



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

Année 2023

Thèse N° 162

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/05/2023

PAR

Mr . JRINDOU HAMZA

Né le 20/03/1997

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Maladie de Wilson- Cuivre - Cuprurie-Céruleplasmine-D-penicillamine-
Diagnostic différentiel

JURY

Mme. **A.BOURRAHOUE**

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

Mme. **N.FDIL**

Professeur de biochimie- chimie

RAPPORTEUR

Mr. **N.RADA**

Professeur de pédiatrie

Mr. **A.BENALI**

Professeur de psychiatrie

JUGES



{ قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم }

صدق الله العظيم
سورة البقرة " آية 32 "

Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'Enseignement Supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ATMANE El Mehdi	Radiologie
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	BASRAOUI Dounia	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	BEN DRISS Laila	Cardiologie
ADMOU Brahim	Immunologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	BENJILALI Laila	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie

ALJ Soumaya	Radiologie	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique
AMAL Said	Dermatologie	BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie–chimie
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio–vasculaire
AMMAR Haddou	Oto–rhino–laryngologie	BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	BOURROUS Monir	Pédiatrie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie–virologie	BSISS Mohammed Aziz	Biophysique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie–obstétrique	CHAFIK Rachid	Traumato–orthopédie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie–embryologie cytogénétique
CHELLAK Saliha	Biochimie–chimie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	JALAL Hicham	Radiologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	KADDOURI Said	Médecine interne
CHRAA Mohamed	Physiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie–réanimation
DAROUASSI Youssef	Oto–rhino–laryngologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	KHOUCHEM Mouna	Radiothérapie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie–réanimation	KISSANI Najib	Neurologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	KRATI Khadija	Gastro–entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio–vasculaire	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL HAOURY Hanane	Traumato–orthopédie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie–générale
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato–orthopédie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo Faciale
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	MOUFID Kamal	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
FADILI Wafaa	Néphrologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cytogénétique	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
GHOUNDALE Omar	Urologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie	QACIF Hassan	Médecine interne
HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie réanimation
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
RADA Nouredine	Pédiatrie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
RAIS Hanane	Anatomie Pathologique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
SARF Ismail	Urologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique

SORAA Nabila	Microbiologie–virologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie–obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne
TASSI Noura	Maladies infectieuses		

Professeurs Habilités (PH)

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique		
GEBRATI Lhoucine	Chimie		
LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAMMOUNE Nabil	Radiologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie–virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie–orthopédie
BAKZAZA Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie–réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie–réanimation
BELLASRI Salah	Radiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie–pathologique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie–réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe

ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophtalmologie	EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	EL HAMDAOUI Omar	Toxicologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
BELARBI Marouane	Néphrologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses

JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Chirurgie générale
KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
LAHMINI Widad	Pédiatrie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie	SBAI Asma	Informatique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	SLIOUI Badr	Radiologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	WARDA Karima	Microbiologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
NASSIH Houda	Pédiatrie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	ZOUITA Btissam	Radiologie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques		

LISTE ARRETEE LE 03/04/2023



DEDICACES





Je dédie cette Thèse...



Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد ظلتك ورضى نفسك ووزنة
مركبك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك
الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

*Au bon Dieu, le Tout Puissant, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidée
sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et
ce que je serais Inchaallah. Soumission, louanges et
remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

Au Nom de Dieu Clément et Miséricordieux, je dédie cette thèse

A mes chers parents :

Je me trouve impuissante de vous exprimer ma reconnaissance et mon profond amour, ni les mots ni les expressions des poètes les plus doués ne seront assez éloquents pour vous dire à quel point je vous admire Maman et papa, sans vos prières, vos conseils, vos sacrifices et votre affection je n'aurai jamais pu poursuivre cette voie, vous étiez mon refuge dans les moments de doute et de difficulté. Vous m'avez transmis votre sagesse, votre grandeur d'âme, votre patience et vos principes solides qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui et que je n'hésiterai pas à transmettre à ma fille tout en étant fière que vous soyez mes Parents. J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation, votre confiance et tous les sacrifices que vous avez consentis pour ma formation et mon confort. Que Dieu vous garde, vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que je puisse vous combler à mon tour et vous rendre fière de moi.

Je vous dois tout.

Au Mari, qui partage ma vie, Lahcen oualla:

Il n'est de mots susceptibles d'exprimer toute ma gratitude et mon profond amour. Ta bonté, ta générosité et ton amour sont sans limites, ton grand cœur, tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral. Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de mon ravissement.

A mes adorables petites princesses Alae et Tasnim :

Vous illuminez notre vie comme un petit rayon de soleil. Vous êtes une source d'amour et de tendresse inépuisable. Je vous dédie ce travail avec toute mon affection. Je vous aime très fort mes filles.

*A mes frères Oussama et Mouad Elmesoudy et a ma sœur Sanae
Elmesoudy*

Pour tous les moments qu'on a passé ensemble, meilleurs et pires, je voudrai vous remercier infiniment d'être à mes côtés, à m'écouter et à me soutenir. Je vous souhaite une merveilleuse vie remplie de bonheur et de prospérité.

*A mes ami (es) et collègues : Imane
, Ikram , Soumia, Souad , Meryam , Zineb, Houda, chaimae*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est guère celui du cœur.

