

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

Faculté de médecine

Département de médecine

CHU Dr Damerdji-Tlemcen

Service de neurologie

Dr. D. BOUCHENAK KHELLADI  
MAÎTRE ASSISTANT  
EN NEUROLOGIE  
S.H.U. TLEMCEEN

Thèse pour l'obtention de doctorat en Médecine

## Maladie de Wilson

Réalisé par :

-Dr. Hammaoui Hamza

-Dr. Tedjini Okacha

■ Encadré par :

-Dr. Bouchenak khelladi

Année universitaire: 2011-2012

Boit: 1625 / 617.48 - 19/02

## **Remerciements**

A notre maître :

Monsieur le docteur en neurologie médicale Dr BOUCHENAK

**Nous avons pu profiter lors de notre passage au service de neurologie médical de vos qualités professionnelles, humaines et vos hauts talents pédagogiques.**

**Permettez nous de vous manifester notre grande admiration pour votre modestie, votre sérénité et votre moralité qui nous resteront un exemple à suivre dans notre vie professionnelle.**

**Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et notre profonde estime.**

**Votre savoir, la rigueur de votre pensée et vos qualités humaines et pédagogiques nous ont toujours impressionnés.**

**Nous sommes fiers d'être parmi vos élèves. Nous vous resterons toujours reconnaissant de nous avoir accordé le privilège de faire ce travail au sein de votre service.**

**Veillez trouver cher maître dans ce modeste travail le témoignage de nos gratitudes, notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.**

A notre maitresses assistantes Dr benabadji, Dr barka

A nos médecins généralistes Dr lemrini, Dr korso, Dr allam

A notre maîtres d'études et de stages de médecine

**Nous vous restons toujours reconnaissant de nous avoir appris avec dévouement l'art de la médecine.**

A tout le personnel de la faculté de médecine –Tlemcen-

A tout le personnel des services hospitaliers du C.H.U.

Dr T.Damerdji –TLEMEN- où j'ai passé mes stages d'externat et d'internat

A tous les personnels du service de neurologie médicale du C.H.U.-TLEMEN- qui nous ont aidés à réaliser ce travail.

**Permettez nous de vous exprimer notre profonde considération.**

**Veillez trouvez dans ce modeste travail l'expression de notre reconnaissance infinie.**



## I-Introduction :

La maladie de Wilson (MW) 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 péri cornéenne. Cette maladie résulte de mutations du gène ATP7B porté par le chromosome 13 ; cette protéine ATP7B assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte.

La maladie se révèle chez environ 45 % des patients par symptômes hépatiques, chez 35 % des patients par des signes neurologiques et chez 10 % des patients par des troubles psychiatriques. Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales ou osteo-articulaires. Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés.

La maladie révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 15 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la maladie de Wilson apparaissent entre 5 et 35 ans. Cependant, des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées.

Le diagnostic des formes neurologiques est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (principalement la diminution de la ceruloplasminémie et l'augmentation de la cuprurie), la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péri cornéen) quasi constant dans ces formes et sur les anomalies en Imagerie par résonance magnétique (IRM). Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique où manquent souvent l'anneau de Kayser-Fleischer, voire l'augmentation de la cuprurie des 24 heures. L'analyse moléculaire apporte une contribution importante au diagnostic. Le dosage de cuivre hépatique lors d'une biopsie hépatique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. En cas de difficulté diagnostique.

La prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Wilson est multidisciplinaire, faisant intervenir des spécialités différentes, neurologues, hépatologues, pédiatres en association avec les professions paramédicales (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes).

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement.

## **II-Définition :**

La maladie de Wilson est une maladie génétique caractérisée par l'accumulation toxique de cuivre dans l'organisme, essentiellement dans le foie et le cerveau. C'est une des rares maladies génétiques à pouvoir être traitée efficacement. En l'absence de traitement, elle entraîne des troubles neurologiques (tremblements, difficultés de langage, raideur...) et/ou une atteinte du foie potentiellement dangereuse.

Cette maladie résulte de mutations du gène *ATP7B* porté par le chromosome 13 ; la protéine ATP7B assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte. Le diagnostic de maladie de Wilson peut être difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques, il existe un traitement efficace. Toutefois, tout retard diagnostique expose le patient à des atteintes irréversibles. Or, dans les formes neurologiques, un délai moyen de 2 ans persiste encore actuellement entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie.

## **III-Epidémiologie :**

La prévalence de la maladie varie, en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. La fréquence du portage hétérozygote est évaluée à 1/90.

En l'absence d'étude épidémiologique, le nombre de cas de maladie de Wilson est estimé entre 700 et 1 800 en France. L'incidence de la MW dans la population française n'est pas connue.

La maladie se manifeste le plus souvent entre 5 et 40 ans. Elle atteint autant les hommes que les femmes, la maladie de Wilson n'est pas contagieuse.

## **IV-Physiopathologie :**

Le cuivre est un métal naturellement présent dans divers aliments ; dans le corps, il est indispensable à la fabrication de nombreuses protéines, et joue un rôle, entre autres, dans la croissance, la solidité des os, le fonctionnement des globules rouges et blancs.

Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau gastrique et intestinal (portion proximale). Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A ou ATPase Menkes. Il est acheminé vers le foie *via* le système porte après liaison à des protéines et aminoacides de faibles poids moléculaires.

Dans le foie, le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur l'ATP7B. Ce transporteur ATP7B a été mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein.

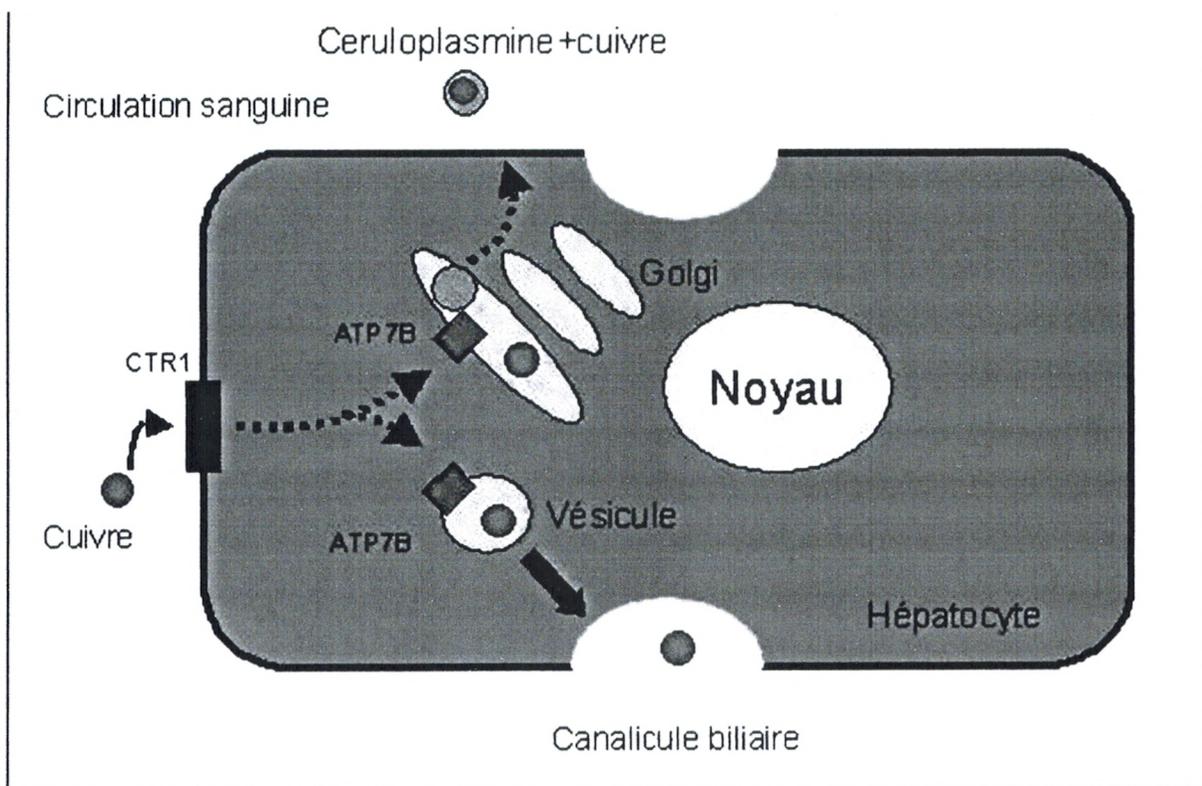
La quantité de cuivre intra hépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour constituer l'holocéruloplasmine.

Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyper phosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile.

Le déficit fonctionnel en ATP7B caractérise la maladie de Wilson, entraînant une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique ou holocéruloplasmine.

La surcharge du cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Cette accumulation intéresse initialement le foie. La libération de cuivre libre dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extra hépatiques.

Figure 1. Métabolisme du cuivre : Physiopathologie.



## **V-Diagnostique :**

### **1-Classification :**

On distingue 3 formes de la maladie :

- une forme pré symptomatique, découverte lors d'un examen de routine ou lors d'une enquête familiale ;
- une forme hépatique ;
- des manifestations extra hépatiques au premier rang desquelles on trouve la forme neurologique.

### **2. Objectifs principaux :**

Confirmer le diagnostic

Évaluer l'atteinte hépatique initiale ;

Rechercher une atteinte extra hépatique (en particulier neurologique)

Guider le choix du traitement médical

Réaliser un dépistage familial.

### **3-Examen clinique :**

L'accumulation de cuivre dans l'organisme débute dès la naissance, mais il faut plusieurs années avant que l'excès de cuivre devienne toxique. C'est pourquoi les premiers symptômes n'apparaissent qu'au bout de plusieurs années, le plus souvent à l'adolescence (entre 10 et 20 ans) ou à l'âge adulte. En l'absence de traitement, les manifestations cliniques sont les suivantes :

#### **a-Atteinte du foie (atteinte hépatique) :**

Chez toutes les personnes atteintes, (l'abdomen de Wilson) l'accumulation du cuivre débute dans le foie et les premiers symptômes sont souvent liés à l'inflammation du foie (hépatite).

L'atteinte hépatique est de sévérité variable. Elle peut être soit progressive, soit brutale.

Elle peut ressembler à une hépatite virale, avec une légère augmentation du volume du foie (hépatomégalie), une fatigue importante, une perte d'appétit, un amaigrissement et l'élévation de transaminases sanguine, caractéristiques des troubles de la fonction hépatique.

Dans certains cas, le fonctionnement du foie s'altère brutalement. Surviennent alors une jaunisse (ou ictère), un gonflement de l'abdomen dû à l'accumulation de liquide (ascite), de la fièvre, et parfois des troubles de la conscience.

Généralement, plus les symptômes apparaissent tôt dans la vie, plus l'atteinte du foie est sévère.

Dans certains cas, l'atteinte du foie peut évoluer vers une cirrhose. La cirrhose correspond à la transformation progressive du foie en un organe dur composé de tissu « cicatriciel » fibreux.

Lorsque le foie est sévèrement endommagé et qu'il n'est plus capable de fonctionner normalement, on parle d'insuffisance hépatique. Une telle insuffisance peut mettre la vie en danger.

Une augmentation du volume de la rate, un autre organe situé dans l'abdomen, est également présente chez certains malades. Elle peut être source de gêne ou d'inconfort voir des douleurs. L'abdomen de

#### **b-Atteinte du cerveau (neurologique) et troubles psychiatriques :**

En second lieu, le cuivre s'accumule dans le cerveau et perturbe son fonctionnement.

Les manifestations neurologiques concernent le plus souvent les adolescents et les adultes. Elles sont toujours accompagnées d'une atteinte du foie, mais celle-ci est parfois silencieuse (ou asymptomatique).

Les symptômes varient en fonction de la zone du cerveau endommagée.

Syndrome parkinsonien : caractérisé par un tremblement des bras, des jambes ou de la tête, ainsi que des contractions anormales de certains muscles qui entraînent des torsions des mains ou des pieds (dystonies) et des mouvements répétitifs. Les tremblements s'accroissent lors des activités demandant de la précision, comme écrire, boutonner sa chemise... Des troubles de l'équilibre, une maladresse, un défaut de coordination des mouvements peuvent également survenir, empêchant la marche et la plupart des gestes quotidiens.

Syndrome dystonique et ataxial : les malades souffrent d'une lenteur d'exécution des mouvements (bradykinésie) surtout au niveau de la langue, des lèvres et des mâchoires, ce qui gêne la parole (l'élocution). La voix peut également être modifiée, devenant saccadée, monocorde et étouffée. Le visage peut paraître figé et inexpressif en raison de la rigidité des muscles, ou donner l'apparence d'un sourire forcé en raison d'une trop grande tonicité des muscles (rire sardonique). De plus, certains malades ont des difficultés pour avaler (troubles de la déglutition).

Troubles psychologiques : Chez certaines personnes atteintes (jusqu'à 20 % des cas), peuvent survenir. Il peut s'agir de changements brusques d'humeur, d'un comportement irritable, d'une anxiété, de comportements bizarres et inexplicables (phobies soudaines par exemple) ou d'une dépression. En revanche, ce sont souvent des personnes avec un comportement chaleureux et enjoué.

Certains malades présentent des troubles neuropsychologiques associant des difficultés de concentration, d'attention et de mémoire. Cependant, les fonctions intellectuelles sont conservées.

Chez l'enfant, les troubles neurologiques sont moins fréquents, mais ils peuvent commencer par des difficultés scolaires, des troubles du langage et de l'écriture, des tremblements.

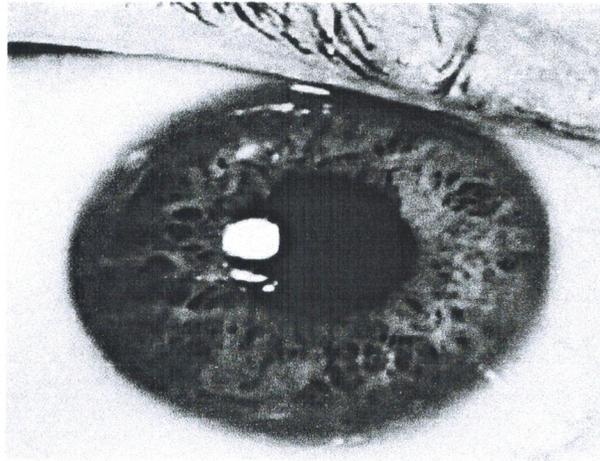
En l'absence de traitement, d'autres signes peuvent apparaître, comme une diminution des mouvements, une raideur musculaire, constituant au départ une simple gêne pour s'habiller par exemple, suivie de l'apparition progressive de mouvements involontaires, irréguliers, touchant essentiellement les extrémités des membres, les mains et les pieds (chorée). Dans certains cas, les enfants salivent beaucoup. Ils peuvent avoir des crises de rire inappropriées, sans raison. Des troubles du comportement peuvent aussi apparaître chez les enfants, se manifestant par des colères et des sautes d'humeur.

