



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



Année: 2018

Thèse N°: 340

LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ADULTE
A PROPOS DE 02 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Madame Chaimae ABDOUH

Née le 25 Août 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Wilson; Cirrhose ; Anémie hémolytique; Kayser-Fleischer; D-Penicillamine

Membres du Jury :

Monsieur Aziz AOURAGH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Monsieur Taoufik AMEZYANE

Professeur de Médecine Interne-Angiologie

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Madame Mounia RAHMANI

Professeur de Neurologie

Monsieur Fouad EL ASRI

Professeur d'Ophtalmologie

Madame Naoual ELOMRI

Professeur Assistante de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Membre associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie



Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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



Janvier 2005

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

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

Décembre 2005 Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale

Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*
Mars 2009
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir

Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

A mon très cher père, Lahcen ABDOUH,

A celui qui a toujours été présent et a fait de moi sa priorité quelles que soient les circonstances, Au grand homme que tu es, au père exceptionnel, De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel .Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin .J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère que mon travail te rendra fier de moi, n'oublie pas qu'il porte ton nom. Je t'aime papa



A ma très chère mère, Fatima RHALEM,

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 sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. 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. Je t'aime maman



A mon cher frère, Hicham ABDOUH,

L'amour que je te porte est sans égal, ton soutien, tes encouragements et tes sacrifices ont été pour moi d'un grand réconfort. Tu es l'exemple du frère parfait. Je te dédie ce travail en témoignage des profonds sentiments fraternels que je te porte, de l'attachement qui nous unit et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi. Je te souhaite une vie comblée de bonheur et de succès et qu'elle soit telle que tu l'as toujours souhaité. Je t'adore cher frère



A ma très chère sœur, Sanae ABDOUH,

Ta joie de vivre et ton humour m'ont toujours fais sourire et permis de relativiser. Tu as toujours été là pour moi dans les hauts et surtout les bas. Merci pour ta bienveillance à mon égard, tous ces fous-rires et cette complicité si précieuse que nous partageons. J'ai beaucoup de chance de t'avoir dans ma vie. Je te dédie ce travail, en guise de témoignage de mon amour et de toute l'affection que je te porte. Puisse le bon Dieu te procurer santé et quiétude, et t'aider à réaliser tous tes rêves les plus ambitieux. Je t'adore petite sœur.



A mon cher fiancé, Mohamed amine AZNAG,

Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve au cours de la réalisation de ce travail. Ton amour, ton profond attachement et tes sacrifices pour assurer mon bonheur et ma réussite ont été pour moi d'un grand soutien. Notre couple a grandi en même temps que nos projets scientifiques. Merci de m'avoir soutenu dans les moments difficiles autant par ton sérieux et ta méticulosité que par ton humour et ta jovialité. Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun avenir et nous procure éternel bonheur. Je tiens à travers cette modeste dédicace à t'exprimer toute mon affection et respect. Je te souhaite une florissante santé, un prospère avenir et une vie couronnée de succès.



A mes grands-parents

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Je vous remercie pour le grand soin exceptionnel que vous nous portez, mes frères et moi, depuis notre enfance. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

A tous mes oncles et tantes

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, tout au long de mes études. Votre soutien, votre amour, votre respect et votre aide m'ont toujours touchée et m'ont donné force et énergie. Je ne pourrai d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous vos efforts et votre générosité extrême. Veuillez trouver ici le symbole de ma reconnaissance et ma grande estime. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement

A tous les membres de ma famille petits et grands

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère



A ma chère sœur de cœur Sara,

à ma complice et ma confidente.

Tu as toujours su doubler mes joies, et alléger mes peines. Tu as été toujours là pour partager avec moi tous les moments joyeux mais aussi les plus difficiles, pour me combler d'amour désintéressé et de bonheur.

A nos agréables moments vécus ensemble, à nos fous rires,

à nos gardes ensemble et tous les souvenirs partagés

Tous les mots ne sauraient exprimer tout ce que je veux écrire. . .

Sache tout simplement que tu es la meilleure de toutes !

A ma chère Samia,

Une amie à grand cœur, une confidente sans pareil et une source de joie inépuisable et d'amour. Des années d'amitié nous unissent, des années durant lesquelles tu étais toujours présente à mes côtés, à m'encourager, à m'épauler et à m'aimer. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine d'amour, de bonheur et de succès. Je prie Dieu pour que notre amitié soit éternelle.



A tous mes amis

En témoignage de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection et mon amour, je vous souhaite une vie pleine de succès et un avenir brillant

A tous mes camarades

de promotion Que Dieu tout puissant vous donne la force d'exercer vos professions avec dignité. Je vous souhaite le succès et le bonheur dans votre vie.

A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour

A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de citer,

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail,

A tous ceux qui ont pour mission de soulager et d'aider les personnes dans le besoin,



*A toutes les personnes malades qui m'ont montré pourquoi j'ai choisi
ce métier, et qui m'ont appris les valeurs humaines.
Toute ma gratitude et mes vœux de rétablissement.*

*A toute personne qui reste convaincue que l'effort sincère
et honnête est la seule voie vers la réussite et la réalisation de soi
Que ce travail soit le témoignage de ma profonde gratitude
et reconnaissance.*





Remerciements

***A Notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur AOURAGH AZIZ***

Professeur de Gastro-Entérologie

Chef de service de Gastro-entérologie à l'HMIMV RABAT

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un Grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions. Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde Gratitude et notre grande estime.



***A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur AMEZYANE TAOUFIK
Professeur de Médecine Interne-Angiologie***

Chef de service de Médecine Interne B à l'HMIMV RABAT

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Vous m'avez toujours accueillie avec sympathie, sourire et bienveillance, et ceci malgré vos obligations professionnelles. Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner. Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre. Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions pour vos efforts inlassables. Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie et de notre profond respect.



***A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur DOGHMI KAMAL
Professeur d'Hématologie clinique***

Chef de service d'Hématologie Clinique à L'HMIMV RABAT

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable. Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal. Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et notre profond respect.



A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur RAHMANI MOUNIA

Professeur de Neurologie à l'Hôpital des Spécialités Rabat

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.



***A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur EL ASRI FOUAD***

Professeur d'Ophtalmologie à l'HMIMV RABAT

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger le jury de notre thèse. Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence, votre gentillesse et votre modestie. Veuillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.



A notre Professeur ELOMRI NAOUAL
Professeur Assistante au service de Médecine Interne B
de HMIMV RABAT

Nous vous remercions infiniment pour vos nombreux conseils, pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré .votre amabilité et votre modestie méritent toute admiration et représentent le modèle que je serai toujours heureuse de suivre. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations .Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde Gratitude tout en vous témoignant notre respect. Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité à vous et à votre famille



A notre Professeur ELQATNI MOHAMEDA
Professeur Assistant au Service de Médecine Interne B
de l'HMIMV Rabat

Je ne serai vous remercier suffisamment pour m'avoir initié et accompagné dans la rédaction de ce travail. Votre compétence, rigueur, dynamisme et disponibilité ont été un élément fort dans l'aboutissement de mon sujet. Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude et mon grand respect.



LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: anticorps anti-nucléaire
AC	: anticorps
ALAT	: aspartate amino-transférase
APOE	: Apolipoprotéine E
ASAT	: alanine amino-transférase
ATP	: adénosine tri-phosphate
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	: cytomégalovirus
Cu	: cuivre
Cu	: cuprurie
CuEXC	: Cuivre échangeable
Cup	: cuprémie
D-P	: d-pénicillamine
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOGD	: fibroscopie oeso-gastro- duodenal
G6PD	: glucose 6 phosphate déshydrogénase
GB	: globules blancs
GGT	: gamma glutamyl transférase
Hb	: hémoglobine
HPLC	: Denaturing High Performance Liquid Chromatography
HTP	: hypertension portale
HVB	: hépatite virale
HVC	: hépatite virale c
Ig	: immunoglobuline

INR : international normalised ratio

IRM : imagerie par résonance magnétique

KF : kayser-fleischer

LDH : lactate deshydrogénase

N : normale

NFS : Numération Formule Sanguine

PAL : Phosphatase alcaline

PBF : ponction biopsie du foie

PCR-RFLP : polymerase chain reaction- restriction fragment length
Polymorphism

REC : Cuivre échangeable relatif

SMG : splénomégalie

SSCP : single strand conformation polymorphism

TDM : tomodensitométrie

TP : taux de prothrombine

USFDA :United States Food and Drug Administration

VGM : volume globulaire moyen

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anneau péricornéen de Keyser-Fleischer objectivé par l'examen ophtalmologique à la lampe à fente.

Figure 2 : TDM abdominale: coupe axiale C+ montrant un foie d'hépatopathie chronique de contours irréguliers avec splénomégalie et épanchement intra-péritonéal.

Figure 3 : Anneau péricornéen de Keyser-Fleischer objectivé par l'examen ophtalmologique à la lampe à fente.

Figure 4 : IRM Cérébrale : en séquence FLAIR (a et b) et séquence T1 Sagittal(c) montrant un hypersignal T1 et FLAIR des noyaux caudés et noyaux lenticulaires.

Figure 5 : Prévalence des patients atteints de maladie de Wilson selon l'âge et le sexe en France en 2013.

Figure 6 : Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte.

Figure 7 : Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte.

Figure 8 : Distribution du cuivre dans l'organisme.

Figure 9 : Emplacement du gène muté sur le chromosome 13.

Figure 10 : Structure prédite de la protéine codée par le gène responsable de la maladie de Wilson une ATPase de type P.

Figure 11 : mutations et groupes ethniques.

Figure 12 : Métabolisme de cuivre.

Figure 13 : Anneau de Kayser-Fleisher.

Figure 14 : Cataracte en Fleur de Tournesol.

Figure 15 : Lunules azures des ongles au cours de la maladie de wilson.

Figure 16 : IRM cérébral en coupe axiale montrant un hypersignal en séquence T2 et FLAIR au niveau du putamen, noyau caudé et du thalamus.

Figure 17 : IRM cérébral montrant un hypersignal T2 au niveau du mésencéphale « signe de la face du panda géant »

Figure 18 : Arbre décisionnel du diagnostic de maladie de Wilson

Figure 19 : Maladie de Menkès, principal diagnostic différentiel de la maladie de Wilson.

Figure 20 : structure de la D-Pénicillamine.

Figure 21 : Sujet atteint de la maladie de Wilson traité par un chélateur.

Figure 22 : sujet atteint de la maladie de Wilson traité par le zinc :
accroissement d'élimination fécale du cuivre.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau récapitulatif I : Tableau résumant les données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des 02 cas de la maladie de wilson dans le service de Médecine interne de l'hôpital militaire de Rabat.

Tableau II : Age de découverte de la maladie de Wilson dans différentes séries.

Tableau III : Teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant.

Tableau IV : apports conseillés en cuivre (mg/j) d'après l'agence Française de sécurité sanitaire des aliments.

Tableau V : Contenu des aliments en cuivre par ordre décroissant.

Tableau VI : Score pronostique en cas d'hépatite fulminante due à la maladie de Wilson.

Tableau VII : Atteinte extrapyramidal au cours de la maladie de Wilson dans différentes séries.

Tableau VIII : récapitulatif des manifestations cliniques de la maladie de Wilson.

Tableau IX : Tableau comparatif des résultats du bilan cuprique des différentes séries.

Tableau X : les paramètres biologiques du diagnostic positif de la maladie De Wilson.

Tableau XI : Le score de Leipzig développé à la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson 2001.

Tableau XII : Tableau récapitulatif des traitements pharmacologiques spécifiques dans la maladie de wilson.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
RESULTATS	6
Observation n°1	7
Observation n°2	11
DISCUSSION	17
I.HISTORIQUE	18
II. EPIDEMIOLOGIE	21
1- La fréquence	21
2- L'âge	22
3- Le sexe	23
III.PHYSIOPATHOLOGIE	24
1. Le cuivre	24
2. Génétique de la maladie de Wilson	32
3. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien	36
4. Lésions anatomopathologiques.....	38
IV. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES	39
1. Manifestations hépatiques	39
2. Manifestations neurologiques.....	44
3. Manifestations psychiatriques	49

4. Manifestations oculaires.....	50
5. Manifestations hématologiques	53
6. Manifestations rénales :.....	55
7. Manifestations ostéo-articulaires	56
8. Manifestations endocriniennes	58
9. Manifestations cardiaques	58
10. Atteintes de la peau et des phanères	59
11. Atteinte immunologique.....	60
12. Formes asymptomatiques	60
V. DIAGNOSTIC POSITIF	63
1. Arguments épidémiologique, clinique et ophtalmologique	63
2. Arguments biologiques	63
3. Diagnostic génétique.....	69
4. Arguments radiologiques	72
5. Synthèse.....	74
VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	77
VII. TRAITEMENT.....	79
1. Buts.....	79
2. Les moyens thérapeutiques.....	80
3. Indication	97
4. Surveillance du traitement.....	99

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC	105
1. Les formes symptomatiques	105
2. Les formes asymptomatiques	108
IX. ENQUETE FAMILIALE	109
X. DIFFICULTE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE WILSON AU MAROC	112
XI. RECOMMANDATIONS	113
CONCLUSION	115
RESUMES	118
BIBLIOGRAPHIE	122



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 présentation clinique de la maladie de Wilson est caractérisée par une très grande hétérogénéité des symptômes, dominée par des manifestations hépatiques, neurologiques et oculaires. Les formes à présentation hématologique, endocrinienne, ostéo-articulaire, rénale et cardiaque sont moins fréquentes. Les manifestations de la maladie peuvent rester isolées, s'associer ou se succéder, expliquant la variété des tableaux cliniques rencontrés [3].

Le diagnostic est généralement posé sur la confrontation des données anatomo-cliniques et biologiques (cuprémie, cuprurie, céruloplasmine plasmatique).

La maladie de Wilson est l'une des maladies héréditaires les plus faciles à traiter quand le diagnostic est fait précocement. Le traitement est basé sur l'utilisation d'un chélateur de cuivre ou un inhibiteur de son absorption intestinale. La D-pénicillamine reste le traitement de référence, il doit être instauré le plus tôt possible et poursuivie 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.

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



***Matériel
et
Méthodes***

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, réalisée au service de Médecine Interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 12 ans, concernant des patients hospitalisés dont le diagnostic de sortie était en faveur d'une maladie de Wilson.

Les critères d'inclusion étaient :

- ✓ manifestations cliniques évocateurs de la maladie de Wilson
- ✓ bilans cupriques perturbés
- ✓ dossiers complets et exploitables

On a exclu les patients qui présentaient des signes évocateurs de la maladie de Wilson mais dont :

- ✓ Le diagnostic n'était pas confirmé ;
- ✓ Les dossiers étaient inexploitables ou incomplets ;
- ✓ Le suivi n'a pu être réalisé (patients perdus de vue).

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients comportant: l'observation clinique, les examens paracliniques réalisés (les bilans biologiques notamment le bilan cuprique, les explorations radiologiques), l'attitude thérapeutique indiquée et le profil évolutif.

Sur les quatre dossiers étudiés, deux répondaient aux critères de sélection.

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

Les paramètres recueillis ont été étudiés de manière à décrire les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie de Wilson.



Résultats

Observation n°1 :

Monsieur T.E., jeune étudiant marocain de 19 ans habitant à rabat, sans antécédents particuliers, était hospitalisé le 28 juillet 2006 pour l'exploration d'un syndrome anémique associé à un ictère cutanéomuqueux.

L'anamnèse retrouvait un antécédent d'ictère d'allure choléstatique remontant à 1an, ayant régressé après la prise de plante médicinale.

