



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2016

THESE N° 171

La maladie de Wilson chez l'enfant – A propos de 24 cas –

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/10/2016

PAR

Mlle. Zineb RACHADI

Médecin Interne du CHU M ohamed VI de Marrakech

Née le 10 Aout 1990

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Wilson, Enfant, Cuivre, Anneau Kayser-Fleisher, D-pénicillamine, Dépistage

JURY

M. M. SBIHI

Professeur de l'enseignement supérieur de Pédiatrie

PRÉSIDENT

M^{me}. A. BOURRAHOUAT

Professeur Agrégé de Pédiatrie

RAPPORTEUR

M^{me}. Z. SEMLANI

Professeur Agrégé de Gastro-Entérologie

M^{me}. N. LOUAHAB

Professeur Agrégé de Neurologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

" رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ "

صدق الله

العظيم



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT–SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo– faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A 3333	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation

AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrahbi rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSEI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSSE Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSEI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie – pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries ».

Marcel Proust

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif...

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 ...

*Au bon dieu
Tout puissant*

*Qui m'a inspirée
Qui m'a guidée dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

*À celui qui a toujours été présent et a fait de moi sa priorité
quelles que soient les circonstances, à celui qui m'a soutenu
dans toutes mes décisions, à celui qui m'a appris la
persévérance, inculqué l'ambition, et qui a soigneusement
veillé à me transmettre ses plus grandes valeurs, le respect et
la modestie... À celui qui a toujours su me faire rire et
relativiser dans les moments difficiles, à celui qui a toujours
su trouver un côté positif à mes défauts, à celui qui ne m'a
jamais dit non... À celui qui ne cesse d'embellir ma vie, à
celui que j'aime plus que tout au monde,*

***À mon très cher papa
Larbi RACHADI***

*J'espère que tu es fier de ce que je suis devenue.
Puisse DIEU, le tout puissant te procurer bonheur, santé et
longue vie.*

A ma très chère maman

Sabah BENOHOD

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour,
le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Ton amour, ta
générosité et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis
aujourd'hui.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mon
parcours.*

*En ce jour mémorable, je te dédie ce modeste travail, qui n'est que le
fruit de tes sacrifices, comme témoignage de ma vive
reconnaissance, et ma profonde estime.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue
vie, santé et*

*bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te
dois.*

*À mes très chères sœurs
Hasnâa et Kenza RACHADI*

*Source de joie perpétuelle ! Vous m'avez
toujours donné le meilleur de vous-même.*

*Les mots me manquent pour vous dire
combien vous m'êtes très chères.*

*Vous m'avez soutenue, réconfortée et encouragée.
Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser
encore plus.*

Que Dieu vous garde.

A mon frère Mohamed El Mahdi

*Nulle expression ne saurait exprimer
l'amour, la tendresse, et l'attachement que
j'ai pour toi.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes
souhais les plus sincères de santé, de foi et de
réussite.*

*A ma très chère tante Ouafa BENOHOD et
toute sa petite famille, à la famille Benzzi*

*Vous êtes et vous resterez toujours une deuxième famille pour
moi.*

*Votre soutien m'a été d'une grande aide, je ne saurai exprimer
ma reconnaissance et mon amour pour vous.*

*Je vous dédie mon travail comme preuve d'amour et de
respect.*

*A la mémoire de mes grand-parents
maternelle et paternelle*

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon coeur,
je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel
paradis.*

*A ma grande famille :
Mes oncles et mes tantes
A tous mes cousins et cousines*

*Merci pour votre amour, vos prières et vos encouragements
qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long
parcours.*

*Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a
tant de chaleur dans la bonté de vos coeurs.*

*Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci, je vous
aime énormément.*

*J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il
me permette*

De profiter de votre présence à mes côtés.

A mon cher ami Rida CHNIBER,

Qui a toujours cru en moi quand moi-même je n'y parvenais pas. Ta présence dans ma vie ne cesse de l'embellir. Pour ton amitié et ton soutien, je te dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de ma grande estime.

Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité ... Chnbough

*A mes chères amies Nafissa Farid, Sana
MOUTAKI, Yasmina CHHIIH*

Notre amitié a débuté depuis le lycée et s'est poursuivie en entamant nos études médicales. On a commencé ensemble, et nous voilà en train de tracer nos chemins ensemble.

*On a partagé énormément de bons moments, plein de souvenirs et plein de fou rire. Vous étiez toujours à mes cotés dans les meilleurs moments comme dans les pires.
Puisse dieu nous garder toujours ensemble et unies.
Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite.*

*A tous mes chers amis et collègues :
Reda Rahoua, Younes Chiki, Sana Rafi, Hiba El
Kawkabi, Yassine Maslik, Nouha Inzale,
El Mehdi Boumediane, Wafa Quidi, Hasna Khaldi*

*Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et
toute la réussite dans la vie. Trouvez dans ce travail, mon
estime, mon respect et mon amour*

*A ma famille adoptive, A laquelle j'y crois
beaucoup : celle des médecins internes
AMIMA :*

*C'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous. Et je vous
remercie pour la confiance dont vous m'avez fait part.*

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos
souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de
bonheur, de succès professionnel et de prospérité. Merci pour
tous les moments formidables qu'on a partagé.*

*J'espère que notre amitié va durer pendant de longues années
à venir.*

*À toute l'équipe de Pédiatrie B, de
Dermatologie, d'Endocrinologie et de
Maladies Infectieuses du CHU MED VI de
Marrakech*

*À tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et
que j'ai omis de citer ...*



REMERCIEMENTS



***A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M.SBIHI***

*Professeur de l'Enseignement Supérieur de pédiatrie
CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

*Nous sommes très honoré de vous avoir comme président
du jury de notre thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos
qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de
tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de
droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail
l'expression de notre haute considération, de notre sincère
reconnaissance et de notre profond respect.*

***A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE
THÈSE MADAME LE PROFESSEUR
A. BOURRAHOUI***

*Professeur agrégé de pédiatrie
CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

*Nous vous remercions infiniment, cher maître, pour la
gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien
voulu diriger ce travail.*

*Vous m'avez guidé avec rigueur et bienveillance.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et
professionnelles ainsi que votre compétence et votre
disponibilité chaque fois que vous étiez sollicités.*

*Nous espérons, cher Maître, de trouver ici, le témoignage de
notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR
Z.SEMLANI***

*Professeur agrégé de Gastro-Entérologie
CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

Vous me faites un immense plaisir en acceptant de juger ma thèse. Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple. Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude, mon respect et mon admiration les plus sincères.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR
N.LOUHAB***

*Professeur agrégé de Neurologie
CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

C'est pour nous un grand honneur que vous accepter de siéger parmi cet honorable jury. Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires. Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

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
CuEXC	: Cuivre échangeable
Cuu	: cuprurie
Cup	: cuprémie
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	: oedèmes des membres inférieurs
PAL	: Phosphatase alcaline
PCR–RFLP	: polymerase chain reaction– restriction fragment length Polymorphism
PK	: pyruvate kinase
PL	: ponction lombaire
REC	: Cuivre échangeable relatif
SMG	: splénomégalie
TDM	: tomodensitométrie
TP	: taux de prothrombine
USFDA	: United States Food and Drug Administration
VGM	: volume globulaire moyen



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. Patients :	5
II. Méthodes :	5
III. Critères d'inclusion :	5
IV. Analyse statique des données :	5
V. Considération éthique :	5
RÉSULTATS	6
I. Données épidémiologiques :	7
1. La fréquence :	7
2. Répartition selon l'âge :	7
3. Répartition selon le sexe :	8
4. Antécédents :	9
II. Données cliniques :	9
1. Délai d'évolution :	9
2. Motif de consultation :	10
3. Examen clinique :	11
III. Données paracliniques :	13
1. Sur le plan biologique :	13
2. Bilan cuprique :	18
3. Echographie abdominale:	18
4. Fibroscopie digestive :	19
5. Imagerie par Résonance Magnétique Cérébrale (IRM) :	19
6. Biopsie hépatique :	20
IV. Prise en charge thérapeutique :	20
1. La durée d'hospitalisation :	20
2. Traitement :	21
3. Traitement adjuvant :	21
4. Effets secondaires liés au traitement :	23
5. La surveillance:	23
6. Evolution :	24
7. Enquête familiale :	26
DISCUSSION	27
I. Historique :	28
II. Physiopathologie :	30
1. Le cuivre et son métabolisme normal :	30
2. Génétique de la maladie de Wilson :	36
3. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien :	38
4. Lésions anatomopathologiques :	39
III. Epidémiologie :	40
1. La fréquence :	40

2. L'âge :	41
3. Le sexe :	42
IV. Les manifestations cliniques :	42
1. Manifestations hépatiques :	43
2. Manifestations neurologiques :	45
3. Manifestations psychiatriques :	49
4. Manifestations oculaires :	49
5. Manifestations hématologiques :	52
6. Manifestations rénales :	54
7. Manifestations ostéo-articulaires :	55
8. Manifestations endocriniennes :	56
9. Manifestations cardiaques :	56
10. Atteintes de la peau et des phanères :	57
11. Atteinte immunologique :	58
12. Formes asymptomatiques :	58
V. DIAGNOSTIC POSITIF :	60
1. Arguments épidémiologique, clinique et ophtalmologique :	60
2. Arguments biologiques :	60
3. Diagnostic génétique :	65
4. Arguments radiologiques :	66
5. Synthèse :	67
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	69
VII. TRAITEMENT :	71
1. Buts :	71
2. Les moyens thérapeutiques :	71
3. Indication :	84
4. Surveillance du traitement :	86
VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :	90
1. Les formes symptomatiques :	90
2. Les formes asymptomatiques :	92
IX. ENQUETE FAMILIALE :	93
X. Difficulté de la prise en charge de la maladie de Wilson au Maroc :	95
XI. Recommandations :	95
CONCLUSION :	97
ANNEXES :	100
RÉSUMÉS :	108
BIBLIOGRAPHIE :	112



INTRODUCTION



La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre : essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne [1].

C'est une maladie rare, dont la fréquence varie de 1 sur 30 000 à 100 000 naissances [2]. La maladie se développe le plus souvent dans la première ou deuxième décennie de la vie.

La présentation clinique de la maladie de Wilson est caractérisée par une très grande hétérogénéité des symptômes, dominée par une symptomatologie hépatique (hépatite aigue, cirrhose, ...), une symptomatologie neurologique (dystonie, trouble de la marche, ...), et oculaire (Anneau Kayser-Fleisher, ...). Les formes à présentation hématologique, endocrinienne, ostéo-articulaire, rénale et cardiaque sont moins fréquentes. Ces manifestations de la maladie peuvent rester isolées, s'associées ou succédées, expliquant la variété des tableaux cliniques rencontrés [3].

Le diagnostic est posé sur la confrontation anatomo-clinique et biologique (cuprémie, cuprurie, céruloplasmine plasmatique).

Si son diagnostic est fait précocement, il s'agit de l'une des maladies héréditaires les plus faciles à traiter. Le traitement est basé sur l'utilisation d'un chélateur de cuivre ou un inhibiteur de son absorption intestinale. 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 [4].

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

Nous proposons par ce travail d'apporter une contribution à l'étude de cette affection, dont les objectifs sont les suivants :

- Soulever les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et pronostiques de la maladie de Wilson
- Souligner certaines circonstances de découverte particulières et le problème posé par le polymorphisme de l'atteinte hépatique, rendant ainsi compte des difficultés du diagnostic
- Rapporter les difficultés de la prise en charge thérapeutique dans notre contexte.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, s'étendant sur une durée de 8 ans : entre Octobre 2008 et Juin 2016, intéressant 24 enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie B du CHU Mohamed VI de Marrakech.

II. Méthodes :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, des registres d'hospitalisation, de consultation et de suivi des malades, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), analysant les éléments épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

III. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient :

- L'âge moins de 16 ans
- Tous les patients ayant une atteinte hépatique avec ou sans atteinte neurologique et un bilan cuprique perturbé.
- Les dossiers exploitables

IV. Analyse statique des données :

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2010 pour Windows.

V. Considération éthique :

La considération éthique était respectée à savoir l'anonymat et la confidentialité des informations notées sur les dossiers des malades.



RÉSULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. La fréquence :

Notre étude a colligé 24 cas, durant une période de 8 ans allant du mois de Janvier 2008 au mois de Juin 2016.

Ce chiffre représente une fréquence de **0,30 %** des hospitalisations au sein du service de pédiatrie B durant la période de notre travail.

Le tableau suivant illustre la répartition des cas selon les années d'étude. Le nombre de cas dans notre série varie entre 1 à 2 cas par an (enregistrés entre 2008 et 2011), et une moyenne de 3 cas par an (enregistrés entre 2012 et Juin 2016).

Tableau I : Répartition des cas de Maladie de Wilson colligés entre 2008 et 2016

Année	Recrutement annuel au service (cas/an)	Nombre de cas de MW hospitalisé (cas/an)	Pourcentage par rapport au nombre total d'hospitalisations (%)	Pourcentage par rapport au nombre de cas de MW recensés dans l'étude
2008	1110	1	0,09%	4%
2009	1126	2	0,18%	8%
2010	1107	1	0,5%	4%
2011	1362	2	0,15%	8%
2012	1119	5	0,4%	22%
2013	1340	3	0,2%	12%
2014	1093	4	0,4%	18%
2015	1004	3	0,29%	12%
2016	560	3	0,53%	12%
Total	9 821	24	0,30%	100%

2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de découverte de la maladie de Wilson dans notre série est de 10 ans, avec des extrêmes de 7 et 15 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 7 à 10 ans.

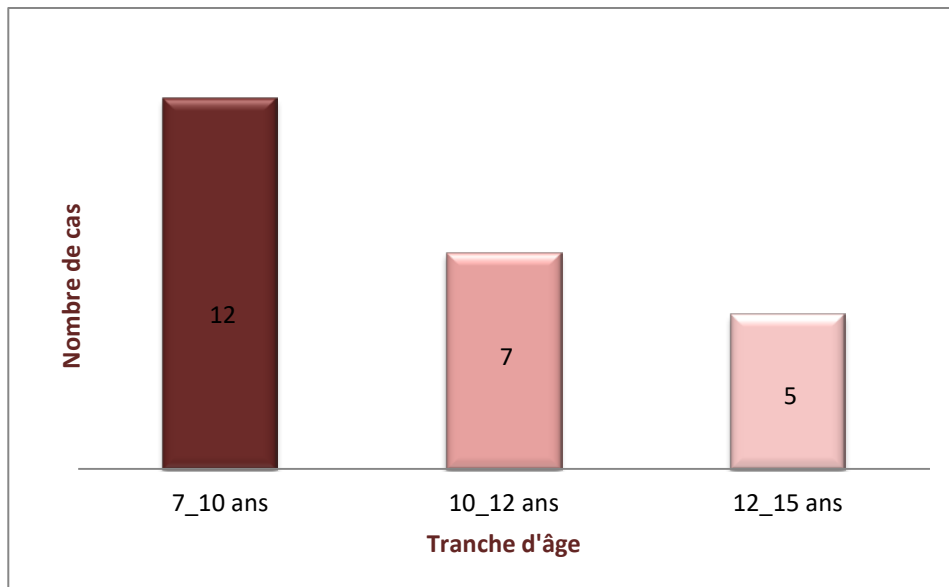


Figure 1 : Répartition des enfants selon la tranche d'âge

3. Répartition selon le sexe :

Sur l'ensemble des patients, on notait une prédominance féminine, avec 14 filles (58%) contre 10 garçons (42%), soit un sexe-ratio de 0,7.

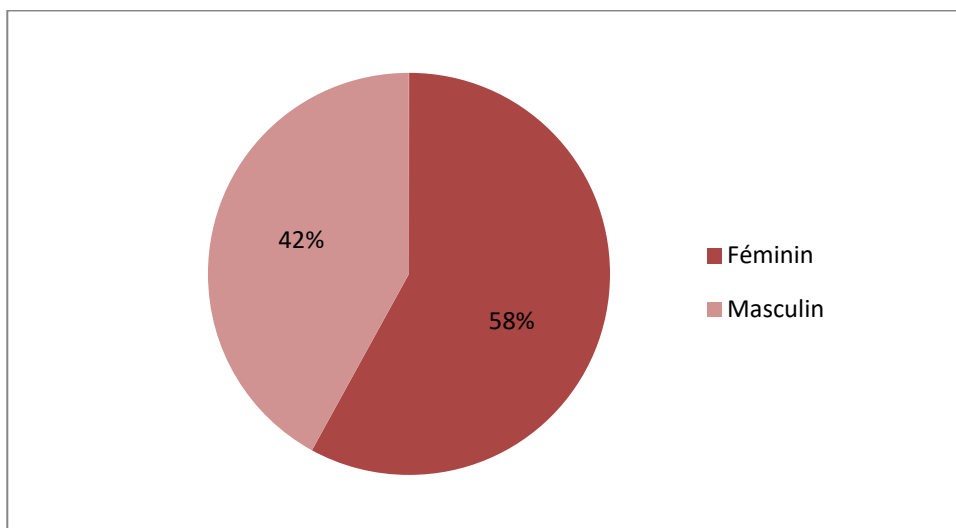


Figure 2: Répartition des enfants selon le sexe

4. Antécédents :

La consanguinité était retrouvée chez 13 patients soit 54 % des cas : 9 d'entre eux avaient une consanguinité du premier degré, les 4 autres avaient une consanguinité du deuxième degré. Aucune consanguinité n'a été retrouvée chez 11 patients (46 %).

Le décès dans la fratrie dans un tableau d'hépatopathie chronique non confirmé était noté dans 25 % des cas.