Dans de rares cas, des crises d'épilepsie (séries de secousses ou de convulsions) peuvent survenir.

Si les atteintes du foie et du cerveau sont les plus fréquentes, d'autres manifestations peuvent s'y associer.

#### **c-Atteinte des yeux (oculaire) :**

L'anneau péri cornéen de Kayser-Fleischer est objectivé par un examen oculaire à la lampe à fente. Il reflète la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet. Il constitue un élément fondamental du diagnostic. Cet examen a une bonne sensibilité puisqu'il est presque toujours présent dans les formes neurologiques (plus de 95 % des patients), et dans 52 % des atteintes hépatiques. La détection de cet anneau nécessite un ophtalmologiste expérimenté.



Anneau de kayser-Fleischer

**d-Atteinte rénale :**

Malades souffrent d'un mauvais fonctionnement des reins,

L'atteinte rénale n'est souvent détectable que par des tests d'urine, l'anomalie la plus fréquente étant une protéinurie. Dans de rares cas, il existe une insuffisance rénale empêchant le maintien de l'équilibre interne de l'organisme, car le rein ne peut plus filtrer le sang.

Chez certains malades, des calculs rénaux ou lithiases rénales. S'ils sont gros, ils peuvent provoquer une forte douleur au niveau du dos (colique néphrétique).

**e-Atteinte du cœur (cardiaque) :**

Des troubles cardiaques peuvent survenir, et notamment des troubles du rythme (arythmie) se traduisant par des palpitations. Cardiomyopathie, troubles du rythme et dysautonomie.

**f-Atteinte du sang (hématologique) :**

L'augmentation du cuivre sous forme « libre » dans le sang peut s'accompagner d'une destruction anormale des globules rouges du sang (hémolyse). Elle provoque une anémie, donc un transport insuffisant de l'oxygène par le sang, qui se traduit par une fatigue excessive et une sensation de faiblesse.

**g-Atteinte des os (osseuse) :**

Les os peuvent être fragilisés, ce qui entraîne parfois des douleurs ostéoarticulaire ostéomalacie, ostéoporose, arthropathie.

**h-Perturbations hormonales :**

Chez les femmes atteintes, il arrive que les règles soient perturbées (irrégularité ou arrêt).

Cela peut même être le premier symptôme de la maladie. A l'adolescence, la puberté peut être retardée.

**i-Aspect génétique :**

La maladie est mono génique de type autosomal récessif.<sup>9-11</sup> Elle apparaît donc en cas de mutation sur chacun des deux allèles du gène *Wilson* porté par le chromosome 13. La perte de fonctionnalité de ce gène, qui code une ATPase-7B, transporteur de cuivre, induit une incapacité de la cellule hépatique à évacuer le cuivre par le pôle biliaire de l'hépatocyte ainsi qu'une baisse notable de synthèse de céruléoplasmine circulante.

**Diagnostic génotypique familial :**

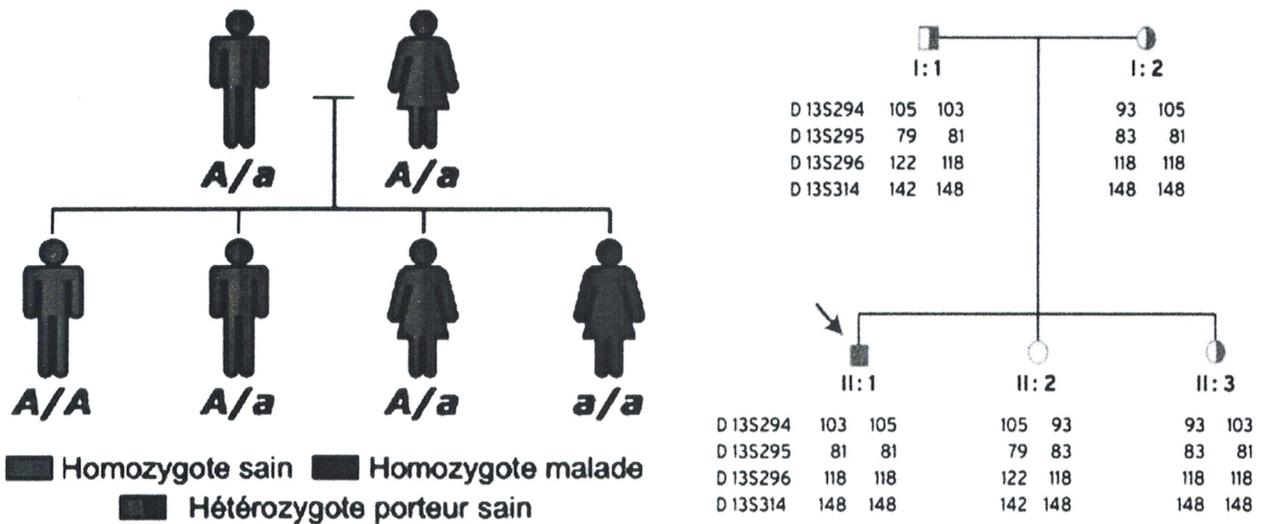
Ce type de diagnostic est réalisé pour le dépistage dans la fratrie d'un sujet atteint. Il a les avantages de ne pas nécessiter la connaissance des 2 mutations et de pouvoir être effectué très rapidement.

Toutefois, il nécessite que le diagnostic clinico-biologique du cas index soit porté avec certitude au sein d'une famille nucléaire (parents, enfants, dont un ou plusieurs sont atteints). Des haplo types spécifiques de chaque membre de la famille sont établis grâce à l'utilisation de marqueurs proches du gène muté dans la maladie de Wilson, tels que D13S295, D13S296, D13S301, D13S314 et D13S316 (d'autres peuvent être utilisés).

La proximité de ces marqueurs avec le locus Wilson réduit beaucoup le risque de recombinaison (fig. 3).

Fig.3 : Exemple d'haplotypage de maladie de Wilson. Le cas fléché est le cas index atteint.

On détermine chez les parents et dans la fratrie des marqueurs situés sur le chromosome 13 à proximité du gène muté dans la maladie de Wilson...



Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de la maladie de Wilson est de 1 sur 4 à chaque

### Diagnostic génétique direct :

La plupart des malades sont des hétérozygotes composites, pour qui une mutation différente du gène est présente sur chaque chromosome 13 (d'origine l'une paternelle, l'autre maternelle).

Le diagnostic direct, qui consiste à identifier ces 2 mutations, est effectué soit par recherche des principales mutations décrites (H1069Q p. ex.) par une technique PCR-RFLP (polymérase Chain reaction restriction fragment length polymorphisme), soit par criblage SSCP (single Strand conformation polymorphisme) ou d'HPLC (High performance liquid chromatography) de tout ou partie des 21 exons du gène suivi d'un séquençage des exons anormaux.

Du fait de sa lourdeur, de l'importance des moyens techniques et financiers en cause, ainsi que des connaissances requises sur les anomalies moléculaires de la maladie, ce type de diagnostic ne peut être effectué que par des équipes ayant un recul d'expérience suffisant.

Il est, en pratique, plus long en raison du balayage complet du gène à effectuer, et il fournit l'argument causal.

La recherche des mutations délétères pose plusieurs problèmes.

Le problème relatif à leur nombre ne cesse de croître au fil des ans.

Plus de 320 mutations et 80 polymorphismes ont été publiés, et l'équipe canadienne menée par D. Cox, responsable de l'isolement du gène, procède à une mise à jour de la base officielle des mutations avec un certain temps de latence (dernière mise à jour février 2005). Malgré la mise en évidence préférentielle de certaines d'entre elles (H1069Q, R778L), l'hétérozygotie composite de la plupart des malades et l'absence de liaison génotype-phénotype évidente augmentent la lourdeur de la recherche.

Le problème relatif à l'efficacité de la recherche. Même réalisée exhaustivement, avec primarisation par ethnies, une recherche sur la partie codante du gène, morcelée en 21 exons (mRNA: 6,65 kb), n'aboutit pas toujours à l'identification complète des deux mutations causales, seulement retrouvées chez 60 à 70 % des malades.

Pour les autres, une seule mutation, voire aucune, n'est retrouvée.

Ce rendement insuffisant est dû non seulement aux variations de sensibilité des techniques SSCP et d'HPLC, en fonction des conditions opératoires, mais aussi au fait que la recherche sur la partie codante seule est insuffisante (mutations introniques ou situées au niveau du promoteur du gène).

**Origine ethnique et localisation des mutations sur les 21 exons de la partie codante du gène.**

Europe occidentale : Grande-Bretagne, Allemagne, Suède, Finlande, Autriche, Irlande, Islande, Pays-Bas.

Europe de l'Est : Russie, Tchéquie, Hongrie, Bulgarie, Pologne, Ukraine.

Europe méditerranéenne : Yougoslavie, Sardaigne, Turquie, Italie, Grèce, Albanie, Canaries, Portugal.

Amérique du Nord: États-Unis, Canada. Amérique du Sud: Brésil,

Costa-Rica. Extrême-Orient : Chine, Japon, Taipei, Hong-Kong, Corées. Asie du Sud-Est : Inde, Pakistan, Bangladesh,

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
<b>Europe occidentale</b>	○	●	○	○	●	○	●	●	▼	○	○	○	●	●	●	○	●	●	●	●	●	▼
<b>Europe de l'Est</b>	▼	▼	○	▼	▼	▼	▼	○	▼	▼	▼	▼	▼	○	○	○	○	○	○	▼	▼	▼
<b>Europe méditerranéenne</b>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Amérique du Nord</b>	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	○	▼	▼	▼	▼	▼	○	○	○	○	○	○	▼	▼	▼
<b>Amérique du Sud</b>	▼	○	○	▼	▼	▼	▼	▼	○	▼	▼	○	▼	▼	▼	▼	○	○	○	▼	○	▼
<b>Extrême-Orient</b>	●	○	○	○	▼	○	●	●	▼	●	●	●	●	○	○	●	○	●	○	○	○	○
<b>Asie du Sud-Est</b>	▼	▼	▼	○	○	▼	▼	○	▼	▼	▼	○	▼	○	○	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼
<b>Moyen-Orient</b>	▼	○	▼	○	▼	○	▼	○	▼	▼	▼	○	○	○	○	○	○	▼	▼	○	○	●

Très fréquent (> 50%)   
  Fréquent (25-50%)   
  Peu fréquent (0,1-25%)   
  Absent

**4-examen paraclinique :**

**a-biologie :**

**-Exploration des anomalies du bilan hépatique**

Il comprend le dosage :

Des transaminases (ASAT et ALAT) pour mettre en évidence une cytolyse ;

Des Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée pour évaluer la cholestase ;

Du facteur V et du taux de prothrombine pour estimer l'insuffisance hépatocellulaire.

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

**-Hémogramme :**

L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie, anémie (en particulier hémolytique), leucopénie et thrombopénie (hypersplénisme).

### **- Recherche d'une hémolyse :**

Numération des réticulocytes.

Taux d'haptoglobine plasmatique.

### **- Dosage de la céruloplasmine sanguine :**

La céruloplasminémie est diminuée chez 90 % des patients (inférieure à 0,1 g/l pour une normale entre 0,2 et 0,4 g/l). Une céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic.

La céruloplasminémie peut être augmentée chez la femme atteinte de MW.

En cas de traitement œstrogénique ou de grossesse. Elle est diminuée chez l'enfant de moins d'un an. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote sans qu'il ne développe la maladie.

### **- Dosages du cuivre :**

Le bilan cuprique doit être réalisé dans un laboratoire qualifié.

Dosage du cuivre sanguin :

Le cuivre sérique est fixé à 92 p. 100 à la céruloplasmine (holocéruloplasmine). Seul le dosage de la cuprémie totale est disponible.

Elle est en général basse, mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction non céruloplasminique du cuivre plasmatique ou cuivre libre (cuprémie inférieure à 10  $\mu\text{mol/l}$  pour une normale entre 13 et 22  $\mu\text{mol/l}$ ).

La cuprémie libre peut être calculée par la différence entre le cuivre total et le cuivre fixé à la céruloplasmine. (Cuprémie libre = Cuivre total - 0,3 (CeruloP/100)). Ce calcul qui reste approximatif est surtout utilisé pour le suivi de la maladie sous traitement.

En cas d'hémolyse intra vasculaire, l'hypercuprémie est habituelle.

Dosage du cuivre urinaire des 24 heures :

Le dosage du cuivre urinaire des 24 heures est crucial pour le diagnostic. L'hypercuprurie est constante dans les formes neurologiques, supérieure à 1,5  $\mu\text{mol}$  ou 100  $\mu\text{g}$  par 24 heures (normale inférieure à 0,8  $\mu\text{mol}$  ou 50  $\mu\text{g}$  par 24 heures). Dans certaines formes hépatiques, la cuprurie peut être normale ; un test de provocation à la D-Pénicillamine est alors nécessaire.

La cuprurie peut être élevée dans d'autres maladies de stockage du cuivre et lors d'une protéinurie sévère.

## Bilan cuivrique

	SUJET NORMAL	SUJETS AYANT LA MALADIE DE WILSON
■ Céruloplasmine sérum (g/L)	0,2 à 0,4	< 0,1g/L
■ Cuivre total sérum ( $\mu\text{mol/L}$ )	14 à 21	< 10
■ Cuivre libre sérum ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 2,1	> 3
■ Cuivre sang total ( $\mu\text{mol/L}$ )	13 à 22	< 10
■ Cuivre urines ( $\mu\text{mol/24h}$ )	< 0,8	> 2
■ Cuivre foie ( $\mu\text{mol/g}$ tissu sec)	0,3 à 0,9	> 4

### Tableau

Dosage pondéral du cuivre intra hépatique :

La biopsie hépatique est à envisager au cas par cas. Le dosage pondéral du cuivre est indiqué dans certaines formes hépatiques, lorsque le bilan cuprique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Chez les patients non traités, le seuil de positivité est au-delà de 4  $\mu\text{moles}$  ou 250  $\mu\text{g}$  par gramme de tissu sec, mais un taux normal n'exclut pas le diagnostic.

L'étude histologique hépatique peut apporter des arguments en faveur de la maladie, et participe à l'évaluation du retentissement de la maladie (stade de fibrose, cirrhose).

#### - Analyse moléculaire :

Deux stratégies d'étude moléculaire sont utilisées dans la maladie de Wilson :

l'analyse de liaison est une analyse indirecte systématiquement proposée à la fratrie du patient pour pouvoir dépister la maladie à un stade pré symptomatique ; Elle ne peut être réalisée que dans une famille nucléaire (parents, enfants) dans laquelle il existe un individu atteint de la maladie de Wilson ;

L'analyse directe consiste en la recherche de mutations causales dans le gène codant pour l'ATP7B sur le chromosome 13. Cette analyse directe est rendue difficile par le nombre de mutations et leur diversité ; plus de 320 mutations associées à la transmission de la maladie de Wilson et 80 polymorphismes ont été mis en évidence.

