

# [Wilson's disease]

Jean-Charles Duclos-Vallée, Philippe Ichaï, Philippe Chapuis, Micheline Misrahi, France Woimant

▶ **To cite this version:**

Jean-Charles Duclos-Vallée, Philippe Ichaï, Philippe Chapuis, Micheline Misrahi, France Woimant. [Wilson's disease]. Revue du Praticien (La), 2006, 56 (5), pp.469-74. inserm-00097966

**HAL Id: inserm-00097966**
**https://inserm.hal.science/inserm-00097966**

Submitted on 25 Sep 2006

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Hal author manuscript

Rev Prat 56 (2006) 469-74

# La Maladie de Wilson

## Aspects Cliniques et Physiopathologiques

**Jean-Charles Duclos-Vallée (1), Philippe Ichaï (1), Philippe Chapuis (2), Micheline Misrahi (3), et France Woimant (4)**

**(1) Département des Maladies du Foie, Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif**

**(2) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris**

**(3) Laboratoire d'hormonologie et biologie moléculaire, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Kremlin-Bicêtre**

**(4) Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris**

**Correspondance :**

**Dr Jean-Charles Duclos-Vallée**

**Département des Maladies du Foie, Centre Hépato-Biliaire**

**Hôpital Paul Brousse**

**12-14 Avenue Paul Vaillant Couturier**

**94800, Villejuif**

**Tel : 01 45 59 30 42 Fax : 01 45 59 38 57**

**E-mail : jean-charles.duclos-vallee@pbr.ap-hop-paris.fr**

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive qui se caractérise par une accumulation toxique de cuivre essentiellement au niveau hépatique et dans le système nerveux central.

Il s'agit d'une maladie rare puisque la fréquence estimée en France est de 1/30 000 à 1/100 000. La fréquence des hétérozygotes est d'environ 1/90 naissances.

## 1. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le début des manifestations cliniques est très rare avant 3 ans et les signes sont très polymorphes. Le tableau révélateur typique peut être représenté par hépatite aigue qui peut être sévère voire fulminante mais d'autres expressions cliniques sont couramment rencontrées : hépatite chronique ou décompensation œdémateux-ascitique révélant une cirrhose méconnue jusque-là. Les formes hépatiques existent chez 40% des patients. Les formes neurologiques s'observent volontiers chez l'adolescent plus âgé. Leur tableau est très polymorphe, associant à des degrés variables tremblements, dysarthrie, dystonie, troubles de l'écriture, troubles de la déglutition. Les symptômes neurologiques sont volontiers accompagnés par des troubles psychiatriques en particulier des syndromes dépressifs. Ces formes psychiatriques peuvent être isolées et conduire à des retards diagnostics importants. Des formes mixtes hépatiques et neurologiques, peuvent aussi exister. Des troubles hématologiques à type d'hémolyse, des manifestations rénales (turboréacteurs, lithiases), osseuses (ostéomalacies, 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 dans 42% des cas, neurologiques dans 34 % des cas, psychiatriques dans 10% des cas, hématologiques dans 12% des cas et rénales dans 1% des cas.

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

## 2. DIAGNOSTIC

Les arguments cliniques reposent sur la présence des symptômes décrits précédemment.

### 2.1 IMAGERIE

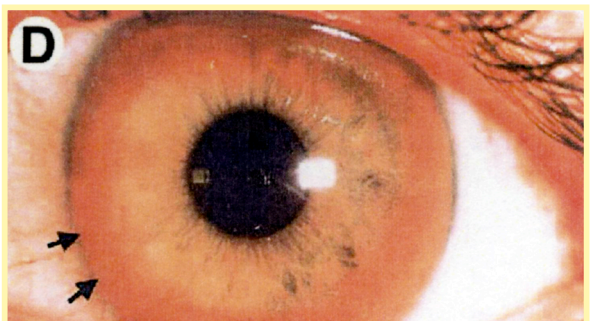
Les patients présentant des troubles neurologiques montrent souvent des images scanographies à type d'hypodensité des noyaux lenticulaires et des anomalies RMN qui se manifestent sous forme d'hyposignal en séquence T1 et d'hypersignal en séquence T2 au niveau des noyaux gris centraux, du thalamus et du tronc cérébral ( Figure 1).



### 2.2 OPHTALMOLOGIE ( Figure 2)

Au niveau oculaire, on objective 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. Cet anneau qui se visualiser grâce à la lampe à fente est inconstant dans les formes hépatiques, en revanche, il est constamment présent dans les formes neurologiques.