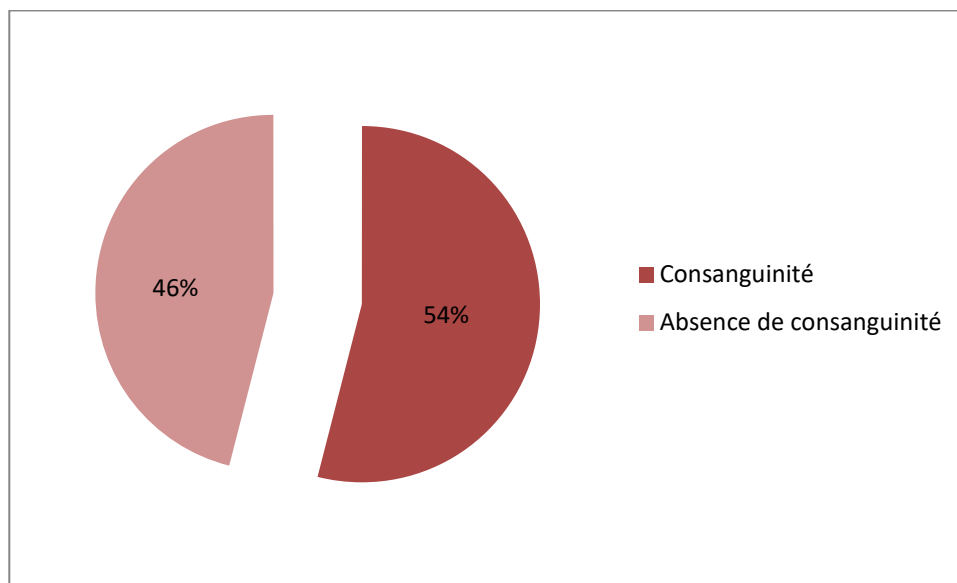


Figure 3 : La consanguinité chez nos malades

II. Données cliniques :

1. Délai d'évolution :

Les manifestations cliniques se sont installées progressivement chez tous nos patients.

Cependant, dans notre série, le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et la consultation diagnostique variait entre 2 semaines et 1 an, avec une moyenne de 3 mois (12 semaines).

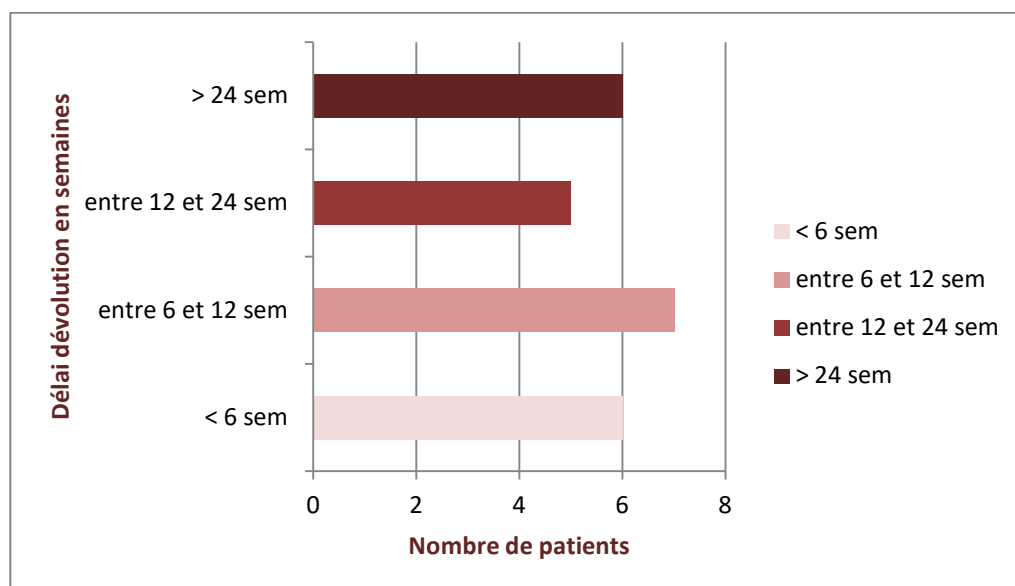


Figure 4 : Délai de consultation

2. Motif de consultation :

Le motif de consultation principal était l'ictère, rencontré chez 15 malades, suivi du syndrome œdémateux, fait d'œdèmes des deux membres inférieurs, d'une ascite et d'hydrocèle chez le garçon, qui est retrouvé également chez 15 malades (63%). L'hémorragie digestive à type d'hématémèse était retrouvée chez 3 malades (13%), et des signes neurologiques chez 9 malades (37%) à type de dysarthrie avec hypersialorrhée (4 cas), de tremblements (3 cas), et de troubles de la marche (2 cas).

Deux enfants âgés de 8 ans et 11 ans étaient admis dans un tableau d'hépatite fulminante avec une encéphalopathie hépatique stade II, et avec un délai de consultation de 3 semaines.

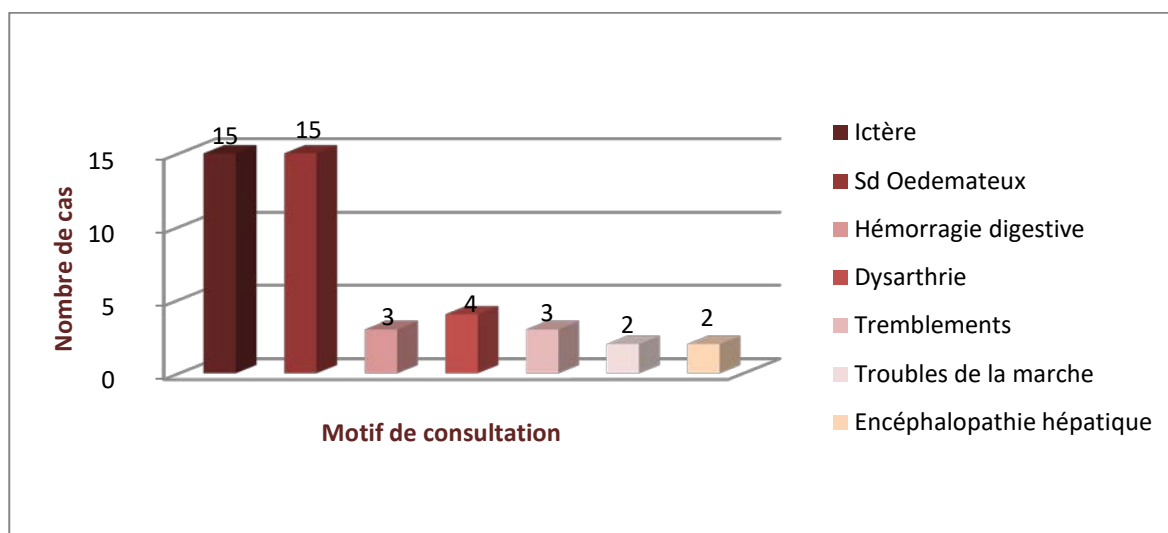


Figure 5 : Répartition des patients en fonction des signes d'appels fonctionnels

3. Examen clinique :

L'ictère cholestatique, avec des urines foncées et selles décolorées, était retrouvé chez 15 enfants. L'examen clinique révélait un syndrome oedémato-ascitique chez 15 enfants, une hépatomégalie ferme dure à bord tranchant chez 13 patients et une splénomégalie chez 12 cas entrant dans le cadre du syndrome d'hypertension portale (HTP).

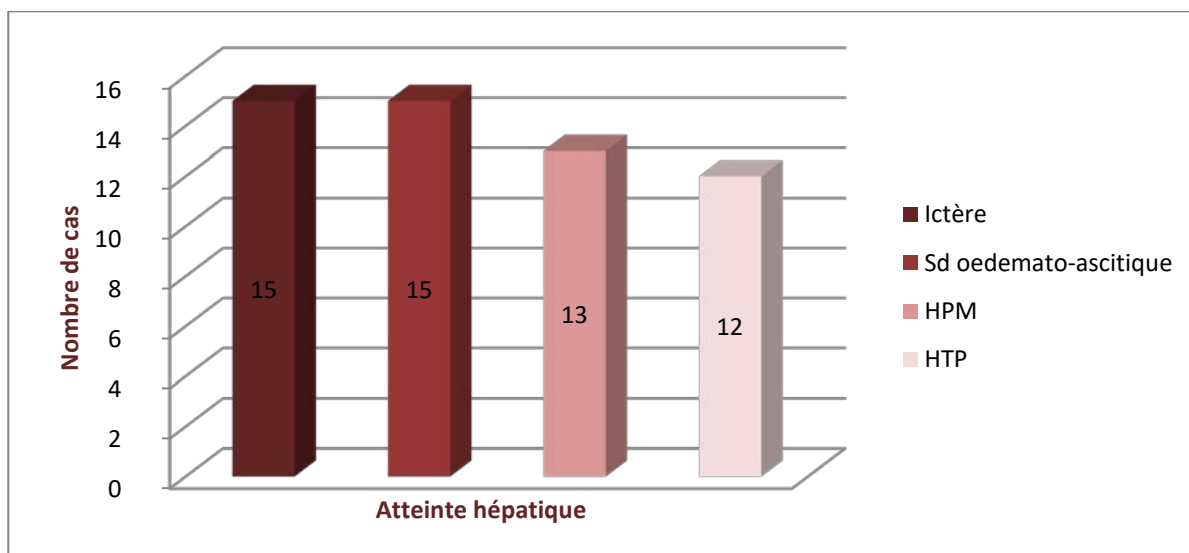


Figure 6 : Manifestations hépatiques observées dans notre série

L'atteinte neurologique était observée chez 9 enfants, dont l'âge était compris entre 8 et 10 ans chez 2 enfants, et un âge supérieur à 10 ans chez 7 enfants. Le délai moyen de constatation des signes cliniques de la maladie était de 4 mois.

L'examen neurologique a révélé l'existence d'un syndrome extrapyramidal chez 6 enfants, un syndrome cérébelleux chez 2 malades, et des troubles psychiatriques à type de syndrome dépressif chez un seul enfant.

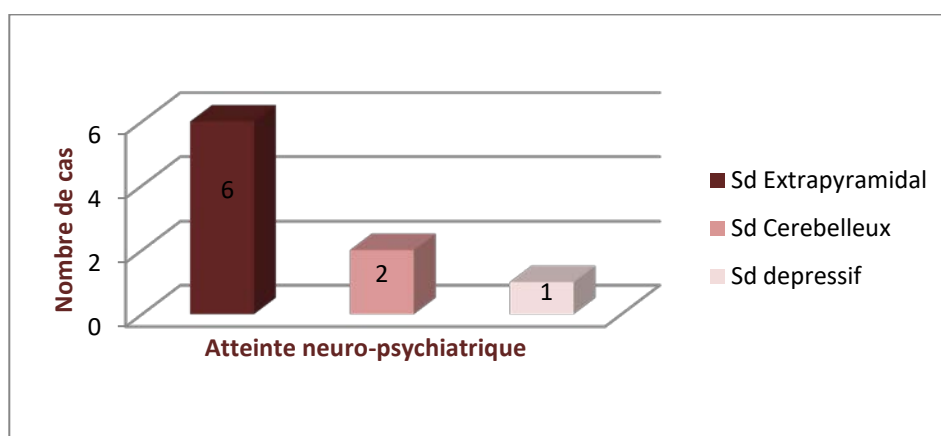


Figure 7 : Manifestations neuro-psychiatriques observées dans notre série

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente avait mis en évidence la présence de l'anneau de Kayser-fleisher chez 17 malades soit 71 % des cas, dont 13 enfants étaient âgés de plus de 8 ans avec un délai moyen d'évolution de la maladie de 4 mois.

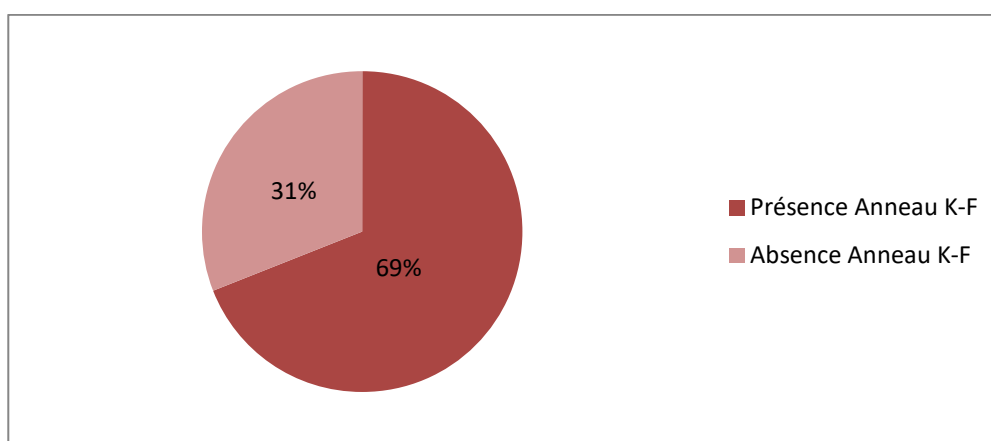


Figure 8 : Nombre de cas présentant un Anneau Kayser-fleisher

L'association d'une atteinte ophtalmologique à l'atteinte neurologique était retrouvée chez 9 malades (38%), et une atteinte hépatique sans atteinte neurologique chez 12 malades (50%).

Le graphique 9 représente les signes cliniques à l'admission :

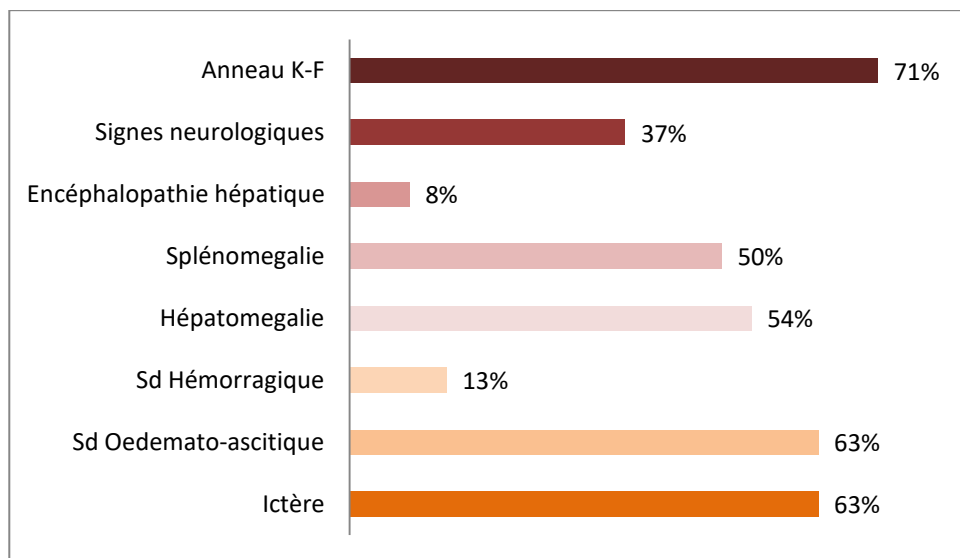


Figure 9 : Signes cliniques et leurs pourcentages

III. Données paracliniques :

1. Sur le plan biologique :

1.1. Le bilan hépatique:

- Les transaminases étaient normales chez un seul malade, modérément élevées chez 12 soit 50 % et très élevées chez 11 autres soit 46 %.

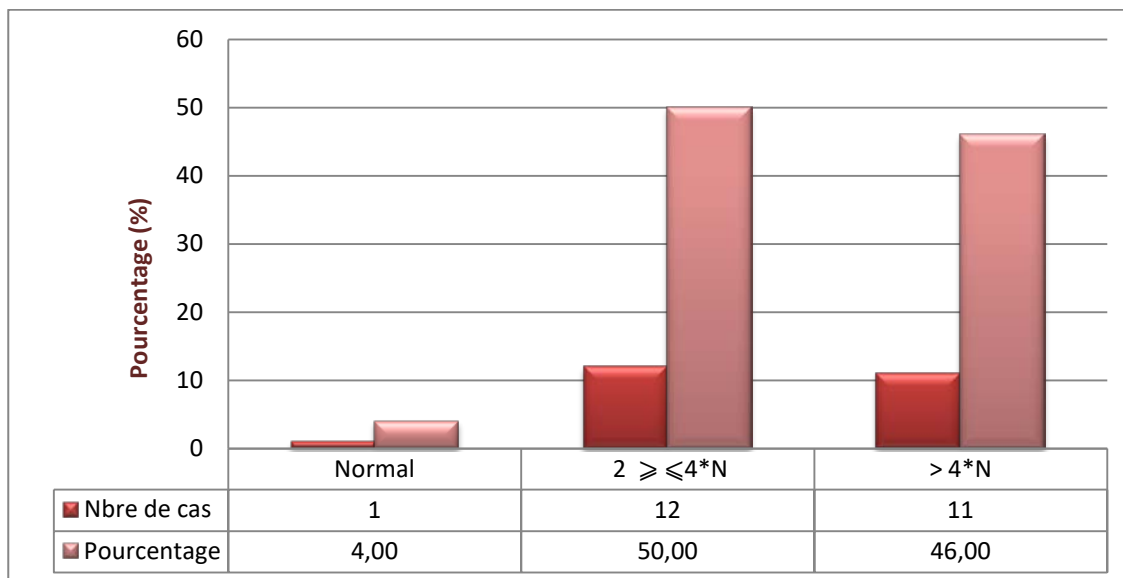


Figure 10 : Perturbation des transaminases dans notre série

- Le TP réalisé au moment du diagnostic était inférieur à 50% chez 16 malades, entre 50% et 70% chez 8 malades.

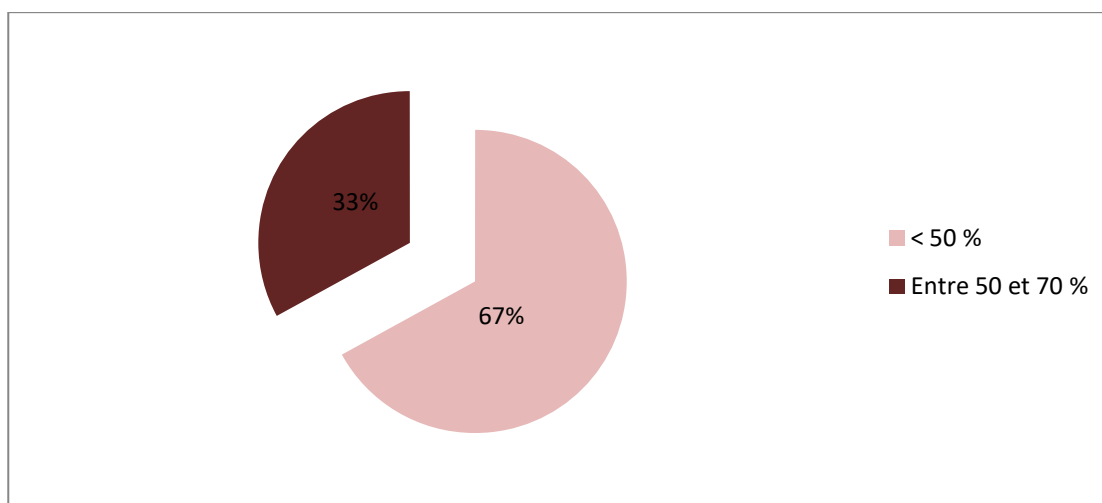


Figure 11 : Taux de prothrombine (TP) observé dans notre série

1.2. Numération Formule Sanguine :

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

- Une anémie hémolytique était retrouvée chez 14 malades (56 %), dont 11 ont bénéficié du test de Coombs qui est revenu négatif.
- Parmi ces 14 malades :
 - ✓ Seulement 4 enfants ont présenté une anémie profonde avec un taux d'Hémoglobine inférieur à 6 g/dl ;
 - ✓ 6 patients ont eu un taux d'hémoglobine compris entre 6 et 8g/dl ;
 - ✓ 4 malades ont eu un taux d'hémoglobine supérieur à 8g/dl mais toujours inférieur à la valeur normale pour l'âge.