Toutes les mutations ne sont pas identifiées, et la négativité de l'analyse génétique directe n'élimine pas le diagnostic.

#### a- Imagerie :

##### 1- Imagerie cérébrale

##### -L'IRM cérébrale (séquences T1, T2 et FLAIR) :

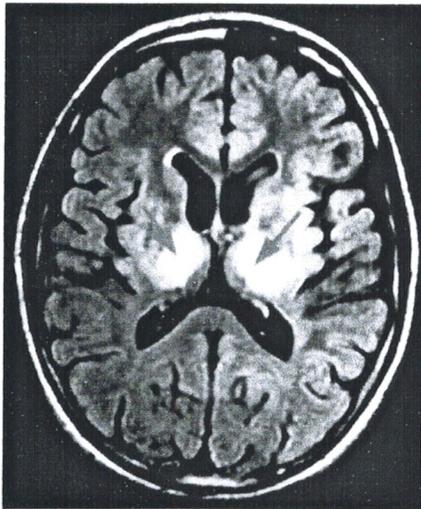
C'est un outil important du diagnostic de la maladie, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques. Tous les patients avec des symptômes neurologiques et certains patients asymptomatiques, ou ayant une forme hépatique de la maladie, ont des anomalies

de signal au sein du parenchyme cérébral. L'atteinte concerne essentiellement la substance grise. Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, le noyau dentelé, et la substance noire. Cette atteinte est habituellement symétrique.

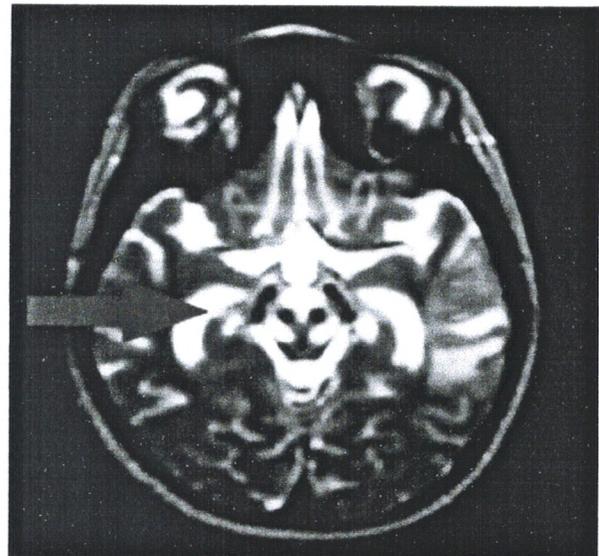
L'aspect en « face de panda géant » a été décrit pour l'atteinte mésencéphalique.

Les lésions apparaissent le plus souvent en hypo signal T1 plus ou moins marqué et en hyper signal T2 généralement franc.

Une atrophie cérébrale diffuse est fréquente.



Hypererdensité des noyaux gris



Hyperdesignal en séquence T2 au niveau des noyaux centraux

#### **-Le scanner cérébral :**

Le scanner cérébral peut montrer une atrophie cortico-sous-corticale et des zones d'hypodensité dans les noyaux gris centraux.

Actuellement, l'IRM cérébrale est recommandée en première intention. Le scanner est réservé aux contre-indications de l'IRM

#### **2- Échographie hépatique :**

Elle apporte des arguments en faveur d'une hépatopathie chronique (contours irréguliers, dysmorphie hépatique, hétérogénéité d'échogénicité du parenchyme), et peut montrer des signes d'hypertension portale (présence d'une ascite, reperméabilisation de la veine ombilicale, hypersplénisme).

L'échographie est l'examen d'imagerie de référence dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire (le plus souvent nodule hypoéchogène).

### 3- Fibroscopie œsophagienne :

La fibroscopie œso-gastro-duodénale permet de détecter des signes d'hypertension portale (varices œsophagiennes, gastrique, gastroraphie d'hypertension portale) et d'apprécier leur sévérité (grade 1 à 3 des varices œsophagiennes, présence de signes rouges).

## VI-diagnostique pratique :

Le diagnostic est difficile à faire car les manifestations sont très différentes d'une personne à l'autre. Lorsque ce sont les troubles neurologiques ou psychiatriques qui apparaissent en premier, le diagnostic met en moyenne deux ans à être posé.

Après avoir examiné le malade, le médecin demande toujours la réalisation d'un bilan sanguin :

#### *Analyses de sang*

Le plus souvent, les analyses de sang mettent en évidence une baisse anormale du taux de cuivre dans le sang (hypocuprémie).

En effet, le cuivre dosé par ces analyses est le cuivre lié à sa protéine de transport, la céruléoplasmine, qui est présente en quantité insuffisante en cas de maladie de Wilson.

La concentration de céruléoplasmine dans le sang est également très basse (on parle d'hypocéruloplasminémie).

Cependant, 10 % environ des malades ont un niveau de céruléoplasmine normal.

Par ailleurs, les analyses de sang confirment l'atteinte du foie, puisqu'il existe un taux élevé de substances appelées transaminases caractéristique des troubles de la fonction hépatique.

#### *Analyses d'urine*

Les analyses d'urine révèlent un taux de cuivre élevé (cuprurie élevée).

#### *Biopsie du foie*

La biopsie permet de doser la quantité de cuivre retenu dans le foie et permet de confirmer le diagnostic dans certains cas.

Cet examen, pratiqué sous anesthésie locale, s'effectue avec une aiguille insérée sur le côté droit, entre les côtes.

#### *Recherche de la mutation génétique (diagnostic moléculaire)*

Si le malade et sa famille le souhaitent, il est possible de rechercher la mutation génétique en cause (sur le gène *ATP7B*) à partir d'une prise de sang. L'identification précise de la mutation n'est pas toujours possible. Même si plus de 350 mutations différentes ont déjà été décrites chez les personnes atteintes de la maladie de Wilson, elles ne sont pas encore toutes connues.

La mise en évidence d'une mutation permet d'une part de confirmer le diagnostic et d'autre

part de procéder à l'enquête familiale pour identifier les autres membres de la famille porteurs de la maladie.

#### **-D'autre méthode :**

Le diagnostic des formes neurologiques de maladie de Wilson est en général facile à confirmer sur l'association :

- des anomalies biologiques (principalement la diminution de la céruloplasminémie et l'augmentation de la cuprurie),

- la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péri cornéen) quasi constant dans ces formes.

- les anomalies en Imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique où manquent souvent l'anneau de Kayser-Fleischer, voire l'augmentation de la cuprurie des 24 heures. L'analyse moléculaire apporte une contribution importante au diagnostic.

Le dosage de cuivre hépatique lors d'une biopsie hépatique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic.

## **VII- Diagnostique étiologique :**

Lorsque la maladie de Wilson se caractérise par une atteinte du foie, elle peut être confondue avec toute autre forme d'hépatite et notamment avec les hépatites liées à un virus (hépatite A, B ou C).

Les analyses de sang, d'urine et éventuellement la biopsie du foie permettent de faire rapidement la différence.

En revanche, lorsque les premiers symptômes sont des troubles neurologiques ou psychiatriques, comme par exemple un désintérêt pour l'activité scolaire ou professionnelle, des sautes d'humeur ou une dépression, il est souvent difficile de faire le lien avec la maladie de Wilson.

Ces troubles sont encore plus trompeurs lorsqu'ils surviennent à l'adolescence, âge auxquels ils sont souvent considérés comme « banals ».