Figure 2 :



Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

## 2.3 BIOCHIMIE

### 2.3.1. Céruloplasmine

**La valeur normale est indiquée dans le tableau 1A.**

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

1) Augmentation des taux de céruléoplasmine circulante en cas d'inflammation aigüe et chez la femme, en cas de thérapeutiques oestrogéniques, de contraception orale ou de grossesse.
2) Il existe des valeurs basses des taux de céruléoplasmine circulante chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 1 an, souvent inférieures à 0.1 g/L du fait de l'immaturité du métabolisme cuivrique chez ces sujets (6). Un faible pourcentage d'hétérozygotes non malades (environ 10%) ont également un taux abaissé de céroplastique de l'ordre de 0, 10 g/L.

### 2.3.2 Bilan cuivrique (tableau 1A, 1B) :

Le cuivre est fixé à 92 % à la céruléoplasmine. En cas de maladie de Wilson, son dosage spécifique peut apporter des éléments d'orientation importants. Des variations parallèles à celles de la céruléoplasmine apportent une confirmation ; un taux élevé avec une

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

céruléoplasmine circulante abaissée doit faire suspecter une augmentation du cuivre libre, stigmate péjoratif de l'affection.

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

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

**Tableau 1A : Bilan cuivrique du sujet normal**

| **Céruloplasmine (g/l) sérum** | **Cuivre total sérum (µmol/l)** | **Cuivre libre sérum (µmol/l)** |
|---|---|---|
| 0,2 à 0,4 | 14 à 21 | < 2,1 |
| **Cuivre sang total (µmol/l)** | **Cuivre Urines (µmol/24h)** | **Cuivre Foie (µmol/g tissu sec)** |
| 13 à 22 | < 0,8 | 0,3 à 0,9 |

**Tableau 1B : Les valeurs pathologiques du bilan cuivrique**

| **Céruloplasmine (g/l) sérum** | **Cuivre total sérum (µmol/l)** | **Cuivre libre sérum (µmol/l)** |
|---|---|---|
| < 0,1g/L | <10 | >3 |
| **Cuivre sang total (µmol/l)** | **Cuivre Urines (µmol/24h)** | **Cuivre Foie (µmol/g tissu sec)** |
| <10 | >2 | >4 |