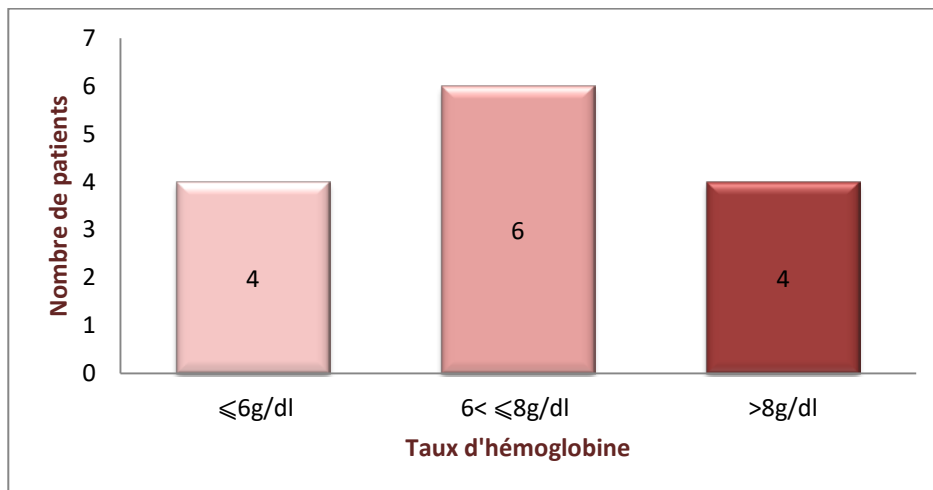


Figure 12 : Taux d'hémoglobine chez les patients de la série

- Des troubles de la crase sanguine notamment une thrombopénie était notée chez 15 malades soit 62 % des enfants :
 - ✓ 5 cas de thrombopénie sévère avec un taux de plaquettes inférieur ou égal à 20 000 éléments/mm³ ;
 - ✓ 8 cas de thrombopénie modérée avec un taux de plaquettes compris entre 20 000 et 100 000 éléments/mm³ ;
 - ✓ 2 cas de thrombopénie avec un taux de plaquettes compris entre 100 000 et inférieur à 150 000 éléments/mm³

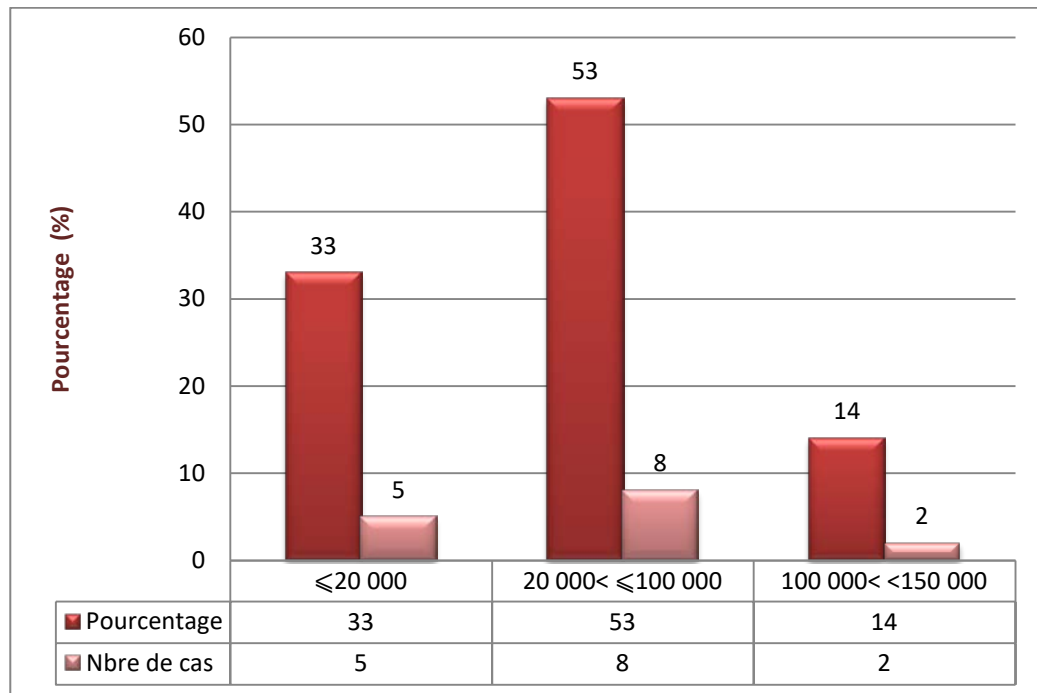


Figure 13 : Répartition des patients ayant une thrombopénie selon le taux de plaquettes

Parmi ces 15 malades, 12 enfants présentaient un syndrome d'hypertension portale.

- Une leucopénie par hypersplénisme était retrouvée chez 12 malades :
 - ✓ Une leucopénie modérée avec un taux de GB compris entre 1500 et 4000 éléments/mm³ était notée chez 8 malades, soit 33% ;
 - ✓ Une leucopénie sévère avec un taux de GB inférieur à 1500 éléments/mm³ était notée chez 4 malades, soit 17%.

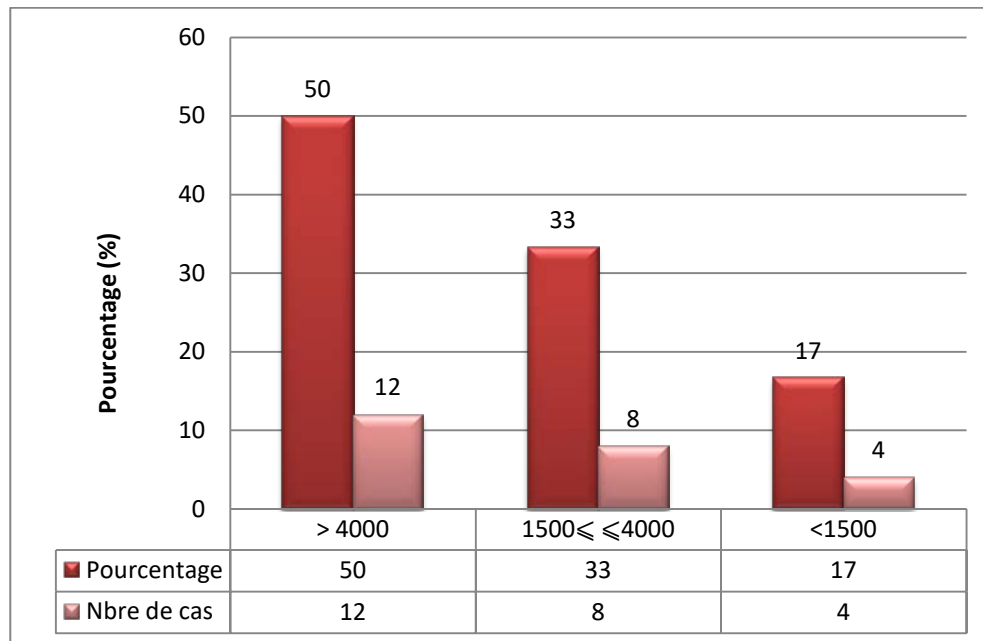


Figure 14 : Répartition des cas selon le taux de globules blancs

- La neutropénie était notée chez 12 patients (50 %) :
 - ✓ Une Neutropénie modérée (PNN entre 1000 et 1500 éléments/mm³) était notée chez 9 cas (38%) ;
 - ✓ Une Neutropénie sévère (PNN ≤ 500 éléments/mm³) était présente chez 3 cas (13%).
- La lymphopénie était trouvée chez 2 malades (8%).

1.3. Bilan rénal :

- Fait chez tous les patients au moment du diagnostic était normal.

1.4. Les sérologies HVA, HVB et HVC :

- réalisées chez 14 malades se sont révélées négatives.
- Les sérologies hépatiques sont demandées devant une suspicion d'hépatite virale aigue décompensant le tableau de la maladie de Wilson, ou avant même de poser le diagnostic de la maladie de Wilson.

2. Bilan cuprique :

- La céruloplasmine était abaissée chez 18 malades, soit 75 % et normale chez les 6 autres.
- La cuprémie était abaissée chez 21 malades, soit 88 %, normale chez 3 autres.
- La cuprurie réalisée chez tous les malades s'est révélée augmentée ($>100 \mu\text{g} / 24 \text{ h}$) soit 100 %.

Tableau II : Les perturbations du métabolisme du cuivre (Nombre de malades)

	Abaissé	Normal	Augmenté
Céruloplasmine	18	6	–
Cuprémie	21	3	–
Cuprurie	–	–	24

3. Echographie abdominale:

Réalisée chez tous les malades montrait des signes d'HTP sur foie de cirrhose chez 12 malades soit 50 % dont l'âge était supérieur à 8 ans avec un délai moyen d'évolution de la maladie d'environ 4 mois, une HMG chez 10 malades, et un foie de taille normale chez 2 malades.

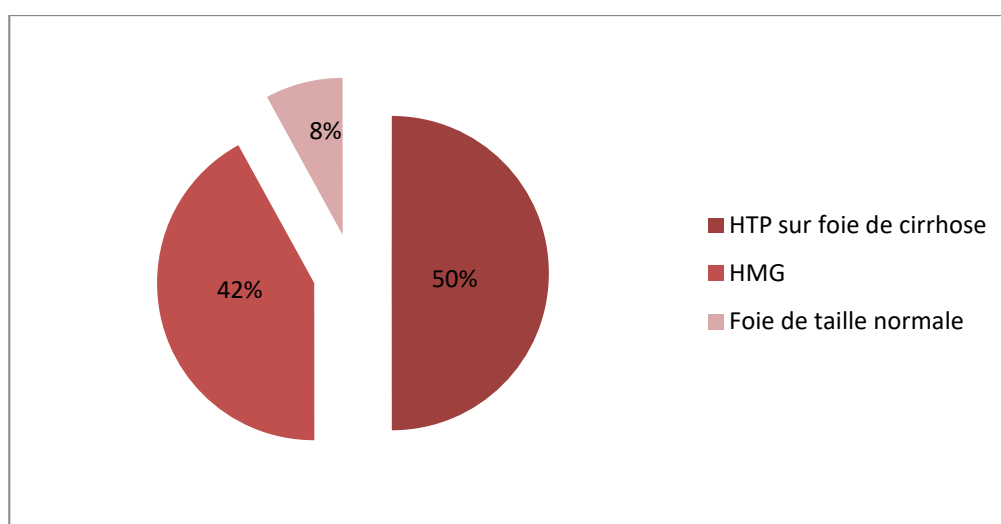


Figure 15 : Résultats de l'échographie abdominale

4. Fibroscopie digestive :

Réalisée chez 9 malades montrait des varices œsophagiennes chez 7 d'entre eux : stade 1-2 chez 4 cas, stade 2-3 chez 3 cas. Dans les deux cas restants, la FOGD est revenue normale.

La FOGD était référée pour les autres malades vu l'atteinte hépatique sévère avec un TP bas.

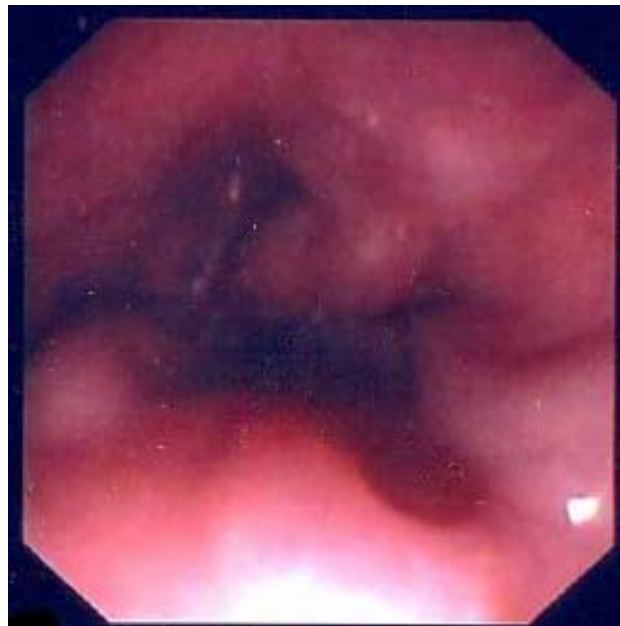


Figure 16: Varices œsophagiennes Stade 2-3

5. Imagerie par Résonance Magnétique Cérébrale (IRM) :

Cette imagerie était réalisée chez tous les malades présentant une anomalie à l'examen neurologique, ou ayant une atteinte neurologique au premier plan.

Chez 5 malades, l'IRM cérébrale avait montré un hyper signal T2 et flair des noyaux gris centraux.

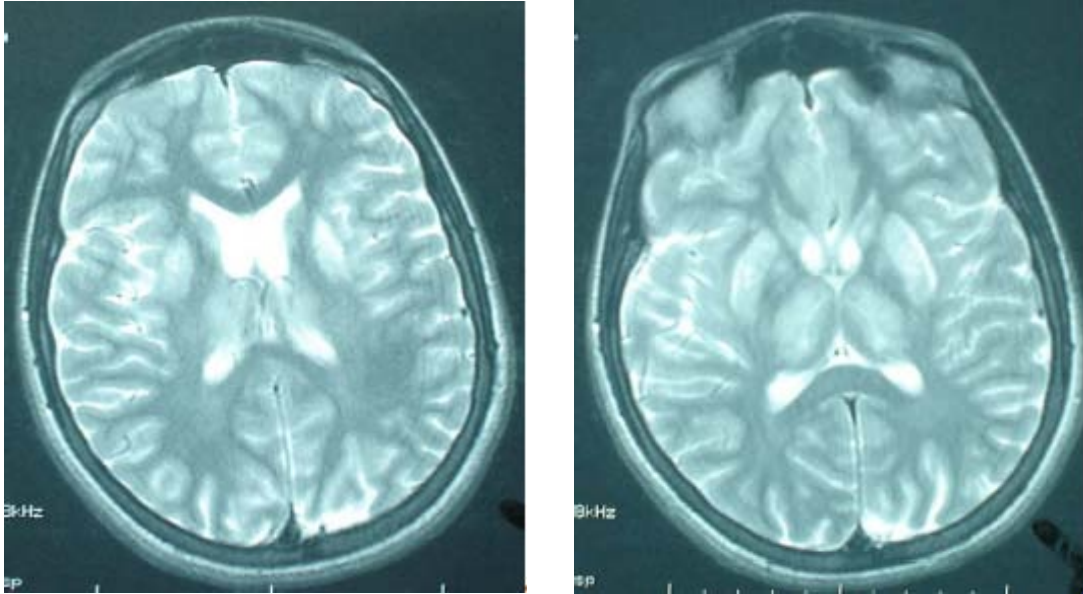


Figure 17 : Coupes axiales d'IRM cérébrale en séquence T2 montrant un hypersignal des noyaux gris centraux

6. Biopsie hépatique :

La biopsie hépatique n'a pas été réalisée chez aucun malade de notre série.

IV. Prise en charge thérapeutique :

1. La durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation des patients de notre série était de 17 jours, avec des extrêmes de 10 jours à 1 mois.

Pour la majorité des cas, après avoir posé le diagnostic de certitude, et démarré le traitement sans noter d'incidents particuliers, les patients étaient déclarés sortants et adressés en consultation pour suivi thérapeutique.

2. Traitement :

- Tous nos malades ont été traités initialement par la D-Pénicillamine à une dose de 150 mg/j (1/2 cp de Trolovol*) pendant 15 jours, puis 300 mg/j pendant les 15 jours suivants, puis 600 mg/j pendant 15 jours, pour atteindre finalement la pleine dose de 1200 à 1500 mg/j, puis remplacé par une dose plus faible de 900 à 1200 mg/j pour maintenir un bilan cuprique normal.

La D-Pénicillamine doit être pris à jeun, répartie en 2 à 3 prises par jour, une demi-heure avant les repas ou deux heures après car l'alimentation diminue son absorption.

- 42 % des malades (10 cas) ont bénéficié d'un changement thérapeutique vers l'Acétate de Zinc :
 - Devant une aggravation neurologique sous D-Penicillamine chez deux malades ;
 - Devant la non disponibilité de la D-Penicillamine sur le marché pharmacologique marocain chez les 8 autres, après avoir passé la phase initiale de la maladie de Wilson.
- Deux malades avaient une indication de transplantation hépatique pour une hépatite fulminante avec encéphalopathie hépatique, mais qui sont décédés avant d'en bénéficier.

3. Traitement adjuvant :

3.1. Transfusion de culots globulaires :

10 enfants ont été transfusés par des culots globulaires, soit 42 % des cas, ayant une Hb < 8g/dl.

3.2. Transfusion de culots plaquettaire :

3 enfants ont été transfusés par des culots plaquettaires, soit 13% des cas devant un syndrome hémorragique actif avec une thrombopénie sévère.

3.3. Transfusion de plasma frais congelais :

3 enfants ont reçu du Plasma frais congelais, devant les signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépatocellulaire avec un syndrome hémorragique.

3.4. La Vitamine K :

4 malades ont reçu la vitamine K, devant une cholestase clinique et biologique et un taux de Prothrombine (TP) bas.

3.5. Les diurétiques :

15 enfants présentant un syndrome oedemato-ascitique ont été mis sous diurétiques (Spironolactone) à une dose de 3-5mg/kg/j avec une surveillance de la diurèse.