## **VIII-Dépistage familiale :**

Un dépistage doit être systématiquement proposé à la fratrie du patient afin de diagnostiquer et traiter les formes pré symptomatiques de la maladie de Wilson. Ce dépistage comprend une céruloplasminémie, une cuprémie, une cuprurie des 24 heures et une analyse moléculaire (diagnostic familial).

Il n'est pas recommandé de réaliser une analyse moléculaire chez le conjoint du patient, en l'absence de consanguinité.

Le risque d'avoir la maladie de Wilson pour l'enfant d'une patiente ou d'un patient est très faible si le conjoint n'a pas de lien de consanguinité.

Un dépistage biologique comprenant une céruloplasminémie, une cuprémie et une cuprurie des 24 heures sera réalisé après l'âge de trois ans pour le diagnostic des formes pré symptomatiques.

## **IX- Évolution et pronostic :**

### **a- Évolution :**

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans.

La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 15 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la maladie de Wilson apparaissent entre 5 et 35 ans. Cependant, des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologues à 55 ans ont été rapportées.

La variabilité phénotypique est importante. Dans une même famille, la maladie est révélée par des symptômes hépatiques pour certains, par des symptômes neuropsychiatriques pour d'autres.

### **b- Pronostic :**

Le pronostic est excellent lorsque le traitement est débuté chez les patients pré symptomatiques ou lorsque le diagnostic est posé précocement.

L'évolution spontanée en l'absence de traitement est toujours fatale.

Aucun facteur prédictif n'est identifié à l'heure actuelle.

L'évolution sous traitement des formes symptomatiques est favorable dans la majorité des cas, et variable d'un individu à un autre.

L'hépatite fulminante, dont l'évolution est fatale, nécessite une transplantation hépatique en urgence.

## **X-pris en charge thérapeutique :**

### **1- Objectifs :**

Traiter précocement, après identification, les patients pré symptomatiques, pour éviter les complications liées à la maladie de Wilson.

Choisir le traitement spécifique en fonction des formes cliniques ; Définir la dose nécessaire.

Poser les indications des traitements complémentaires non spécifiques.

## **2- Professionnels impliqués :**

La prise en charge initiale du patient atteint de la MW est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier.

Elle est réalisée par : hépatologues, neurologues, pédiatres, internistes, ophtalmologistes.

Radiologues (imagerie cérébrale et/ou hépatique) ;

Le médecin traitant ; tout autre spécialiste, dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;

Kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, ergothérapeutes et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient.

## **2- Éducation thérapeutique et modification du mode de vie :**

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur l'apprenant, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

Elle passe par la prise en compte de la personne dans la globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie, et ses savoirs.

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

L'information doit porter :

sur la MW, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;

Sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient ;

Sur l'importance majeure de l'observance et les risques d'aggravation éventuellement irréversible de la maladie à l'occasion d'une rupture thérapeutique ;

sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats ;

au moins en début de traitement, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre .

La prise d'alcool est déconseillée en raison de son hépato toxicité.

## **3- Traitements pharmacologiques :**

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

#### **4- Traitements pharmacologiques spécifiques :**

Chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et triéthylènetétramine)

**La D-Pénicillamine (Trolovol®) :**

La D-Pénicillamine (Trolovol®) 300mg cp pellicule est le traitement de référence.

La D-Pénicillamine se combine au cuivre ionique pour former un complexe non toxique éliminé par voie rénale.

Elle induit également la synthèse de métallothionéines, protéines fixant le cuivre. Biologiquement, la D-Pénicillamine entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et une diminution du cuivre sérique libre. Son efficacité est jugée par la mesure de la cuprurie des 24 heures qui peut atteindre initialement des chiffres très élevés, dépassant 10  $\mu$ Moles par 24 heures.

La dose usuelle peut atteindre 1 500 à 1 800 mg/j.

Chez l'enfant la dose habituelle est de 750 à 900 mg/j.

Les effets secondaires sont :

##### **À court terme :**

- Troubles digestifs : anorexie, nausées, diminution du goût.
- Réactions allergiques : rash cutané, fièvre, habituellement transitoires et réversibles sous antihistaminique ou corticothérapie.
- Leucopénie, thrombopénie, nécessitant le plus souvent l'arrêt du traitement.

##### **à moyen terme :**

- Glomérulopathies extra membraneuses avec dépôts d'immuns complexes (syndrome néphrotique ou protéinurie isolée) constamment réversibles à l'arrêt du traitement.
- Affections auto-immunes : lupus induit, et plus rarement dermato-poly myosite, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de Gougerot-Sjögren.

##### **À long terme :**

- lésions cutanées bénignes (peau sèche et plissée, *lastis perforans serpigiosa*, *cutis elastica*).
- Lésions muqueuses (aphtose buccale).

Il est proposé d'associer à la D-Pénicillamine, de la vitamine B6 (Pyridoxine) à la dose quotidienne de 25 à 50 mg.

Le triéthylènetétramine (Trientine®) :

Autre chélateur de cuivre, *l'autorisation temporaire d'utilisation* de la trientine est limitée au cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine.

La dose habituelle de dichlorhydrate de TETA est de 1 500 mg/j chez l'adulte (*Annexe 4*). Chez l'enfant, la dose est comprise entre 750 et 900 mg/j. Le triéthylènetétramine (TETA), faiblement absorbé par le tube digestif, chélate le cuivre dans l'intestin. Il est également excrété dans l'urine, lié aux métaux qu'il chélate : cuivre, zinc et fer. L'efficacité du traitement est jugée sur l'élévation de la cuprurie des 24 heures (plus modeste que sous D-Pénicillamine) et sur la diminution du taux calculé de la cuprémie libre (calculée).

Les effets secondaires sont plus rares et moins bien documentés qu'avec la D-Pénicillamine : anémie sidéroblastique réversible par chélation du fer, voire lupus induit.

Le zinc :

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 et accroît son excrétion fécale.

Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang.

Le sel de zinc utilisé est l'acétate de zinc (Wilzin®) :

À la dose de 150 mg/j chez l'adulte,

25 mg 2 fois par jour chez l'enfant de moins de 6 ans,

25 mg 3 fois par jour entre 6 et 16 ans pour un poids inférieur à 57 kg,

Et 50 mg 3 fois par jour si le poids est supérieur à 57 kg ou après 16 ans.

Le suivi biologique est effectué sur la cuprurie des 24 heures et la cuprémie libre (calculée). Les effets secondaires sont mineurs et principalement gastro-intestinaux (nausées en début de traitement).

**-Indications thérapeutiques :**

Tous les patients doivent avoir un traitement spécifique. Le traitement doit impérativement être suivi à vie.

À l'instauration du traitement, le principal risque est l'installation ou l'aggravation des troubles neurologiques et/ou hépatiques, observée avec la D-Pénicillamine, le TETA ou le zinc. Cette aggravation peut en partie être prévenue par une augmentation très progressive des doses.

Pour la D-Pénicillamine, il est conseillé de commencer par une dose de 150 mg/j, et d'augmenter les doses sur quelques semaines jusqu'à 1 500 à 1 800 mg/jour.

Chez l'enfant, la D- Pénicillamine est débutée à 150 mg/j, puis augmentée de 150 mg par semaine pour atteindre 750 à 900 mg/j.

Pour le dichlorhydrate de TETA, la progression des doses est similaire.

Pour le zinc, des paliers hebdomadaires de 50 mg sont réalisés pour atteindre la dose de 150 mg/jour. Chez l'enfant, ces paliers sont de 25 mg par semaine.