*Au personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech au
personnel médical et paramédical du chu Mohammed VI de Marrakech.*

*A nos maitres et ceux qui ont contribué un jour à notre éducation et
formation de médecin*

A moi



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MADAME LA PROFESSEUR BOURRAHOUI AICHA
PROFESSEUR DE PEDIATRIE AU CHU MOHAMMED VI

Vous nous faites l'honneur en acceptant aimablement de présider notre jury de thèse malgré vos responsabilités et votre calendrier chargé. Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études. Nous vous sommes profondément reconnaissants. Veuillez trouver dans ce modeste travail, ma profonde admiration, ma haute considération et mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MADAME LA PROFESSEUR FDIL NAIMA
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE

C'est un grand honneur pour moi, chère professeur, d'avoir eu votre confiance pour me confier ce sujet de thèse. Je vous remercie vivement pour votre précieuse et grande contribution dans la réalisation de ce travail, pour vos précieux conseils ainsi que pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé chaque fois. Veuillez accepter chère maitre dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RADA NOUREDINE
PROFESSEUR DE PEDIATRIE AU CHU MOHAMMED VI

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je ne saurais vous exprimer mes sentiments d'estime et de gratitude pour votre gentillesse et modestie. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession sont pour nous tous un exemple à suivre dans l'exercice de cet honorable métier. Veuillez trouver dans ce travail mes sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BENALI ABDESLAM
PROFESSEUR DE PSYCHIATRIE A L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNE

Je vous présente mes vifs remerciements pour avoir accepté de siéger parmi les membres du jury de notre thèse. Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de la profonde estime que je porte à votre personne. Votre dynamisme, votre compétence et vos qualités humaines nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre. Veuillez trouver dans ce travail mon profond respect.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations :

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMM	: Adult metabolic medicine
APOE4	: Apolipoprotein E4
ASAT	: Aspartate aminotransferase
ATP7A	: ATPase copper transporting Alpha
ATP7B	: ATPase Copper Transporting Beta
BAV	: Bloc atrioventriculaire
CTR1	: Copper Transport Protein 1
CRP	: C-Reactive protein
D-P	: D-Pénicillamine
ECG	: Électrocardiogramme
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
Hb	: Hémoglobine
HPM	: Hépatomégalie
HTP	: Hypertension portale
HVA	: Hépatite virale A
HVB	: Hépatite virale B
HVC	: Hépatite virale C
INR	: International normalised ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique

K.F :Kayser–Fleischer

NFS : Numération Formule Sanguine

PCR : Polymerase chain reaction

SOD : Superoxyde dismatse

SPM : Splénomégalie

TDM : Tomodensitométrie

TP : Temps de prothrombine

VO : Varices œsophagiennes

VS : Vitesse de sédimentation

WD : Wilson Disease



Plan



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
I. Patients :	6
II. Méthodes :	6
III. Critères d'inclusion :	6
IV. Critères d'exclusion :	6
V. Analyse statistique des données :	6
VI. Considération éthique :	7
RESULTATS	8
I. Données démographiques :	9
1. Répartition selon l'âge :	9
2. Répartition selon le sexe :	9
3. Antécédents :	10
3.1 Antécédents personnels :	10
3.2 Antécédents familiales :	11
II. Données cliniques :	13
1. Délai d'évolution :	13
2. Motif de consultation :	14
3. Examen clinique :	15
3.1 Manifestations hépatiques :	15
3.2 3.2 Manifestations neurologiques :	16
3.3 3.3 Manifestations ophtalmologiques :	17
3.4 3.4 Manifestations ostéoarticulaires :	18
III. Données paracliniques :	20
1. Sur le plan biologique :	20
2. Le bilan cuprique :	26
3. Confirmation de la maladie de Wilson :	27
4. Diagnostics différentiels :	28
5. Echographie abdominale :	28
6. Fibroscopie digestive (FOGD) :	29
7. Imagerie par résonance magnétique (IRM cérébrale) :	31
8. Biopsie hépatique :	32
IV. Prise en charge thérapeutique :	33
1. Traitement :	33
2. Traitement adjuvant :	34
2.1 Transfusion de culots globulaires :	34
2.2 Transfusion de culots globulaires :	34
2.3 Transfusion de plasma frais congelé :	34
2.4 La vitamine K :	34
2.5 Les diurétiques :	34
2.6 Le régime diététique :	34
2.7 La rééducation motrice :	34
3. Effets secondaires liés au traitement :	35
4. Évolution :	36

5. Enquête familiale :	37
DISCUSSION	38
I. Historique :	39
II. Physiopathologie :	40
1. Le cuivre et son métabolisme normal :	40
2. Génétique de la maladie de Wilson :	50
3. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien :	53
4. Lésions anatomopathologiques :	54
III. Épidémiologie :	55
1. La fréquence :	55
2. L'âge :	56
3. Le sexe :	57
IV. Les manifestations cliniques:	57
1. Mode de révélation :	57
2. Manifestations hépatiques :	58
3. Les manifestations neurologiques :	60
4. Les manifestations psychiatriques :	64
5. Les manifestations oculaires :	66
5. Les manifestations ostéoarticulaires :	68
6. Les manifestations endocriniennes :	68
6. Les manifestations cardio-vasculaires :	69
7. L'atteinte de la peau et des phanères :	70
8. L'atteinte lipomateuse :	70
9. Les formes asymptomatiques :	70
V. Diagnostic positif :	71
1. Les manifestations cliniques :	72
2. Les manifestations paracliniques :	74
2.1 Biologiques :	74
3. Le diagnostic génétique :	79
4. Synthèse/Score de Ferenci :	80
5. Arguments radiologiques :	82
5.1 TDM cérébrale :	82
5.2 IRM cérébrale :	82
5.3 Echographie abdominal :	83
5.4 TDM hépatique :	83
5.5 IRM hépatique :	84
6. Fibroscopie digestives :	84
7. Diagnostic histologique :	84
VII. Diagnostic différentiel :	85
VI. Traitement :	91
1. Buts :	91
2. Moyens thérapeutiques :	91