3.6. Ligature de varices œsophagiennes (VO) :

7 enfants ont bénéficié d'une ligature des VO par voie endoscopique devant l'existence de varices œsophagiennes à la fibroscopie avec ou sans hémorragie digestive.

3.7. Le régime diététique :

Tous les enfants ainsi que leurs parents ont bénéficié d'une consultation diététique avec mise en place d'un régime pauvre en cuivre (0,5 mg/j chez l'enfant).

3.8. La rééducation motrice :

5 enfants présentant une atteinte neurologique sévère et invalidante ont bénéficié d'une rééducation motrice par un kinésithérapeute.

4. Effets secondaires liés au traitement :

Les effets secondaires liés au traitement par la D-Penicillamine ont été noté chez 9 malades, soit 37% des cas :

- Deux patients ayant présenté une aggravation neurologique à type d'hypertonie des quatre membres, troubles de la marche, et dysarthrie une semaine après la mise sous D- Pénicillamine, nécessitant une diminution de la dose de la D-Penicillamine et un ajout de l'Acétate de Zinc ;
- Un malade a présenté, avec un recul moyen de 3 ans, un syndrome hépatorénal avec une insuffisance rénale (créatinine = 300 ; urée = 5) qui a bénéficié d'une séance d'hémodialyse ;
- Quatre malades ont présenté des arthralgies et de myalgies une semaine après la mise sous D-Penicillamine, mis sous traitement symptomatique (anti-inflammatoire) avec une bonne évolution ;
- Des effets secondaires à type de nausées, vomissements ont été observés chez deux malades.

5. La surveillance:

- Tous les malades ont été surveillés de façon rigoureuse, pour évaluer l'amélioration clinique et la tolérance au traitement :
 - La surveillance clinique s'est basée sur : la prise de température, du poids, de la glycémie capillaire, l'existence de signes hémorragiques, l'examen abdominal avec le calque de la splénomégalie et la mesure du périmètre abdominal, l'examen neurologique et ostéo-articulaire.
 - La surveillance paraclinique s'est basée sur les contrôles de : la NFS, le TP, le bilan hépatique et le bilan cuprique, notamment la curprurie.

- Un examen à la lampe à fente était fait annuellement pour la surveillance de l'état l'anneau de KF.
- Le rythme de suivi et de surveillance des malades :
 - Tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement ;
 - Tous les 3 mois pendant la première année ;
 - Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints ;
 - Une consultation avait également lieu à chaque changement de dose, ou en cas d'aggravation clinique.

6. Evolution :

- L'évolution était favorable avec une bonne efficacité et tolérance clinico-biologique chez 6 malades qui sont toujours suivis au service de pédiatrie B avec un recul moyen allant de 3 mois à 4 ans.

Ces enfants présentent une régression voire une disparition des signes cliniques, avec une croissance et scolarité normales, sans retard pubertaire, une normalisation du bilan cuprique et une nette réduction voire une absence de l'anneau de KF à l'examen à la lampe à fente.

- L'évolution était défavorable chez 12 malades :
 - 10 malades sont décédés, dont 5 par une cirrhose décompensée par une infection, et 5 autres par encéphalopathie hépatique ;

Tableau III : Les données des patients décédés

Cas	Age	Sexe	Durée du traitement avant décès	Causes du décès
1	8 ans	Masculin	15 jours	Encéphalopathie hépatique
2	11 ans	Féminin	10 jours	Cirrhose décompensée par infection du liquide d'acite
3	13 ans	Masculin	3 mois	Encéphalopathie hépatique
4	8 ans	Féminin	6 mois	Cirrhose décompensée par hépatite A
5	10 ans	Masculin	2 jours	Encéphalopathie hépatique
6	8 ans	Masculin	8 jours	Infection noscomiale
7	12 ans	Féminin	Avant de démarrer le ttt	Encéphalopathie hépatique
8	12 ans	Féminin	7 mois	Cirrhose décompensée par infection pulmonaire
9	13 ans	Masculin	12 jours	Infection nosocomiale
10	8 ans	Masculin	Avant de démarrer le ttt	Encéphalopathie hépatique + hépatite fulminante

- Les décès recensés dans notre série étaient dus soit à un retard diagnostique, soit à un retard de mise sous traitement vu la non disponibilité de la D-Penicillamine sur le marché pharmacologique marocain et la non efficacité au début de l'acétate de Zinc qui est disponible, ou à une mauvaise observance thérapeutique.
- L'évolution était stationnaire chez deux malades avec un recul moyen de 5 mois ; ceci est du à une mauvaise compliance au traitement : le tableau clinique reste stable, sans aggravation neurologique ni hépatique.
 - 6 malades sont perdus de vue.

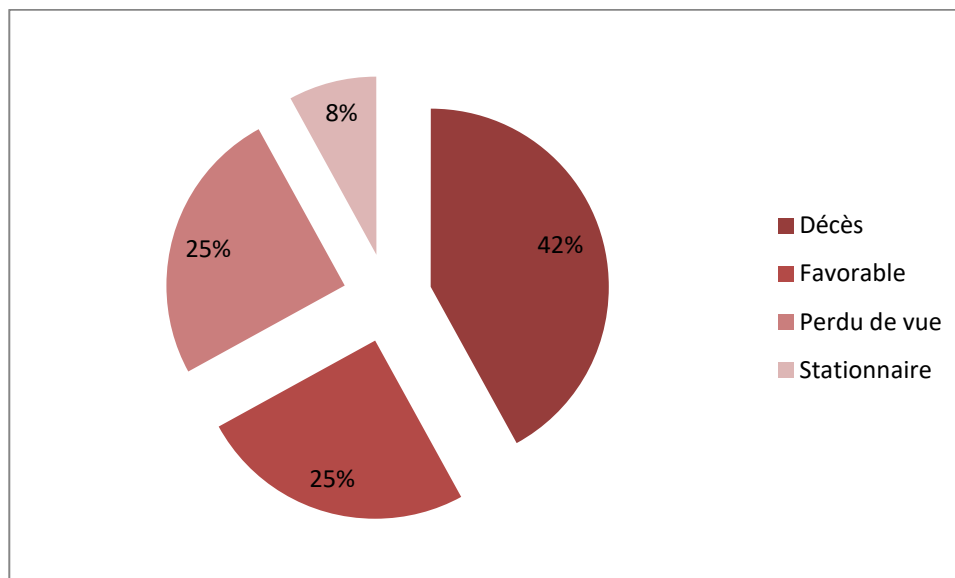


Figure 18: Evolution des malades de notre série

7. Enquête familiale :

Dans notre série, l'enquête familiale était systématique chez tous les malades, par dosage de la curprurie chez la fratrie âgée de plus de 6 ans.

Cette enquête a permis le diagnostic chez un seul cas qui était inclus dans la série, et qui présentait des signes d'insuffisance hépato-cellulaire pour lesquels il n'a jamais consulté.

DISCUSSION

I. Historique :

Trois grandes phases se succèdent dans l'histoire de la maladie de Wilson durant plus d'un siècle. [5 ; 6 ; 7]

❖ La première consiste en la description clinique et la compréhension de la physiopathologie :

- 1861 : Frerichs signale pour la première fois la maladie dans son livre « Traité sur les maladies du foie »
- 1883 : Westphal décrit un désordre neurologique progressif avec dysarthrie, tremor intentionnel, rigidité, ataxie, sialorrhée et labilité émotionnelle qu'il appelle pseudo sclérose.
- 1898 : Strumpell souligne la coexistence de ce syndrome avec une cirrhose.
- 1902–1903 : Description de l'anneau vert péri-cornéen par Kayser puis Fleischer.
- 1912 : Un neurologue : S.A.K. Wilson (*Bvain*) propose le terme de «dégénérescence lenticulaire progressive » pour désigner une affection familiale, rare, et constamment mortelle, caractérisée par une cirrhose et une atteinte neurologique avec une dystonie, une dysarthrie, et une dyskinésie survenant chez des sujets jeunes.
- 1913 : Rumpel envisage que la maladie est due à un trouble du métabolisme cuprique.
- 1921 : Hall démontre la transmission autosomique récessive de la maladie.
- 1948 : Cumings met en évidence l'implication de la surcharge en cuivre.
- 1948 : Laurel suspecte une anomalie au niveau de la céruloplasmine (protéine de transport du cuivre).

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

- **1951** : Cumings propose comme traitement le British Anti-Lewisite B.A.L (le 2- 3 dimercaptopol, produit mis au point comme antagoniste de gaz de combat durant la première guerre mondiale). Ce médicament figure comme étant le premier traitement chélateur spécifique de la maladie, administrable par voie intramusculaire. Mais la douleur provoquée par l'injection et les nombreux effets indésirables (fièvre, leucopénie, abcès et hématurie) ont vu son utilisation stoppée.
- **1956** : Walshe propose un traitement chélateur per os : la D-Pénicillamine, un dérivé des pénicillines. Ce médicament devient alors le traitement de référence.
- **1961** : Schouwink utilise le Zinc comme traitement avec succès.
- **1969** : Walshe développe l'usage d'une nouvelle molécule utilisable chez les patients intolérants à la D-Pénicillamine : la triéthylène tétramine ou Trientine.
- **1977** : Hoogenraad commence à employer le Zinc pour traiter les patients wilsoniens.
- **1983** : Brewer confirme l'intérêt du zinc dans le traitement de la maladie.

❖ **Enfin, la dernière phase est caractérisée par les découvertes génétiques :**

- **1985** : Frydman localise le gène défectueux sur le chromosome 13.
- **1993** : le gène ATP7B de la maladie est identifié indépendamment par trois équipes (Bull, Tanzi, Yamagushi).
- **1995** : le produit du gène est identifié.

Plus de **300** mutations ont été rapportées à ce jour.

II. Physiopathologie :

La compréhension de la physiopathologie de la maladie de Wilson repose sur la connaissance du métabolisme normal du cuivre et des mécanismes de sa toxicité au niveau du foie et du système nerveux.

1. Le cuivre et son métabolisme normal :

1.1. 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 [8]. 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 [9].

Les enzymes cupriques interviennent dans de nombreux domaines cellulaires tels que :
[10]

- 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 notamment, des ponts de collagène et de l'élastine (lysyl oxydase) ;

Essentiel à l'état de trace, il peut se révéler très toxique s'il est en excès sous forme libre.

1.2. Répartition :

L'organisme d'un adulte sain contient de 70 à 150 mg de cuivre [11]. On le retrouve en grande quantité dans le foie (10%), les noyaux pigmentés du cerveau, les muscles, le rein, les os.

Dans les tissus, le cuivre n'est jamais sous forme libre mais toujours lié à des acides aminés ou des protéines (cupro-protéines). Dans le sang, il est pris en charge par l'albumine, des acides aminés et 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 [12].

La répartition du cuivre dans l'organisme devient identique à celle de l'adulte dès l'âge de 3 mois [11].

Tableau IV : Teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant [11]

Organe	Quantité en mg/100g 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

1.3. Les apports en cuivre :

Les besoins optimaux en cuivre sont classiquement estimés à 2–3 mg/jour pour l'adulte, 80 µg/kg/j pour nouveau-né à terme, et de 100 µg/kg/jour pour le prématuré [13 ; 14].

Tableau V : Apports conseillés en cuivre (mg/j) d'après l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments [15]

Enfant de 1–3 ans	0.8
Enfant de 4–6 ans	1
Enfant de 6–9 ans	1.2
Enfant de 10–12 ans	1.5
Adolescent(e) de 13–19 ans	1.5
Homme adulte	2
Femme adulte	1.5
Femme enceinte	2
Femme allaitante	2
Personne âgée	1.5

L'alimentation apporte en moyenne 2–5 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 [16].

1.4. Absorption et transport :

Entre 40 et 60 % du cuivre alimentaire sont absorbés par la partie proximale du tube digestif (estomac et duodénum) [17]. 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 [14]. En cas d'excès de cuivre, elle accroît son élimination dans les fèces lors de la desquamation de la muqueuse [18]. Il est important de noter que l'absorption est diminuée par d'autres oligoéléments tels que le zinc et par un PH alcalin [11].

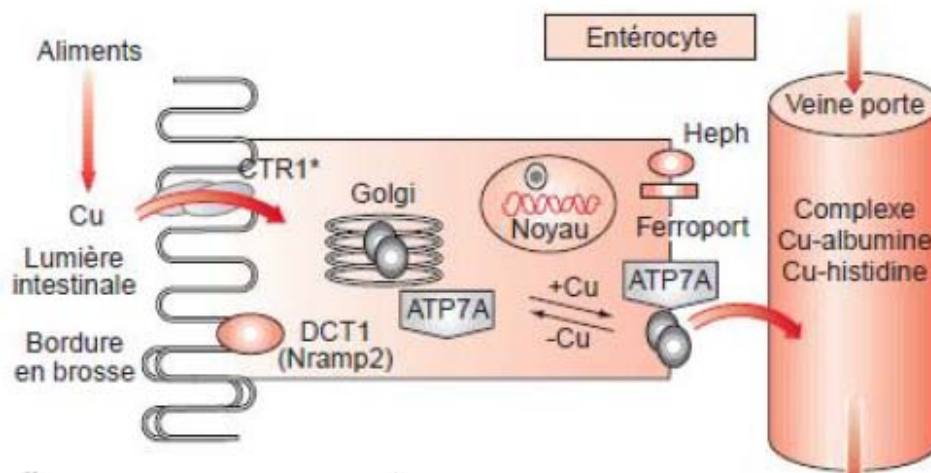


Figure 19 : Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte

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 Menkes), 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 [19]. Dans l'hépatocyte, il est incorporé à l'apocéruloplasmine au niveau de l'appareil de Golgi, et forme la céruloplasmine (ou holocéruloplasmine) [20]. 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 [18].

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

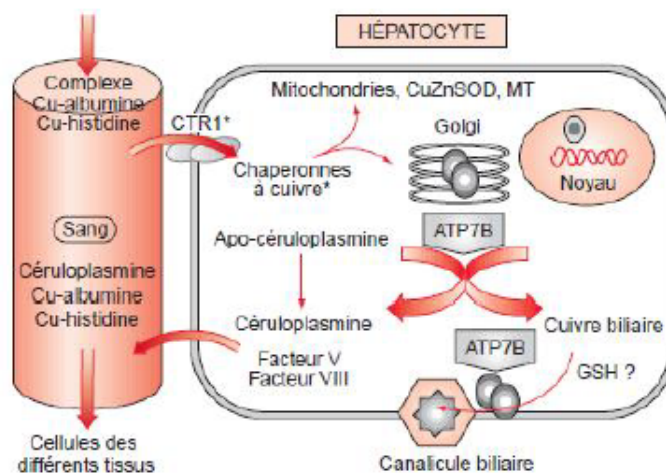


Figure 20 : Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte [13]

ATP7B : protéine Wilson

CTR1 : protéine de transport du cuivre

CuZnSOD : superoxydedismutase à cuivre et zinc

GSH : glutathion réduit

MT : métallothionéin

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 [13].

1.5. Elimination :

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

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 $2\mu\text{mol/jour}$, 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 [12].

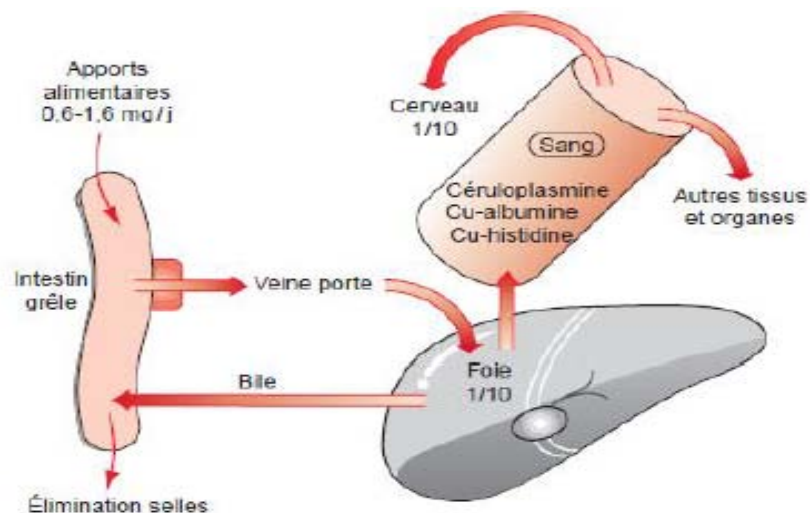


Figure 21 : Distribution du cuivre dans l'organisme [13]

1.6. 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 [21].

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.

2. Génétique de la maladie de Wilson :

Le mode de transmission de la maladie de Wilson est autosomique récessif. Le gène est localisé sur le chromosome 13q14.3–q21.1, codant pour une ATPase du transport de Cu^{2+} appelée ATP7B [22].

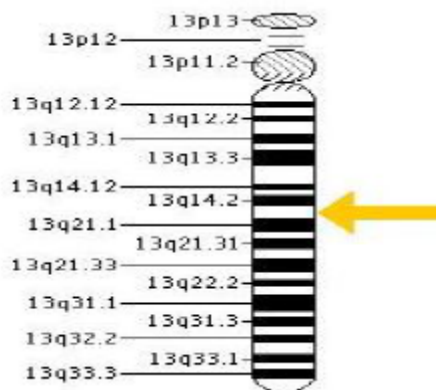


Figure 22 : Emplacement du gène muté sur le chromosome 13

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 [23].

La variabilité phénotypique reste inexpliquée. Les différences alléliques peuvent certes l'expliquer, mais la variabilité au sein d'une même famille, laisse envisager l'intervention de facteurs extérieurs.

Plus de 500 mutations et 100 polymorphismes ont été documentés chez les patients atteints de la maladie de Wilson. La plupart des patients sont des hétérozygotes composites. La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron–exon du gène permet de confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson dans plus de 90% des cas. De nouveaux variants sont mis en évidence, dont la pathogénicité doit être démontrée. L'absence de corrélation phénotype/génotype, la grande hétérogénéité clinique et la pénétrance variable laissent penser qu'il existe des gènes modificateurs comme l'allèle de l'APOE

ε4, ou les polymorphismes du gène de la méthylène tétrahydrofolate (MTHF) réductase qui pourraient influencer sur l'âge de début de la maladie [24].

Depuis son clonage, en 1993, plus de 300 mutations éparpillées sur tout le gène 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 [25].