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

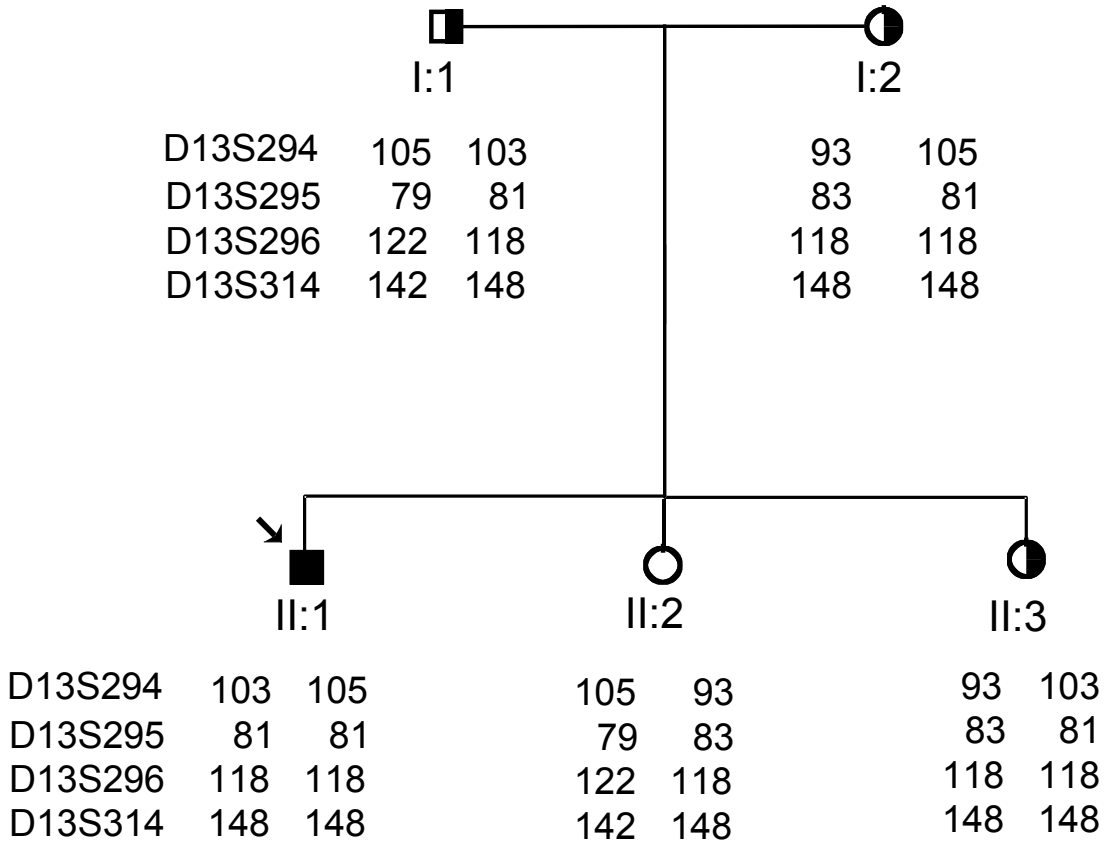
## 2.4. GENOTYPE

La maladie est monogénique de type récessif. 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 pour une ATP7B 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.

### 2.4.1. Diagnostic génotypique familial

Ce type de diagnostic s'effectue dans le cadre d'un dépistage dans la fratrie d'un sujet atteint. Il présente les avantages de ne pas nécessiter la connaissance des 2 mutations et de pouvoir être effectué très rapidement. Toutefois il nécessite que le diagnostic clinique-biologique du cas index soit porté avec certitude au sein d'une famille nucléaire (parents, enfants dont l'un ou plusieurs sont atteints). Des haplotypes spécifiques de chaque membre de la famille sont établis grâce à l'utilisation de marqueurs tels que D13S295, D13S296, D13S301, D13S314 et D13S316 (d'autres peuvent être utilisés). La proximité de ces marqueurs avec le locus Wilson réduit beaucoup les risques de recombinaison (Figure 3).

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1




### 2.4.2. Diagnostic génétique direct

La plupart des malades sont des hétérozygotes composites, pour lesquels les 2 mutations sont différentes. Le diagnostic direct qui consiste à identifier ces 2 mutations est effectué pour certaines équipes par recherche des principales mutations décrites (H1069Q par exemple) par une technique PCR/RFLP ou par criblage SSCP ou d'HPLC de toute ou partie des 21 exons du gène suivi d'un séquencage 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

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

effectué que part des équipes possédant 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 :

**Problème relatif à leur nombre** qui 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 une 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 augmente la lourdeur de la recherche.

**Problème relatif à l'efficacité de la recherche** Même réalisée exhaustivement, avec primarisation par ethnies (Figure), une recherche sur la partie codant du gène, morcelée en 21 exons (mRNA : 6,65 kb) n'aboutit pas toujours à l'identification complète des deux mutations causales, retrouvées chez 60 à 70 % des malades. Pour le reste, une seule mutation voire aucune n'est retrouvée. Ce rendement insuffisant est du non seulement aux variations de sensibilité des techniques SSCP et d'HPLC en fonction des conditions opératoires mais aussi parce que la recherche sur la partie codante seule est insuffisante (mutations introniques ou situées au niveau du promoteur du gène).