L'histoire de la symptomatologie actuelle remontait à 12 jours avant son hospitalisation (le 18 juillet 2006) par la réapparition d'ictère cutanéomuqueux d'allure choléstatique associée à un syndrome anémique, précédée d'une semaine par un syndrome pseudogrippal.

A l'admission le patient était apyrétique et présentait un ictère cutanéomuqueux franc, sans syndrome hémorragique, ni troubles de conscience. Il n'y avait pas non plus de syndrome tumoral, ni de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou de signes d'hypertension portale.

L'anémie était de type macrocytaire normochrome et régénérative (hémoglobine [Hb] à 8,3 g/dl, VGM à 113 μ^3 , réticulocytes à 454 700/mm³). Les leucocytes et les plaquettes étaient normaux. Les ASAT étaient à deux fois la normale (80 UI/l) et les ALAT étaient normal (37 UI/l), les PAL étaient normal à 72UI/let les GGT à 28UI/l, la bilirubine totale était élevée à 35 mmol/l, la bilirubine conjuguée à 10 mmol/l. Les LDH étaient à trois fois la normale (780 UI/l). L'haptoglobine était effondrée.

Le diagnostic d'anémie hémolytique était retenu.

L'échographie abdominale était sans anomalie.

Le frottis sanguin ne montrait pas de microsphérocytes ni de schizocytes, le test de Coombs direct et la recherche d'agglutinines froides étaient négatifs. L'électrophorèse de l'Hb, le test de résistance osmotique et le test de falciformation des hématies étaient normaux.

Le taux de prothrombine et de l'albumine étaient normal (TP à 72 %, albumine à 44g/l). Les sérologies virales (HVB, HVC, VIH) étaient négatives.

L'évolution était spontanément favorable en quelques jours avec régression de l'ictère et amélioration du taux de Hb (10,7 g/dl).

Deux mois plus tard (26 septembre 2006), le patient présentait la même symptomatologie clinicobiologique. L'examen somatique était comparable à celui de la première hospitalisation. L'hémogramme montrait à nouveau une anémie hémolytique avec un taux de Hb à 7,2 g/dl.

Le bilan hépatique montrait une cholestase à trois fois la normale (bilirubine totale : 48mmol/l, bilirubine conjuguée : 20mmol/l, GGT : 96UI/l, PAL :254UI/l) sans cytolyse. Les taux de prothrombine et du facteur V étaient légèrement bas (taux de prothrombine [TP] : 64 % facteur V : 48 %). Le taux d'albumine sérique était dans les limites de la normale (39g/l).

Le bilan étiologique était normal (AAN, Ac anti-ADN natifs, dosage de la G6PD et de la pyruvate kinase). Seule la sérologie virale à cyto-mégalo-virus (CMV) était positive avec présence d'anticorps de type IgG.

Le diagnostic d'une hépatopathie chronique décompensée par un processus infectieux viral (CMV) et la prise intempestive de plantes médicinales était retenu.

La reprise de l'interrogatoire retrouvait des antécédents d'ictère familial (sœur et oncle paternel), ainsi qu'une consanguinité parentale de deuxième degré. Le diagnostic de maladie de Wilson était fortement évoqué.

La présence d'un anneau péricornéen de Kayser-Fleischer à l'examen ophtalmologique (Fig. 1) avait permis de confronter l'hypothèse diagnostique. L'examen neurologique était normal.

La confirmation était apportée par le bilan cuprique : céruloplasmine abaissée à 0,0045 g/l (N : 0,22–0,6 g/l), cuprémie était normale à 92µg/dl (N : 80-156µg/dl) et la cuprurie des 24 heures à trois fois la normale : 297µg/24h (N : <100µg/24h).

Une étude génétique réalisée (Hôpital Lariboisière France) avait permis de mettre en évidence une anomalie moléculaire d'apparence homozygote non connue sur l'exon 2 du gène Wilson. Un complément d'étude génétique était demandé aux parents de l'intéressé, mais pour des raisons économiques cette recherche n'a pu être réalisée.

Un traitement par D-pénicillamine (Trolovol®) était instauré à des doses croissantes arrivant à 1g/j associé à un régime pauvre en cuivre. L'évolution était favorable. En effet, le patient n'avait plus refait de crise d'hémolyse et le taux du facteur V était normalisé à 74 %. La cuprurie des 24 heures après six mois de traitement tendait à se normaliser. L'anneau de Kayser-Fleischer avait disparu après 4ans de traitement.

Le patient était suivi régulièrement en consultation et les différents contrôles réalisés étaient normaux (hémogramme, ASAT-ALAT, urée-créatinine, protéinurie des 24 heures) avec un recul de 12 ans.

L'enquête familiale faite par l'examen clinique de la fratrie et l'analyse biochimique de leur bilan cuprique permettait de découvrir un cas similaire chez la petite sœur âgée de six ans (antécédent d'ictère et céruloplasmine basse : 0,0235 g/l). Les deux autres sœurs ainsi que les deux autres frères avaient des taux de céruloplasmine supérieurs à 0,23 g/l et étaient asymptomatiques.

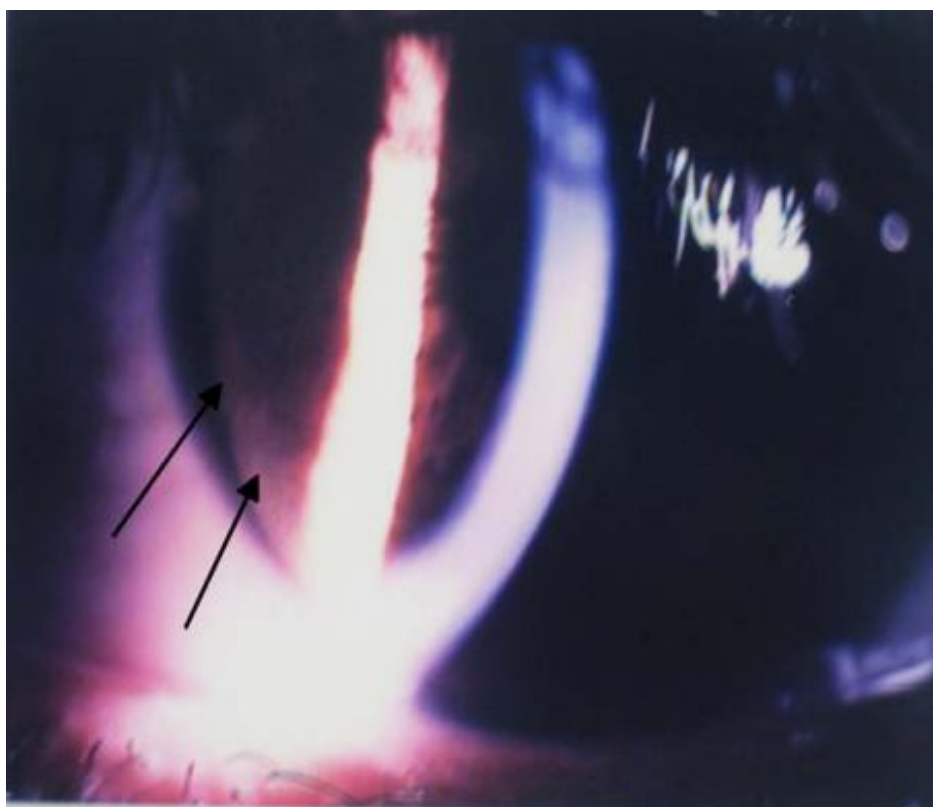


Figure 1: Anneau péri-cornéen de Keyser-Fleischer objectivé par l'examen ophtalmologique à la lampe à fente.

Observation n°2 :

Mlle S.A âgée 19 ans, aînée d'une fratrie de 03, sans antécédents pathologiques notables, était hospitalisée en novembre 2017 pour exploration d'œdème des membres inférieurs associés à des troubles neurologiques.

L'histoire de la maladie remontait à deux ans par l'installation progressive des œdèmes des membres inférieurs associés à un syndrome anémique et un ictère d'allure choléstatique spontanément résolutif. Un an plus tard, elle avait présenté une aménorrhée secondaire.

L'évolution a été marquée aussi par l'installation en octobre 2017 d'un syndrome dépressif suite auquel elle a été mise sous traitement antidépresseurs. Quelques jours après elle avait présenté des troubles neurologiques associant un ralentissement moteur, un tremblement des extrémités et une dysarthrie.

L'examen clinique à l'admission avait montré l'existence d'un ictère cutanéomuqueux, d'une matité des flancs déclive à la percussion et d'une splénomégalie à trois travers de doigts sans circulation veineuse collatérale ni hépatomégalie. Les œdèmes des membres inférieurs étaient blancs, mous, indolores, prenant le godet et arrivant jusqu'au genou. L'examen neurologique avait objectivé un syndrome extrapyramidal akinéto-rigide associant : une marche à petit pas avec diminution de balancement des bras et difficulté d'initiation des mouvements, une hypertonie plastique axiale, un tremblement de repos prédominant au niveau des mains et une dysarthrie avec une voie inaudible. L'examen cardiovasculaire était normal et le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Le bilan biologique avait montré une bicytopenie avec une anémie normochrome macrocytaire régénérative (Hb: 9,2 g/dl, VGM : 102 μ^3 , réticulocytes à 160 000/mm³) associée à une thrombopénie à 67 000/mm³, les leucocytes étaient normaux (6900/ mm³).

Les ASAT étaient à quatre fois la normale (133UI/l) et les ALAT normal à 42UI/l, les PAL et les GGT étaient à deux fois la normale (PAL : 203UI/l, GGT : 80UI/l), la bilirubine totale était élevée à 50mg/l et la bilirubine conjuguée à 26mg/l, les LDH à deux fois la normale (395UI/l). L'haptoglobine était effondrée (<0,08g/l) avec un test de Coombs direct négatif.

Le taux de prothrombine, le facteur V et l'albumine étaient bas (TP : 32%, facteur V: 26%, albumine : 16g/l). Il n'y avait pas de protéinurie dans les urines de 24 heures.

L'échographie abdominale avait objectivé une ascite de moyenne abondance, avec un foie dysmorphique, un tronc porte dilaté (diamètre = 14cm) et une splénomégalie homogène.

La TDM abdominale montrait les mêmes anomalies morphologiques que l'échographie, sans lésion focale suspecte ni adénopathie profondes (Fig.2).

La FOGD montrait la présence des varices œsophagiennes stade II.

L'électrocardiogramme et l'échographie trans-thoracique était sans particularité.

Le diagnostic d'une anémie hémolytique associée d'une hépatopathie chronique au stade de cirrhose était posé, une origine virale ou auto-immune de l'hépatopathie était soulevée. Les sérologies des hépatites B et C ainsi que le

bilan immunologique (AAN, Ac anti-ADN natifs, Ac anti-LKM1, Ac anti-muscle lisse, Ac anti-mitochondrial) étaient revenus négatifs.

L'IRM cérébral avait montré un hypersignal T1 et FLAIR des noyaux caudés et noyaux lenticulaires (Fig.4).

Le diagnostic de la maladie de Wilson était fortement évoqué. La confirmation était apportée par la présence d'un anneau péri-cornéen bilatéral de Kayser-Fleischer (Fig.3), et le bilan cuprique qui avait montré une céruloplasmine abaissée à 0,03g/l (VN : 0,16-0,45g/l), une cuprémie aussi basse à 19µg/dl (VN : 80-156µg/dl) et une cuprurie élevée à 104µg/24h (VN : <100µg/24h).

Devant cette maladie de Wilson à manifestations hépatiques, neurologiques, hématologiques et ophtalmologiques, un traitement par chélateur de cuivre faisant appel à la D-Pénicillamine (Trolovol[®]) était instauré à des doses croissantes arrivant à 1g/j associé à un régime pauvre en cuivre, ainsi qu'un traitement symptomatique par diurétique (spironolactone+ furosémide) et bêta-bloquant (propranolol). L'évolution était marquée au bout de 03 mois de traitement par une aggravation des troubles neurologique (encéphalopathie hépatique) et le décès après un séjour en réanimation dans un tableau d'insuffisance hépatique sévère.

L'enquête familiale faite par l'examen clinique de la fratrie et l'analyse biochimique de leur bilan cuprique était négative.



Figure 2 : TDM abdominale: coupe axiale C+ montrant un foie d'hépatopathie chronique de contours irréguliers avec splénomégalie et épanchement intra-péritonéal.



Figure 3: Anneau péricornéen de Keyser-Fleischer objectivé par l'examen ophtalmologique à la lampe à fente.

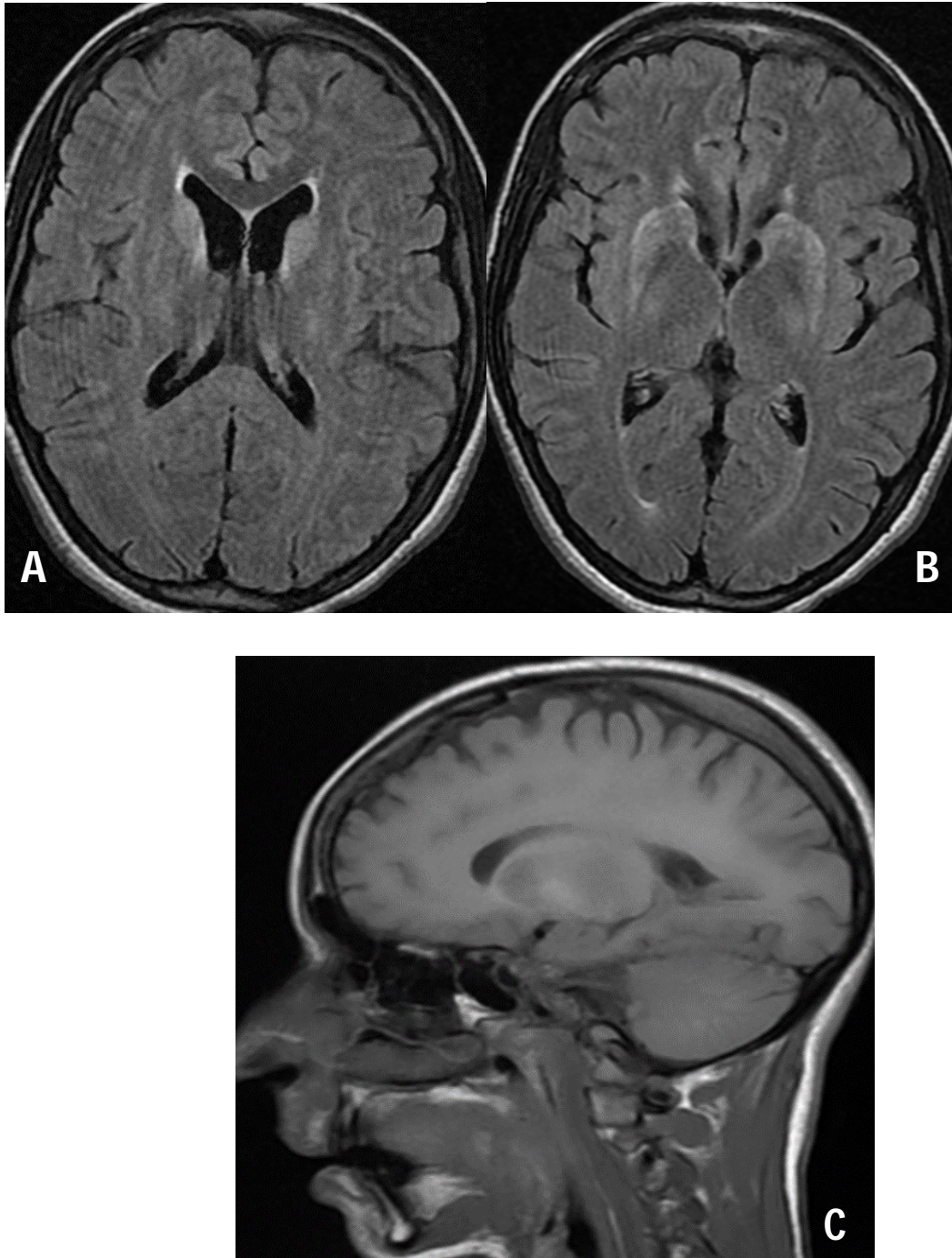


Figure 4 : IRM Cérébrale : en séquence FLAIR (a et b) et séquence T1 Sagittal (c)

Hypersignal T1 et FLAIR des noyaux caudés et noyaux lenticulaires.