2.1	Diététique :	91
2.2	Médicaments :	93
2.3	Traitement symptomatique :	99
2.4	Transplantation hépatique :	100
3.	Recommandations thérapeutiques :	101
3.1	Synthèse thérapeutique :	101
3.2	Recommandations :	102
VII.	Évolution et pronostic :	106
VIII.	Enquête familiale :	108
VIII.	Difficulté de la prise en charge de la maladie de Wilson au Maroc :	109
IX.	Recommandations :	110
CONCLUSION		112
RESUMES		115
ANNEXES		121
BIBLIOGRAPHIE		126



INTRODUCTION



Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Les maladies métaboliques héréditaires constituent un groupe de pathologies génétiques rares, souvent graves, qui affectent le métabolisme de l'organisme. Ces maladies peuvent toucher différents systèmes et organes, tels que le foie, le cerveau, les muscles...

Elles peuvent entraîner des symptômes divers tels que des troubles du développement, des troubles neurologiques, des atteintes cardiaques et des dysfonctionnements hépatiques. Les maladies métaboliques héréditaires sont souvent diagnostiquées dans l'enfance, mais certaines peuvent également se manifester à l'âge adulte[1].

Les maladies métaboliques héréditaires sont causées par des mutations génétiques qui affectent les enzymes impliquées dans les processus métaboliques de l'organisme

On distingue trois grandes classes en fonction de la voie métabolique affectée :

Les troubles impliquant des molécules complexes: ce groupe de maladies est caractérisé par une accumulation de substrats métaboliques dans les lysosomes dû à leur manque ou dysfonctionnement. Parmi ces maladies, on peut citer la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry, la maladie de Pompe, la maladie de Niemann–Pick, et la mucopolysaccharidose[2].

Les troubles impliquant le métabolisme énergétique: ce groupe de maladies est caractérisé par une accumulation de substrats métaboliques dans les mitochondries. Parmi eux , on peut citer la maladie de Leigh, le syndrome de MELAS et le syndrome de Kearns–Sayre [2].

Les troubles entraînant une intoxication: elles ont une spécificité de l'accumulation de métabolites toxiques distaux au blocage d'une voie métabolique spécifique. Ils se manifestent généralement de manière aiguë ou récurrente après la naissance et peut être chroniques et progressifs . On peut citer à titre d'exemple : les aminoacidopathies principalement la leucinose, la phénylcétonurie et la tyrosinémie de type I, les aciduries organiques, et la maladie de Wilson.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépatolenticulaire » est une maladie génétique rare résultant d'un défaut du métabolisme du cuivre. Il s'agit d'une affection autosomique récessive de l'excrétion hépatique du cuivre caractérisée par son accumulation dans le foie, le cerveau, la cornée et d'autres organes [3]. La mutation du gène ATP 7B localisé sur le chromosome 13 entraîne un défaut fonctionnel en une protéine intracellulaire transporteuse du cuivre appelée ATP 7B. La prévalence de WD probablement était sous-estimée jusqu'à présent. On l'estimait à 1/30000 avec un portage hétérozygote de 1/90 [4]. La maladie se développe le plus souvent dans la première ou deuxième décennie de la vie.

La présentation clinique de la maladie de Wilson est caractérisée par une très grande hétérogénéité des symptômes, dominée par une symptomatologie hépatique, neurologique et oculaire (Anneau Kayser-Fleischer, ...). Les premiers symptômes sont le plus souvent hépatiques chez l'enfant et neurologiques chez l'adulte.

Le diagnostic est difficile à faire car les manifestations sont très différentes d'une personne à l'autre, il est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques voire histologiques. Si son diagnostic est fait précocement, il s'agit de l'une des maladies héréditaires les plus faciles à traiter.

Le traitement est basé sur l'utilisation d'un chélateur de cuivre ou un inhibiteur de son absorption intestinale dont le but est de faire diminuer le stock global du cuivre dans l'organisme pour éviter l'accumulation toxique du cuivre. En l'absence de tout traitement, l'évolution spontanée de la maladie est le plus souvent mortelle [5].

Le dépistage de la maladie est indispensable dans la fratrie à la recherche des formes asymptomatiques.

Le suivi des malades doit être régulier tout au long de la vie, même si les symptômes s'atténuent.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

L'évolution et le pronostic dépendent de l'extension des lésions cérébrales et hépatiques causées par l'accumulation du cuivre[5].

Les objectifs fixés par cette étude sont :

- Caractériser les symptômes cliniques chez les patients atteints de WD
- Déterminer les bilans biochimiques standards et spécialisés permettant la confirmation de WD
- Établir les critères cliniques et biochimiques évocateurs des diagnostics différentiels.