Il y a différentes mutations possibles qui sont des délétions, des insertions ou des substitutions de paires de bases. Elles entraînent un décalage du cadre de lecture, aboutissant à la synthèse de protéines tronquées, profondément modifiées.

Certaines mutations sont spécifiques d'un groupe ethnique. En Europe du Nord, par exemple, les mutations touchent plus fréquemment les exons 8 et 14.

La mutation la plus fréquente, dans les populations européennes, est une substitution de l'histidine 1069 en glutamine : His 1069 Gln, au niveau de l'exon 14 [26]. Cette mutation peut-être considérée comme pathognomonique de la maladie. Elle serait corrélée le plus souvent à des formes neurologiques tardives [27].

Les mutations liées à l'exon 8 seraient elles plutôt corrélées à des formes hépatiques [27].

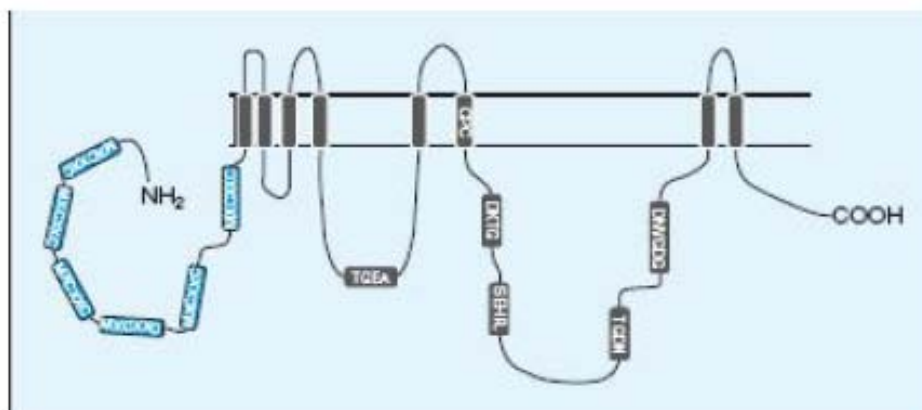


Figure 23 : Structure prédictive de la protéine codée par le gène responsable de la maladie de Wilson une ATPase de type P [19]

3. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien :

3.1. Anomalie du métabolisme cuprique :

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 [28].

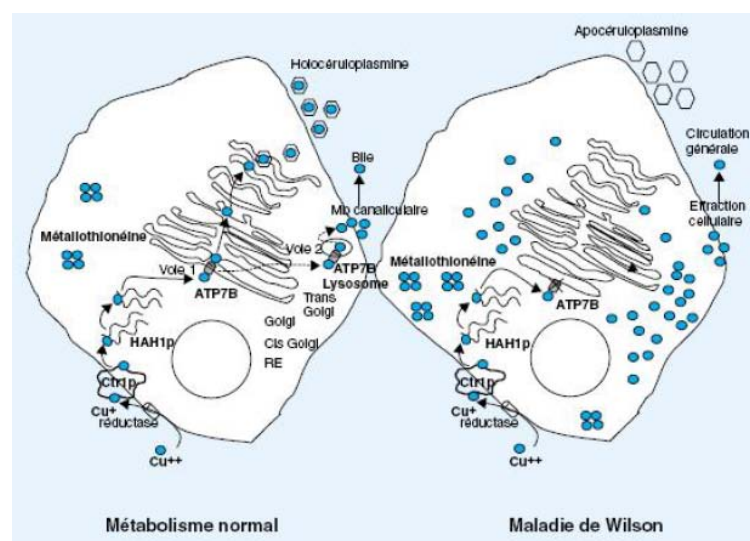


Figure 24 : Métabolisme de cuivre [29]

3.2. 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 [30].

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 [9].

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 [21].

4. Lésions anatomopathologiques :

4.1. Au niveau hépatique :

Initialement, les dommages mitochondriaux entraînent une oxydation lipidique excessive [9]. 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.

4.2. Au niveau cérébral :

Le cuivre n'est pas absorbé par les neurones et s'accumulent donc dans le domaine extracellulaire [9].

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 [2].

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) [2].

III. Epidémiologie :

1. La fréquence :

La maladie de Wilson est une affection métabolique héréditaire, de transmission autosomique récessive. Elle survient dans des populations de toutes origines ethniques et géographiques avec une incidence mondiale d'environ 1 / 30.000 naissances vivantes [26].

La prévalence de la maladie de Wilson a probablement été sous-estimée jusqu'à présent. Une étude récente suggère qu'une personne sur 40 serait hétérozygote pour le gène ATP7B [31].

L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité ; de ce fait elle sera théoriquement fréquentes dans les pays du Maghreb vue la fréquence des mariages consanguins [32].

Tableau VI : Nombre de cas de MW colligés dans des études marocaines

Série	Ville	Année	Nombre de cas
BENKIRANE [33]	Rabat - Maroc	1984 - 1987	3
GHAÏLAN [34]	Rabat - Maroc	1990 - 1998	8
BELAHMER [35]	Casablanca - Maroc	1990 - 1997	8
IDRISSI et al [102]	Fès - Maroc	2003 - 2010	20
Notre série	Marrakech - Maroc	2008 - 2016	24

Ce taux bas de la maladie pourrait être expliqué par le retard diagnostique de cette affection, vu, d'une part, la difficulté de la confirmation biologique de la maladie (coup trop cher du bilan biologique qui ne sont pas réalisés de façon routinière), d'autre part à cause de la méconnaissance de cette maladie par les praticiens.

La majorité des malades de la série de GHAILAN [34] et BELAHMER [35] 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 était retrouvée chez 13 patients soit 54 % des cas. De ce fait, une enquête familiale basée sur le dosage de la cuprurie seule est pratiquée chez tous nos malades. Cette enquête a permis le diagnostic chez un seul cas, qui était inclus dans la série.

2. 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 [26].

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

Dans notre série, la moyenne d'âge de découverte de la maladie de Wilson était de 10 ans avec des extrêmes de 7 ans à 15 ans .Ces données sont superposables à celles de la littérature comme le montre le tableau suivant :

Tableau VII : Age de découverte de la maladie de Wilson dans différentes séries

Auteurs	Âges (ans)
ODIEVRE [36]	6-11
VALMARY [37]	5-10
MAHFOUD [38]	6-11
BELAHMER [35]	6-13
IDRISSI et al [102]	5 - 13
Notre série	7-15

3. Le sexe :

La maladie de Wilson a toujours été décrite comme légèrement plus fréquente chez le sexe masculin [26].

Dans notre étude, le sexe ratio était de 0,7 avec une légère prédominance féminine.

IV. 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 [39]. Dans les autres cas, les manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéo-articulaires [40].

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

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 [40].

Dans notre étude, les premières manifestations étaient hépatiques chez 15 malades soit 63% et neurologiques chez 9 malades soit 37 %.

1. Manifestations hépatiques :

Elles sont souvent isolées chez l'enfant, découverte entre 5 et 13 ans. Les manifestations hépatiques peuvent aller d'une simple augmentation des transaminases à une hépatite fulminante [41] .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 :

1.1. 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 décompensation oedemato-ascitique, une fièvre et parfois une encéphalopathie (somnolence diurne et agitation nocturne), et des troubles de coagulation avec un syndrome hémorragique [42].

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'hépatite). 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 <50 %) [42].

En l'absence de 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 [42].

Dans notre série, 10 cas ont été révélés par un tableau d'insuffisance hépato-cellulaire aigue, dont deux hépatites fulminantes avec un foie augmenté de taille et de consistance molle.

1.2. Hépatite aigue :

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 hépato-splénomégalie [27].

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 aigue 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 [27].

1.3. 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 [26]. Dans ce cas, le traitement a un effet bénéfique alors qu'en l'absence de traitement, l'évolution est de règle fatale.

1.4. 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.

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, la cirrhose wilsonienne est beaucoup plus fréquente chez le sexe masculin [6].

Les signes révélateurs appartiennent à toute cirrhose : angiomes stellaires, érythème palmaire, sub-ictère, œdèmes des membres inférieurs, ascite. Le foie peut être hypertrophique 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 [43].

Dans notre série, nous avons eu 12 cas de cirrhose dont 8 associées à une atteinte neurologique.

2. Manifestations neurologiques :

La maladie de Wilson est caractérisée par une importante hétérogénéité phénotypique et génotypique. Les formes neurologiques représentent 35% et débutent souvent progressivement (en moyenne sur 2 ans) avec une histoire hépatique antérieure [29].

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 [6].

L'atteinte neurologique s'observe entre 15 et 30 ans, elle est exceptionnelle à un âge inférieur ou égal à 12 ans. Elle se manifeste par des signes frustes [6]. Il s'agit en effet d'un retard des acquisitions scolaires, des troubles de comportement à type 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. Les mouvements choréiques peuvent orienter à tort vers une chorée de Sydenhman [2]. Le tableau neurologique se complète ensuite, dominé par la rigidité et les mouvements anormaux.

Trois formes neurologiques ont été individualisées : [44]

- Forme pseudo-sclérotique : forme la plus fréquente, associant un tremblement, une ataxie et une diminution des capacités fonctionnelles ;
- Forme parkinsonienne ou hypokinétique : avec syndrome parkinsonien akinéto-rigide ;
- Forme hyperkinétique : avec postures dystoniques ou mouvements choréiques.

Ces anomalies peuvent être en rapport avec une destruction neuronale due à la toxicité du cuivre, une gliose, une nécrose ou une cavitation pouvant aboutir à l'atrophie [45].

2.1. 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 [6].

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 [6].

Dans notre étude, 6 malades avaient un syndrome extrapyramidal, dont l'âge était compris entre 8-10 ans chez 2 enfants, et supérieur à 10 ans chez 4 patients.

Tableau VIII : Atteinte extrapyramidal au cours de la MW dans différentes séries

Série	Nombre de patients ayant un Sd Extrapyramidal	Pourcentage (%)
GHAILAN [34]	1	13%
BELAHMAR [35]	1	13 %
IDRISSI et al [102]	4	20%
Notre étude	6	25%

2.2. Mouvements anormaux :

Ils peuvent revêtir plusieurs types. Cela peut être un véritable tremblement de repos qui est toujours augmenté par le maintien des attitudes et surtout l'action volontaire. 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 [6].

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 quotidien, 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 : mouvements choréiques prédominant parfois à la racine des membres, athétose des extrémités, spasmes de torsions, stéréotypies gestuelles.

2.3. 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 [46].

2.4. 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 [6].

3. 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 [12].

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

L'éventail des manifestations psychiatriques est considérable avec par ordre de fréquence : [48 ; 49]

- **Des troubles thymiques** : hyperémotivité, labilité de l'humeur, dépression de gravité variable, avec à l'extrême accès mélancolique voire troubles bipolaires. Les tentatives de suicides ne sont pas rares ;
- **Des troubles du caractère** : irritabilité, agressivité, colère immotivée. Ces modifications de caractère qui surviennent à l'adolescence peuvent paraître banales et retarder le diagnostic. A l'extrême, on peut constater des troubles du comportement avec violence et actes antisociaux ;
- **Des troubles psychotiques** : comportement bizarre, retrait social, délire, hallucinations, syndrome schizophrénique ;
- **Des troubles cognitifs** : allant de troubles de la mémoire de fixation avec bradypsychies à un état de démence sous corticale dans les formes évoluées.

Dans notre série, un seul malade avait un trouble psychiatrique à type de syndrome dépressif.

4. Manifestations oculaires :

4.1. 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 hépato-lenticulaire 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 (Figure 23). 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 [50] (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 [40]).

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 [51]. 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) [40].

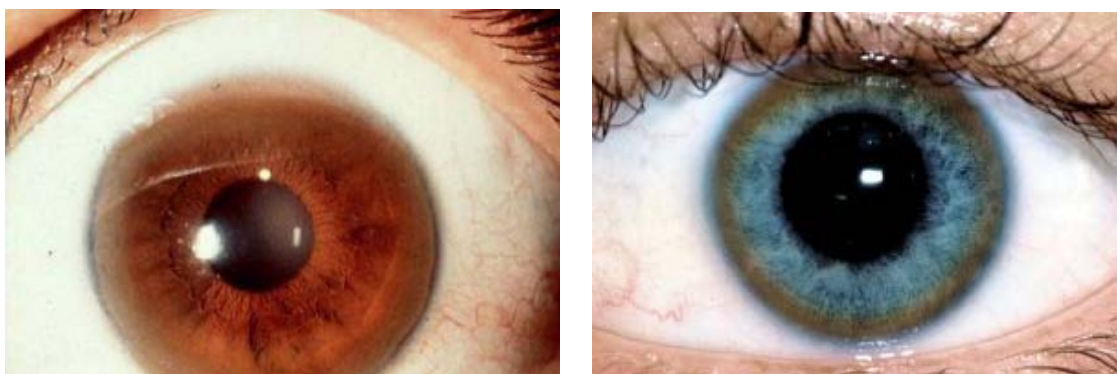


Figure 25 : Anneau de Kayser–Fleischer.

Dans notre étude l'anneau de K-F était présent chez 17 malades; il a été noté chez deux enfants sur 6 dans la série de GHAILAN [34], chez tous les malades de la série de BELHMER [35].

Tableau IX : Nombre de malades ayant un anneau Kayser–Fleisher dans différentes séries

Série	Nombre de cas	Pourcentage (%)
GHAILAN [34]	6	75%
BELHMER [35]	8	100%
IDRISSI et al [102]	14	70%
Notre série	17	71%

4.2. La cataracte en « fleur de tournesol » :

Cette cataracte a été décrite dès l'ère biomicroscopique, en 1902, par Oloff et Siemerling [40].

Quoique rare (17% des cas), celle-ci reste un signe pathognomonique de la maladie de Wilson [52]. 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 [7].

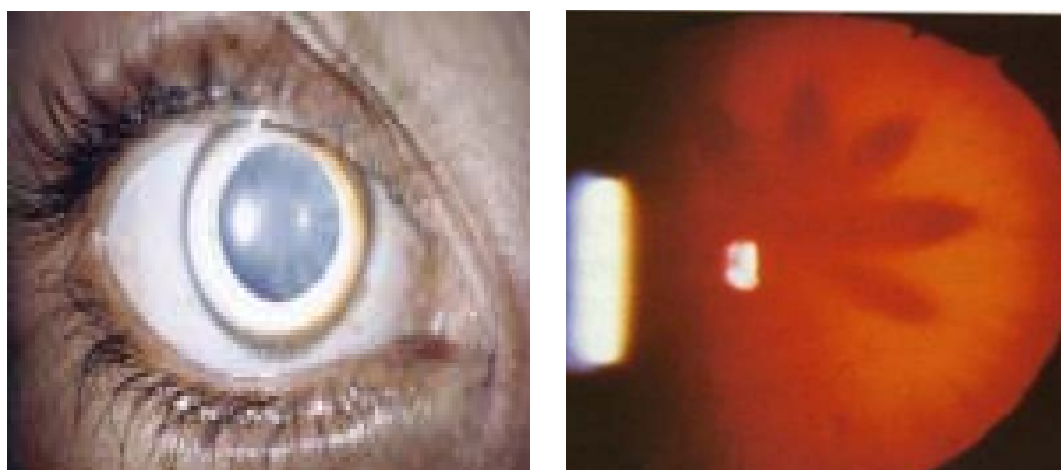


Figure 26 : Cataracte en Fleur de Tournesol

4.3. Troubles oculomoteurs :

Ils sont assez rares. On peut noter une diplopie, une vision floue par des troubles de l'accommodation ainsi que des anomalies à la poursuite verticale du regard [6].

Aucun de nos malades n'avait une cataracte en fleur de tournesol ni de troubles oculomoteurs.

5. Manifestations hématologiques :

5.1. Anémie hémolytique :

Une anémie hémolytique à test de Coombs négatif, aiguë, subaiguë ou rémittente, est parfois rencontrée comme présentation inaugurale [53].

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 D-Pénicillamine ou le zinc.

Dans notre série, nous avons eu 14 cas d'anémie hémolytique soit 58 %, dont 11 malades ont bénéficié d'un test de Coombs qui est revenu négatif.

5.2. Troubles de la crase :

a. **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 [51].

Dans notre étude, la thrombopénie était fréquente dans 62 % (15 malades), dont 5 cas de thrombopénie sévère avec un taux de plaquettes inférieur ou égal à 20 000 éléments/mm³, 8 cas de thrombopénie modérée avec un taux de plaquettes compris entre 20 000 et 100 000 éléments/mm³, et deux cas de thrombopénie minime avec un taux de plaquettes entre 100 000 et 150 000 éléments/mm³.

b. **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.

c. **CIVD :**

Elle est due à l'hémolyse et à la lyse hépatocytaire.

5.3. Leucopénie :

Elle est aussi secondaire à l'hypersplénisme.

Dans notre série, la leucopénie par hypersplénisme était retrouvée chez 12 malades, dont 8 avait une leucopénie modérée avec un taux de GB compris entre 1500 et 4000 éléments/mm³, et 4 malades avaient une leucopénie sévère avec un taux de GB inférieur à 1500 éléments/mm³.

6. Manifestations rénales :

Les manifestations rénales sont souvent liées à des lésions tubulaires proximales et rarement à une atteinte glomérulaire [40].

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 [40]. 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 par atteinte distale est retrouvée rarement de même qu'une insuffisance rénale [26].

L'atteinte glomérulaire consiste en une diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin [54]. Elle se manifeste par une protéinurie; surtout albuminurie, une hématurie intermittente, récidivante qui peut être un symptôme inaugurale 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 [7].

Dans notre série, nous n'avons objectivé aucune atteinte rénale au moment du diagnostic de la maladie de Wilson. Un seul malade a présenté, avec un recul moyen de 3 ans, un syndrome

hépato-rénal avec une insuffisance rénale (créatinine = 300 ; urée = 5) qui a bénéficié d'une séance d'hémodialyse.

7. Manifestations ostéo-articulaires :

Il n'apparaît pas qu'un tableau rhumatologique spécifique doive alerter le rhumatologue vers une maladie de Wilson, à l'exception d'une arthrose périphérique, voire une chondrocalcinose radiologique chez un sujet jeune, ou des plaintes articulaires récurrentes inexpliquées chez l'adolescent [55].

Les manifestations ostéo-articulaires sont plurifactorielles : [7]

- 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

7.1. 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 [56].

7.2. 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. La chondrocalcinose des genoux et la chondromalacie rotulienne sont mentionnées.