Tableau récapitulatif I: Tableau résumant les données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques
des 02 cas de la maladie de Wilson dans le service de Médecine interne
de l'hôpital militaire de Rabat.

Patient	Année	Sexe/ âge	Manifestations hépatiques	Manifestations neurologiques	Manifestations hématologiques	Manifestations oculaires	Cuprémie (V.N :80- 156µg/dl)	Cuprurie (V.N : <100µg/24h)	Céruoplasmine (V.N :0,16-0,45g/l)	Traitement spécifique	Evolution
1	2006	Homme/ 19ans	Insuffisance hépatocellulaire	(-)	Anémie hémolytique à test de Coombs négatif	Anneau de Kayser-Fleischer	92µg/dl	297µg/24h	0,0045g/l	D- pénicillamine	Favorable après 6mois de traitement
2	2017	Femme/ 19ans	Cirrhose du foie décompensation œdémato-ascitique	Syndrome extrapyramidale	Anémie hémolytique à test de Coombs négatif	Anneau de Kayser-Fleischer	19µg/dl	104µg/24h	0,03g/l	D- pénicillamine	Décédée Après 03mois de traitement



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- dimercaptopropanol, 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 Triéthylènetétramine 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. EPIDEMIOLOGIE :

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[8].

La prévalence de la maladie de Wilson est estimée en Europe entre 1,2 et 1,8/100.000[9].

En France, une étude a été menée et a recensé 906 cas de la maladie de Wilson, faisant estimer la prévalence nationale à 1,5/100.000. Ce taux a probablement été sous-estimé jusqu'à présent[10].

L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité ; de ce fait elle sera théoriquement fréquentes dans les pays de Maghreb vu la fréquence des mariages consanguins. Aucune étude de prévalence ou d'incidence n'a été menée au Maroc.

Le 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.

Dans notre étude la consanguinité a été retrouvée chez le premier patient, de ce fait une enquête familiale basée sur l'examen clinique et l'analyse du bilan cuprique était réalisée chez les deux malades. Cette enquête a permis de découvrir un cas similaire chez la petite sœur du premier patient.

2- L'âge :

La maladie de wilson est diagnostiquée généralement entre 5 et 40 ans, mais de nouveaux cas ont été découvert jusqu'à l'âge de 70 ans[11].

Une étude française a montré que la maladie de Wilson était rare avant l'âge de 10 ans (3,2%) et après l'âge de 80 ans (2,33%). Le pic a été observé entre les âges de 20 et 39 ans (Figure 5) [10].

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

Dans notre étude, la moyenne d'âge de découverte de la maladie de Wilson était de 19 ans. Elle est superposable à celle de la littérature comme le montre le tableau II:

Tableau II : Age de découverte de la maladie de Wilson dans différentes séries.

Série	M.MERCIER et al [12]	A.CISSE et al [13]	SASSENOU et al[14]	Notre série
Nombre de cas	19	6	4	2
Age moyen	18 ans	23,4 ans	21,75 ans	19 ans

3- Le sexe :

La maladie de Wilson a toujours été décrite comme légèrement plus fréquente chez le sexe masculin[8].

Dans notre étude le sexe ratio était de 1.

La figure 5 montre la distribution des patients porteurs de la maladie de Wilson selon l'âge et le sexe :

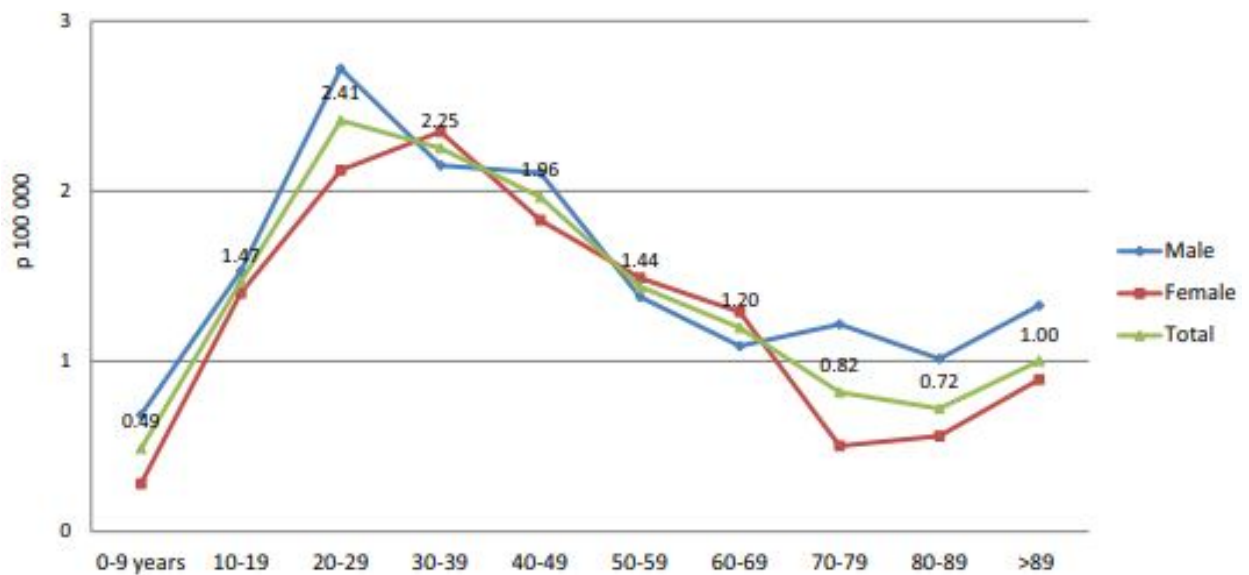


Figure 5 : Prévalence des patients atteints de maladie de Wilson selon l'âge et le sexe en France en 2013.[15]

III. 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 :

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 [16]. 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[17]. Les enzymes cupriques interviennent dans de nombreux domaines cellulaires tels que [18]:

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

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

1.2. La répartition du cuivre dans l'organisme

La quantité totale de cuivre contenue dans l'organisme d'un adulte est estimée entre 50 à 150 mg soit 780 à 2300 μmol [19]. On le retrouve en grande quantité dans le foie (10%), les noyaux pigmentés du cerveau, les muscles, les reins et les os (tableau III).

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

Au stade précoce du développement fœtal, la quasi-totalité du cuivre est contenue dans le foie (principalement au sein des lysosomes).

Au cours de la vie fœtale cette quantité décroît progressivement, alors que le cuivre est redistribué à d'autres organes, mais représente encore 30 à 60 % du cuivre total de l'organisme à la naissance[20].

La répartition du cuivre dans l'organisme devient identique à celle de l'adulte dès l'âge de 3 mois[19].

Tableau III :Teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant [19]

Organe	Quantité en mg / 100 g de tissu sec
Foie	0,71
Cerveau	0 ,40
Cœur	0,19
Rein	0,166
Muscle	0,125
Intestin	0,11
Poumon	0,11
Rate	0,085

1.3 Les apports en cuivre :

Les besoins optimaux en cuivre sont classiquement estimés à 2-3 mg /j pour l'adulte, 80 µg /kg/j pour nouveau-né à terme et de 100 µg/kg/j pour le prématuré[21][22]. (Tableau IV)

Tableau IV: apports conseillés en cuivre (mg/j)
d'après l'agence Française de sécurité sanitaire des aliments [23]

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

L'alimentation apporte en moyenne 2 à 5 mg/jour. La teneur en cuivre est importante dans les abats, les crustacés, les escargots, les légumes et fruits secs (noix et cacahuètes), les champignons et le chocolat[24]. (Tableau V)

Tableau V: Contenu des aliments en cuivre par ordre décroissant [24]

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

1.4 Absorption et transport :

Entre 40 et 60 % du cuivre alimentaire sont absorbés par la partie proximale du tube digestif (estomac et duodénum)[25]. 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[22]. En cas d'excès de cuivre, elle accroît son élimination dans les fèces lors de la desquamation de la muqueuse[26]. Il est intéressant de noter que l'absorption est diminuée par d'autre oligoélément tel que le zinc et par un PH alcalin[19].

La figure 6 rapporte un schéma du métabolisme du cuivre dans l'entérocyte.

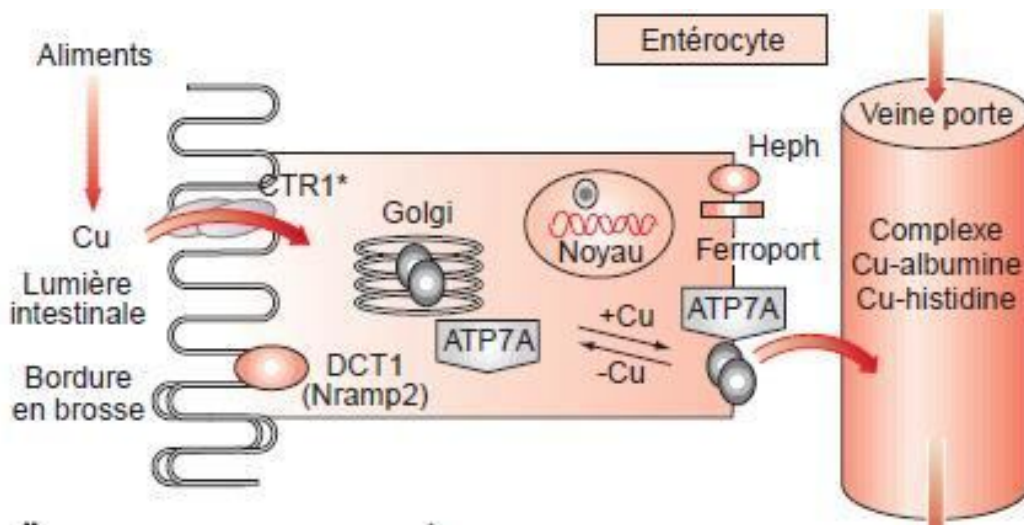


Figure 6: Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte.[21]

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

La barrière intestinale franchie, le cuivre est excrété via un transporteur passif (la protéine ATP7A ou protéine de Menkès), dans la circulation portale, lié à l'albumine et à des acides aminés. Sa fraction libre est très faible. La captation hépatique est ensuite très rapide [27]. Dans l'hépatocyte, il est incorporé à l'apocéruloplasmine au niveau de l'appareil de Golgi, et forme la céruloplasmine (ou holocéruloplasmine)[28]. 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** (Figure 7).

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[26].

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

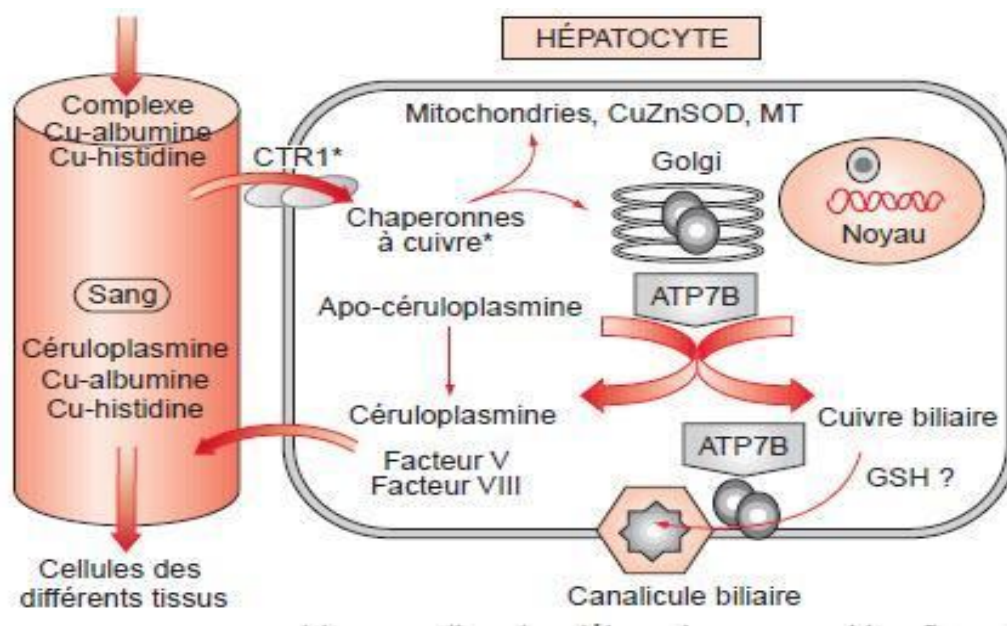


Figure 7: Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte [21]

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

Une partie du cuivre est ensuite retrouvée dans le sang, liée dans le plasma pour une grande part à la céruloplasmine, mais aussi à l'albumine et à des acides aminés ; une partie du cuivre sanguin se trouve dans les érythrocytes, lié au superoxyde dismutase et à des acides aminés mais seul le cuivre plasmatique transporté par l'albumine et les acides aminés est échangeable et distribué aux tissus périphériques[21].

1.5 Elimination :

La principale voie d'excrétion du cuivre est biliaire (25pmol/jour). Le cuivre biliaire n'est pas réabsorbable. Il est éliminé directement dans les selles(Figure 8) [29].

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 μ 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[20].

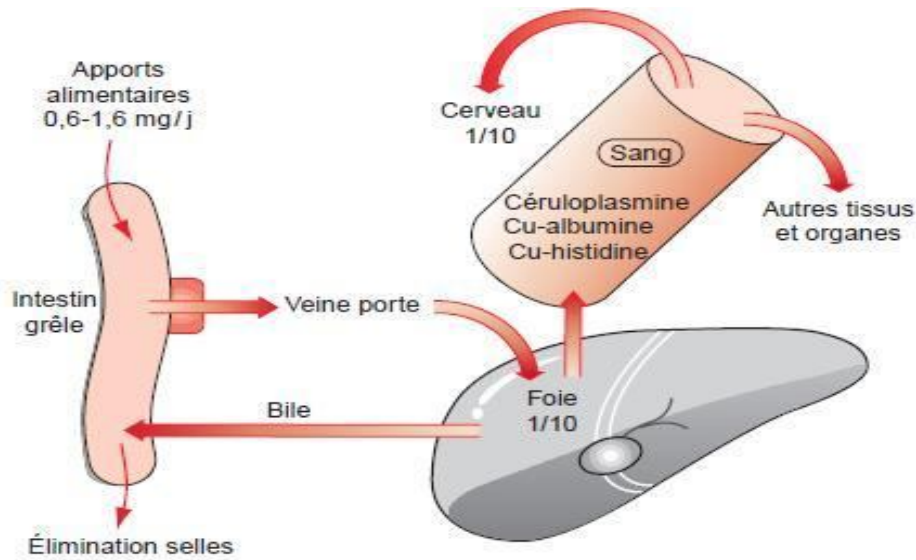


Figure 8: Distribution du cuivre dans l'organisme [21]

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[30].

