nervous disease associated

with cirrhosis of the liver

Brain 1912 ; 34 : 295-507.

[61] Walshe JM

Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction : a clinical analysis of eighty seven patients.

Q J Med 1989 ; 70 : 953-963

[62] Singh T, Chaturvedi MK, Banerjee S and all.

Wilson's disease presenting as haemolytic anaemia. J Assoc Physicians India. 2009 Nov; 57:775.

PubMed | Google Scholar

[63] Kuan P :

Cardiac wilson's disease

Chest 1987 ; 91 : 579-83.

[64] ODIEVRE.M, LABUNE.P

Maladie de Wilson

EMC Pédiatrie 2004

[65] WALSHE J.M

Hepatic Wilson's disease: initial treatment and long-term management.

Curr. Treat. Options. Gastroenterol., 2005, 8(6):467-72

[66] CHAPPUIS P., BOST M., MISRAHI M., et al.

La maladie de Wilson : aspects clinico-biologiques.

Ann. Biol. Clin., 2005, 63(5):457-66

[67] FERENCI P., CACA K., LOUDIANOS G., et al.

Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease.

Liver Int., 2003,23(3): 139-42

[68] Dorney SFA, Kamath KR, Procopis PC, Kan AE.

Wilson's disease in childhood: A plea for increased awareness.

MedJAust 1986 ; 145 :538-41

[69] Holtzman NA, Naughton MA, Iber FL, Gaumnitz BM.

Ceruloplasmin in Wilson's disease.

J Clin Invest 1967 ; 46 : 993-1002

[70] Echaniz-Laguna A, Tranchant Ch, Warter JM.

Maladies du cuivre et de la céruloplasmine : données
physiopathologiques

et génétiques actuelles.

Sem Hop Paris 1997 ; 73 (21-22) : 708-12

[71] Gibbs K, Walshe JM.

A study of the ceruloplasmin concentrations found in 75 patients with

Wilson's disease, their kinships and various control groups,

QJMed 1979 ; 48:447-63

[72] Bickel H, Neale FC, Hall GA.

A clinical and biochemical study of heparolenticular degeneration

(Wilson's disease).

QJMed 1957 ; 26 : 527-58

- [73] **Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewel RB.**

Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades.

Gut 2000 ; 46 : 415-9

- [74] **DUCLOS-VALLEE J.C., ICHAI P., CHAPPUIS P., et al.**

La maladie de Wilson.

Rev. Prat., 2006, 15,56(5):469-74

- [75] **ROBERTS E.A., COW D.W.**

Wilson disease.

Baillieres Clin. Gastroenterol., 1998, 12(2):237-256

- [76] **MALLET B., VESCO-GUILLAUME O., GAMBINI M., et al.**

Diagnostic de la Maladie de Wilson. A propos de 15 observations.

Presse Med., 1984, 13,39 :1389

- [77] **VIDAUD D., ASSOULINE B., LECOZ P., et al.**

Misdiagnosis revealed by genetic linkage analysis in a family with Wilson disease.

Neurology., 1996,46(5): 1485-6

- [78] **FERENCI P.**

Wilson's Disease.

Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005, 3(8):726-33

[79] DHAWAN A., FERENCI P., GEUBEL A.,et al.

Genes and metals: a deadly combination.

Acta. Gastroenterol. Belg., 2005,68(1):26-32

[80] MARTIN-DUVERNEUIL N., DE BROUCKER T.

Maladie de Wilson.

Rev. Neurol., 2001, 157(1):119-21

[81] Kraut JR, Yogen R. :

Fatal Fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease.

Clinical Pediatric USA 1984.

[82] Odievre M :

Maladie de Wilson

EMC (Paris) 4059R10-9 1983.

[83] BREWER G.J.

Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease.

Dmgs., 1995, 50(2):240-249

[84] ROBERTS E.A., SCHILSKY M.L.

A practice guideline on Wilson disease.

Hepatology., 2003,37(6):1475-92. Erratum in: Hepatology. 2003

Aug;38(2):536.

[85] MEDICI V., TREVISAN C.P., D'INCA R., et al.

Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience.

J. Clin. Gastroenterol., 2006,40(10):936-41

[86] LEGGIO L., FERRULLI A., MIRIJELLO A., et al.

Penicillamine-related lichenoid dermatitis and utility of zinc acetate in a Wilson disease patient with hepatic presentation, anxiety and SPECT abnormalities.

Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 2007,20(1): 1 85-90

[87] WOIMANT F., CHAINE P., FAVROLE P., et al.

La maladie de Wilson.

Rev. Neurol., 2006, 162(6-7):773-81

[88] Mardsen CD :

Wilson's disease.

Q J Med 1987 ; 248 : 959-66

[89] Scheinberg IH, Sternlieb I :

Wilson's disease

In : Smith Jr LH, editor. Majors problems in internal medicine, vol.23

Philadelphia : WB Saunders Company, 1984.

[90] Sussman W, Scenberg IH :

Diasapperance of Kayser-Fleischer rings

Arch Ophtalmol 1969 ; 82 : 738-41.

[91] Bialy-Golan A, Brenner S.

Penicillamine-induced bullous dermatoses

J Am Acad Dermatol 1996 ; 35 : 732-742.

[92] BREWER G.J

Penicillamine should not be used as initail therapy in Wilson's disease.

Mov. Discord., 1999, 14 (4) : 551- 4.

[93] Mosby's GeneRx : Penicillamine 5001965), In Mosby's GenRx, 9th ed.1999.

[94] Walshe JM. Dixon AK :

Dangers of non compliance in Wilson's disease.

Lancet 1986, 1 : 845-7.

[95] MERCIER- JACQUIER

La maladie de Wilson : Revue de la littérature à propos de 19 observations

Thèse de faculté de médecine de Nancy 2007

- [96] Lapeyre D, Gottrand F, Debray D.**

Traitement de la maladie de Wilson par le zinc.

Archives de Pediatrie. 2010; 17(6 Supp 1): 40.

PubMed | Google Scholar

- [97] HOOGENRAAD T.U., VAN HATTUM J., VAN DEN HAMER C.J.**

Management of Wilson's disease with zinc sulphate. Experience in a series

of 27 patients.

J. Neurol.Sci., 1987,77(2-3):137-46

- [98] 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

- [99] BELLARY S., HASSANEIN T., VAN THIEL D.**

Liver transplantation for Wilson's disease.

J. Hepatol., 1995,23:373-381

[100] Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D and all.

Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease.

Gastroenterology. 2011 Apr;140(4):1189-1198.

PubMed | Google Scholar

[101] George J. B :

Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease

Drugs 50 2005 : 240-249

[102] Brewer GJ, Hill GM, Parasad AS et al.

Oral zinc therapy for Wilson's disease.

Ann interne Med 1983 ; 99 : 314-20.

[103] Brewer GJ, YUZHASIYAN-Gurkan V. :

Wilson disease

Medecine 1992 ; 71 : 139-64

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 130

LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ENFANT
« A PROPOS DE 10 CAS »

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Youssef OUHARAKAT

Né le 7 janvier 1987 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Wilson – Cuivre – Anneau de Kayser-Fleischer – D-pénicillamine
Dépistage.

JURY

Mme. A. THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

Mr. A. AGADR

Professeur de Pédiatrie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

}

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES