

La maladie de Wilson

Auteur: J.-Ch. Duclos-Vallée^{1*}, Ph. Ichai^{*}, Ph. Chapuis^{**}, M. Misrahi^{***}, F. Woimant^{****}

¹ Courriel : jean-charles.duclos-vallee@pbr.ap-hop-paris.fr

* Département des maladies du foie, centre hépato-biliaire et unité Inserm U 785, hôpital Paul Brousse, 94804 Villejuif Cedex ; ** service de biochimie et biologie moléculaire ; *** service de neurologie hôpital Lariboisière, 75475 Paris Cedex 10 ; **** laboratoire d'hormonologie et biologie moléculaire, hôpital Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex.

Éditeur scientifique: Pr. D. Valla
Date de création: mars 2006

Résumé

Mots-clés

Définition, épidémiologie

Éléments du diagnostic

Manifestations cliniques

Données biologiques

Diagnostic génétique

Anomalies histologiques hépatiques

Traitement

Conclusion

Références

Résumé

La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive 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 patients atteints ont des formes hépatiques, neurologiques ou psychiatriques, et le diagnostic repose sur des arguments cliniques et phénotypiques de présomption, ainsi que sur les anomalies moléculaires associées. Cette maladie est l'une des rares affections génétiques à pouvoir être traitées avec efficacité grâce, en particulier, à l'utilisation de chélateurs de cuivre et de zinc. En cas d'échec ou bien dans les formes fulminantes hépatiques, la transplantation hépatique doit être envisagée.

Mots-clés

Wilson, cuivre, céruléoplasmine, ATP7B

Définition, épidémiologie

La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par une accumulation toxique de cuivre essentiellement dans le foie et le système nerveux central. Il s'agit d'une maladie rare, puisque l'incidence estimée en France est de 1/30000 à 1/100000

nouveaux cas par an. Sa prévalence est estimée à 1/25 000. La fréquence des hétérozygotes est d'environ 1/90 naissances.

Eléments du diagnostic

Manifestations cliniques

Le début des manifestations cliniques est très rare avant 3 ans, et les signes sont très polymorphes.¹⁻³ Le tableau révélateur typique peut être celui d'une hépatite aiguë, parfois sévère, voire fulminante, mais d'autres expressions cliniques sont couramment rencontrées : hépatite chronique ou décompensation oedémato-ascitique révélant une cirrhose méconnue. Les formes hépatiques existent chez 40 % des patients.

Les formes neurologiques s'observent volontiers chez l'adolescent plus âgé. Le tableau est alors très polymorphe, associant à des degrés variables tremblement, dysarthrie, dystonie, troubles de l'écriture, troubles de la déglutition. Les patients ayant des troubles neurologiques ont souvent des anomalies tomodensitométriques à type d'hyperdensité des noyaux lenticulaires ainsi que sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [hyposignal en séquence T1 et d'hyposignal en séquence T2 au niveau des noyaux gris centraux, du thalamus et du tronc cérébral (fig. 1)].⁴ Les symptômes neurologiques sont volontiers accompagnés de troubles psychiatriques en particulier de syndromes dépressifs. Ces formes psychiatriques peuvent être isolées et conduire à des retards diagnostiques importants. Des formes mixtes hépatiques et neurologiques, peuvent aussi exister. Il faut souligner que, lorsqu'il existe une atteinte neurologique, il y a toujours une maladie du foie, sous forme de cirrhose asymptomatique puisque le cuivre se dépose d'abord dans le foie puis ensuite dans le système nerveux central. Des troubles hématologiques à type d'hémolyse, des manifestations rénales (tubulopathies), osseuses (ostéomalacie, ostéoporose, arthropathies), cardiaques (cardiomyopathies et arythmies) peuvent faire partie de la symptomatologie générale de la maladie. Dans une série importante de patients, les manifestations cliniques initiales étaient : hépatiques (42 % des cas), neurologiques (34 %), psychiatriques (10 %), hématologiques (12 %) et rénales (1 %).

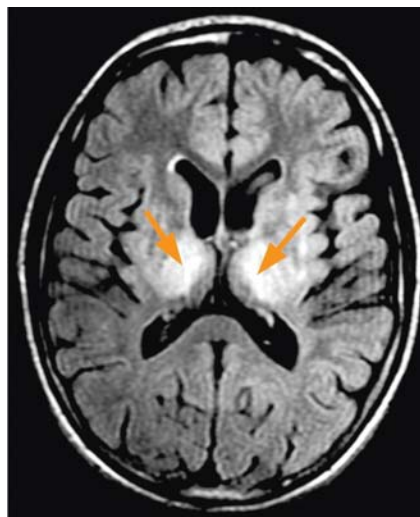


Fig. 1. Tomodensitométrie cérébrale d'un patient ayant une maladie de Wilson.

Hyperdensité des noyaux gris centraux.

Anneau cornéen

Au niveau oculaire, on observe souvent la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer de coloration grise ou dorée qui est la conséquence de dépôts de cuivre en périphérie de la cornée (fig. 2).⁵ Cet anneau, visualisé grâce à la lampe à fente, est inconstant dans les formes hépatiques ; en revanche, il est constamment présent dans les formes neurologiques.

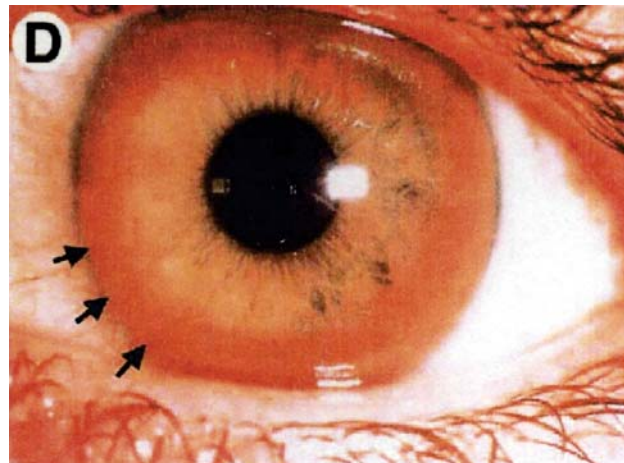


Fig. 2 : Anneau cornéen.

Données biologiques

Le bilan cuivrique normal et les anomalies observées dans la maladie de Wilson sont regroupés dans le tableau.⁶⁻⁸

Céruleoplasmine

Le taux de céruleoplasmine est en général abaissé, voire effondré. Le dosage de cette protéine sérique repose en règle générale sur des techniques néphélométriques. Des variations physiologiques des taux de céruleoplasmine peuvent gêner le diagnostic :

- augmentation des taux de céruleoplasmine circulante, en cas d'inflammation aiguë, et chez la femme, en cas de thérapeutiques oestrogéniques, de contraception orale ou de grossesse ;
- valeurs basses des taux de céruleoplasmine circulante chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 1 an, souvent inférieures à 0,1 g/L du fait de l'immaturation du métabolisme cuprique chez ces sujets.⁶ Un faible pourcentage d'hétérozygotes non malades (environ 10 %) ont également un taux abaissé de céruleoplasmine de l'ordre de 0,10 g/L.

Bilan cuivrique

Le cuivre est fixé à 92 % à la céruleoplasmine. En cas de maladie de Wilson, son dosage spécifique peut fournir des éléments d'orientation importants. Des variations parallèles à celles de la céruleoplasmine apportent une confirmation ; un taux élevé avec une céruleoplasmine circulante abaissée doit faire suspecter une augmentation du cuivre libre, stigmata péjoratifs de l'affection.

Paramètre indispensable au diagnostic, le cuivre urinaire est presque toujours élevé, supérieur à 1,5 μ mol/24h. Ce dosage est aussi d'un grand intérêt pour suivre l'efficacité et l'observance du traitement.

Le dosage quantitatif du cuivre réalisé sur foie sec à partir d'une biopsie hépatique apporte un élément diagnostique pour des valeurs supérieures à 4 μ mol/g de tissu sec.

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 (μ mol/L)	14 à 21	< 10
■ Cuivre libre sérum (μ mol/L)	< 2,1	> 3
■ Cuivre sang total (μ mol/L)	13 à 22	< 10
■ Cuivre urines (μ mol/24h)	< 0,8	> 2
■ Cuivre foie (μ mol/g tissu sec)	0,3 à 0,9	> 4

Tableau

Diagnostic génétique

La maladie est monogénique de type autosomal récessif.⁹⁻¹¹ 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 haplotypes 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).

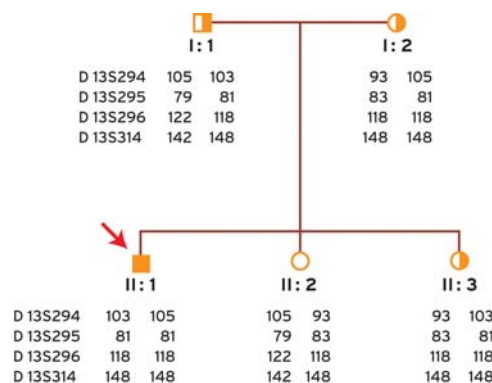


Fig.3 : Exemple d'haplotypage de maladie de Wilson. Le cas fléché est le cas index atteint. On détermine chez les parents et dans la fratrie des marqueurs situés sur le chromosome 13 à proximité du gène muté dans la maladie de Wilson...