Dans notre série, un seul malade avait présenté une arthrite du genou au moment du diagnostic.

8. Manifestations endocriniennes :

Il est difficile de distinguer les signes endocriniens directement liés à la toxicité du cuivre de ceux induits par la cirrhose hépatique [18].

- Retard pubertaire et gynécomastie [40]
- Autres : Une hypoparathyroïdie, une intolérance au glucose ou une insuffisance pancréatique exocrine sont d'observation exceptionnelle.

9. Manifestations cardiaques :

Elles sont à types de : [49]

- Arythmie : rare mais pouvant être sévère avec fibrillation ventriculaire et mort subite ;
- Des troubles de la conduction (par concentration élevée de cuivre dans le faisceau de His) ;
- Insuffisance cardiaque congestive ;
- Une cardiomyopathie congestive avec myocardite et fibrose interstitielle.
- On retrouve des anomalies électriques à l'ECG chez un tiers des patients avec [49] :
- Hypertrophie ventriculaire droite ou globale ;

- Repolarisation précoce ;
- Sous-décalage ST ;
- Inversion des ondes T ;
- Extrasystoles auriculaires ou ventriculaires ;
- Fibrillation atriale ;
- Bloc sino-atrial ;
- Bloc atrio-ventriculaire (BAV) type I.

Une atteinte du système nerveux autonome associant une hypotension orthostatique et une réponse anormale à la manœuvre de Valsalva a été récemment décrite. Cela s'expliquerait par une accumulation de cuivre au niveau du tronc cérébral [7].

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

10. Atteintes de la peau et des phanères : [7]

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 dermo-épidermique.

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



Figure 27 : Lunules azures des ongles au cours de la MW

11. 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 [7].

12. 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 [58].

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 [58].

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

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

V. 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. La présence de l'anneau de Kayser–Fleischer confirme le diagnostic de la maladie de Wilson [47].

En réalité, la seule manière de reconnaître la maladie de Wilson est d'y penser systématiquement chez tout enfant âgé de plus de 5 ans, quelle que soit l'atteinte hépatique. Il faut alors rechercher des arguments cliniques, biologiques, moléculaires, et histologiques [52].

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

1. Arguments épidémiologique, clinique et ophtalmologique :

- Consanguinité des parents [60] ;
- 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 [61].

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. Céruleoplasmine :

La céruleoplasmine 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 [62]. On retrouve des taux élevés dans la phase aigue des syndromes inflammatoires et dans certains cancers.

Les taux de céruleoplasmine peuvent être diminués chez des patients présentant un syndrome néphrotique, une malabsorption intestinale ou une 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 [63]. Par ailleurs, jusqu'à 20 % des porteurs homozygotes ont un taux bas de céruleoplasmine malgré le fait qu'ils ne développeront pas la maladie de Wilson [64].

Le taux de céruleoplasmine est également effondré dans deux autres maladies génétiques du métabolisme du cuivre : dans la maladie de Menknès dont la protéine déficiente est une ATPase de type P présente dans tous les tissus sauf le foie, et dans l'acéruleopasminémie congénitale, due à une mutation du gène de la céruleoplasmine [65].

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

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 céruleoplasmine (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 [51].

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.

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 [66]. 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 influencée 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 [67]. 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.

Tableau XI : Tableau comparatif des résultats du bilan cuprique des différentes séries

Série	Céruleplasmine		Cuivre sérique		Cuprurie	
	Pourcentage (%)	Nbre de malades	Pourcentage (%)	Nbre de malades	Pourcentage (%)	Nbre de malades
BELHMER [35]	100 %	8	75%	6	75%	6
IDRISSI et al. [102]	85%	17	40%	8	89%	17
Notre série	75%	18	88%	21	100%	24

2.4. Le cuivre échangeable relatif (REC) : [68]

La maladie de Wilson (MW) est une maladie génétique rare dont le diagnostic peut être délicat et repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'analyse génétique du gène ATP7B reste la méthode la plus fiable pour poser un diagnostic de certitude, mais cette technique est entravée par une augmentation du nombre de mutations génétiques et la difficulté de sa réalisation dans la pratique courante. Le cuivre échangeable relatif (REC) offre une excellente alternative pour confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson et apprécier la fraction toxique du cuivre dans le sang des patients wilsonniens.

Le cuivre échangeable correspond à la fraction du cuivre liée à l'albumine. Ce dernier se base sur le déplacement du cuivre mobilisable par un chélateur avant l'ultrafiltration.

Une grande avancée a été faite avec le dosage du cuivre échangeable, reflet du cuivre toxique, qui a été mis en place par l'équipe de Dr El Balkhi de l'hôpital Lariboisière. Le dosage du cuivre échangeable (CuEXC) semble extrêmement prometteur pour le diagnostic de la maladie

puisque'un ratio (REC) cuivre échangeable (CuEXC) / cuivre total (CuT) >18,5% avait une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) de 100%. Dans le cas du screening familial, le REC est aussi d'une grande utilité, permettant de différencier les porteurs hétérozygotes des sujets sains.

2.5. Le cuivre hépatique :

Il s'agit d'un dosage quantitatif du cuivre réalisé sur un 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 [69].

Habituellement, on retrouve des valeurs supérieures à dix fois les valeurs normales [70]. Cependant, dans d'autres hépatopathies, la concentration du cuivre hépatique peut-être augmentée [71].

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 :

Tableau XII : Les paramètres biologiques du diagnostic positif de la maladie de Wilson

Paramètres	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

3. Diagnostic génétique :

Le bilan cuprique ne permet pas toujours de poser le diagnostic de certitude : [60]

- De rares homozygotes malades peuvent avoir des taux en cuivre et en céruloplasmine quasiment normaux;
- 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 [72].

L'étude génétique est donc indispensable [73].

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 [70]. 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.
- Criblage SSCP des 21 exons du gène suivi d'un séquençage des exons anormaux [60].

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 [60]. Les mutations les plus fréquentes sont d'abord recherchées, puis le criblage continue tant que l'anomalie génétique n'est pas retrouvée [74].

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 [39].

4. Arguments radiologiques :

4.1. TDM cérébrale :

En cas d'atteinte neurologique, on note une hypodensité des noyaux lenticulaires et une atrophie corticale [60], mais le scanner ne détecte pas toutes les lésions tant au niveau sustentoriel qu'au niveau du tronc cérébral [75].

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 auront des anomalies de signal au sein du parenchyme cérébral [47].

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 [75].

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

Dans notre série, l'IRM cérébrale était réalisée chez 5 malades et avait montré un hyper signal T2 et flair des noyaux gris centraux chez tous les malades. Cette imagerie était réalisée chez des malades présentant une anomalie à l'examen neurologique, ou ayant une atteinte neurologique au premier plan.

5. Synthèse [61] :

Le diagnostic de la maladie de Wilson n'est pas toujours aisé car aucun test ne permet, à l'heure actuelle, d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic, en dehors du génotypage (d-HPLC, SSCP, séquençage). Le tableau n'est pas toujours typique en terme de présentation clinique, de circonstances diagnostiques, d'âge de survenue de la maladie ou de résultats biologiques [76].

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 (score de Leipzig) a été discuté.

L'utilisation d'un score composite comme le score de Leipzig peut être très intéressant pour établir le diagnostic de la maladie de Wilson. Ce score, dont le tableau VII regroupe les différents items, prend en compte la symptomatologie clinique, les marqueurs biologiques et le génotypage.

Ce score est en faveur d'une maladie de Wilson lorsqu'il est supérieur à 4. Chez les enfants, sa sensibilité et sa spécificité ont été évaluées à 94% [76].

Tableau XIII: Le score de Leipzig développé à la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson 2001[61]

<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>Céruloplasmine :</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		

- Les patients avec un score total de deux à trois ont été considérés comme « susceptibles d'avoir la maladie de Wilson, encore plus d'investigation peuvent être effectuées ».
- 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 résumés dans le tableau suivant

Tableau XIV : Les résultats de l'étude évaluant le score de Leipzig [61]

	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 %

VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : [58] [59]

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

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, etc.

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'hypocéruloplasminémie héréditaire autosomique récessive et qui peut mimer la maladie de Wilson avec des dyskinésies, des troubles cognitifs, un diabète, etc.

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.

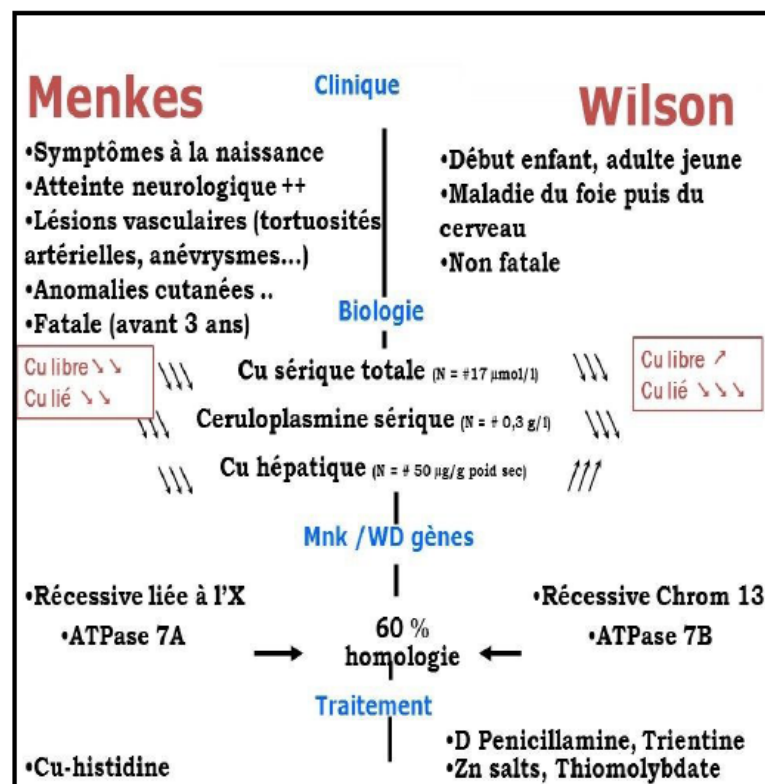


Figure 28 : Maladie de Menkès, principal diagnostic différentiel de la maladie de Wilson

VII. TRAITEMENT :

1. Buts :

Le traitement de la maladie de Wilson chez l'enfant pose trois types de problèmes : [77]
[78]

- 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.

2. Les moyens thérapeutiques :

La prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Wilson est multidisciplinaire, faisant intervenir des spécialités différentes (pédiatres, neurologues, psychologues, kinésithérapeutes ...).

2.1. L'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une maladie de Wilson et de ses proches.

L'information doit porter sur : [79]

- La maladie : ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation ;
- Les traitements prescrits et leurs éventuels effets indésirables ;
- L'importance de l'observance thérapeutique à vie et les risques d'aggravation éventuellement irréversible de la maladie à l'occasion d'une rupture thérapeutique ;
- La planification des examens de routine ou de dépistage des complications ;
- Les conseils diététiques.

2.2. 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 [80].

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 [81].

2.3. Les chélateurs :

a. Le B.A.L (British-anti-Lewisite) : [79]

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 forme d'injections intramusculaires douloureuses avec fréquence d'abcès et d'effets indésirables: nausées, rush cutané, fièvre, aggravation des signes neurologiques, etc. Ce qui rend inutilisable pour un traitement à vie.

b. La D-Pénicillamine : [12] [79]

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 CH₃. La présence d'un groupement Sulfhydryl SH confère à la D-pénicillamine ses principales propriétés.

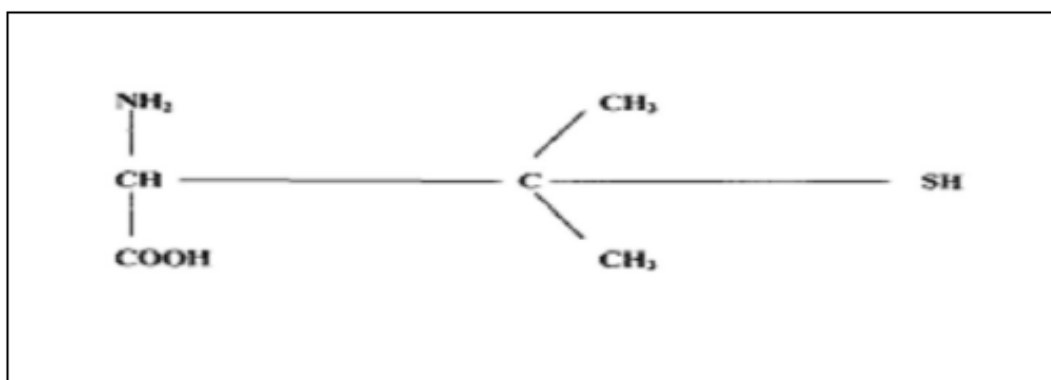


Figure 29 : Structure de la D-Pénicillamine

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, ce qui constitue un obstacle à une bonne prise en charge de la maladie de Wilson.

b.1. 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.

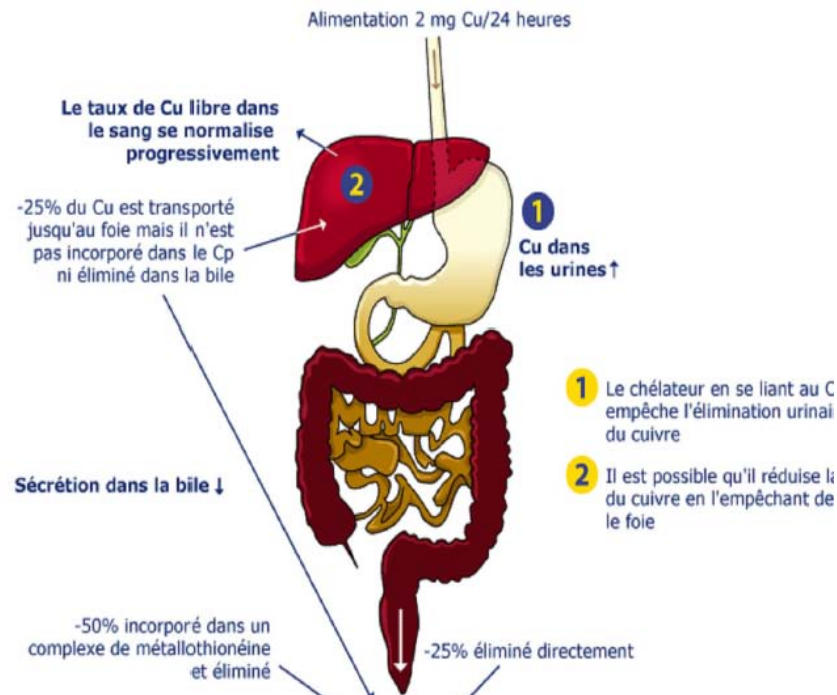


Figure 30 : Sujet atteint de la maladie de Wilson traité par un chélateur

Les comprimés sont dosés à 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 faible (900mg/j ou 1200mg/j) pour maintenir un bilan cuprique négatif. Cette dose doit être maintenue à vie [82].

b.2. Efficacité clinique : [82]

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.

b.3. 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 [83].

Ses principaux effets indésirables sont :

c. 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.

d. 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 [84]. 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) [85].

Ces effets secondaires nécessitent pendant toute la durée du traitement une surveillance régulière par un examen clinique adéquat, une NFS, une protéinurie et une cuprurie d'abord toutes les semaines pendant le premier mois, tous les mois pendant la première année, plus tard toutes les années [86] [87].

Un examen à la lampe à fente 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 moyenne en 3 à 4 ans) [86] [87]

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

d.1. 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) [89] [90] [90].

Dans notre étude, tous les malades ont été traités par la D-P. Des effets indésirables à type de nausées, arthralgies et myalgies et une aggravation neurologique initiale sous D-P ont été notées chez deux malades.

Les familles se procurent la D-P des pays voisins comme l'Espagne à travers Melilia et Sebta ou la France, ce qui engendre des interruptions répétées du traitement ce qui explique plus probablement, l'évolution défavorable chez des malades malgré leur mise sous D-P.

e. 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 [85]. Elle semble être utile dans la prévention des détériorations cliniques rapides vues chez les malades ayant interrompu leur traitement par la D-P [92].

La trientine a une faible absorption digestive et elle 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 [12]. Des cas d'anémie sidéroblastique ont été signalés lors de surdosage en raison de son action chélatrice de 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 [85].

f. Le Zinc :

f.1. 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 [84]. 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 [93].

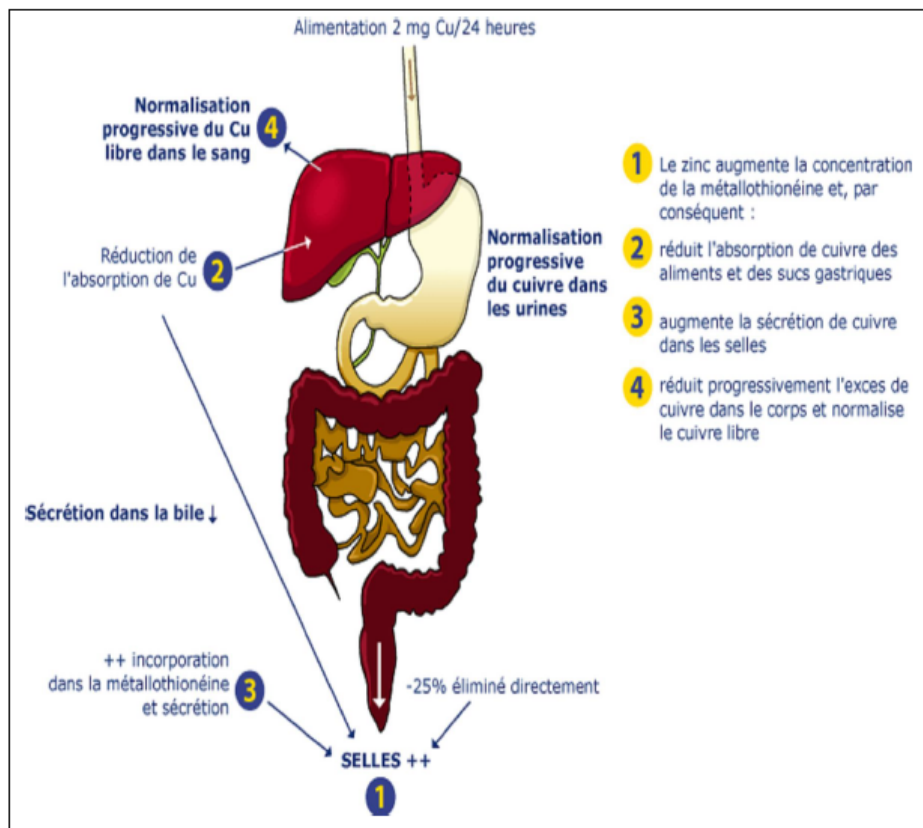


Figure 31 : Sujet atteint de la maladie de Wilson traité par le zinc accroissement d'élimination fécale du cuivre [12]

f.2. Mode d'administration et posologie : [93]

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.

f.3. Indications : [94]

Les sels de zinc sont utilisés essentiellement dans :

- Formes présymptomatiques ou paucisymptomatiques de la maladie de Wilson
- Traitement d'entretien, après avoir dépassé la phase initiale de la maladie.