MATERIELS ET METHODES



I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, s'étendant sur une durée de cinq ans allant de janvier 2018 jusqu'au décembre 2022, intégrant 104 cas suspectés atteints de la maladie de Wilson dans les services de pédiatrie B, neurologie et psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

II. Méthodes :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, des registres de la plateforme métabolique ayant les résultats biochimiques et les éléments épidémiologiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

III. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient:

- Les dossiers exploitables.
- Tous les patients ayant une atteinte hépatique, neurologique ou psychiatrique évoquant la maladie de Wilson.

IV. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient :

- Les dossiers incomplets
- Absence de bilans biologiques (cuprurie et céruloplasmine).

V. Analyse statistique des données :

Les données ont été saisies sur Google Forms et analysées par le logiciel Microsoft Excel 2021.

VI. Considération éthique :

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



RESULTATS



I. Données démographiques :

1. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge dans notre série est de 12,43 ans, avec des extrêmes de 9 mois et 60 ans.

La tranche d'âge la plus retrouvée était celle de 9 à 13 ans.

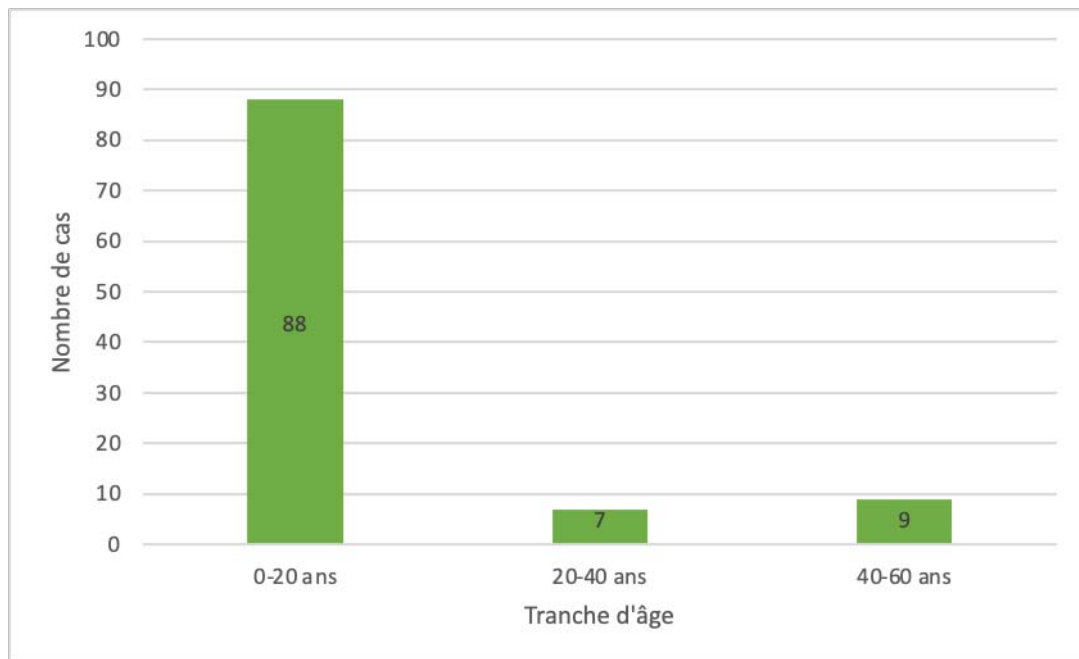


Figure 1: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

2. Répartition selon le sexe :

Sur l'ensemble des patients, on notait une égalité entre les 2 sexes, avec 52 femmes (50%) et 52 hommes (50%), soit un sexe-ratio de 1 (Fig2).

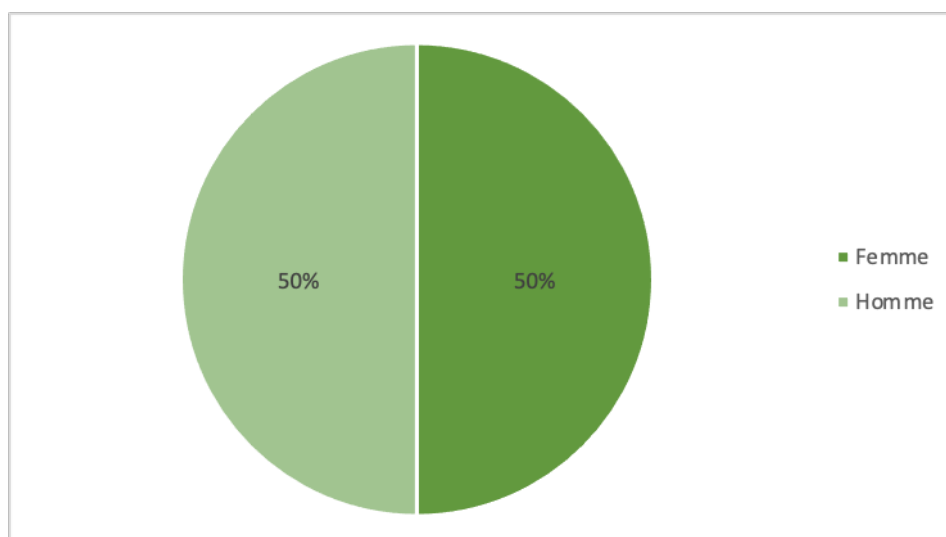


Figure2 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Antécédents :

3.1 Antécédents personnels :

Le tableau présente les antécédents personnels de notre série(Tableau1) :

Tableau I : Antécédents personnels des patients.