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 (*polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism*), soit par criblage SSCP (*single strand conformation polymorphism*) 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 (fig. 4), 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).



Fig.4. 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, Taïpei, Hong-Kong, Corées. Asie du Sud-Est : Inde, Pakistan, Bangladesh, Thaïlande. Moyen-Orient : Iran, Yémen, Palestine, Israël, Kurdistan, Koweït, Arabie Saoudite.

Anomalies histologiques hépatiques

À la phase initiale de la maladie, le foie est normal, à l'exception d'une stéatose modérée. À un stade plus avancé, des lésions d'hépatite chronique peuvent être observées et, à une phase encore plus tardive, une cirrhose peut être présente. La stéatose est fréquente dans tous les cas, et il peut exister également des corps de Mallory. Les lésions histologiques ne sont donc pas spécifiques. Les colorations histochimiques du cuivre sont négatives (du fait de leur manque de sensibilité) ou montrent que le cuivre est diffus dans le cytoplasme des hépatocytes.

Traitement

Le traitement doit être entrepris le plus tôt possible.^{1-3, 12, 13}

Régime

Les apports en cuivre doivent être restreints sans exagération, en privilégiant les aliments pauvres en cuivre. Crustacés, fruits secs, abats, chocolat noir, noix et champignons ne doivent pas être consommés en quantité importante. Le régime n'est pas efficace à lui seul.

Traitements chélateurs du cuivre

La D-pénicillamine (Trolovol) est « l'étalon-or » thérapeutique. Le traitement doit être institué le plus précocement possible, et l'observance doit être parfaite. La D-pénicillamine a des propriétés chélatrices du cuivre bien démontrées in vitro. Il a aussi été suggéré que la D-pénicillamine participe à la détoxification en favorisant la séquestration de cuivre intrahépatique non toxique et la formation de complexes cupriques, ou bien en induisant la synthèse de métallothionéine qui facilite la séquestration de cuivre intraentérocytaire et intrahépatique. Les décompensations très sévères, voire fulminantes, observées à l'arrêt de la D-pénicillamine plaident en faveur de ces hypothèses.

Les doses habituelles sont de 1 à 2 g par jour, divisées par 4, une demi-heure avant chaque repas. Une fois que la symptomatologie s'est très nettement améliorée, les doses peuvent être diminuées jusqu'à 1 g/j. Une aggravation initiale peut se produire dans environ 20 % des cas chez les patients qui ont des symptômes neurologiques et, en règle générale, dans les quatre premières semaines qui suivent le début du traitement. Pour cette raison, la dose doit être progressivement croissante, en débutant à 250 mg puis en augmentant toutes les semaines pour entraîner une cupurie de l'ordre de 1 à 2 mg/jour. De nombreux effets secondaires sont rapportés, tels qu'une réaction d'hypersensibilité (25 à 30 %), qui doit imposer une réduction importante des doses, voire un arrêt, et que l'administration d'une corticothérapie, une toxicité médullaire subaiguë avec atteinte des différentes lignées ainsi qu'une toxicité rénale manifestée par une protéinurie. Une toxicité chronique peut être cutanée ou se manifester par une maladie auto-immune telle qu'un lupus érythémateux disséminé ou un syndrome de Goodpasture.

La Trientine* (triéthylène tétramine dihydrochloride) a aussi des propriétés chélatrices du cuivre, en augmentant son excrétion urinaire et en diminuant son absorption intestinale. Les effets secondaires initiaux de la trientine sont une toxicité médullaire et une protéinurie. Des complications plus tardives à type de manifestations autoimmunes peuvent survenir, telles qu'un lupus érythémateux disséminé et un syndrome de Goodpasture. Les effets secondaires sont cependant moins fréquents que ceux liés à la prise de D-pénicillamine; toutefois la trientine n'est indiquée que comme traitement de deuxième intention du fait d'une capacité moindre à

éliminer le cuivre par voie urinaire. La dose préconisée est de 1 à 2 g par jour en trois fois avant les repas.