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 :

2.1. Généralités :

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

- D'abord, le gène a été localisé sur le chromosome 13 en 1985, grâce à une étude liaison menée dans une grande fratrie israélo-arabe[31].
- Puis, le gène a été identifié en 1993 grâce au travail de trois équipes différentes[32][33].
- Enfin grâce au développement de divers marqueurs, l'intervalle dans lequel se trouvait le gène a pu être précisé en position 914 du bras long du chromosome 13 (locus 13q14.3) (figure 9), le gène s'étend sur 80 kb d'ADN génomique avec une région codante de 4,1 kb qui comprend 21 exons[34].
- En 1995, le produit du gène fut définitivement identifié et nommé protéine ATP7B (figure10).

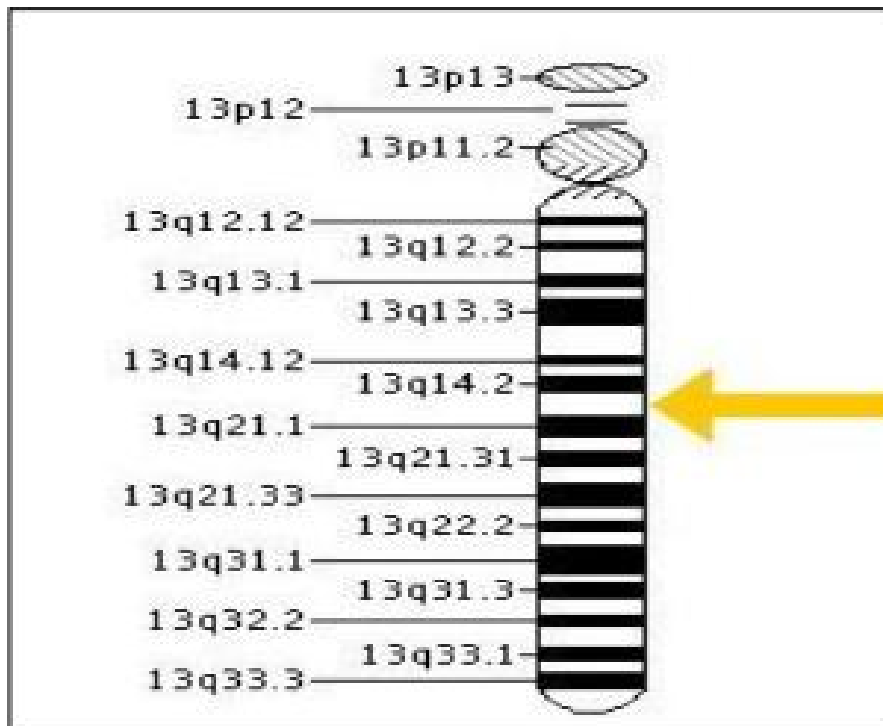


Figure 9: Emplacement du gène muté sur le chromosome 13

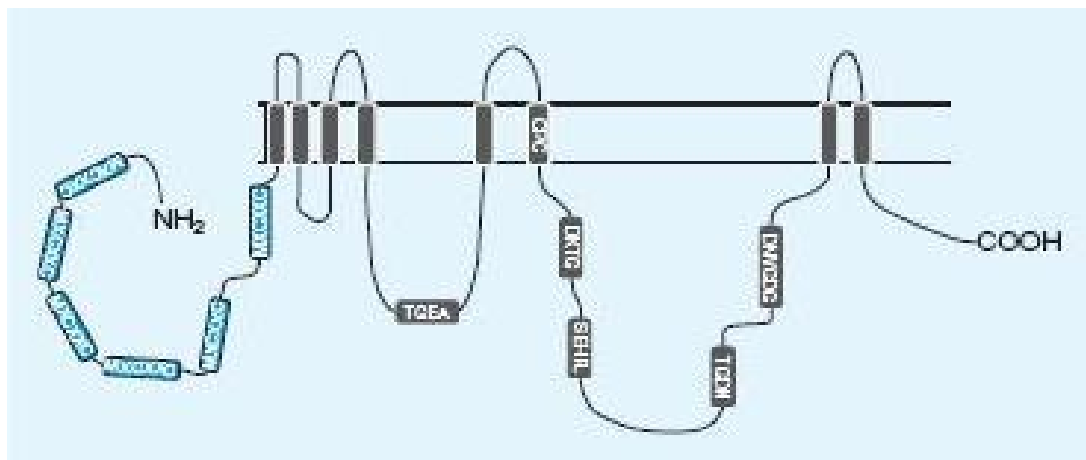


Figure 10: Structure prédite de la protéine codée par le gène responsable de la maladie de Wilson une ATPase de type P[27]

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** [35].

- Le gène ATP7B a 62 % d'homologie avec l'ATP7A responsable de la maladie de Menkès[36].
- Le gène de la maladie de Mekkès est exprimé dans de nombreux tissus, à l'exception du foie.
- Le gène de la maladie de Wilson est exprimé principalement dans le foie, le cerveau et les reins [37].

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).

La fréquence du portage hétérozygote pour le gène ATP7B est évaluée de 1personne/90 à 1personne/100 [38]. Une étude récente suggère qu'une personne sur 40 serait hétérozygote [39].

L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité, donc chez les populations socialement ou géographiquement isolées[40].

2.2. Les mutations :

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[29].

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 (Figure 11)[8]. Cette mutation peut être considérée comme pathognomonique de la maladie. Elle serait corrélée le plus souvent à des formes neurologiques tardives. Les mutations liées à l'exon 8 seraient elles plutôt corrélées à des formes hépatiques[41].

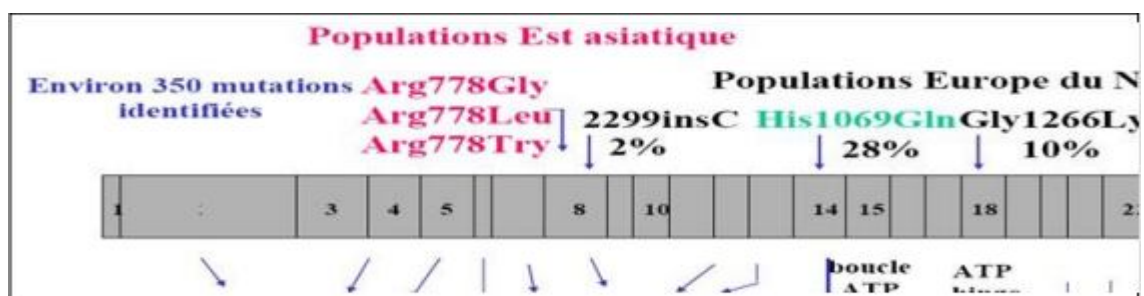


Figure 11 : mutations et groupes ethniques.

Une étude analytique à été réalisée à Taiwan chez des patients atteints de maladie de Wilson. Les exons 8, 11, 12, 13, 16, 17 et 18 de l'ATP7B sélectionnés pour le dépistage des mutations, ont d'abord été examinés par PCR-RFLP puis combinés au SSCP (single-stranded conformation polymorphisme) suivie directement par le séquençage de l'ADN [46]. La plupart des mutations ont été détectées au niveau des exons 8, 11,12, 13,16, 17 et 18. Par conséquent,

il est fortement recommandé que les individus avec un risque élevé de maladie de Wilson doivent être projetés sur les mutations au niveau de ces exons pour simplifier le diagnostic moléculaire[42].

L'étude génétique réalisée chez notre patient avait permis de mettre en évidence une anomalie moléculaire sur l'exon 2 de l'ATP7B.

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[43].

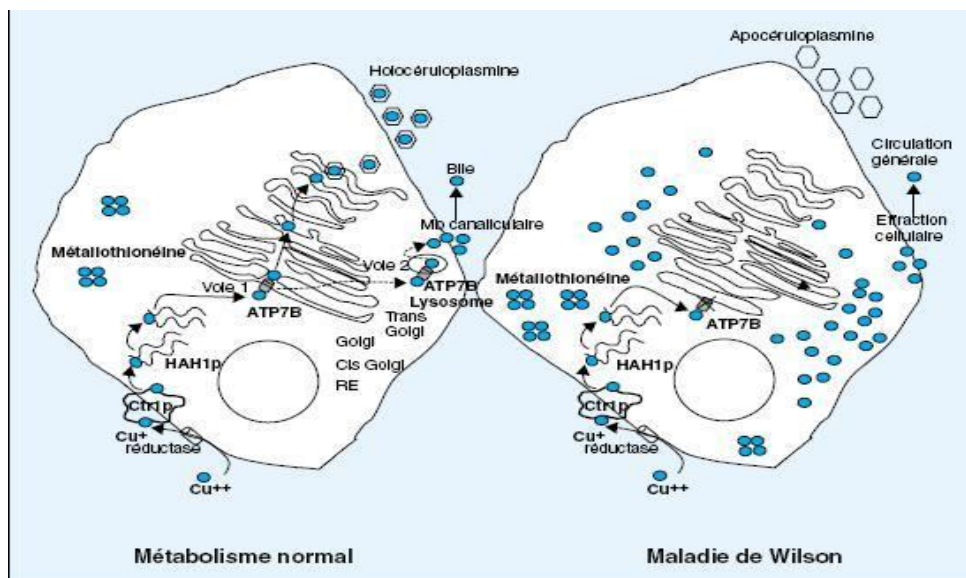


Figure 12: Métabolisme de cuivre[6]

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[44].(le cas de la sœur du 1^{er} patient qui était asymptomatique, découverte à l'enquête familiale).

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[19].

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[32].

4. Lésions anatomopathologiques :

4.1. Au niveau hépatique :

Initialement, les dommages mitochondriaux entraînent une oxydation lipidique excessive[19]. 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[19].

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 spongieuse[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].

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[45].

Dans les autres cas, les manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéo-articulaires[46]. Les manifestations hépatiques prédominent chez l'enfant alors que les manifestations neurologiques sont plus fréquentes au-delà de 18 ans[28].

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[46].

Dans notre étude les premières manifestations étaient hépatiques, et hématologiques.

1. Manifestations hépatiques :

L'hépatopathie est constante et son spectre est large, allant d'une simple cytolyse asymptomatique à une hépatite fulminante[47]. 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 œdémato-ascitique, une fièvre et parfois une encéphalopathie (sommolence diurne et agitation nocturne), et des troubles de coagulation avec un syndrome hémorragique[4].

Il existe parfois des signes de maladie hépatique chronique, foie dure, circulation veineuse collatérale, angiomes stellaires, contrairement à une hépatite fulminante virale ou toxique. L'anneau de Kayser-Fleischer peut être absent à ce stade de la maladie[48].

Biologiquement, on note une augmentation des transaminases prédominant sur les ASAT, le rapport ASAT/ALAT étant typiquement supérieur à 2,2 (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%)[4].

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[4].

Un score pronostique a été développé (tableau VI), pour aider à la décision de greffe hépatique :

Tableau VI : Score pronostique en cas d'hépatite fulminante due à la maladie de Wilson [48]

	1	2	3	4
Bilirubine sérique (µmol/l)	100-150	151-200	201-300	> 300
ASAT (UI/l)	100-150	151-300	301-400	> 400
INR	1,3-1,6	1,7-1,9	2-2,4	> 2,4
Leucocytes (/mm³)	6800-8300	8400-10 300	10 300-15 300	> 15 300
Albumine (g/l)	34-44	25-33	21-24	<21

Un score de 11 ou plus est associé au décès sans transplantation hépatique.

La deuxième patiente avait présenté un tableau clinique d'IHC aigue associant un ictere et une décompensation œdémato-ascitique compliquée après 03 mois d'encéphalopathie hépatique.

Ce score a été calculé chez cette patiente trouvant une somme de 14 :

- Bilirubine sérique : 850µmol/l
- ASAT : 133UI/L
- INR : 2,50
- Leucocytes : 6900/mm³
- Albumine : 16g/l

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 hépatosplénomégalie[41].

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 (c'est le cas de notre patient N°1)[41].

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[8].

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.

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 (c'est le cas de notre patiente N°2), 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[49].

La cirrhose hépatique était présente chez les deux patients, elle était asymptomatique chez le premier dont la biopsie hépatique a révélé une cirrhose du foie, compliquée d'hypertension portale et d'encéphalopathie chez la deuxième.

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

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

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[6].

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 positif.

Son installation brutale après un facteur déclenchant tel une dérivation, un traumatisme, un accouchement ou surtout une intervention chirurgicale sous anesthésie générale est décrite[6].

Les symptômes s'observent au cours de la deuxième et la troisième décennie, concernant les adolescents et les adultes jeunes, elle est exceptionnelle à un âge inférieur ou égal à 12 ans[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 Sydenham[2]. Le tableau neurologique se complète ensuite, dominé par la rigidité et les mouvements anormaux.

Trois formes neurologiques ont été individualisées [50]:

- 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 (le cas de la patiente N°2);
- 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[51].

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 rétropulsion et aux chutes en statue. La démarche est raide, guindée, dystonique avec tronc en hyperlordose, 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].

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[52].

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].

2.5. Système nerveux autonome :

Une atteinte du système nerveux autonome est également rapportée associant hypotension orthostatique et réponses anormales à la manœuvre de Valsalva. Des crises végétatives avec sueurs, associées ou non à une hyperthermie et à une polypnée, sont rapportées. Des troubles sphinctériens et des épisodes de gastroparésie sont également décrits[11].

Dans notre étude, la 2^{ème} patiente avait un syndrome extrapyramidal associant une dysarthrie, hypertonie plastique et tremblement de repos.

Le tableau VII résume les cas de la maladie de Wilson dont l'atteinte neurologique se manifestait par un syndrome extra-pyramidal dans différentes séries.

Tableau VII : Atteinte extrapyramidal au cours de la maladie
de Wilson dans différentes séries

Série	Nombre	Nombre de patients ayant un Sd Extrapyramidal	Pourcentage (%)
M.MERCIER et al [14]	19	7	33%
A.CISSE et al [15]	6	3	50%
SASSENOU et al [16]	4	17	81%
Notre série	2	1	50%

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[22].

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

L'éventail des manifestations psychiatriques est considérable avec par ordre de fréquence[53][54]:

- **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; Une étude récente rapporte des troubles psychiatriques chez 24 % des wilsoniens : affection bipolaire (18 %), dépression majeure (4 %) et dysthymie (2 %)[11] ;

- **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.

Seule une de nos patients avait un syndrome dépressif

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

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 13). 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 (plus de 95% des patients)[55], dans ce cas son absence représente un argument très sérieux contre le diagnostic. Il peut aussi accompagner les formes hépatiques (présent dans 42 à 62%) ou faire défaut et dans ce cas son absence n'est pas un argument contre le diagnostic[46].

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[39]. 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)[46].



Figure 13: Anneau de Kayser-Fleisher

Dans notre étude l'anneau de Kayser-Fleischer était présent chez les deux patients ;il a été noté dans 25%des cas dans la série de SASSENOU [16] , dans 47% des cas dans la série de M.MERCIER[14], et chez 100% des patients de la série de A.CISSE qui présentaient également tous une atteinte neurologique [15].

4.2. La cataracte en « fleur de tournesol » :

Cette cataracte a été décrite dès l'ère biomicroscopique, en 1902, par Oloff et Siemerling[46].

Quoique rare (17% des cas), celle-ci reste un signe pathognomonique de la maladie de Wilson[56]. 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 (Figure 14). 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].