Antécédents personnels	Nombre de cas
ictère cholestasique	1
Aplasie médullaire	1
Gastrite à HP et appendicectomie	1
Leucémie aiguë lymphoblastique	1
Hémorragie digestive	1
Leucémie aigue myéloblastique sous chimiothérapie	1
Hépatite A prolongée	1
Maladie de Hirschsprung	1
Tuberculose pulmonaire	1
Hémorragie digestive	1
Syndrome dépressif	1
Hémolyse chronique	1
Tétralogie de Fallop	1
Hépatomégalie	1
Toux chronique	1
Infection néonatale	2
Hépatite A	4
Rien à signaler	83
Total général	104

3.2 Antécédents familiales :

Consanguinité :

La consanguinité était retrouvée chez 37 patients soit 35,6 % des cas : 25 d'entre eux avaient une consanguinité du premier degré , les 12 autres avaient une consanguinité du deuxième degré. Alors que 67 patients (64,4 %) étaient issus de mariages non consanguins (Fig 3) .

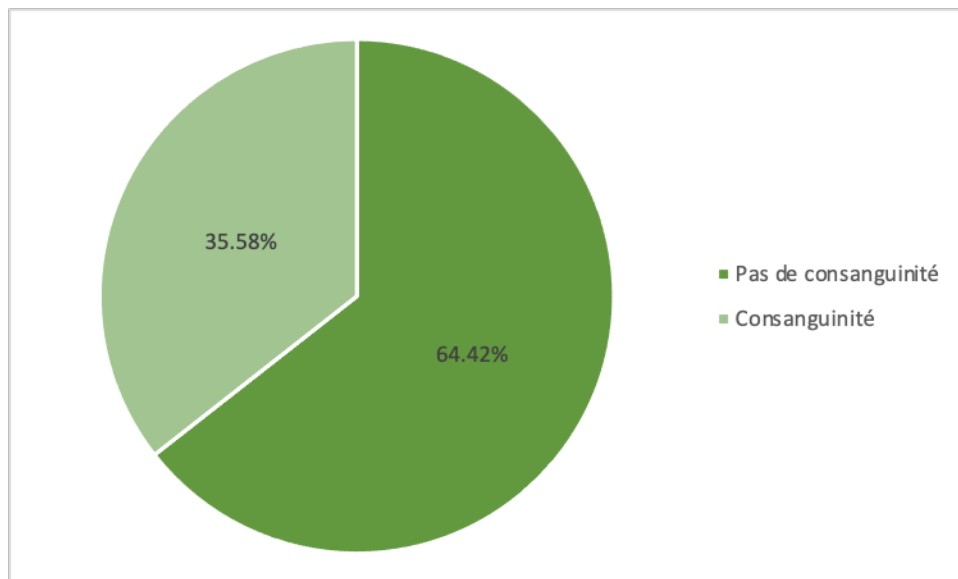


Figure 2: La consanguinité dans notre série.

a) Cas similaire dans la fratrie :

La similarité dans la fratrie était retrouvée chez 16 patients soit 15,4 % des cas, tandis qu'aucune correspondance n'a été retrouvée chez 88 patients soit 84,6 % (Fig 4).

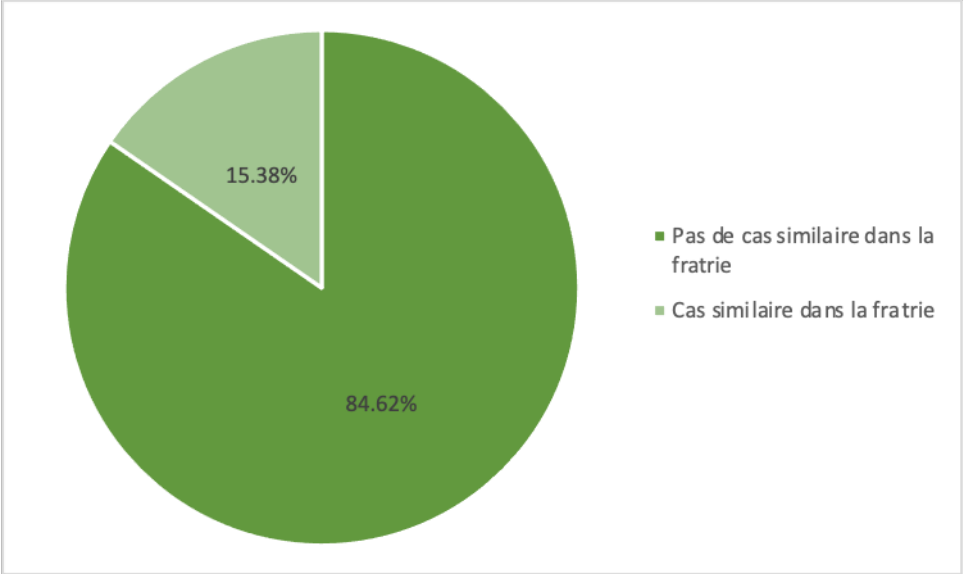


Figure 3: La similarité dans la fratrie.

b) Décès dans la fratrie :

Le décès dans la fratrie dans un tableau d'hépatopathie chronique non confirmé était noté chez 15 patients soit 14,4 % des cas (Fig5).