Le traitement par chélateur peut induire une amélioration très nette de la fonction hépatique et des manifestations neurologiques après 3 mois de traitement. En outre, une amélioration très nette de l'atteinte histologique hépatique, avec régression de la fibrose, peut être constatée. Dès qu'une amélioration significative est obtenue et qu'une diminution du cuivre de tout l'organisme est atteinte, les patients peuvent être traités par une dose équivalente de la moitié de la dose initiale en traitement d'entretien.

Le zinc (Wilzin)* a pour principal mode d'action l'induction de métallothionéines qui favorisent la séquestration du cuivre dans les cellules épithéliales intestinales. Le zinc a aussi un effet protecteur sur la cellule hépatique, en induisant la synthèse de métallothionéines hépatiques. La dose habituelle administrée est de 50 mg trois fois par jour. Les effets secondaires sont essentiellement des maux de tête et des douleurs abdominales. Le zinc n'est pas utilisé en première intention; son administration est réservée aux formes résistantes aux autres chélateurs décrits précédemment ou aux patients intolérants à ces chélateurs.

Surveillance des patients

Le suivi des patients atteints de la maladie de Wilson doit être très rigoureux, en particulier au cours des premières semaines après l'introduction d'un chélateur, afin de s'assurer de la bonne efficacité et de la bonne observance du traitement, et de l'absence de complications. Un contrôle de l'hémogramme, du bilan hépatique et une mesure de l'excrétion urinaire du cuivre sont nécessaires. Le traitement chélateur ne doit jamais être interrompu. Une rupture du traitement peut entraîner une aggravation brutale et sévère de la fonction hépatique et de l'état neurologique.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique ^{14,18} est réservée aux formes fulminantes et aux formes hépatiques s'aggravant malgré un traitement médical bien conduit, en particulier aux cirrhoses décompensées. En ce qui concerne les formes neurologiques pures, tant aiguës que chroniques sévères, l'indication de transplantation hépatique est actuellement en cours d'évaluation.

La survie post-transplantation est très bonne, puisque le taux de survie à 5 ans est de 80 %. Aucune récurrence de la maladie de Wilson n'a été observée chez ces patients après transplantation hépatique. Aucun traitement chélateur du cuivre n'est nécessaire après transplantation.

Conclusion

La maladie de Wilson fait partie des rares affections génétiques curables, raison pour laquelle le diagnostic doit être posé avec certitude : les arguments cliniques, biologiques et maintenant génétiques permettent de le réaliser, ouvrant la voie à une identification précoce, voire avant l'apparition de la symptomatologie typique par un dépistage familial. Chez les sujets présymptomatiques, l'instauration à vie d'une thérapeutique adaptée leur permet même d'échapper à cette maladie.

Références

1. Zucker SD, Gollan JL. Wilson's disease and hepatic copper toxicosis. In: Zakim L, Boyer TD, editors. Hepatology: A Text book of Liver Disease, 3rd Ed. Philadelphia: Sanders, 1996:1405-39.
2. Sternlieb I, Scheinberg IH. Wilson's disease. In: Wright R, Millward-Sdler GH, Alberti KGMM, et al., ed. Liver and biliary disease. London: WB. Saunders Company, 1985: 949-61.
3. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. J Hepatol 1998;28:28-36.
4. Martin-Duverneuil N, De Broucker T. Images, maladie de Wilson. Rev Neurol 2001;157:119-21.
5. Patel AD, Bozdech M. Wilson Disease. Arch Ophtalm 2001;119:1556-7.
6. Gitlin JD. Wilson disease. Gastroenterology 2003;125:1868-77.
7. Brewer GJ. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. Gut 2002;50:136.
8. Ferenci P, Gilliam TC, Gitlin JD, et al. An international symposium on Wilson's and Menkes' diseases. Hepatology 1996;24:952-8.
9. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13 : linkage for the esterase D locus. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:1819-21.
10. Petrukhin K, Fischer SG, Piratsu M, et al. Lapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. Nat Genet 1993;5:338-43.
11. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nat Genet 1993;5:344-50.
12. Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, Kluin KJ, Fink JK, Brunberg JA. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. II Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch Neurol 1996;53:1017-25.
13. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. N Engl J Med 1987;317:209-13.
14. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. Hepatology 1994;19:583-7.
15. Durand F, Bernuau J, Giostra E, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of Dpenicillamine. Gut 2001;48:849-52.
16. Emre S, Atillasoy E, Ozdemir S, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. A single-center experience. Transplantation 2001;72:1232-6.
17. Sen S, Feldin M, Steiner C, et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's Disease. Liver Transpl 2002;8:962-7.
18. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. Arch Neurol 2000;57:384-6.

Rev Prat. 2006 ;56 :469-74