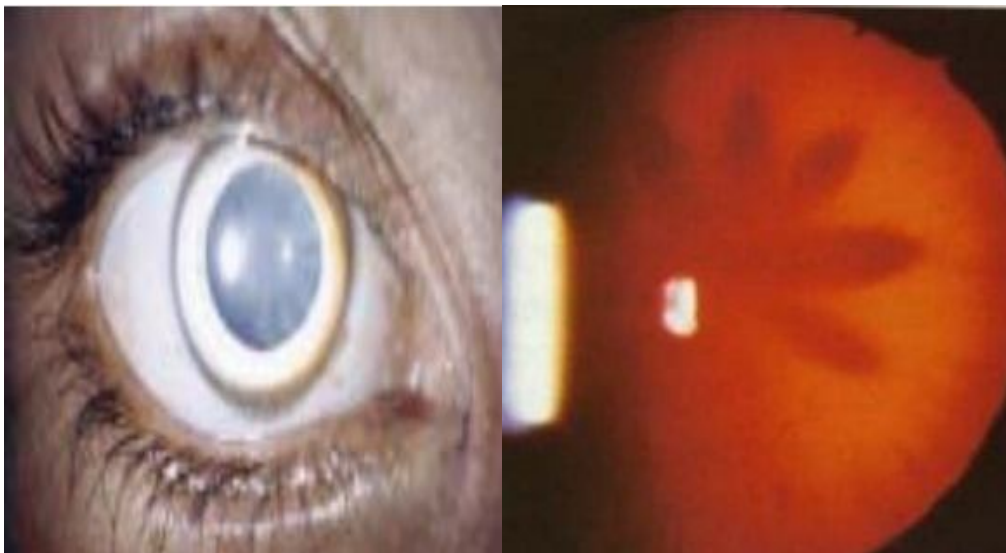


Figure 14: Cataracte en Fleur de Tournesol

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 :

L'anémie hémolytique, la thrombopénie, la leuco-neutropénie et les troubles de la crase sont les principales anomalies qui touchent les éléments figurés du sang dans la maladie de Wilson.

5.1. Anémie hémolytique :

Une anémie hémolytique à test de Coombs négatif, aiguë, subaiguë ou rémittente, est parfois rencontrée comme présentation inaugurale[57].

L'hémolyse aiguë apparaît le plus souvent chez des sujets âgés de moins de 25 ans, à l'occasion d'une décompensation hépatique aiguë sévère (le cas de notre première observation), voire d'une hépatite fulminante. Dans ces circonstances, les capacités de stockage hépatique du cuivre sont dépassées et celui-ci est alors libéré massivement dans la circulation ce qui entraîne une hémolyse d'installation brutale, parfois au premier plan.

L'hémolyse semble liée à la sensibilité particulière des érythrocytes vis-à-vis des effets « oxydatifs » puissants du cuivre circulant, l'analyse du frottis sanguin peut montrer la présence de corps de Heinz ou encore de ponctuations

basophile. La négativité du test de Coombs direct, dont la sensibilité est voisine de 95 %, permet d'éliminer une hémolyse auto-immune.

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

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

La survenue d'une anémie hémolytique symptomatique est beaucoup plus rare puisque seuls une dizaine de cas ont été rapportés dans la littérature [58]. Dans une revue de la littérature portant sur 89 cas de maladie de Wilson, une anémie hémolytique n'était présente au diagnostic que chez cinq patients [59].

Dans notre étude les deux patients avaient présenté une anémie hémolytique à test de coombs négative, elle était révélatrice de la maladie de wilson chez le premier patient. Dans l'étude de M.MERCIER et al [14], l'anémie hémolytique n'a été présente que dans 15,7% des cas. aucun cas n'a été rapporté dans la série de SASSENOU [16].

5.2. Troubles de la crase :

a. Thrombopénie :

La thrombopénie est d'une part 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[39].

Par ailleurs, le cuivre intervient sur la mégacaryogénèse en provoquant une anomalie de la production plaquettaire.

Dans notre étude, la thrombopénie était présente chez 1 patient avec un taux de plaquette à $67000/\text{mm}^3$.

b. Diminution des facteurs de la coagulation :

Cette anomalie 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.

6. Manifestations rénales :

Les manifestations rénales sont souvent liées à des lésions tubulaires proximales et rarement à une atteinte glomérulaire[46].

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[46]. Elles peuvent être responsables d'une hypocalcémie, d'une hypophosphorémie 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[8].

L'atteinte glomérulaire consiste en une diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin[38]. 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 étude, nous n'avons objectivé aucune atteinte rénale au moment du diagnostic de la maladie de Wilson.

7. Manifestations ostéo-articulaires :

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 [60].

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 surtout 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 étude, nous n'avons objectivé aucune atteinte ostéo-articulaire, dans la série de SASSENOU non plus[16], par contre deux cas (10,5%) d'arthropathie ont été rapporté dans la série de M.MERCIER [14].

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 [28]:

- Chez la femme, les dysménorrhées et aménorrhées sont particulièrement fréquentes et sont souvent les premières manifestations de la maladie. En cas de grossesse, l'avortement spontané avant traitement de la maladie est fréquent [52] ;
- Autres : retard pubertaire, une gynécomastie, une hypoparathyroïdie, une intolérance au glucose ou une insuffisance pancréatique exocrine sont d'observation exceptionnelle[46].

Dans notre étude, nous avons objectivé une aménorrhée secondaire chez la 2^{ème} patiente.

9. Manifestations cardiaques :

Elles sont à types de [54]:

- 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 [61]:

- 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].

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 (Figure 15). Des lunules azures sur les ongles sont décrites comme équivalentes de l'anneau de Kayser-Fleischer, mais sont rarissimes et non spécifiques.



Figure 15: Lunules azures des ongles au cours de la maladie de wilson

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, dans la fratrie du sujet 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[62].

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 doit être 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 [62].

Dans notre étude, la sœur du 1^{er} patient était asymptomatique, découverte à l'enquête familiale par l'examen clinique et l'analyse du bilan cuprique.

Tableau VIII : Récapitulatif des manifestations cliniques de la maladie de Wilson

ORGANE	MANIFESTATIONS CLINIQUES
FOIE	Insuffisance hépatique aigue Hépatite aigue Hépatite chronique Cirrhose décompensée
Systeme 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 positif 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 [6].

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[63];
- 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-Fleischer, bien que non spécifique, reste un élément fondamental du diagnostic [64].

2. Arguments biologiques :

Des anomalies biochimiques peuvent se révéler dans des bilans usuels de routine [65]:

- bilan hépatique :
- ✓ Les transaminases (ASAT et ALAT) pour rechercher une cytolyse ;
- ✓ Les Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée pour évaluer la cholestase ;

- ✓ Le facteur V et le taux de prothrombine pour estimer l'insuffisance hépatocellulaire.

Un bilan biologique hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique.

-L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie : anémie (en particulier hémolytique), leucopénie et thrombopénie(hypersplénisme), la numération de réticulocytes et le taux d'haptoglobine plasmatique pour rechercher une hémolyse.

Mais les perturbations biologiques spécifiques de la maladie de Wilson reposent sur l'analyse du bilan cuprique.

2.1. Céruloplasmine :

La céruloplasmine est une bêta 2-glycoprotéine de 135 kDa qui contient 8 atomes de cuivre par molécule, soit environ 90 % du cuivre sérique. Les valeurs de référence sont de 0,22 à 0,6 g/L, et légèrement plus faibles chez l'homme que chez la femme. Il existe des variations en fonction de l'âge : à la naissance, les taux sont environ deux fois plus faibles, le taux adulte étant atteint vers 6 mois [66]. On retrouve des taux élevés dans la phase aigue des syndromes inflammatoires et dans certains cancers.

Les taux de céruloplasmine peuvent être diminués chez des patients présentant un syndrome néphrotique, une malabsorption intestinale ou une hépatopathie chronique avec insuffisance hépatocellulaire.

Dans la maladie de Wilson, le taux est effondré chez environ 80 % des patients. Dans 10 à15 % des cas, son taux sera intermédiaire. Cependant, chez 5 à 10 % des patients, ce taux peut approcher lenormaleou même être normal[67]. Par ailleurs, jusqu'à 20 % des porteurs homozygotes ont un taux bas de céruloplasmine malgré le fait qu'ils ne développeront pas la maladie de Wilson [68].

Le taux de céruloplasmine est également effondré dans deux autres maladies génétiques du métabolisme du cuivre : dans la maladie de Menkès dont la protéine déficiente est une ATPase de type P présente dans tous les tissus sauf le foie, et dans l'acérulopasminémie congénitale, due à une mutation du gène de la céruloplasmine[69].

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

Dans notre série la céruloplasmine était abaissée chez les deux malades.

2.2. Le cuivre sérique :

Lui aussi est en général très diminué en cas de maladie de Wilson.

La cuprémie totale est constituée par le cuivre lié à la céruloplasmine (92%) et le cuivre libre ionique.

La cuprémie totale est en principe basse mais non effondrée car il y a une augmentation de la fraction libre du cuivre. Ce dosage est souvent très variable au cours de la maladie et a donc peu d'utilité 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[39].

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

Dans notre étude la cuprémie était abaissée chez un seul patient.

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[70].

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 cholestase. 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[71].

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<à 0.8pmol /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 IX: Tableau comparatif de perturbation du bilan cuprique dans différentes séries.

Série	Céruleplasmine		Cuivre sérique		Cuivre urinaire	
	Pourcentage (%)	Nbre de malades	Pourcentage (%)	Nbre de malades	Pourcentage (%)	Nbre de malades
CISSE et al	100%	6	100%	6	100%	6
SASSENOU et al [16]	100%	4	75%	3	25%	1
Notre série	100%	2	50%	1	100%	2

2.4. Le cuivre échangeable relatif (REC) [72]:

Le cuivre échangeable relatif (REC) offre un nouvel outil diagnostique de la maladie de Wilson, il permet d'apprécier la fraction toxique du cuivre dans le sang des patients wilsoniens.

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. $REC = CuEXC / \% \text{ de cuivre total}$

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 puisqu'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[73].

Habituellement, on retrouve des valeurs supérieures à dix fois les valeurs normales [20]. Cependant, dans d'autres hépatopathies, la concentration du cuivre hépatique peut-être augmentée [74].

La biopsie n'est nécessaire que 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 périportale et à un stade plus avancé une cirrhose micronodulaire).

Les paramètres biologiques du diagnostic positif de la maladie de Wilson sont résumés dans le tableau X:

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

Paramètres	Normale	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 : [63]

- -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[75].

L'étude génétique est donc indispensable[76].

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. Il ne peut être réalisé que dans une famille nucléaire (parents, enfants) dans laquelle il existe un individu atteint de la maladie de Wilson.

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[20]. 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 PCR-RFLP.
- Par criblage SSCP des 21 exons du gène suivi d'un séquençage des exons anormaux[63].

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[63]. Les mutations les plus fréquentes sont d'abord recherchées, puis le criblage continue tant que l'anomalie génétique n'est pas retrouvée[41].

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[45], donc la négativité de l'analyse génétique directe n'élimine pas le diagnostic[65].

4. Arguments radiologiques :

4.1 TDM cérébrale :

En cas d'atteinte neurologique, on note une hypodensité des noyaux lenticulaires et une atrophie corticale [63], mais le scanner ne détecte pas toutes les lésions tant au niveau sus-tentorial qu'au niveau du tronc cérébral[77].

4.2 IRM cérébrale :

L'IRM cérébrale (séquences T1, T2, et FLAIR) est un outil important du diagnostic, même si les anomalies détectées 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 ont des anomalies de signal au sein du parenchyme cérébral[6].

Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, le noyau dentelé et la substance noire.

Les anomalies visualisées sur l'IRM sont généralement symétriques, ils peuvent être asymétriques dans les premiers stades.

Les lésions apparaissent le plus souvent en hyposignal en T1 plus ou moins marqué et en hypersignal en T2 généralement franc. Une atrophie cérébrale diffuse est fréquente.

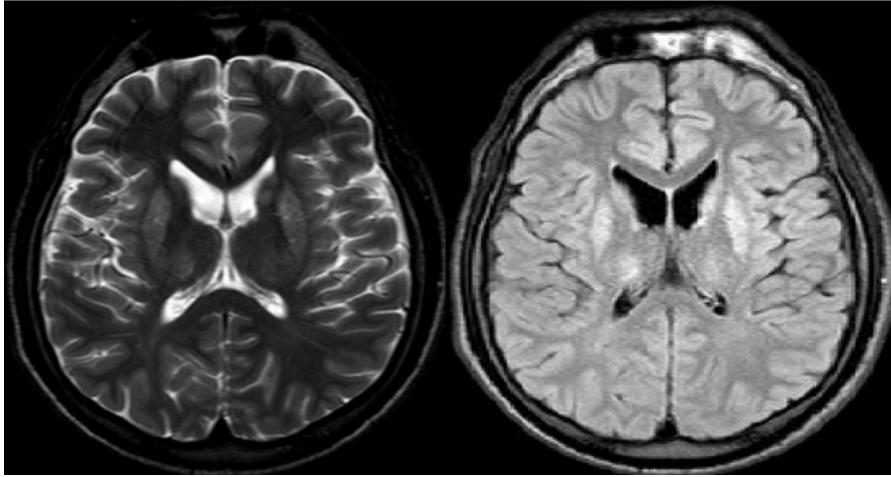


Figure 16: IRM cérébral en coupe axiale montrant un hypersignal en séquence T2 et FLAIR au niveau du putamen, noyau caudé et du thalamus

L'aspect en face de panda géant a été décrit, il consiste en un hypersignal dans le tegmentum respectant le noyau rouge, avec préservation de la portion latérale de la pars reticulata de la substance noire (Figure 17).

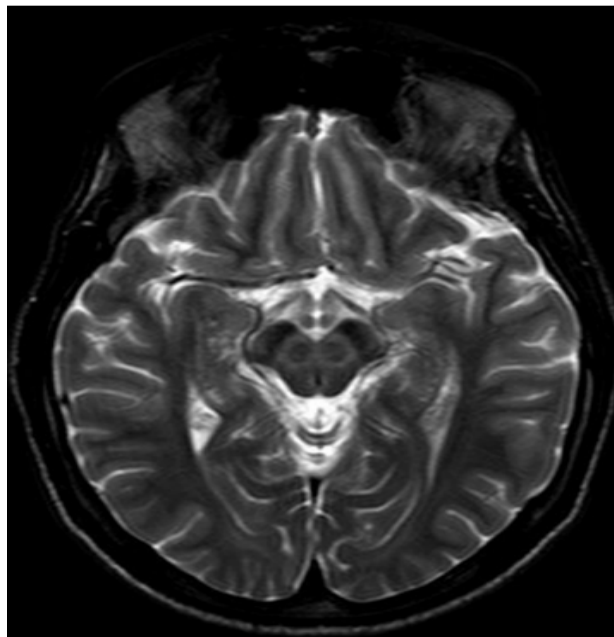


Figure 17: IRM cérébral montrant un Hypersignal T2 au niveau du mésencéphale « signe de la face du panda géant »

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[77].

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

Dans notre étude, l'IRM cérébrale était réalisée chez la 2^{ème} patiente ayant une atteinte neurologique et avait montré un hypersignal T2 et FLAIR des noyaux gris centraux

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

5. Synthèse[64] :

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'infirmier 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 [78].

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

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

Tableau XI: Le score de Leipzig développé à la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson 2001 [64]

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

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

Dans notre étude, Les deux malades avaient un score supérieur à 4.

La figure 18 montre un arbre décisionnel pour le diagnostic de la maladie de Wilson.