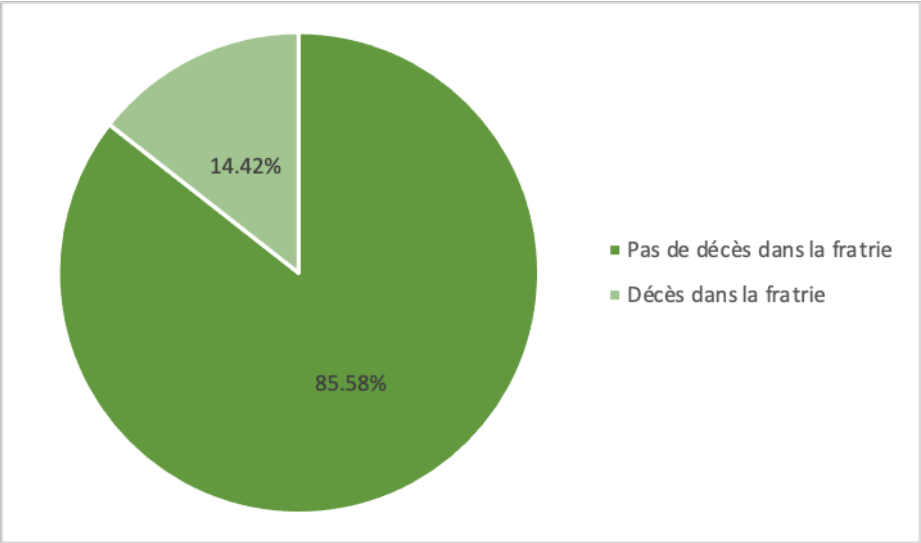


Figure 4: Le décès dans la fratrie.

II. Données cliniques :

1. Délai d'évolution :

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

Cependant, dans notre série, le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et la consultation diagnostique variait entre une semaine et trois ans, avec une moyenne de 5 mois (20 semaines)(Fig 6) .

Délai d'évolution par mois	Nombre de patients
0-9 mois	89
10-18 mois	8
19-27 mois	4
28-36 mois	3

Tableau 1: Délai d'évolution des symptômes cliniques.

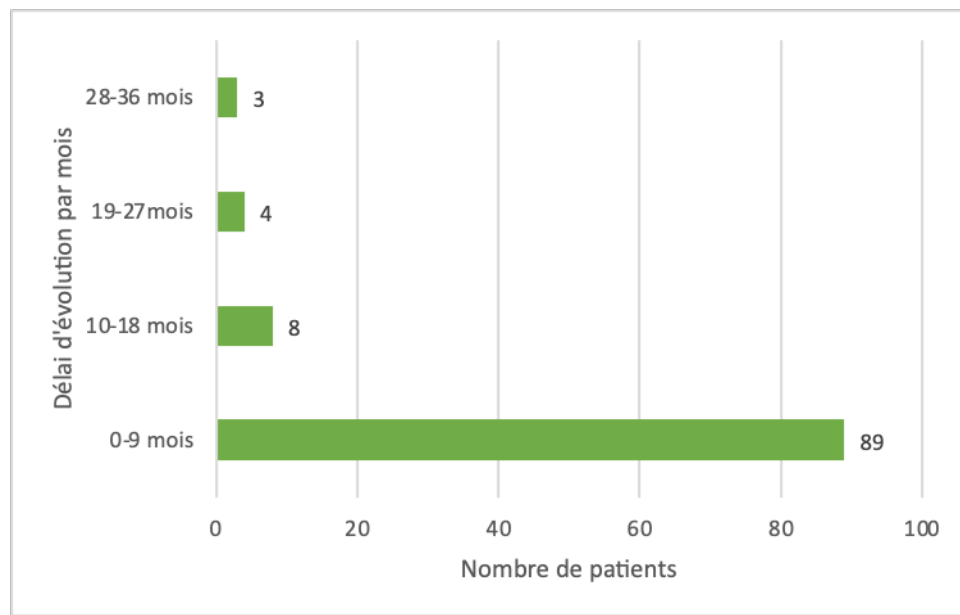


Figure 5: Délai d'évolution des symptômes cliniques.

2. Motif de consultation :

Le motif de consultation principal était l'ictère, rencontré chez 69 malades (66,3%), suivi d'insuffisance hépatocellulaire qui est retrouvée également chez 33 malades (31,7%). Le syndrome œdémateux, fait d'œdèmes des deux membres inférieurs, d'une ascite est retrouvé chez 13 malades (12,5%)

L'hémorragie digestive à type d'hématémèse était retrouvée chez 10 malades (9,6%), et les signes neurologiques chez 40 malades (38,4%) à type de tremblements (24 cas), de retard psychomoteur (18 cas), de vertiges rotatoires (4 cas), et de troubles de langage (2 cas) (Fig.7).

Deux enfants âgés de 6 ans et 8 ans étaient admis dans un tableau d'hépatite fulminante avec une encéphalopathie hépatique stade II, et avec un délai de consultation de 3 semaines.