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

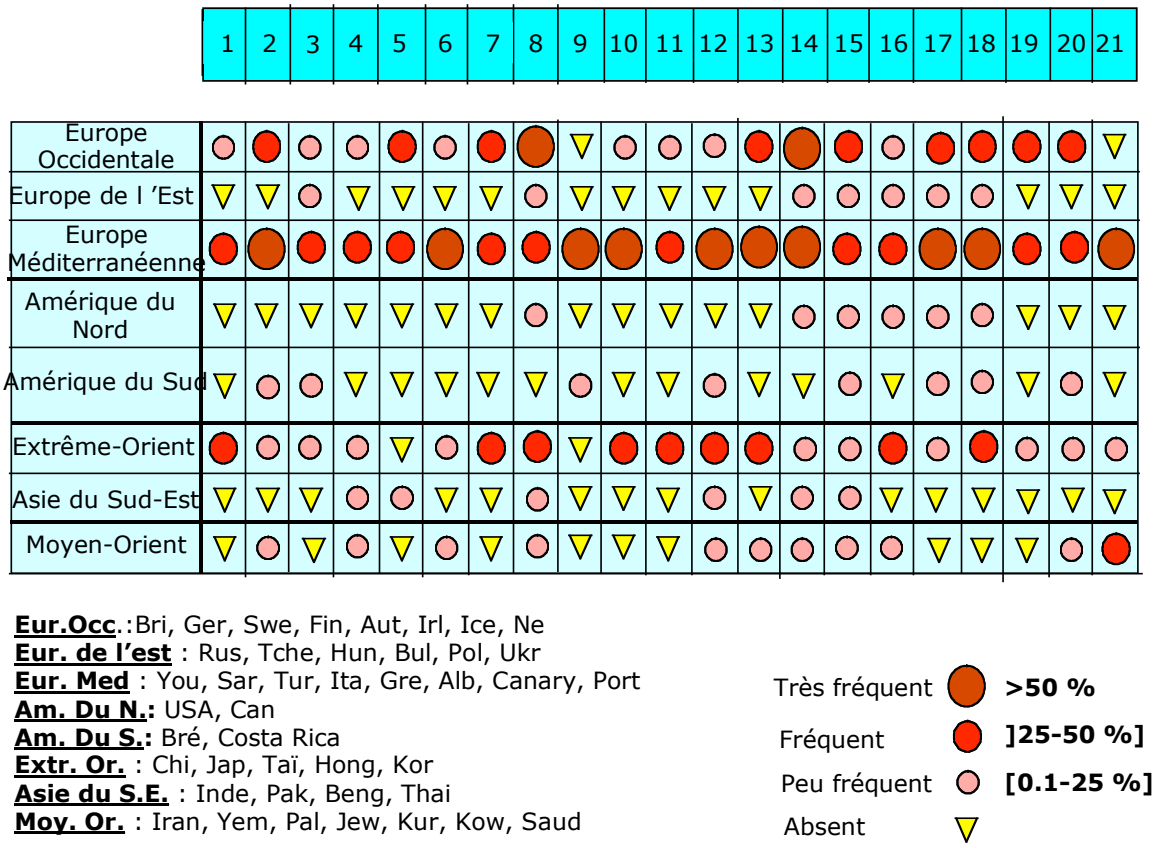



**Figure 4 : Origine ethnique et localisation des mutations**

## 3. TRAITEMENT

Le traitement pour être le plus efficace, doit être entrepris le plus tôt possible.

### 3.1. REGIME

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

### 3.2. TRAITEMENTS CHELATEURS DU CUIVRE

La D-Penicillamine (Trolovol*). Il s'agit du « gold standard thérapeutique ». Le traitement doit être institué le plus précocement possible et la compliance au traitement doit être parfaite. La D-Penicillamine possède des propriétés chélatrices du cuivre bien démontrées in vitro. Il a aussi été suggéré que la D-pénicillamine participe à la détoxification en favorisant une

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

séquestration de cuivre intrahépatique non toxique, en favorisant la formation de complexes cuivriques ou bien en induisant la synthèse de metallothionéine qui favorise la séquestration de cuivre intra entérocytaire et intra hépatique. Les décompensations très sévères, voire fulminantes observées à l'arrêt de la D-Penicillamine 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 1g par jour. Une aggravation peut se produire dans environ 20 % des cas chez les patients qui présentent des symptômes neurologiques et ceci en général dans les quatre premières semaines qui suivent la mise en route du traitement. Pour cette raison, la posologie doit être progressivement croissante, en débutant à des doses de 250 mg puis augmentées toutes les semaines pour aboutir à une cupurie de l'ordre de 1 à 2 mg/jour. De nombreux effets secondaires sont rapportés tels qu'une réaction d'hypersensibilité (25%-30%) qui doivent imposer une réduction importante des doses voire un arrêt ainsi que l'administration d'une corticothérapie. Une toxicité subaigue médullaire avec atteinte des différentes lignées ainsi qu'une toxicité rénale manifestée par une protéinurie. Une toxicité chronique peut être cutanée et peut être aussi représentée par différentes manifestations autoimmunes telles que lupus érythémateux disséminé, syndrome de Goodpasture.

**La Trientine** (triethylene tetramine dihydrohloride) présente aussi des propriétés chélatrices du cuivre en augmentant son excrétion urinaire de cuivre et en diminuant son absorption intestinale. Les effets secondaires de la trientine dans les premières semaines sont représentées par une toxicité médullaire et par une protéinurie. Des complications plus tardives à type de manifestations autoimmunes peuvent survenir telles que lupus érythémateux disséminé et syndrome de Goodpasture. Les effets secondaires sont moins fréquents que ceux liés à la prise de D-Penicillamine ; toutefois la trientine n'est indiquée qued comme traitement de deuxième intention du fait d'une capacité moindre à éliminer le cuivre par voie urinaire. La dose préconisée et de 1 à 2 g par jour en 3 fois avant les repas.