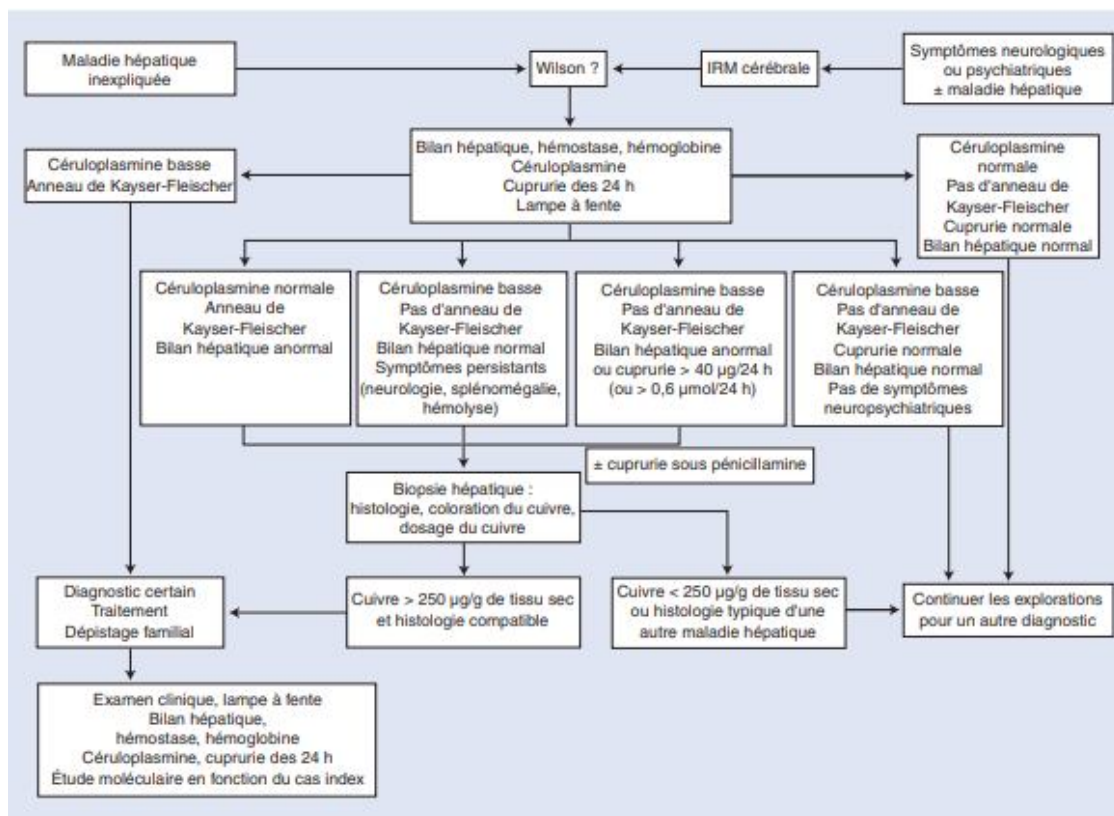


Figure 18 : Arbre décisionnel du diagnostic de maladie de Wilson[48]

VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :[62][79]

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 extrahépatiques.

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 19).

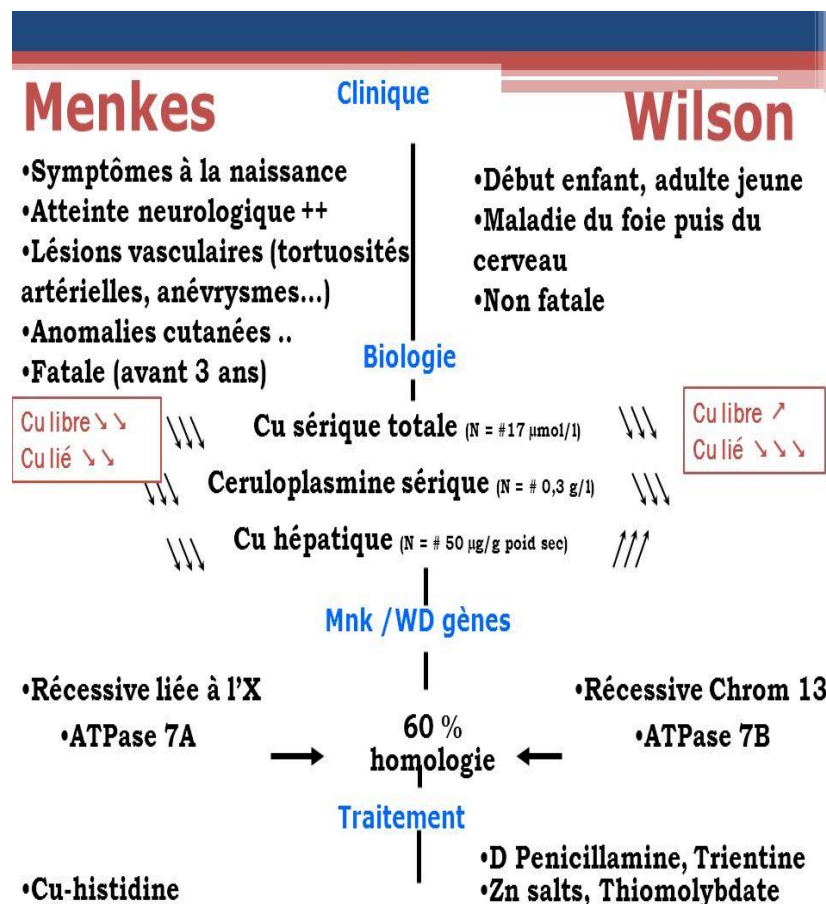


Figure 19: Maladie de Menkès, principal diagnostic différentiel de la maladie de Wilson

VII. TRAITEMENT :

1. Buts :

Le traitement de la maladie de Wilson pose trois types de problèmes [80][81]:

- D'une part, les modalités d'application et de surveillance du traitement par la D-Pénicillamine. La principale difficulté de la prise en charge d'un patient ayant une maladie de Wilson avec symptômes neuropsychiatriques est le risque d'aggravation initiale sous traitement ce d'autant que cette aggravation n'est pas toujours réversible.

- D'autre part, l'hépatopathie peut être soit inaugurale et prédominante, soit au contraire encore muette chez l'homozygote dépistée 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 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.

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 [65]:

- 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 [82].

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.

2.3. Les chélateurs :

a. Le B.A.L (British-anti-Lewisite) :[65]

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 le rend inutilisable pour un traitement à vie.

b. La D-Pénicillamine :[22][65]

Découvert par WALSH 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 20).

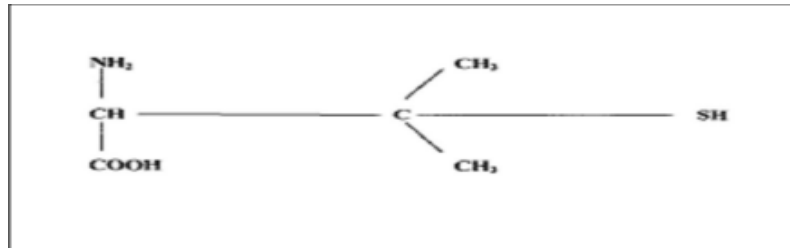


Figure 20: structure de la D-Pénicillamine

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 de Waldenström, cryoglobulinémie, et 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.

La figure 21 montre les mécanismes d'action d'un chélateur de cuivre.

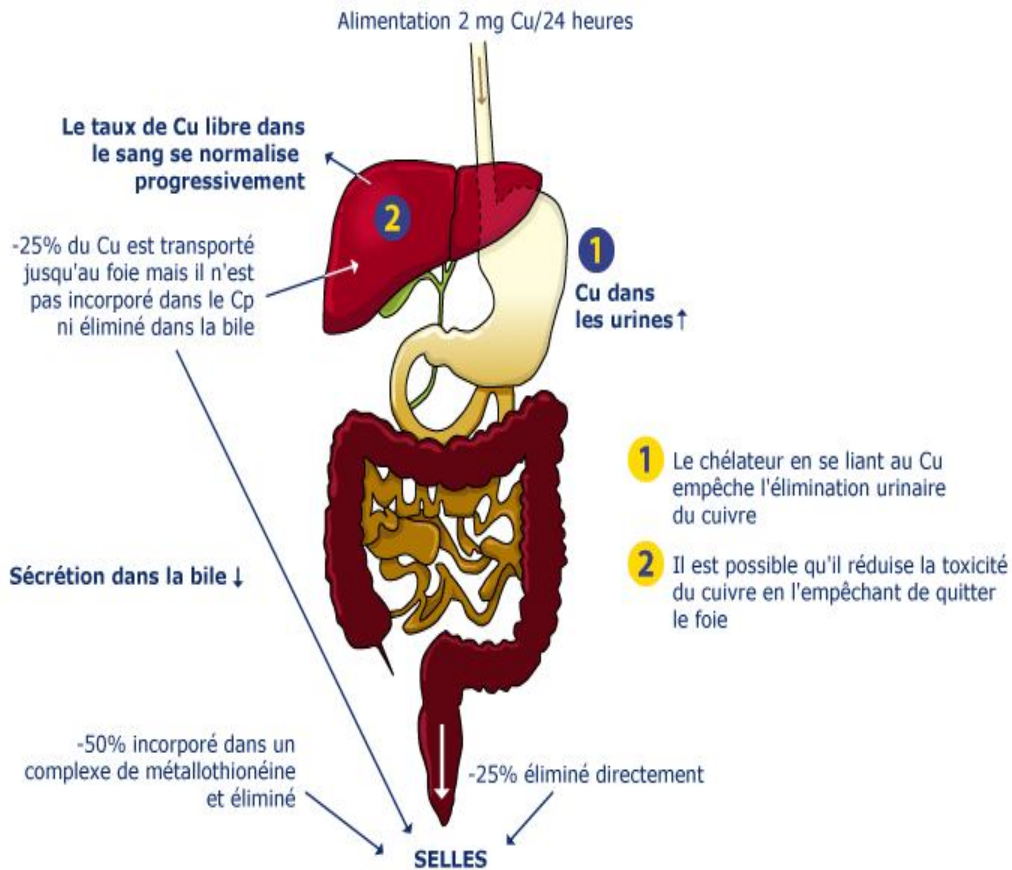


Figure 21: Sujet atteint de la maladie de Wilson traité par un chélateur

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 [79].

b.2. Efficacité clinique[79] :

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, un tremblement, des troubles de l'élocution et des 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 :

➤ Précoces :

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

➤ Tardifs :

- Glomérulopathie extra-membraneuse se manifestant par un syndrome néphrotique ou une protéinurie isolée (constamment réversibles à l'arrêt du traitement) ;
- Réactions auto-immunes (plus rarement) : lupus érythémateux disséminé, dermatopolymyosites, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de Gougerot-Sjögren;
- 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][88].

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

b.4. 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][91].

c. La Trientine ou TETA ou Triéthylènetétramine :

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, liée 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. Une étude réalisée en Allemagne a montré que sous trientine, il y'avait 8% de détérioration neurologique contre 13,8% sous D-Pénicillamine.

Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée [22]. 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].

2.4. Le Zinc :

a. Mécanisme d'action :

Le zinc a été utilisé la première fois par Schouwink aux Pays-Bas au début de 1960. 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 (Figure 21)[93].

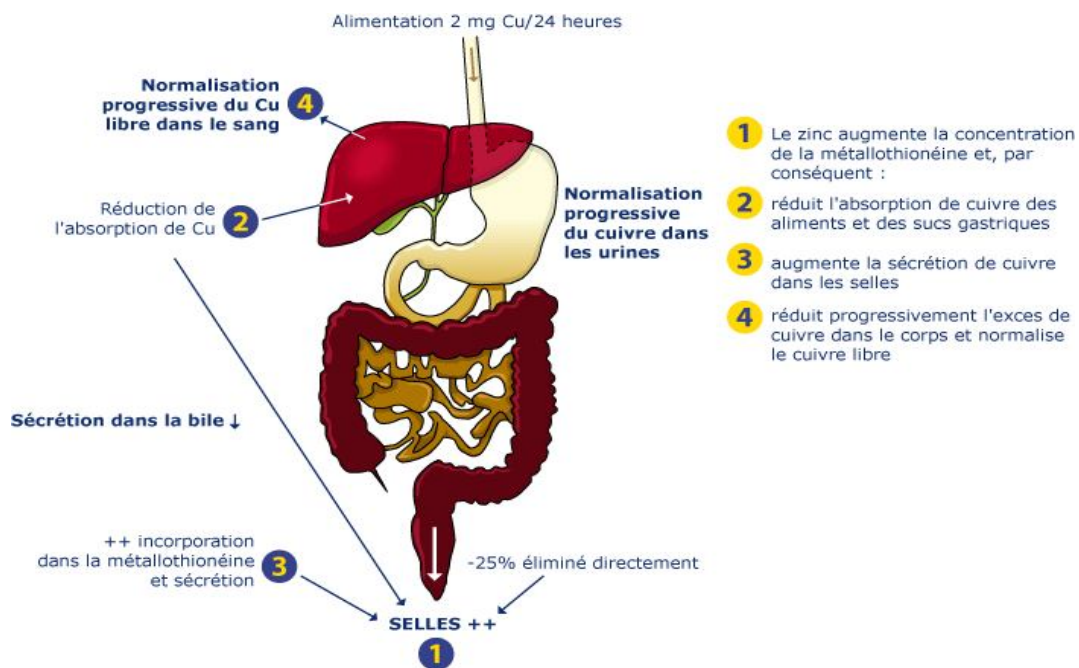


Figure 22: sujet atteint de la maladie de Wilson traité par le zinc accroissement d'élimination fécale du cuivre

b. Posologie[93]:

La molécule existe sous 3 formes : sulfate (GALZIN[®]), gluconate (RUBZINC[®]) et acétate (WILZIN[®]), actuellement l'acétate de zinc est la forme la plus utilisée.

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.

c. 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.

d. 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 [95];
- Une pancréatite biologique avec augmentation des amylases et lipases [8];
- 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 [8]. La normalisation du cuivre libre calculé semble un élément plus significatif [96].

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

2.5. La Tétrathiomolybdate de l'ammonium :

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

a. Mécanismes d'action :

Le mécanisme d'action de cette molécule varie selon son délai d'administration par rapport aux repas [96]:

- 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.

b. Posologie :

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

c. Efficacité clinique :

La Tétrathiomolybdate de l'ammonium 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 signalées avec tous les autres traitements. Une étude réalisée en USA chez des patients atteints de la maladie de Wilson présentant des manifestations neurologique a montré que seulement 2% des patients traités par tétrathiomolybdate ont présenté une détérioration neurologique, contre environ 50% des patients traités par D-Pénicillamine [96].

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.

Le tableau XII résume les différents traitements pharmacologiques utilisés dans la maladie de wilson.

Tableau XII: Tableau récapitulatif des traitements pharmacologiques spécifiques dans la maladie de wilson[65].

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.				

Nos deux patients ont reçu la D-Pénicillamine à des doses augmentées progressivement arrivant à 1200mg/j associée à un régime pauvre en cuivre.

2.6. 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 [96].

La première opération réussie dans ce cadre fut réalisée en 1969[97].

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 [97]. d'après une expérience Française publiée en 2016 réalisée sur 16 patients transplantés pour aggravation neurologique , 12 patients se sont améliorés de façon importante et quatre patients sont décédés de complications infectieuses [98].

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-Fleischer et à l'amélioration des symptômes neurologiques s'ils préexistaient et s'ils ne sont pas séquellaires.

Guillaud O. et al ont publié en 2014 une étude Française qui a pour objectif d'évaluer les résultats à long terme de la transplantation hépatique, cette étude a montré de bons résultats avec taux de survie de 80% à 5 ans[99].