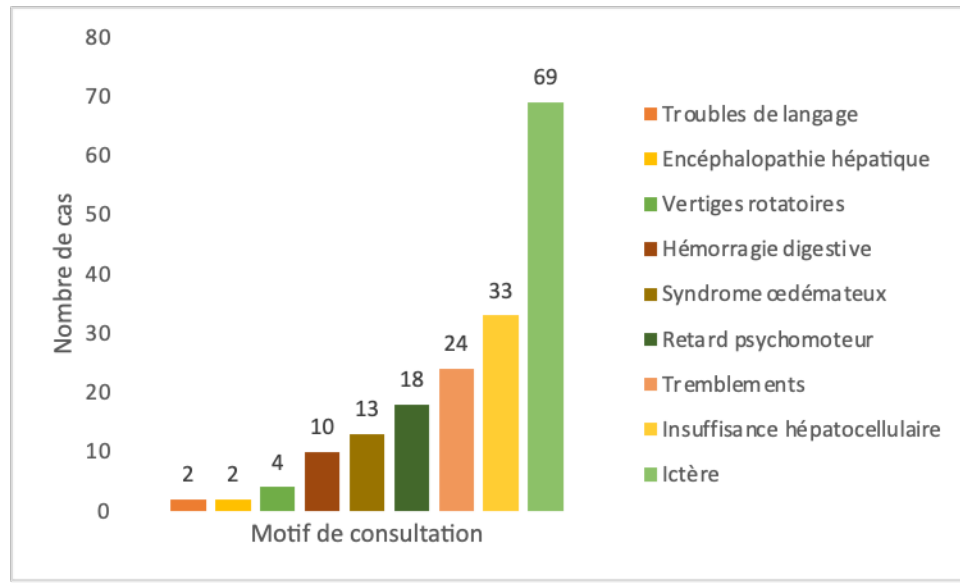


Figure 6: Répartition des patients en fonction des signes d'appels fonctionnels.

3. Examen clinique :

3.1 Manifestations hépatiques :

L'ictère cholestatique, avec des urines foncées et selles décolorées, était retrouvé chez 69 patients. L'examen clinique révélait un syndrome oedémato-ascitique chez 33 patients, une hépatomégalie ferme dure à bord tranchant chez 60 patients et une splénomégalie chez 31 cas et une circulation collatérale chez 11 patients (Fig. 8) entrant dans le cadre du syndrome d'hypertension portale (HTP).

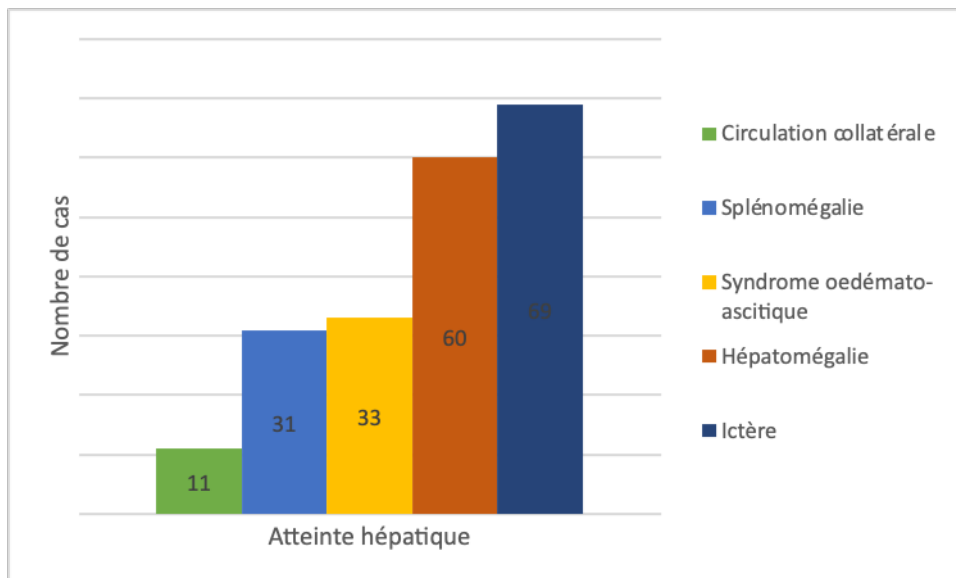


Figure 7: Manifestations hépatiques observées dans notre série.

3.2 Manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique était observée chez 40 patients, dont l'âge était compris entre 9 mois et 48 ans.

L'examen neurologique a révélé l'existence d'un retard psychomoteur chez 18 patients, un syndrome pyramidal chez 9 malades, un syndrome cérébelleux chez sept malades et des troubles psychiatriques à type de syndrome dépressif chez six malades (Fig.9).

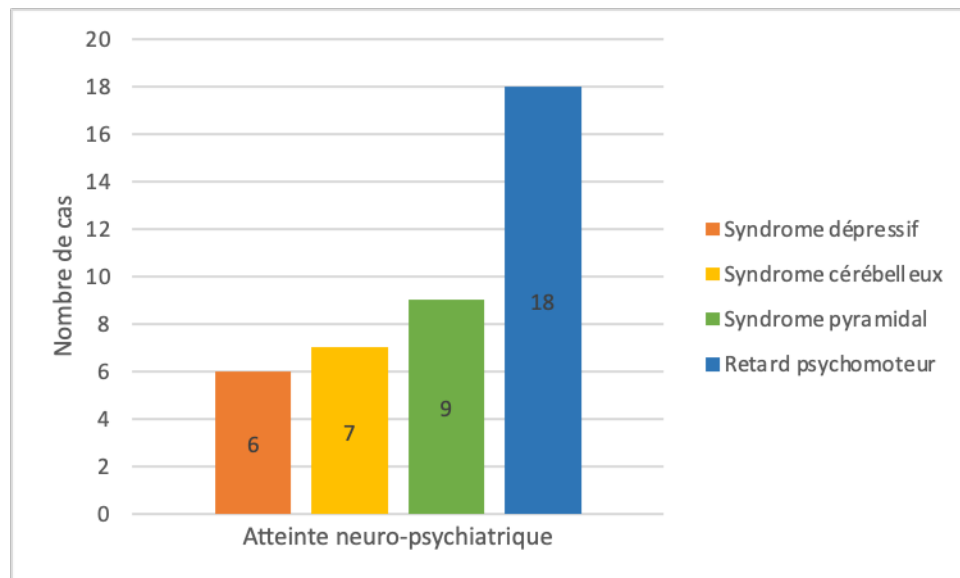


Figure 8: Manifestations neuro-psychiatriques observées dans notre série.