**Le zinc (Galzin*).** Le principal mode d'action du Zinc est représenté par l'induction de metallothionéines 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 metallothionéines hépatiques. La dose habituelle administrée est de 50 mg X 3 par jour. Les effets secondaires sont essentiellement représentés par des maux de têtes et des douleurs abdominales. Le Zinc n'est pas utilisé de première intention ; son administration est

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

réservée aux formes résistantes aux autres chélateurs décrits précédemment ou bien chez les patients qui présentent des complications sévères à ces chélateurs.

### 3.4 SUIVI

Le suivi des patients atteints de maladie de Wilson doit être très rigoureux et en particulier les premières semaines après l'introduction par un chélateur ; de manière à s'assurer de la bonne efficacité du traitement, de la bonne compliance du traitement et de l'absence de complications. Ce suivi doit être représenté par un contrôle de la numération formule sanguine, un bilan hépatique et une mesure de l'excrétion urinaire du cuivre. Le traitement chélateur ne doit jamais être interrompu. Une rupture du traitement peut entraîner une aggravation de la fonction hépatique et de l'état neurologique qui peuvent être très rapides et sévères.

## 4. TRANSPLANTATION HEPATIQUE

La transplantation hépatique est réservée aux formes fulminantes et aux formes hépatiques s'aggravant malgré un traitement médical bien conduit, en particulier les 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 récidive 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.

La maladie de Wilson fait partie des rares affections génétiques curables, raison pour laquelle son 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 même avant l'apparition de la symptomatologie typique. Chez les sujets pré symptomatiques, l'instauration à vie d'une thérapeutique adaptée leur permettra même d'échapper à cette affection.

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

**Bibliographie :**

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. P. 1405-39.

2.- Sternlieb I, Scheinberg IH. Wilson's disease. In : Wright R, Millward-Sdler GH, Alberti KGMM, et al., editors. Liver and Biliary Disease. London : WB. Saunders Company ; 1985. p. 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 : 119-121.

5. Patel AD, Bozdech M. Wilson Disease. Arch Ophtalm 2001 ; 119 : 1556.

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, Packman S, Schilsky ML, Sokol RJ, et al. An international symposium on Wilson's and Menkes'diseases. Hepatology 1996 ; 24 : 952-8.

9. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazanik A, Ashbel S, et al. Assignement of the gene for Wilson disease to chromosome 13 : linkage for the esterase D locus. Proc Natl Acad Sci USA 1985 ; 82 : 1819-1821.

10. Petrukhin K, Fischer SG, Piratsu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, et al. Lapping, cloning and genetic caractérisation of the region containing the Wilson disease gene. Nat Genet 1993 ; 5 : 338-343.

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

11. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, 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 pretentaine 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 dises : indications and outcome. Hepatology 1994 ; 19/ 583-7.

15. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII : treatment during pregancy. Hepatology 2000 ; 31 : 364-70.

Sternlieb I. Wilson's Disease and Pregnancy. Wilson's Disease and Pregnancy. Hepatology 2000 ; 31 : 531-532.

16. Tao TY and Gitlin JD. Hepatic Copper métabolism : insights from genetic disease. Hepatology 2003 ; 37 : 1241-1247.

17. Caca K, Ferenci P, Kühn HJ, Polli C, Willgerodt H, Kunath B, Hermann W, Mössner J, Berr F. High prevalence of the H1069Q mutation in East German patients with Wilson disease : rapid detection of mutations by limited sequencing and phenotype-genotype analysis. J Hepatol 2001 : 35 : 575-581.

18. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease : an experience over three decades. Gut 2000 ; 46 : 415-419.

19. Martins Da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's Disease. Hepatology 1992 ; 15 : 609-615.

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

20. Cauza E, Maier-Dobersberger T, Polli C, Kaserer K, Kramer L and Ferenci P. Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. J Hepatol 1997 ; 27 : 358-362.

21. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, Benhamou JP, Valla D. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency : bénéficial effects of early administration of D-penicillamine. Gut 2001 ; 48 : 849-852.

22. Emre S, Atillasoy E, Ozdemir S, Schilsky M, Varma CV, Thung S, Sternlieb I, Guy SR, Sheiner PA, Schwartz M, and Miller C. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. A single-center experience. Transplantation 2001 ; 72 : 1232-1236.

23. Sen S, Feldin M, Steiner C, Larsson, B, Gillett GT, Olausson M, Williams R, and Jalan R. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's Disease. Liver Transpl 2002 ; 8 : 962-967.

24. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. Arch neurol. 2000 ; 57 : 384-386.

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1

Hal author manuscript inserm-00097966, version 1