En conclusion, la transplantation hépatique a permis de très bons résultats à long terme.

2.7. Traitement symptomatique :

2.7.1. Traitement des formes hépatiques :

- **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.

- Traitement préventif des complications hémorragiques de l'hypertension portale : bêtabloquants (propranolol). Le traitement endoscopique est envisagé en cas de complications.
- Régime hyposodé et diurétique en cas d'œdème ou ascite.
- Vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A et l'hépatite B.

2.7.2. Traitement des formes neurologiques :

- **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 couteux à forte dose, et ne doit être utilisé qu'à titre provisoire pour surmonter les périodes difficiles.

- **Rééducation motrice et orthophonique :**

Très importante dans les formes neurologiques

- **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.

2.8 Traitement adjuvant :

Différents traitements peuvent être associés[8] :

- 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 :[100][101][102]

- La tétrathiomolybdate d'ammonium semble être idéale dans le traitement des cas à présentation initiale neurologique[103]. 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[100].
- 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[100].
- 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. [100][101][102]

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-Pénicillamine ; 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[104].

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 :[22]

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 μmol / l
- Stabilité clinique et biologique depuis au moins 6 mois.

b. Patients présymptomatiques :

Dans les formes présymptomatiques ; le traitement doit aussi être mis en route précocement. En effet l'affection 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 [100].

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.
- ✓ L'IRM cérébral devrait se réaliser à un an après du début de traitement et à répéter en fonction de l'évolution clinique.

✓ 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-foetoprotéine pour dépistage de carcinome hépatocellulaire.

✓ Fibroscopie œsogastrique : initialement et en cas d'aggravation de l'hypertension portale [100].

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.

Une étude publiée en 2018, réalisée au Centre national de référence de la maladie de Wilson (Paris et Lyon) sur une période de 8 mois pour évaluer l'observance au traitement a montré que 84,6% des patients étaient mal observants à M0 contre 56,8% à M8. Les causes de mal-observance les plus fréquemment citées par les patients étaient : un oubli, un changement d'habitude et une difficulté à respecter les horaires de prises des traitements[105].

Ainsi, les patients atteints de maladie de Wilson ont des difficultés d'observance. Un suivi multidisciplinaire rapproché semble pouvoir améliorer cette observance.

4.4. Surveillance de la tolérance du traitement : [22]

Un suivi clinique et biologique régulier est aussi primordial pour dépister précocement des signes d'intolérance au traitement. Il faut rechercher la survenue d'effets secondaires précoces (cutanés, réactions d'hypersensibilité, digestifs, hématologiques) et tardifs (au-delà du 6ème 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 :[22]

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.

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 [38].

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 [38].

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) [102].

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.

L'évolution était favorable chez le premier cas, le patient n'avait plus refait de crise d'hémolyse, la cuprurie de 24 heures tendait à se normaliser après 6mois de traitement avec une normalisation des autres paramètres biologiques, l'anneau de Kayser-Fleischer.

Chez la deuxième patiente l'évolution était marquée au bout de 3mois de traitement par l'aggravation des troubles neurologiques (encéphalopathie hépatique) et le décès dans un tableau d'insuffisance hépatique sévère et devant la non possibilité de la transplantation hépatique.

Dans la série de SASSENOU et al, les 4 patients ont reçu la D-pénicillamine avec une bonne évolution des troubles neurologiques chez 1 patient, les 3 autres patients sont décédés dont 2 par encéphalopathie sur infection du liquide d'ascite et 1 par décompensation hémorragique.

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 : [46]

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 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 faite a permis de dépister un cas similaire chez la petite sœur du premier patient âgée de six ans (antécédent d'ictère et céruloplasmine basse :0,0235 g/l).

X. DIFFICULTE 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.

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-Pénicillamine 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 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-Pénicillamine par le ministère de la santé.
- La redynamisation du service social pour la prise charge effective des patients indigents
- 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 non virale et non toxique, et devant toute hépatite fulminante.
- Penser à la maladie de wilson devant la présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire dans un contexte d'hémolyse intravasculaire.
- La prise en charge correct des malades Wilsoniens aussi bien sur le plan thérapeutique que psychologique ;

- 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.



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 se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et biologique.

Les manifestations hépatiques ne sont pas spécifiques et la maladie de Wilson est le plus souvent diagnostiquée lors de l'exploration d'une cirrhose sans cause évidente. Les manifestations neuropsychiatriques sont souvent plus tardives et polymorphes. Beaucoup plus rarement, la maladie de Wilson peut être révélée par une anémie hémolytique aiguë qui est alors au premier plan.

Au cours de cette étude basée sur la confrontation des données de nos 2 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 :

- ✓ La maladie de Wilson doit être évoquée chez tout individu à tout âge ayant des anomalies du foie ou des troubles neurologiques sans cause évidente.
- ✓ La survenue d'une anémie hémolytique aiguë associée à des signes d'insuffisance hépatocellulaire doit faire évoquer la possibilité d'une maladie de Wilson, en l'absence de diagnostic évident

- ✓ La mise en évidence par un examen ophtalmologique à la lampe à fente d'un anneau péricornéen de Kayser-Fleischer est d'une grande aide diagnostique bien que cet aspect ne soit pas pathognomonique de maladie de Wilson. 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 bien qu'il commence à être concurrencé 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.



RESUME

Titre : La maladie de Wilson chez l'adulte à propos de 02 cas.

Auteur : Chaimae ABDOUH

Rapporteur : Pr. Taoufik AMEZYANE

Mots clés : Wilson, cirrhose, anémie hémolytique, anneau de Kayser-Fleischer, D-pénicillamine.

La Maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire est une maladie génétique rare, autosomale récessive, qui résulte d'un désordre du métabolisme du cuivre. C'est une affection qui se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et biologique. L'atteinte hépatique est le mode de révélation le plus fréquent, suivie des manifestations neurologiques. Son mode évolutif est très variable d'un patient à l'autre. Son pronostic dépend étroitement de la précocité du diagnostic et la rapidité du traitement.

Grâce, aux progrès considérables réalisés dans le domaine de la génétique, un dépistage familial est désormais possible. Ce dépistage dont l'impact thérapeutique est clair permettrait dans un bon nombre de cas d'éviter l'apparition de la maladie.

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

Nous rapportons les observations de deux patients adultes présentant une maladie de Wilson, révélée dans le premier cas par une manifestation atypique d'anémie hémolytique, et dans le deuxième cas par un tableau classique d'atteinte hépatique et neurologique.

La D- Pénicillamine était instaurée chez les deux patients avec une évolution favorable dans le premier cas. Dans le deuxième cas, le décès était inévitable devant la gravité du tableau clinique, imputable au retard diagnostique et la non possibilité de transplantation hépatique.

ABSTRACT

Title: Wilson's disease in adults about 02 cases

Author: Chaimae ABDOUH

Supervisor: Pr Taoufik AMEZYANE

Key words: Wilson, cirrhosis, haemolytic anaemia, Kayser-Fleischer ring, D-penicillamine.

Wilson's disease or hepatolenticular degeneration is an autosomal recessive genetic disorder characterized by a toxic accumulation of copper in the body. The main sites of copper accumulation are the liver and the brain, and consequently liver disease and neuropsychiatric symptoms are the main features that lead to diagnosis. Its evolutionary mode is very variable from one patient to another. Its prognosis depends closely on the precocity of the diagnosis.

Thanks to the considerable progress made in the field of genetics, family screening is now possible. This screening, whose therapeutic impact is clear, would in a good number of cases prevent the appearance of the disease.

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

We report the observations of two adult patients with Wilson's disease, revealed in the first case by an atypical manifestation of hemolytic anemia, and in the second case by a classic picture of liver and neurological involvement.

D-Penicillamine was established in both patients with a favorable development in the first case, in the second case the death was inevitable given the gravity of the clinical picture, due to late diagnosis and the non-possibility of liver transplantation.

ملخص

العنوان: مرض ويلسون عند البالغ بصدد حالتين

المؤلف: شيماء عبده

المشرف: الأستاذ توفيق أمزيان

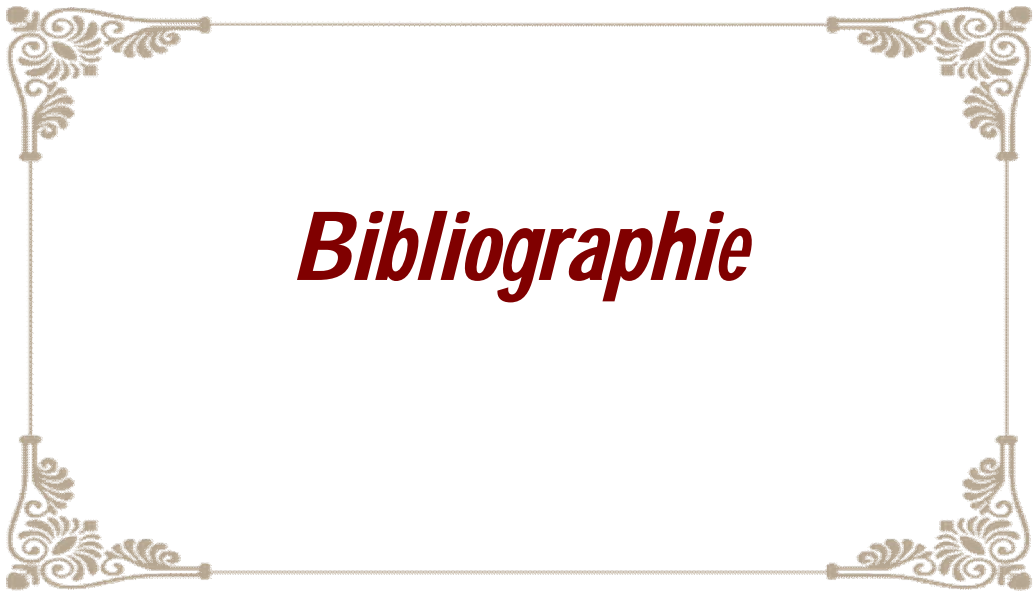
المصطلحات الأساسية: ويلسون - التليف الكبدي - فقر الدم الانحلالي - حلقة كايزر فليشر - بنيسيلامين.

مرض ويلسون أو التَّنكس الكبدي العدسي هو مرض وراثي نادر، ينتج عن تراكم النحاس في الجسم. المناطق الرئيسية لتجمع النحاس هي الكبد والدماغ، وبسبب ذلك فإن معظم الأعراض تظهر كأعراض ويعتمد مآل الشفاء من عقلية وعصبية بالإضافة إلى أمراض الكبد. يختلف تطوره من شخص إلى آخر، هذا المرض على سرعة اكتشافه.

فبفضل التقدم الملحوظ في مجال علم الوراثة يمكن الآن الكشف عن المرض وعلاجه مبكرا قبل أن تصبح الأعراض الأولى مرئية.

نقدم من خلال هذا العمل ملاحظتين لشخصين بالغين يعانيان من مرض ويلسون حيث تم الكشف عنه في الحالة الأولى عبر فقر الدم الانحلالي وهو وضع غير مألوف أما في الحالة الثانية فالأعراض الكبدية والعصبية كانت الأكثر بروزا.

ثم استعمال البنيسيلامين للمرضيين معا مع تطور إيجابي في الحالة الأولى، في الحالة الثانية كان الموت حتميا نظرا لخطورة الأعراض السريرية بسبب تأخر التشخيص وعدم إمكانية زراعة الكبد.



Bibliographie

- [1] C. M. Mak et C.-W. Lam, « Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review », *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 45, n° 3, p. 263-290, 2008.
- [2] A. Ala, A. P. Walker, K. Ashkan, J. S. Dooley, et M. L. Schilsky, « Wilson's disease », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, n° 9559, p. 397-408, févr. 2007.
- [3] HIYAMATU S, SHIMIZU K, et AOKI T, « Early diagnosis of Wilson disease », *Lancet*, p. 342: 56-7, 2003.
- [4] C. Duvoux, « Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 28, n° 5, p. 202-205, mai 2004.
- [5] J. M. Walshe, « History of Wilson's disease: 1912 to 2000 », *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 21, n° 2, p. 142-147, févr. 2006.
- [6] F. Woimant, P. Chaine, P. Favrole, J. Mikol, et P. Chappuis, « La maladie de Wilson », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 162, n° 6, p. 773-781, juin 2006.
- [7] J. Ghika, F. Vingerhoets, P. Maeder, F.-X. Borruat, et J. Bogousslavsky, « Maladie de Wilson », *EMC - Neurol.*, vol. 1, n° 4, p. 481-511, oct. 2004.
- [8] LABRUNE P, « La maladie de Wilson Médecine thérapeutiqueIPédiatrie », p. 461-465, 6 1999.
- [9] F. Woimant, « Up to date Maladie de Wilson », p. 37, juin 2015.
- [10] F. Woimant, P. Tuppin, S. Samson, P. Chaine, N. Girardot-Tinant, et A. Poujois, « Première étude épidémiologique française sur la maladie de Wilson », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 172, p. A108-A109, avr. 2016.
- [11] P. Hiroz et al, « La maladie de Wilson : un caméléon clinique auquel il faut penser », *Revue Médicale Suisse*, 07-sept-2011. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-307/La-maladie-de-Wilson-un-cameleon-clinique-auquel-il-faut-penser>. [Consulté le: 30-juin-2018].

- [12] M. Mercier-Jacquier, J.-P. Bronowicki, J.-J. Raabe, A. Jacquier, et P. Kaminsky, « Maladie de Wilson chez l'adulte », *Rev. Médecine Interne*, vol. 32, n° 6, p. 341-346, juin 2011.
- [13] A. Cissé *et al.*, « MALADIE DE WILSON : ÉTUDE DE 6 FORMES NEUROLOGIQUES OBSERVÉES AU CHU DE CONAKRY », p. 5, 2004.
- [14] I. SASSENOU *et al.*, « LA MALADIE DE WILSON A PROPOS DE 4 CAS », p. 4, 1996.
- [15] A. Poujois, F. Woimant, S. Samson, P. Chaine, N. Girardot-Tinant, et P. Tuppin, « Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France », *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 42, n° 1, p. 57-63, févr. 2018.
- [16] D. W. Cox, « Disorders of copper transport », *Br. Med. Bull.*, vol. 55, n° 3, p. 544-555, 1999.
- [17] P. Ferenci, « Pathophysiology and clinical features of Wilson disease », *Metab. Brain Dis.*, vol. 19, n° 3-4, p. 229-239, déc. 2004.
- [18] E. A. Roberts et D. W. Cox, « Wilson disease », *Baillieres Clin. Gastroenterol.*, vol. 12, n° 2, p. 237-256, juin 1998.
- [19] DURANT F et BENHAMOU J-P, « Maladie de Wilson EMC hépatologie », p. 7-037-1-10, 1993.
- [20] MERCIER- JACQUIER, « La maladie de Wilson : Revue de la littérature à propos de 19 observations Thèse de faculté de médecine de Nancy 2007 ». .
- [21] GUIRAUD P, FAVIER A, et HORN N, « Métabolisme du cuivre. Encycl Méd Chir , Endocrinologie-Nutrition », p. 10, 2003.
- [22] ELKOUBI P, « Le cuivre.J. Chir », *126(4)*, p. 48-57, 1989.