Les données de la littérature ne permettent pas de trancher en faveur de l'utilisation première du zinc ou des chélateurs.

Pour les 2 types de traitement, ont été rapportés des échecs ou des aggravations neurologiques initiales.

Il existe un consensus pour traiter les formes présymptomatiques ou paucisymptomatiques par le zinc, et les formes symptomatiques par un chélateur du cuivre. Toutefois, cette pratique n'est étayée par aucune étude scientifique probante.

Pendant la grossesse, il est indispensable de poursuivre le traitement, tout arrêt pouvant conduire à une aggravation rapide ou à une réapparition des symptômes.

La grossesse doit donc être au mieux envisagée dans une période de stabilité. Les doses peuvent être éventuellement réduites sous contrôle de la cuprurie des 24 heures (environ 600 à 900 mg par jour pour les chélateurs du cuivre ; pour le Wilzin®, 75 mg par jour si la cuprurie est inférieure à 100 µg par 24 heures, et 150mg par jour si elle est supérieure à 100 µg par 24 heures).

Il n'y a pas de données dans la littérature concernant les risques de l'allaitement sous traitement.

L'amélioration clinique est en général lente. Elle est retardée d'au moins 3 à 6 mois après le début du traitement.

Le traitement d'entretien doit être poursuivi à vie.

Après plusieurs années de traitement, chez un patient stabilisé, un traitement initial par chélateur peut être remplacé par du zinc en raison d'une meilleure tolérance. Une réaggravation clinique et biologique doit toujours faire envisager une mauvaise compliance au traitement.

L'aggravation observée lors d'une interruption de traitement est parfois irréversible malgré la reprise de celui-ci.

## **5-Traitements médicamenteux non spécifiques :**

### **1. Traitement des formes hépatiques :**

Traitement préventif des complications hémorragiques de l'hypertension portale :  
bêtabloquants (propranolol) ;

Régime hyposodé et diurétiques si œdème ou ascite ;

Vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A et l'hépatite B ;

Mesures préventives contre l'infection par le virus de l'hépatite C.

### **2. Traitement des formes neurologiques :**

Traitement de la dystonie :

Anti cholinergiques, benzodiazépines (utilisation hors AMM) ; Injections de toxine botulique.

L'injection intramusculaire de toxine botulique permet de diminuer une contraction musculaire inadaptée et parfois douloureuse gênant la posture ou la réalisation d'un mouvement.

Ces injections doivent être répétées tous les 3 à 6 mois en fonction de l'efficacité clinique.

Ce traitement doit être associé à une prise en charge par un kinésithérapeute.

Traitement du tremblement : bêta-bloquant (utilisation hors AMM) ;

Traitement de la spasticité : baclofène ;

Traitement d'un syndrome dépressif : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques ;

Traitement de troubles psychotiques : neuroleptique atypique de préférence (risque de majoration des signes parkinsoniens), en particulier la clozapine (utilisation hors AMM) sous surveillance hématologique ;

Traitement antiépileptique en cas d'épilepsie symptomatique.

### **3. Traitement non chirurgicaux :**

S'associent aux traitements médicamenteux :

La rééducation motrice adaptée faisant appel aux techniques de rééducation de la maladie de Parkinson et des dystonies ; L'orthophonie, pour rééduquer la dysarthrie, les troubles de la déglutition les troubles attentionnels ;

L'ergothérapie pour aménager la vie quotidienne (domicile, lieu de travail, véhicule).

La prise en charge d'un handicap peut justifier la prescription de dispositifs médicaux adaptés (cannes anglaises, corsets, siège moulé, attelles et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti escarre, lit médicalisé, matériel d'aspiration, sonde nasogastrique ou de gastrostomie en

l'absence d'hypertension portale) moyens d'aide à la communication (ex : synthétiseur vocal), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

Des aménagements de la scolarité des patients, grâce à un projet d'accueil individualisé pour un projet personnel de scolarisation avec éventuellement un emploi vie scolaire est parfois nécessaire.

#### **4. Traitements chirurgicaux :**

##### **Transplantation hépatique**

C'est le seul traitement possible des formes hépatiques fulminantes ou résistantes au traitement médical. Elle peut être précédée, en particulier dans les formes fulminantes, de séances d'épuration hépatique dans l'attente du greffon.

La transplantation hépatique a également été proposée dans les formes neurologiques sévères ou aiguës, échappant à tous les traitements médicaux.

La transplantation hépatique améliore significativement les formes neurologiques, mais le taux de survie est moins élevé que dans les indications hépatiques.

##### **Traitement orthopédique**

Des interventions orthopédiques peuvent être envisagées en cas de déformations et de rétractions liées aux postures dystoniques.

##### **Traitement endoscopique de l'hypertension portale**

Le traitement endoscopique de l'hypertension portale (ligature ou sclérose de varices œsophagiennes et/ou gastriques) est envisagé en cas de complication hémorragique. Ce traitement peut être aussi envisagé en prophylaxie associé à la prise de bêtabloquants.

##### **Dispositifs médicaux et éléments de compensation de déficiences**

En fonction du degré de handicap.

#### **5. suivi :**

##### **1. Objectifs :**

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.

##### **2. Professionnels impliqués :**

Les professionnels impliqués dans le suivi sont :

Le médecin spécialiste prenant en charge le patient assurent le suivi ;

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

Médecin traitant ;

Consultations spécialisées : kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, ergothérapeutes et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.

### **3. Rythme et contenu des consultations :**

#### **3.1. Examen clinique :**

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale.

La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité 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 ou lors d'une modification clinique ou biologique.

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau de Kayser-Fleischer sera répété tous les ans.

#### **3.2. Examens paracliniques :**

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement.

Ce suivi comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les autres organes.

Une partie du bilan est spécifique du traitement choisi. Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens para cliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation.

#### **Biologie**

Le bilan biologique de suivi dépend du traitement médical choisi et de la forme clinique :

Chélateurs du cuivre ;

Hémogramme,

Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,

Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine,

Facteur V, Dosage du cuivre urinaire des 24 heures, Alpha-Fœtoprotéine,

Protéinurie des 24 heures,

Anticorps antinucléaires.

Zinc ;

Hémogramme,

Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine, Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V, Dosage du cuivre urinaire des 24 heures, Alpha-Fœtoprotéine, Amylasémie, Bilan lipidique, Zincémie, Zincurie des 24 heures.

### **Imagerie**

Échographie hépatique tous les 6 mois en cas de cirrhose, ou en cas de forme neurologique (atteinte hépatique systématiquement associée), afin de détecter précocement une tumeur maligne du foie, telle que le carcinome hépatocellulaire ;

le diagnostic est éventuellement affirmé par la pratique d'un scanner avec injection et/ou d'une IRM avec injection de Gadolinium.

L'échographie est couplée au dosage de l'alpha-fœtoprotéine pour le dépistage de carcinome hépatocellulaire.

IRM cérébrale à un an du début de traitement et à répéter en fonction de l'évolution clinique.

### **. Liste des aliments riches en cuivre :**

Au moins en début de traitement, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre :

Le chocolat noir ;

Les fruits secs (noix, noisettes, amandes) ;

Les abats (en particulier le foie) ;

Les coquillages et crustacés.

## Cas pratique :

Il s'agit du patient D M de sexe masculin âgé de 20 ans demeurant au ghazaouat sans antécédents personnels particuliers avec antécédents familiaux de consanguinité de 1er degré admis au service neurologie le (24/03/2011) pour la prise en charge d'un syndrome bulbaire évoluant depuis 06 mois d'aggravation progressive, il a été ré hospitalisé le (06/10/2011) pour la prise en charge thérapeutique .