Les sels de zinc sont commercialisés au Maroc, mais ils ne sont pas indiqués en première intention dans le traitement de la maladie de Wilson.

f.4. Effets secondaires :

Ils sont mineurs :

- Une irritation gastrique avec nausées et épigastralgies en début de traitement [91] ;
- Des aggravations du tableau clinique hépatique et neurologique sont décrites mais de façon moins fréquente [81] ;
- Une pancréatite biologique avec augmentation des amylases et lipases [26] ;
- 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 [26]. La normalisation du cuivre libre calculé semble un élément plus significatif [95].

La compliance au traitement peut être utilement évaluée par la zincurie qui devra atteindre 30 mmol/24 h.

g. 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.

g.1. Mécanismes d'action :

Le mécanisme d'action de cette molécule varie selon son délai d'administration par rapport aux repas : [95]

- 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.

g.2. Posologie :

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

g.3. Efficacité clinique :

La Tétrathiomolybdate de l'amonium semble idéale dans les cas à présentation neurologique [94].

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 [96].

2.4. 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 [51]
- **La TTMA** à l'essai clinique semble prometteur

Tableau II. Traitements pharmacologiques spécifiques.				
	Indications	Posologie	Suivi cuprique	Effets secondaires ^a
<i>Chélateurs du cuivre</i>				
D-Pénicillamine (DP) (Trolovol [®])	Traitement de référence	Adulte : 1500 à 1800 mg/j Enfant : 750 à 900 mg/j	↑↑ cupurie des 24 h	À court terme : troubles digestifs, réactions allergiques, leucopénie, thrombopénie À moyen terme : glomérulopathies, affections auto-immunes (lupus induit) À long terme : lésions cutanées bénignes, lésions muqueuses
Triéthylènetétramine (Trientine [®])	ATU ^b	Adulte : 1500 mg/j Enfant : 750 à 900 mg/j	↑ cupurie des 24 h (plus modeste que sous DP)	Plus rares et moins bien documentés qu'avec la DP : anémie sidéroblastique, voire lupus induit
<i>Sels de zinc</i>				
Acétate de zinc (Wilzin [®])	Formes présymptomatiques ou paucisymptomatiques	Adulte : 150 mg/j Enfant < 6 ans : 75 mg/j	↓ cupurie des 24 h	Gastro-intestinaux (nausées en début de traitement) Pancréatite biologique
^a Autres que l'installation ou l'aggravation des troubles neurologiques et/ou hépatiques, observés à l'instauration du traitement avec la D-Pénicillamine, le TETA ou le zinc. Cette aggravation peut, en partie, être prévenue par une augmentation très progressive des doses.				
^b Autorisation temporaire d'utilisation limitée au cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine.				

Tableau XV: Tableau récapitulatif des traitements pharmacologiques spécifiques dans la maladie de Wilson

2.5. Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est l'option thérapeutique pour les complications sévères de la maladie de Wilson.

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 [95].

La première opération réussie dans ce cadre fut réalisée en 1969 [96].

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 [96].

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.

Une étude française (Guillaud O. et al) publiée en 2014 a pour objectif d'évaluer les résultats à long terme de la transplantation hépatique. Cette étude a intéressé 121 patients wilsoniens ayant bénéficiés d'une transplantation hépatique (75 adultes et 24 enfants), entre 1985 et 2009. Le taux de survie moyen des patients après transplantation était de 81% à 1 an, et 80% à 5 ans, 79% à 10 ans, 73% à 15 ans, 70% à 20 ans [97].

En conclusion, la transplantation hépatique a permis de très bons résultats à long terme que ça soit pour les adultes ou les enfants.

2.6. Traitement symptomatique :

a. 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 [85].

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.

b. Toxine botulique :

Elle améliore la qualité de vie en limitant les rétractions tendineuses et peut permettre d'éviter une chirurgie lourde. Elle a une action antalgique sur les dystonies et hypertonies douloureuses.

Mais ce traitement symptomatique est coûteux à forte dose, et ne doit être utilisé qu'à titre provisoire pour surmonter les périodes difficiles.

c. Rééducation motrice et orthophonique :

Très importante dans les formes neurologiques

d. Antidépresseurs et antiparkinsoniens :

Il faudrait préférer les antidépresseurs imipraminiques.

Les benzodiazépines peuvent avoir une efficacité contre les tremblements.

Les anticholinergiques peuvent aider à lutter contre le syndrome parkinsonien et notamment avoir une efficacité sur l'hypersalivation.

Les neuroleptiques doivent absolument être évités pour ne pas aggraver le syndrome extrapyramidal.

e. Traitement adjuvant :

Différents traitements peuvent être associés [26]:

- 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.

3. Indication : [99][100][101]

- La tétrathiomolybdate d'ammonium semble être idéale dans le traitement des cas à présentation initiale neurologique [98]. 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.

3.1. 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 [99].
- La tétrathiomolybdate est utilisé avec succès chez ce type de patient (mais toujours aux essais thérapeutiques)

3.2. Pour les cas à présentation hépatique :

- Les patients présentant une hépatite fulminante aigue doivent bénéficier d'une transplantation hépatique [99].
- 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. [99] [100] [101]

3.3. Les formes asymptomatiques :

Les patients asymptomatiques sont aussi traités par le zinc.

4. Surveillance du traitement :

La surveillance régulière des patients atteints de maladie de Wilson est importante pour s'assurer de l'observance du traitement, pour diagnostiquer les carcinomes hépatocellulaires compliquant les cirrhoses et dépister les complications liées au traitement. Celles-ci concernent essentiellement la D-Penicillamine ; elles peuvent être précoces comme les réactions allergiques, apparaître après plusieurs mois de traitement comme les glomérulopathies ou les complications immunologiques, ou après plusieurs années comme les élastopathies. Sans oublier les carences en cuivre qui surviennent après de nombreuses années de traitement : ces carences se manifestent par une leucopénie, souvent associée à une anémie, puis une myélo-neuropathie [24].

Ainsi, le suivi des malades atteints de la maladie de Wilson a pour but de :

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement ;
- Vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique.

4.1. Initiation du traitement : [12]

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 au mois longue, se termine une fois les objectifs suivants atteints :

- Cuprurie d'environ 0,5 mg/24h ;
- Concentration en cuivre libre sérique $<2 \mu\text{mol/L}$;
- 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 [99].

Si les patients sont traités avant l'apparition des symptômes, ils 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.

4.2. 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 oesogastrique : initialement et en cas d'aggravation de l'hypertension portale [99].

4.3. 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 [92]. 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 forme 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.

4.4. Surveillance de la tolérance du traitement : [12]

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 [92].

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC : [12]

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

1. Les formes symptomatiques :

1.1. 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 2ans.

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 :

- L'évolution était favorable avec une bonne efficacité et tolérance clinico-biologique chez 6 malades qui sont toujours suivis au service de Pédiatrie B avec un recul moyen allant de 3 mois à 4 ans.
- L'évolution était défavorable chez 12 malades :
 - 10 malades sont décédés, dont 5 par cirrhose décompensée par une infection, et 5 autres par encéphalopathie hépatique
 - Stationnaire chez deux malades avec un recul moyen de 5 mois
- 6 malades sont perdus de vue

1.2. 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 [54].

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 [54].

1.3. 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 3 à 4 ans (90% des wilsoniens suivis par Weber) [101].

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

1.4. 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.

1.5. Les autres atteintes :

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

Les atteintes ostéo-articulaires 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.

2. 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.

IX. ENQUETE FAMILIALE : [40]

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.

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 un seul cas et qui a été inclus dans la série.

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

Au Maroc, la maladie de Wilson pose un problème aussi bien diagnostique que thérapeutique [102].

La difficulté diagnostique est due au problème de réalisation du bilan cuprique qui n'est pas fait de façon routinière dans nos laboratoires, et de ce fait il est souvent très cher pour une population de revenu limité ; ceci d'autant plus que le même bilan est demandé pour le dépistage de tous les membres de la fratrie.

La deuxième difficulté dans notre pays est celle de se procurer la D-Penicillamine puisque ce produit n'est pas disponible au Maroc. L'acétate de Zinc est le seul traitement disponible sur le marché pharmacologique marocain, mais n'est pas indiqué dans le traitement de première intention de la maladie de Wilson vu son action lente.

Les décès recensés dans notre série sont dus soit à un retard de diagnostic, soit à un retard de mise sous traitement ou à une mauvaise observance thérapeutique, ou à l'expression de la maladie sous une forme fulminante imposant une transplantation hépatique en urgence.

XI. Recommandations :

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes.

- **Aux autorités sanitaires et politiques :**

- L'élaboration à l'intention des populations d'un programme de sensibilisation sur le risque des mariages consanguins.
- Rendre plus disponible le bilan cuprique au niveau des hôpitaux publics.
- Nécessité de la mise sur le marché marocain de la D-Penicillamine par le ministère de la santé.
- La redynamisation du service social pour la prise charge effective des patients indigents.

- Encourager la formation des spécialistes en pédiatrie.
- Sensibiliser la population générale sur l'importance de dons d'organe.
- Former des équipes spécialisées dans les transplantations d'organe notamment dans les transplantations hépatiques.

• **Au personnel socio- sanitaire :**

- Penser à la maladie de Wilson devant toute hépatopathie chronique chez un enfant de plus de 6 ans, et devant toute hépatite fulminante.
- La prise en charge correcte des malades Wilsoniens aussi bien sur le plan thérapeutique que psychologique.
- La nécessité de vacciner tout enfant Wilsonien contre l'hépatite A.
- La mise en place de séances d'éducation thérapeutique collective pour les malades Wilsoniens.
- L'élaboration de guide thérapeutique ou de brochures visant à informer et aider le patient Wilsonien et son entourage à mieux vivre avec sa maladie.

• **Aux populations**

- Consulter le plus tôt possible dans les structures sanitaires devant toute symptomatologie trainante, ne répondant pas aux thérapeutiques usuelles.
- L'adoption d'une bonne hygiène alimentaire.

CONCLUSION

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

Cette affection comporte dès le bas âge des signes hépatiques (hépatite agressive, cirrhose) qui s'enrichissent avec les années par d'autres signes (signes neurologiques, psychiatriques, etc) 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 le 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 24 malades et celles de la littérature, nous avons pu dégager un certain nombre de points, qui sur le plan pratique, ont une grande importance. Ces conclusions sont les suivantes :

- Penser à la maladie de Wilson devant toute hépatopathie chez l'enfant âgé de plus de 5 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 santé 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.
- 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 du traitement médicamenteux.
- Le pronostic dépend étroitement de la précocité du diagnostic et du traitement. Les formes asymptomatiques sont de meilleur pronostic, c'est d'où l'intérêt, encore une fois, de focaliser les efforts vers un dépistage familial précoce devant le diagnostic de tout wilsonien.



ANNEXES



FICHE D'EXPLOITATION : Maladie de Wilson chez l'enfant

I. Identité :

Nom :
Prénom :
Sexe :
Année d'hospitalisation :

II. Antécédents :

Personnels :

Familiaux :

- Consanguinité
☐ Oui ☐ Non
- Cas similaire dans la fratrie
☐ Oui ☐ Non
- Décès dans la fratrie pour hépatopathie chronique
☐ Oui ☐ Non

III. DONNEES CLINIQUES :

1) **Délai d'évolution :**

2) **Mode de révélation :**

- ☐ Asthénie
- ☐ Ictère
- ☐ Distension abdominale
- ☐ Hémorragie digestive
- ☐ Cirrhose
- ☐ Insuffisance hépatocellulaire
- ☐ Encéphalopathie hépatique

3) **Examen clinique :**

a) **Examen général :**

- ☐ Ictère
- ☐ Œdème

b) **Atteinte hépatique :**

- ☐ Ascite

- o Circulation collatérale
- o SMG
- o HMG
- o Autres :
- c) **Atteinte neurologique :**
 - o Examen neurologique normal
 - o Rigidité
 - o Mouvements anormaux
 - o Crises d'épilepsie
 - o Signes pyramidaux
 - o Atteinte psychiatrique
 - o Autres :
- d) **Signes ostéo-articulaire :**
 - o Examen ostéo-articulaire normal
 - o Arthralgies
 - o Arthrites
 - o Raideur articulaire
 - o Fractures spontanées
 - o Autres :
- e) **Examen ophtalmologique :**
 - o Anneau de Kaiser- Fleisher
 - o Cataracte en fleur de Tournesol
 - o Autres :

IV. DONNEES PARACLINIQUES :

1) Biologie :

a) NFS :

- o Anémie hémolytique
- o Thrombopénie
- o Leucopénie
- o Autres :

b) BILAN D'HEMOSTASE :

TP

:

- o TP <50%
- o 50%<TP<70%
- o TP>70%

Facteur V :

- ☐ Normal (70–100%) ; Effondré

c) **BILAN HEPATIQUE :**

ASAT :

- ☐ Normal ; Modérément élevé (2–4*N) ; Très élevé (>4*N)

ALAT :

- ☐ Normal ; Modérément élevé (2–4*N) ; Très élevé (>4*N)

GGT :

- ☐ Normal ; Elevé

PAL :

- ☐ Normal ; Elevé

Albumine :

- ☐ Effondré ; Normal

d) **BILAN RENAL :**

Protéinurie de 24h :

- ☐ Elevé ; Normal

2) BILAN DU METABOLISME DU CUIVRE :

CUPREMIE:

- ☐ Normal (0.7 – 1.27 mg/l) ; Effondré (<0.7 mg/l)

CUPRURIE :

- ☐ Normal (<70 ug/24h) ; Elevé (>100 ug/24h)

CERULOPLASMINE :

- ☐ Normal (0.2 – 0.6 mg/l) ; Effondré (<0.2 mg/l)

3) RADIOLOGIE :

a) Echographie abdominale :

- ☐ Foie de taille normale
- ☐ Foie atrophique
- ☐ HPM
- ☐ SPM
- ☐ Foie cirrhotique
- ☐ Signes d'HTP
- ☐ Autres :

b) IRM cérébrale :

- ☐ Normale
- ☐ Anomalies du signal
- ☐ Autres :

4) FIBROSCOPIE DIGESTIVE :

- ☐ Normale
- ☐ Varices œsophagiennes Stade :

V. TRAITEMENT :

1. Moyens thérapeutiques :

- ☐ Régime pauvre en cuivre
Oui Non
- ☐ D- pénicillamine
Oui Non
- ☐ Sulfate de ZINC
Oui Non
- ☐ Vitamine B6
Oui Non
- ☐ Ttt symptomatique :
 - Ligature de VO
Oui Non
 - Diurétiques
Oui Non

➤ Plasmaphérèse

Oui Non

➤ Rééducation motrice

Oui Non

2. Effets secondaires liés au traitement :

o Réaction d'hypersensibilité

Oui Non

o Anorexie, nausées, dégoût

Oui Non

o Aggravation de la symptomatologie neurologique

Oui Non

o Aplasie médullaire (leucopénie, thrombopénie)

Oui Non

o Arthrite liée à la D-penicillamine

Oui Non

3. Quelles alternatives ? :

o Traitement symptomatique adjuvant

Oui Non

o Changement de traitement

Oui Non

Par :

o Arrêt du traitement

Oui Non

o Indication de transplantation hépatique

Oui Non

Faite Non faite

4. Moyens de procurement de ttt :

o Par la famille du patient
Oui Non

o Traitement donné par les hôpitaux publics
Oui Non

o Association
Oui Non

o A partir des pays voisins (Europe)
Oui Non

VI. Evolution :

a) Favorable :

o Disparition/régression des symptômes
Oui Non

o Croissance normal
Oui Non

o Pas de retard pubertaire
Oui Non

o Scolarité normale
Oui Non

o Normalisation du bilan biologique (NFS-PLQ ; BH ; Bilan du métabolisme du cuivre)
Oui Non

b) Défavorable :

o Stationnaire
Oui Non

o Perdu de vue
Oui Non

o Décès par :

➤ Cirrhose décompensée par :

- Infection

Oui

Non

- Hémorragie digestive

Oui

Non

- Arrêt du ttt, causé par :

- Traitement non disponible au Maroc
- Traitement trop cher
- Absence de couverture sanitaire

➤ Encéphalopathie hépatique

Oui

Non

VII. ENQUETE FAMILIALE :

RÉSUMÉS

RESUME

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.

L'objectif de ce travail était de soulever les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge de la maladie de Wilson dans notre contexte.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 24 cas de maladie de Wilson colligés au sein du service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 8 ans.

Il s'agissait de 14 filles et 10 garçons dont la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 10 ans avec des extrêmes allant de 7 à 15 ans. La consanguinité était retrouvée chez 13 malades. Sur le plan clinique, l'ictère était noté dans 15 cas, un syndrome œdémateux était retrouvé chez 15 malades et un syndrome hémorragique dans 3 cas. Les signes neurologiques étaient présents dans 9 cas. Un seul enfant était diagnostiqué à l'occasion d'un dépistage. L'anneau de Kayser-Fleisher était retrouvé chez 17 enfants. Sur le plan biologique, les signes d'insuffisance hépatocellulaire étaient retrouvés chez 16 malades avec une cytolyse dans 12 cas. Une anémie hémolytique était retrouvée chez 14 malades (soit 56%). La céruloplasminémie était abaissée chez 18 malades, la cuprurie était augmentée chez tous les malades. L'échographie abdominale avait montré des signes d'hypertension portale (HTP) sur foie de cirrhose chez 12 malades soit 50%. La D pénicillamine était instaurée chez tous les malades. L'évolution était favorable chez 6 malades qui sont toujours suivis au service. Nous déplorons 10 décès dont 5 dans un tableau de cirrhose décompensé, et 5 dans un tableau d'encéphalopathie hépatique.

Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du traitement. Le dépistage chez les membres de la famille est une démarche importante et obligatoire pour un diagnostic précoce.

ABSTRACT

Wilson's disease or hepatolenticular degeneration is an autosomal recessive genetic disorder characterized by a toxic accumulation of copper in the body, primarily in the liver, central nervous system and cornea.

The aim of this study was to raise the diagnostic and therapeutic difficulties in the management of Wilson's disease in our context.

We performed a retrospective study of 24 cases of Wilson disease collected in the pediatric service of the University Hospital Mohammed VI of Marrakech over a period of 8 years.

They were 14 girls and 10 boys whose average age at diagnosis was of 10 years, with a range of 7 to 15 years. Consanguinity was found in 13 patients. Clinically, jaundice was noted in 15 cases, edematous syndrome was found in 15 patients and hemorrhagic syndrome in 3 cases. Neurological signs were present in 9 cases. One child was diagnosed during screening. Kayser-Fleischer Ring was found in 17 children. Biologically, signs of liver failure were found in 16 patients with cytolysis in 12 cases. Hemolytic anemia was found in 14 patients (56%). The céruloplasminémie was lowered in 18 patients, the urinary copper was increased in all patients. Abdominal ultrasound showed signs of portal hypertension (PHT) on liver cirrhosis in 12 patients or 50%. D penicillamine was introduced to all patients. The outcome was favorable in 6 patients who are still followed the service. We deplore 10 deaths, including 5 in decompensated cirrhosis, and 5 in hepatic encephalopathy .

The prognosis of Wilson's disease depends on early treatment. Screening of family members is an important and mandatory approach for early diagnosis.

ملخص

مرض ويلسون هو اضطراب وراثي يحدث فيه خلل في إفراز المرارة للنحاس مما يؤدي إلى تراكمه، خاصة في الكبد، الدماغ والقرنية.

في هذا العمل قمنا بجرد الخصائص السريرية، شبه السريرية، العلاجية و التطويرية لمرض ويلسون من خلال دراسة ٢٤ ملاحظة تم جمعها في مصلحة طب الأطفال ب بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، و ذلك لمدة ٨ سنوات.

ينقسم المرضى إلى ١٤ أنثى و ١٠ ذكور، متوسط العمر لديهم ١٠ سنوات. مفهوم زواج الأقارب وجد في ١٣ حالة.

سريريا، لوحظ اليرقان في ١٥ حالة، و استسقاء مع تورم القدمين في ١٥ حالة أخرى، ٣ مرضى كانوا يعانون من قيء الدم. كانت الأعراض العصبية و النفسية موجودة عند ٩ أطفال. تم تشخيص طفل واحد من خلال فحص الأسرة. حلقة كيزر- فليشر كانت موجودة في ١٧ حالة.

بيولوجيا، تم العثور على علامات الفشل الكبدي عند ١٦ حالة. تم العثور على فقر الدم الانحلالي عند ١٤ مريضا. في جميع الحالات التي تم دراستها، كان هناك اختلال في التحليلات البيولوجية للنحاس، بحيث كان معدل السيرونوبلازمين منخفض لدى ١٨ طفل، بينما كان الإفراز البولي للنحاس ل ٢٤ ساعة مرتفع لدى جميع المرضى. أظهرت الموجات فوق الصوتية علامات فرط ضغط الدم البابي مع تليف في الكبد عند ١٢ مريضا. تم علاج جميع المرضى مبدئيا بالبندسلامين. وكانت تطورات ٦ حالات إيجابية.

علاج داء ويلسون يعتمد على التشخيص المبكر. فحص أفراد الأسرة هو نهج هام وإلزامي للتشخيص المبكر.

BIBLIOGRAPHIE

1. **MAK CM, LAM CW.**
Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review
Crit Rev Clin Lab Sci. 2008; 45(3):263–90
2. **ALA A, WALKER AP, ASHKAN K, DOOLEY JS, SCHILSKY MI.**
Wilson's disease
Lancet 2007; 369:397– 408
3. **HIYAMATU S, SHIMIZU K, AOKI T.**
Early diagnosis of Wilson disease
Lancet 2003; 342: 56–7
4. **DUVAUX C.**
Atteinte hépatique sévère au cours d'une maladie de Wilson
Gastroentéro clinique et biologique. 2004; 28 (Supp 5) :202–205
5. **WALSHE J.M.**
History of wilson's disease: 1912 to 2000
Mov. Disord., 2006,21: 142–147
6. **WOIMANT F, CHAINE P, FAVROLE P et al.**
La maladie de Wilson
Rev. Neurol., 2006, 162 (6–7):773–81
7. **GHICA J, VINGERHOETS F, MAEDER P, BORRUAT F-X, BOGOUSLAVSKY J.**
Maladie de Wilson
EMC–Neurologie 1 (2004) 481–511
8. **COX D.W.**
Disorders of copper transport
Br. Med. Bull., 1999, 55 (3): 544–555
9. **FERENCI P.**
Pathophysiology and clinical features of Wilson disease
Metab. Brain Dis., 2004, 19 (3–4):229–239
10. **ROBERTS E.A, COW D.W.**
Wilson disease
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1998, 12(2):237–256
11. **DURANT F, BENHAMOU J-P.**
Maladie de Wilson
EMC 1993 hépatologie 7-037-1–10

12. **MERCIER– JACQUIER.**
La maladie de Wilson : Revue de la littérature à propos de 19 observations
Thèse de faculté de médecine de Nancy 2007

13. **GUIRAUD P, FAVIER A et HORN N.**
Métabolisme du cuivre.
Encycl Méd Chir , Endocrinologie–Nutrition, 10–359–C–10, 2003, 10 P

14. **ELKOUBI P.**
Le cuivre.
J. Chir., 1989, 126(4):248–57

15. **Agence française de sécurité sanitaire des aliments**
Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition

16. **KLEWAY L.M., RECK S.J., BARCOME D.F.**
Evidence of dietary copper and zinc deficiencies
JAMA, 1979,241: 1916–1918

17. **MERCER J.**
The molecular basis of copper–transports diseases
Trends Mol. Med., 2001, 7(2):64–9

18. **EL–YOUSSEF M.**
Wilson disease
Mayo. Clin. Proc., 2003, 78(9):1126–1136

19. **MISRAHI M., HADCHOUEL M.**
Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson
Hépatogastro., 1997, 6(4):473–481

20. **LEI WAN, CHANG–HAI TSAI, YUSHI 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

21. **KITZBERGER R., MADL C., FERENCI P.**
Wilson disease
Metab. Brain Dis., 2005, 20(4):295–302

22. **FEI WU, JING WANG, CHUNWEEN PU, LIANG QIAO, CHUNMENG JIANG.**
Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms
Int.J.Mol.Sci.2015 ; 16 : 6419–6431
23. **ARDELEAN-JABY D, BROUCKER Th, CAILLIEZ M.**
Maladie de Wilson : un cas et revue de la littérature
Immunoanalyse & Biologie Spécialisée, Volume 16, Issue 6, 2001, Pages 368–375
24. **WOMAIN F , POUJOIS A, VANLEMMENS C.**
Maladie de Wilson – Actualités
Rev Med 2015 ; 4924
25. **MISRAHI M., HADCHOUEL M.**
Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson
Hépatogastro., 1997, 6(4):473–481
26. **LABRUNE P.**
La maladie de Wilson
Médecine thérapeutique Pédiatrie 1999, 2,6 :461–465
27. **DHAWAN A, FERENCI P, GEUBEL A. et al.**
Genes and metals: a deadly combination
Acta. Gastroenterol. Belg., 2005, 68(1):26–32
28. **STAPELBROEK JM, BOLLEN CW, VAN AMSTEL JK et al.**
The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease : results of a meta-analysis
J Hepatol, 2004 ; 41 : 758– 763.
29. **WOIMANT F, CHAINE P, FAVROLE P, et al.**
La maladie de Wilson
Rev. Neurol., 2006, 162(6–7):773–81
30. **VALLA D.**
Hémochromatose, Maladie de Wilson. Des maladies auxquelles on ne pense pas assez
Ann. Gastroenterol. Hepatol., 1996, 32(2): 107–8
31. **BANDMANN O, WEISS KH, KALER SG.**
Wilson's disease and other neurological copper disorders
Lancet Neurol 2015 ; 14 : 103–113

32. **AMRI F, HAPOUSSE MN GUEDDICHE.**
Les cirrhoses et les maladies cirrhogènes de l'enfant tunisien : 65 cas
Pédiatrie 1992, 47, 473-47
33. **BENKIRANE A.**
La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 12 cas
Thèse de médecine de Casablanca 1987
34. **GHAILAN M, BENHAMMOU B.**
La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de cinq familles
Thèse de médecine Rabat 1999.
35. **BELAHMER, MIKOU N, HADJ KHALIFA H.**
Maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 8 cas
Thèse de médecine Casablanca 1999
36. **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
37. **VALMARY.J, RICORDEL, MAZIEREB**
Les formes hépatiques de la maladie de Wilson
Annales gastro-entéro-hépatologie ; 1988 ; 24 ; n°4 ; 197-203
38. **MAHFOUD.A ; SAHNOUN.S ; KARRAY.A**
La maladie de Wilson à propos de quatre observations
Maghreb médical ; 1996 ;(307) ; 40-46
39. **GITLIN J.D.**
Wilson disease
Gastroenterology., 2003, 125(6): 1868-77
40. **DURAND F, BENHAMMOU JP.**
La maladie de Wilson
Encycl.Méd.Chir., Hépatologie, 7,210-A1 0, 1997,6p
41. **WALSHE J.M.**
Hepatic Wilson's disease: initial treatment and long-term management
Curr. Treat. Options. Gastroenterol., 2005, 8(6):467-72

42. **DUVOUX C.**
Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson
Gastroenterol. Clin. Biol., 2004, 28(5 Suppl):D202-5
43. **AGRET F, VALLET-PICHARD A, LANDAU A, et al.**
Révélation tardive d'une maladie de Wilson sous la forme d'une cirrhose compliquée
d'un carcinome hépatocellulaire
Gastroenterol. Clin. Biol., 2003 ;27 : 130-131
44. **DALVI A.**
Wilson's disease : neurological and psychiatric manifestations
Dis Mon 2014 ; 60 : 460-4
45. **BENRHOUMA H, NAGI S, KRAOUA I, DRISSI I, TURKI I, BEN HAMMOUDA M.**
Tableau encéphalitique révélant une maladie de Wilson chez un garçon de 12 ans
Archives de Pédiatrie 2015 ; 22 : 892-894
46. **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
47. **WOIMANT F, CHAINE P, FAVROLE P et al.**
La maladie de Wilson
Rev. Neurol., 2006, 162(6-7):773-81
48. **DENING TR, BERRIOS GE.**
Wilson's disease : psychiatric symptoms in 195 cases
Arch Gen Psychiatry 1989 ; 46 : 1126-1134.
49. **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
50. **TROCELLO J-M et al.**
Wilson's disease, 100 years later ...
Revue neurologique 2013 ; 169 : 936-943
51. **KUO YM, GISTSHIER 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

52. **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

53. **SINGH T, CHATURVEDI MK, BANERJEE S et al.**
Wilson's disease presenting as haemolytic anaemia
J Assoc Physicians India. 2009 Nov; 57:775
54. **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

55. **QUEMENEUR A, TROCELLO J, VERNEJOUL M et al.**
Manifestations rhumatologiques associées à la maladie de Wilson
Revue du rhumatisme monographies 2011 ; 78 : 224–230

56. **BONO W, MOUTIE O, BENOMAR A et al.**
La maladie de Wilson. Etude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas
Rev. Med. Interne, 2002,23(5):419–43 1

57. **KUAN P.**
Cardiac Wilson's disease
Chest., 1987,91(4):579–83

58. **ODIEVRE M, LABUNE P.**
Maladie de Wilson
EMC Pédiatrie 2004

59. **European Association for the study of the Liver**
EASL Clinical Practice Guidelines : Wilson's disease
Journal of Hepatology 2012 ; 56 : 671–685

60. **CHAPPUIS P, BOST M, MISRAHI M et al.**
La maladie de Wilson : aspects clinico-biologiques.
Ann. Biol. Clin., 2005, 63(5):457–66
61. **FERENCI P, CACA K, LOUDIANOS G et al.**
Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease
Liver Int., 2003,23(3): 139–42

62. **DORNEY SFA, KAMATH KR, PROCOPIS PC, KAN AE.**
Wilson's disease in childhood: A plea for increased awareness
MedJ Aust 1986 ; 145 :538-41
63. **HOLTZMAN NA, NAUGHTON MA, IBER FL, GAUMNITZ BM.**
Ceruloplasmin in Wilson's disease
J Clin Invest 1967 ; 46 : 993-1002
64. **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
65. **GIBBS K, WALSH JE.**
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
66. **BICKEL H, NEALE FC, HALL GA.**
A clinical and biochemical study of heparolenticular degeneration (Wilson's disease)
QJMed 1957 ; 26 : 527-58
67. **GOW PJ, SMALL WOOD RA, ANGUS PW, SMITH AL, WALL AJ, SEWEL RB.**
Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades
Gut 2000 ; 46 : 415-9
68. **Souleiman El Balkhi, Jean-Marc Trocello, Joël Poupon et al.**
Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis.
Clinica Chimica Acta 412 (2011) 2254-2260
69. **DUCLOS-VALLEE J.C, ICHAI P, CHAPPUIS P et al.**
La maladie de Wilson
Rev. Prat., 2006, 15,56(5):469-74
70. **ROBERTS E.A, COW DW.**
Wilson disease
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1998, 12(2):237-256

71. **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
72. **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
73. **FERENCI P.**
Wilson's Disease
Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005, 3(8):726-33
74. **DHAWAN A, FERENCI P, GEUBEL A et al.**
Genes and metals: a deadly combination
Acta. Gastroenterol. Belg., 2005,68(1):26-32
75. **MARTIN-DUVERNEUIL N, DE BROUCKER T.**
Maladie de Wilson
Rev. Neurol., 2001, 157(1):119-21
76. **GARCIA HEJL C et al.**
Du gène à la maladie : les anomalies des transporteurs du cuivre
Pathologie Biologie 2009 ; 57 : 272-279
77. **KRAUT JR, YOGEN R.**
Fatal Fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease
Clinical Pediatric USA 1984
78. **ODIEVRE M.**
Maladie de Wilson
EMC (Paris) 4059R10-9 1983
79. **WOMAIN F et al.**
Wilson's disease. French national diagnosis and treatment protocol : Focus for the neurologist
Pratique Neurologique – FMC, 2010 : 1 (3) ; 208-216
80. **BREWER GJ.**
Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease
Dmgs., 1995, 50(2):240-249

81. **ROBERTS E.A, SCHILSKY M.L.**
A practice guideline on Wilson disease
Hepatology., 2003,37(6):1475–92

82. **European Association for the Study of the Liver**
EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease
Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 671–685

83. **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

84. **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. Irnrnunopathol. Pharmacol., 2007,20(1): 1 85–90

85. **WOIMANT F, CHAINE P, FAVROLE P et al.**
La maladie de Wilson
Rev. Neurol., 2006, 162(6–7):773–81

86. **MARDESEN CD.**
Wilson's disease
Q J Med 1987 ; 248 : 959–66

87. **SCHEINBERG IH, STERNLIEB I.**
Wilson's disease
Smith Jr LH, editor. Majors problems in internal medecine, vol.23
Philadelphia : WB Saunders Company, 1984

88. **SUSSMAN W, SCENBERG IH.**
Diasapperance of Kayser–Fleischer rings
Arch Ophtalmol 1969 ; 82 : 738–41

89. **BIALY–GOLAN A, BRENNER S.**
Penicillamine–induced bullous dermatoses
J Am Acad Dermatol 1996 ; 35 : 732–742

90. **BREWER G.J.**
Penicillamine should not be used as initail therapy in Wilson's disease
Mov. Discord., 1999, 14 (4) : 551– 4

91. **MOSBY'S GENERX.**
Penicillamine
Mosby's GenRx, 9th ed.1999.
92. **WALSHE JM. DIXON AK.**
Dangers of non compliance in Wilson's disease
Lancet 1986, 1 : 845-7
93. **LAPEYRE D, GOTTRAND F, DEBRAY D.**
Traitement de la maladie de Wilson par le zinc
Archives de Pediatrie. 2010; 17(6 Supp 1): 40
94. **HOOGENRAAD T.U, VAN HATTUM J, VAN DEN HAMER C.J.**
Management of Wilson's disease with zinc sulphate. Experience in a serie of 27 patients
J. Neurol.Sci., 1987,77(2-3):137-46
95. **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
96. **BELLARY S, HASSANEIN T, VAN THIEL D.**
Liver transplantation for Wilson's disease
J. Hepatol., 1995,23:373-381
97. **GUILLAUD O. et al.**
Long term results of liver transplantation for Wilson's disease : Experience in France
Journal of Hepatology 2014 ; 60 : 579 - 589
98. **WEISS KH, GOTTHARD DN, KLEMM D et al.**
Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease
Gastroenterology. 2011 Apr ; 140(4):1189-1198
99. **GEORGE J. B.**
Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease
Drugs 50 2005 : 240-249
100. **BREWER GJ, HILL GM, PARASAD AS et al.**
Oral zinc therapy for Wilson's disease
Ann interne Med 1983 ; 99 : 314-20

101. **BREWER GJ, YUZBASIYAN-GURKAN V.**
Wilson disease
Medecine 1992 ; 71 : 139-64
102. **LAKHDAR IDRISSE M et al.**
La maladie de Wilson chez l'enfant : à propos de 20 cas
PanAfrican Med J. 2013 ; 14 : 6

قسم الطبيب

اقسمُ بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقّر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

مرض ويلسون عند الأطفال - 24 حالة -

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 06 / 10 / 2016

من طرف

السيدة زينب رشادي

المزودة في 10 غشت 1990 بمراكش

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ويلسون – طفل – النحاس – حلقة كيبزر-فايشر-البنسلامين - تشخيص.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

م. صبيحي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة

ع. بورهوات

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيدة

ز. السملاني

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة

ن. الوهاب

أستاذة مبرزة في أمراض الدماغ والأعصاب