- [23] « Agence française de sécurité sanitaire des aliments Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3ème édition ».
- [24] L. M. Klevay, S. J. Reck, et D. F. Barcome, « Evidence of dietary copper and zinc deficiencies », *JAMA*, vol. 241, n° 18, p. 1916-1918, mai 1979.
- [25] J. F. Mercer, « The molecular basis of copper-transport diseases », *Trends Mol. Med.*, vol. 7, n° 2, p. 64-69, févr. 2001.
- [26] M. El-Youssef, « Wilson disease », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 78, n° 9, p. 1126-1136, sept. 2003.
- [27] M. Misrahi et M. Hadchouel, « Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson », *Hépto-Gastro Oncol. Dig.*, vol. 4, n° 6, p. 473-481, nov. 1997.
- [28] L. Wan, C.-H. Tsai, Y. Tsai, C.-M. Hsu, C.-C. Lee, et F.-J. Tsai, « Mutation analysis of Taiwanese Wilson disease patients », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 345, n° 2, p. 734-738, juin 2006.
- [29] M. Schilsky, « Wilson Disease: Genetic Basis of Copper Toxicity and Natural History », *Semin. Liver Dis.*, vol. 16, n° 01, p. 83-95, 1996.
- [30] R. Kitzberger, C. Madl, et P. Ferenci, « Wilson disease », *Metab. Brain Dis.*, vol. 20, n° 4, p. 295-302, déc. 2005.
- [31] M. Frydman *et al.*, « Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 82, n° 6, p. 1819-1821, mars 1985.
- [32] U. Merle, M. Schaefer, P. Ferenci, et W. Stremmel, « Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study », *Gut*, vol. 56, n° 1, p. 115-120, janv. 2007.

- [33] P. C. Bull, G. R. Thomas, J. M. Rommens, J. R. Forbes, et D. W. Cox, « The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene », *Nat. Genet.*, vol. 5, n° 4, p. 327-337, déc. 1993.
- [34] H. Nagasaka *et al.*, « Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress », *Pediatr. Res.*, vol. 60, n° 4, p. 472-477, oct. 2006.
- [35] F. Wu, J. Wang, C. Pu, L. Qiao, et C. Jiang, « Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, n° 3, p. 6419-6431, mars 2015.
- [36] R. S. Pandey, K. N. Sreenivas, N. M. Patil, et H. S. Swamy, « Dopamine beta-hydroxylase inhibition in a patient with Wilson's disease and manic symptoms », *Am. J. Psychiatry*, vol. 138, n° 12, p. 1628-1629, déc. 1981.
- [37] Y. M. Kuo, J. Gitschier, et S. Packman, « Developmental expression of the mouse mottled and toxic milk genes suggests distinct functions for the Menkes and Wilson disease copper transporters », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 6, n° 7, p. 1043-1049, juill. 1997.
- [38] Woimant F *et al.*, « Maladie de Wilson. EMC - Neurologie », p. 1-14, 2013.
- [39] O. Bandmann, K. H. Weiss, et S. G. Kaler, « Wilson's disease and other neurological copper disorders », *Lancet Neurol.*, vol. 14, n° 1, p. 103-113, janv. 2015.
- [40] D. Ardelean-Jaby, T. de Broucker, et M. Cailliez, « Maladie de Wilson : un cas et revue de la littérature », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 16, n° 6, p. 368-375, nov. 2001.

- [41] A. Dhawan, P. Ferenci, A. Geubel, R. Houwen, J. Lerut, et E. Sokal, « Genes and metals: a deadly combination », *Acta Gastro-Enterol. Belg.*, vol. 68, n° 1, p. 26-32, mars 2005.
- [42] A. B. Shah *et al.*, « Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 61, n° 2, p. 317-328, août 1997.
- [43] J. M. Stapelbroek *et al.*, « The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis », *J. Hepatol.*, vol. 41, n° 5, p. 758-763, nov. 2004.
- [44] VALLA D, « Hémochromatose, Maladie de Wilson. Des maladies auxquelles on ne pense pas assez », *Ann Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, n° 32, p. 107-108, 1996.
- [45] J. D. Gitlin, « Wilson disease », *Gastroenterology*, vol. 125, n° 6, p. 1868-1877, déc. 2003.
- [46] DURAND F et BENHAMOU JP, « La maladie de Wilson », *EncyclMédChir Hépatologie 7210-A1 0*, p. 6, 1997.
- [47] J. M. Walshe, « Hepatic Wilson's disease: initial treatment and long-term management », *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, vol. 8, n° 6, p. 467-472, déc. 2005.
- [48] Lacaille F, « Maladie de Wilson », *EMC - Hépatologie*, vol. 1, n° 12, p. 1-7, 2017.
- [49] F. Agret, A. Vallet-Pichard, A. Landau, F. Carnot, et S. Pol, « Révélation tardive d'une maladie de Wilson sous la forme d'une cirrhose compliquée d'un carcinome hépatocellulaire », </data/revues/03998320/00270001/130/>, févr. 2008.

- [50] A. Dalvi, « Wilson's disease: neurological and psychiatric manifestations », *Dis.--Mon. DM*, vol. 60, n° 9, p. 460-464, sept. 2014.
- [51] H. Benrhouma, S. Nagi, I. Kraoua, C. Drissi, I. Turki, et M. B. Hammouda, « Tableau encéphalitique révélant une maladie de Wilson chez un garçon de 12 ans », [/data/revues/0929693X/v22i8/S0929693X15001906/](#), juill. 2015.
- [52] D. Le Fort, B. Deleplanque, P. Louiset, B. Pautrizel, et P. Loiseau, « [Wilson's disease: demonstration of lesions of the cortex and white matter by MRI] », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 144, n° 5, p. 365-367, 1988.
- [53] T. R. Dening et G. E. Berrios, « Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 46, n° 12, p. 1126-1134, déc. 1989.
- [54] M. Akil, J. A. Schwartz, D. Dutchak, V. Yuzbasiyan-Gurkan, et G. J. Brewer, « The psychiatric presentations of Wilson's disease », *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 3, n° 4, p. 377-382, 1991.
- [55] J.-M. Trocello *et al.*, « Wilson's disease, 100 years later... », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 169, n° 12, p. 936-943, déc. 2013.
- [56] J. M. Walshe, « Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients », *Q. J. Med.*, vol. 70, n° 263, p. 253-263, mars 1989.
- [57] T. Singh *et al.*, « Wilson's disease presenting as haemolytic anaemia », *J. Assoc. Physicians India*, vol. 57, p. 775, nov. 2009.
- [58] M. Goldman et M. Ali, « Wilson's disease presenting as Heinz-body hemolytic anemia. », *CMAJ Can. Med. Assoc. J.*, vol. 145, n° 8, p. 971-972, oct. 1991.
- [59] G. J. Brewer et V. Yuzbasiyan-Gurkan, « Wilson disease », *Medicine (Baltimore)*, vol. 71, n° 3, p. 139-164, mai 1992.

- [60] W. Bono *et al.*, « La maladie de Wilson. Étude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas », *Rev. Médecine Interne*, vol. 23, p. 419-431, 2002.
- [61] P. Kuan, « Cardiac Wilson's disease », *Chest*, vol. 91, n° 4, p. 579-583, avr. 1987.
- [62] ODIEVRE M et LABUNE P, « Maladie de Wilson », *EMC Pédiatrie*, 2004.
- [63] P. Chappuis, M. Bost, M. Misrahi, J. C. Duclos-Vallée, et F. Woimant, « La maladie de Wilson : aspects clinicobiologiques », *Ann Biol Clin*, vol. 63, p. 10, 2005.
- [64] P. Ferenci *et al.*, « Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 23, n° 3, p. 139-142, juin 2003.
- [65] J.-M. Trocello, E. Corbillon, F. Bourdain, J. Xie, R. Sobesky, et F. Woimant, « Maladie de Wilson. Protocole national de diagnostic et de soins. Les points importants pour le neurologue »,
/data/revues/18787762/v1i3/S187877621000004X/, oct. 2010.
- [66] DORNEY SFA, KAMATH KR, PROCOPIS PC, et KAN AE, « Wilson's disease in childhood: A plea for increased awareness », p. 538-541, 1986.
- [67] N. A. Holtzman, M. A. Naughton, F. L. Iber, et B. M. Gaumnitz, « Ceruloplasmin in Wilson's Disease », *J. Clin. Invest.*, vol. 46, n° 6, p. 993-1002, juin 1967.
- [68] ECHANIZ-LAGUNA A, TRANCHANT CH, et WARTER JM, « Maladies du cuivre et de la céruloplasmine : données physiopathologiques et génétiques actuelles », *Sem Hop Paris*, p. 708-712, 1997.

- [69] K. GIBBS et J. M Walshe, « A Study of the Caeruloplasmin Concentrations found in 75 Patients with Wilson's disease, their Kinships and Various Control Groups », *Q. J. Med.*, vol. 48, p. 447-63, août 1979.
- [70] H. Bickel, F. C. Neale, et A. G. Hall, *A Clinical and Biochemical Study of Hepato- Lenticular Degeneration (wilson's Disease)*1. 1957.
- [71] P. J. Gow, R. A. Smallwood, P. W. Angus, A. L. Smith, A. J. Wall, et R. B. Sewell, « Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades », *Gut*, vol. 46, n° 3, p. 415-419, mars 2000.
- [72] E. B. Souleiman *et al.*, « Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 412, p. 2254-60, août 2011.
- [73] DUCLOS-VALLEE J.C, ICHAI P, et CHAPPUIS P et al, « La maladie de Wilson », *Rev Prat*, p. 469-474, 2006.
- [74] MALLET B, VESCO-GUILLAUME O, et GAMBINI M et al, « Diagnostic de la Maladie de Wilson. A propos de 15 observations », *Presse Med*, 1984.
- [75] D. Vidaud, B. Assouline, P. Lecoz, J. F. Cadranel, et P. Chappuis, « Misdiagnosis revealed by genetic linkage analysis in a family with Wilson disease », *Neurology*, vol. 46, n° 5, p. 1485-1486, mai 1996.
- [76] P. Ferenci, « Wilson's Disease », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 3, n° 8, p. 726-733, août 2005.
- [77] MARTIN-DUVERNEUIL N et DE BROUCKER T, « Maladie de Wilson », *Rev Neurol 1571*, p. 119-121, 2001.
- [78] C. G. Hejl, C. Vrignaud, C. Garcia, et F. Ceppa, « Du gène à la maladie : les anomalies des transporteurs du cuivre », </data/revues/03698114/v57i3/S0369811408002381/>, avr. 2009.

- [79] European Association for the Study of the Liver, « EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease », *J. Hepatol.*, vol. 56, n° 3, p. 671-685, mars 2012.
- [80] J. R. Kraut et R. Yogev, « Fatal Fulminant Hepatitis with Hemolysis in Wilson's Disease: Criteria for Diagnosis », *Clin. Pediatr. (Phila.)*, vol. 23, n° 11, p. 637-640, janv. 1984.
- [81] ODIEVRE M, « Maladie de Wilson », *EMC Paris 4059R10-9*, 1983.
- [82] G. J. Brewer, « Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease », *Drugs*, vol. 50, n° 2, p. 240-249, août 1995.
- [83] V. Medici *et al.*, « Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 40, n° 10, p. 936-941, déc. 2006.
- [84] L. Leggio *et al.*, « Penicillamine-related lichenoid dermatitis and utility of zinc acetate in a Wilson disease patient with hepatic presentation, anxiety and SPECT abnormalities », *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 20, n° 1, p. 185-190, mars 2007.
- [85] WOIMANT F, CHAINE P, FAVROLE P, et al, « La maladie de Wilson », *Rev Neuro*, vol. (6-7), n° 162, p. 773-81, 2006.
- [86] MARDESEN CD, « Wilson's disease », *Q J Med*, n° 248, p. 959-966, 1987.
- [87] SCHEINBERG IH et STERNLIEB I, « Wilson's disease », *Smith Jr LH Ed. Majors Probl. Intern. Med.*, vol. 23, 1984.
- [88] SUSSMAN W et SCENBERG IH, « Disappearance of Kayser-Fleischer rings », *Arch Ophthalmol*, n° 82, p. 738-741, 1969.
- [89] A. Bialy-Golan et S. Brenner, « Penicillamine-induced bullous dermatoses », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 35, n° 5 Pt 1, p. 732-742, nov. 1996.

- [90] G. J. Brewer, « Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease », *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 14, n° 4, p. 551-554, juill. 1999.
- [91] MOSBY'S GENERX, « Penicillamine », *Mosby's GenRx 9th Ed*, 1999.
- [92] J. M. Walshe et A. K. Dixon, « Dangers of non-compliance in Wilson's disease », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8485, p. 845-847, avr. 1986.
- [93] LAPEYRE D, GOTTRAND F, et DEBRAY D, « Traitement de la maladie de Wilson par le zinc », *Arch. Pediatr.*, n° 17, p. 40, 2010.
- [94] T. U. Hoogenraad, J. Van Hattum, et C. J. Van den Hamer, « Management of Wilson's disease with zinc sulphate. Experience in a series of 27 patients », *J. Neurol. Sci.*, vol. 77, n° 2-3, p. 137-146, févr. 1987.
- [95] E. A. Roberts, M. L. Schilsky, et Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, « A practice guideline on Wilson disease », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 37, n° 6, p. 1475-1492, juin 2003.
- [96] G. J. Brewer *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.*, vol. 60, n° 3, p. 379-385, mars 2003.
- [97] S. Bellary, T. Hassanein, et D. H. Van Thiel, « Liver transplantation for Wilson's disease », *J. Hepatol.*, vol. 23, n° 4, p. 373-381, oct. 1995.
- [98] A. Poujois *et al.*, « Expérience française de la transplantation hépatique dans les formes neurologiques de la maladie de Wilson – à propos de 16 patients », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 172, p. A157, avr. 2016.

- [99] O. Guillaud *et al.*, « Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France », *J. Hepatol.*, vol. 60, n° 3, p. 579-589, mars 2014.
- [100] G. J. Brewer, « Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease », *Drugs*, vol. 50, n° 2, p. 240-249, 2005.
- [101] G. J. Brewer, G. M. Hill, A. S. Prasad, Z. T. Cossack, et P. Rabbani, « Oral zinc therapy for Wilson's disease », *Ann. Intern. Med.*, vol. 99, n° 3, p. 314-319, sept. 1983.
- [102] G. J. Brewer et V. Yuzbasiyan-Gurkan, « Wilson disease », *Medicine (Baltimore)*, vol. 71, n° 3, p. 139-164, mai 1992.
- [103] K. H. Weiss *et al.*, « Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease », *Gastroenterology*, vol. 140, n° 4, p. 1189-1198.e1, avr. 2011.
- [104] WOMAINT F, POUJOIS A, et VANLEMMENS C, « Maladie de Wilson – Actualités Rev Med 2015 ; 4924 ».
- [105] E. Jacquélet *et al.*, « L'observance dans la maladie de Wilson : intérêt d'un suivi rapproché au long cours », *Rev. Médecine Interne*, vol. 39, n° 3, p. 155-160, mars 2018.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 340

سنة : 2018

مرض ويلسون عند البالغ بصدد حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرف

السيدة شيما عبده

المزودة في 25 غشت 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : ويلسون؛ التليف الكبدي؛ فقر الدم الإنحلالي؛ حلقة كايزر فليشر؛
بنيسلامين

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عزيز أوراغ
مشرف	أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي السيد توفيق أمزيان
عضو	أستاذ في الطب الباطني وعلم الأوعية السيد كمال دغمي
عضو	أستاذ في علم الدم السريري السيدة مونية الرحمانى
عضو	أستاذة في أمراض الجهاز العصبي السيد فؤاد العسري
عضو مشارك	أستاذ في طب العيون السيدة نوال العمري
	أستاذة مساعدة في الطب الباطني