### - 1<sup>ère</sup> hospitalisation: (24/03/2011)

-Dure d'hospitalisation : 18 jours

-clinique :-patient conscient, euphorique

-syndrome bulbaire : fasciculation de la langue et trouble de la déglutition

-syndrome extrapyramidale aux deux membres :

-rigidité

-akinésie

-pas de tremblement

-reflexe osteotendineuse très vif aux deux membres

-surveillance de tensions artérielles :

25/03/2011	12/08	03/04/2011	12/08
26/03/2011	12/08	04/04/2011	12/08
27/03/2011	11/06	05/04/2011	10/08
28/03/2011	11/07	06/04/2011	10/07
29/03/2011	13/08	07/04/2011	11/07
30/03/2011	13/07	08/04/2011	11/07
01/04/2011	11/08	09/04/2011	10/06
02/04/2011	12/07	10/04/2011	11/07

-Biologie :

-1<sup>er</sup> Bilan : 27/03/2011

Méthode	Valeur	NL
TGO	14	0 – 40 u/l
TGP	19	0 – 40 u/l
Créatinémie	16	6 – 14 mg/l
Glycémie	1.75	0.75 – 1.10 g/l

Le bilan montre une créatinine élevée avec une Hyperglycémie avec TGO et TGP normale qui n'explique pas l'atteinte hépatique.

FNS : Normal

2eme Bilan : 29/03/2011

Urémie	0.20	0.1 – 0.55 g/l
Créatinémie	14	5 – 14 mg /l
Glycémie	0.85	0.7 – 1.10 g/l

Le bilan est normal, Confirme l'absence d'atteinte rénale

-3eme bilan : 08/04/2011

Cuprémie	4 $\mu$ mol/l - 0.25mg/l
Cuprurie	1.2 $\mu$ mol/l - 76 mg/l
Céruoplasmine	0.04 g/l

-le taux sanguin de ceruloplasmine inferieur a 0,1g /l(N :0 ,2a0,4g/L) et la cuprurie supérieur a la normale 0,8 $\mu$ mol/l(N :<0,8) confirme la maladie de Wilson.

-IRM :il montre une hyper signal des noyaux gris centraux qui explique les signes neurologique.

## 2<sup>eme</sup> hospitalisation :(10/10/2011)

-dure d'hospitalisation : 17jours.

-la 2ieme hospitalisation est pour la prise en charge thérapeutique de maladie de Wilson

### Clinique :

patient conscient, cooperant, euphorie

Rigidité en tuyau de plomb

Akinésie

Pas de tremblement

Reflex osteotendneuse très vif aux deux membres

Tégument normo colore

TA : 10/06

Patient présent une pyurie

### Biologie : bilan sanguin réalisé a l'entrée

Urée créatinémie	0 ,20g/l 0,13g/L	Globules blancs	5,54 mille g/L
Glycémie	1,94g/L	Lymphocytes	22, 4%
Cholestérol total	1,30g/l	Monocytes	3,9 %
Triglycéride	1,30g/l	Plaquettes	108.10 <sup>3</sup> g/L
Globule rouge	4,08 M g/l	Ht%	38 ,4 %

Le bilan montre une hyperglycémie.

**Evolution de la maladie :**

**Le12/10/2011** : patient conscient coopérant euphorique.

TA :10/06 bon état général.

Téguments normo colore.

Le patient présente une pyurie.

On a mètre le malade sous céphacédal 01g injections en intraveineuse direct tous les 06 heurs après test pour traite l'infection urinaire.

**Le16/10/2011** : patient conscient cooperant

Bon etat general TA :10/06.

TGNC

Le malade sous LEVOMED cp 250 ½ cp 4x/jour(matin, midi,16H ,20)pour traite le syndrome de parkinson .

Avec OSPEN 1M cp 1cp3x/jour

**Le18/10/2011** : patient conscient euphorique non cooperant

Bon état general

TA :09/06

**Le20/10/2011** : patient conscient cooperant

Bon etat general TA :11/07

Le patient presente un aphtose labiale

Un echographie abdominale de ce jour montre une discrete splenomegalie de stadeI homogène avec absence d'ascite ou adenopathie profond

**Le23/10/2011** : patient conscient cooperant bonetat general

EEG de ce jour ne montre aucune anomalie paroxystique décelable

**Le24/10/2011** : Patient conscient euphorique bon etat general

TA :09/07

Un endoscopie haute de ce jour montre la presense des varices oesophagiene de gradeI avec oesophagite peptique.

**Le25/10/2011** : dedut le traitement spécifique le D-PENICiLLAMINE(trolovol) 300mg cp pelli ½ cp/Jour avant les repas. Puis augmente les pris progressivement jausqu a 1500mg/jour

Dansquelquesemains

**Ordonnance de sortie :**

**Cephadar** gel 500 mg 02gel 02X/jour pendant 10 jours

**Lévomed (lévodopa)** cp 250 mg 01cp 04X/jour(matin ,midi,16H,21H)

**D-penicillamine** (trolovol) 300mg cp pelli ½ cp /jour a augmentation en qq semaines a1500/jContrôle hebdomadere des plaquets puis contrôle specifique apres 06 mois.

**Conclusion :**

Après 20 ans d'évolution , le malade est révéle par des signes neurologique a type de syndrme bulbaire(fasciculation de la langue), syndrme extrapyramidal (rigidite en tuyau de plomb ,akénisie),et trouble psychique(euphorie) .la cuprémie basse et cuprurie élevé avec hyper signal des noyaux lenticulaire a l' IRM cérébral confirme la maladie de Wilson.  
on a traite le malade par D-penicillamine levemed avec suivi semestriel.

### **Bref résumé :**

La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive rare qui résulte d'une mutation du gène d'un transporteur de métaux lourds, l'ATP7B porté par le chromosome 13. La découverte du gène a amélioré les connaissances sur le transport cytosolique du cuivre et ses relations avec la synthèse de la céruléoplasmine.

Les symptômes de la maladie de Wilson apparaissent entre 5 et 35 ans. La maladie se révèle chez environ 45 % des patients par symptômes hépatiques, chez 35 % des patients par des signes neurologiques et chez 10 % des patients par des troubles psychiatriques.

Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéo-articulaires.

Le diagnostic des formes neurologiques est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (principalement la diminution de la céruléoplasminémie et l'augmentation de la cuprurie), la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péri cornéen) quasi constant dans ces formes et sur les anomalies en imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Repose sur l'utilisation soit de chélateurs du cuivre, comme la D-Pénicillamine ou le triéthylènetétramine, éliminant le cuivre dans les urines, soit du zinc qui permet une diminution de l'absorption du cuivre. Dans les atteintes hépatiques fulminantes ou les cirrhoses décompensées, il est nécessaire d'avoir recours à une transplantation hépatique.

Dans les formes neurologiques ne répondant pas au traitement médical, la transplantation hépatique est discutée.

Un régime alimentaire pauvre en cuivre est associé au traitement médical.

Un bilan biologique hépatique et cuprique, rythmés par le suivi clinique en consultation spécialisée en moyenne tous les 6 mois.

Une échographie hépatique, dont la fréquence dépend de l'atteinte hépatique initiale ;

La recherche d'anneau de Kayser-Fleischer.

Ce bilan est à réaliser à une fréquence plus élevée en début de traitement ou si l'évolution clinique le nécessite.