3.3 Manifestations ophtalmologiques :

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente avait mis en évidence la présence de l'anneau de Kayser-Fleischer chez 21 malades soit 20,2 % des cas, dont 16 enfants étaient âgés de plus de 8 ans avec un délai moyen d'évolution de la maladie de 4 mois (Fig.10).

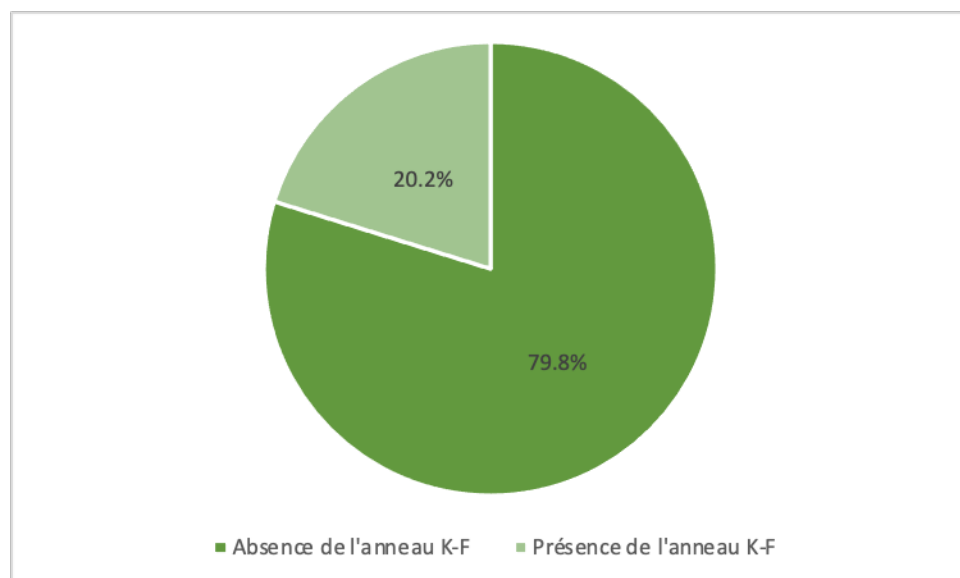


Figure 9: Nombre de cas présentant un Anneau Kayser-Fleischer.

3.4 Manifestations ostéoarticulaires :

Les signes ostéoarticulaires étaient observés chez 31 patients, dont l'âge était compris entre 3ans et 54 ans.

L'examen ostéoarticulaire a révélé l'existence des arthralgies chez 21 patients, une raideur articulaire chez 9 malades et une déformation costale chez un malade (Fig.11) .

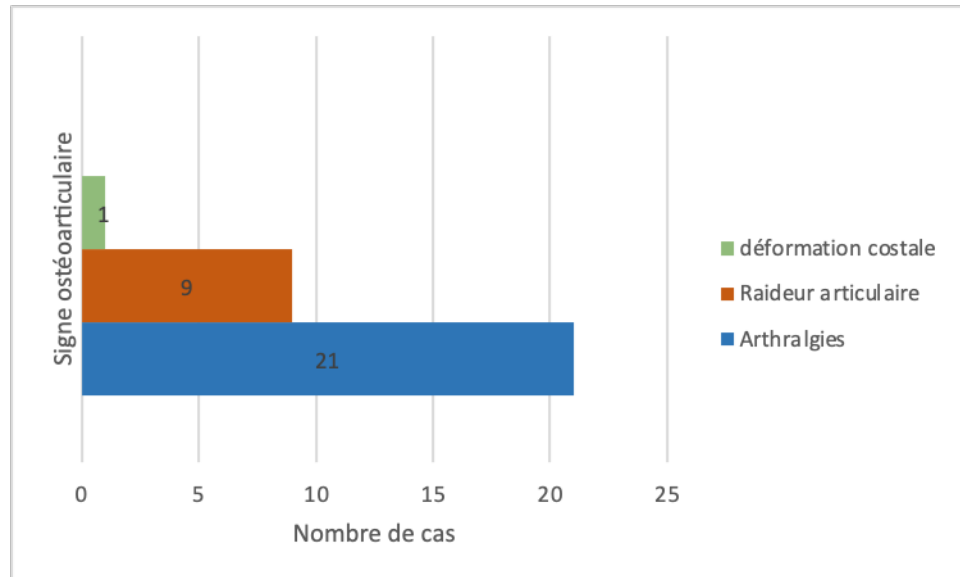


Figure 10: Manifestations ostéoarticulaires observées dans notre série.

L'association d'une atteinte ophtalmologique à l'atteinte hépatique était retrouvée chez 15 malades (14,5%), et une atteinte hépatique avec atteinte neurologique chez 12 malades (11,5%) .

Les signes cliniques retrouvés dans notre série sont (Fig.12) :

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

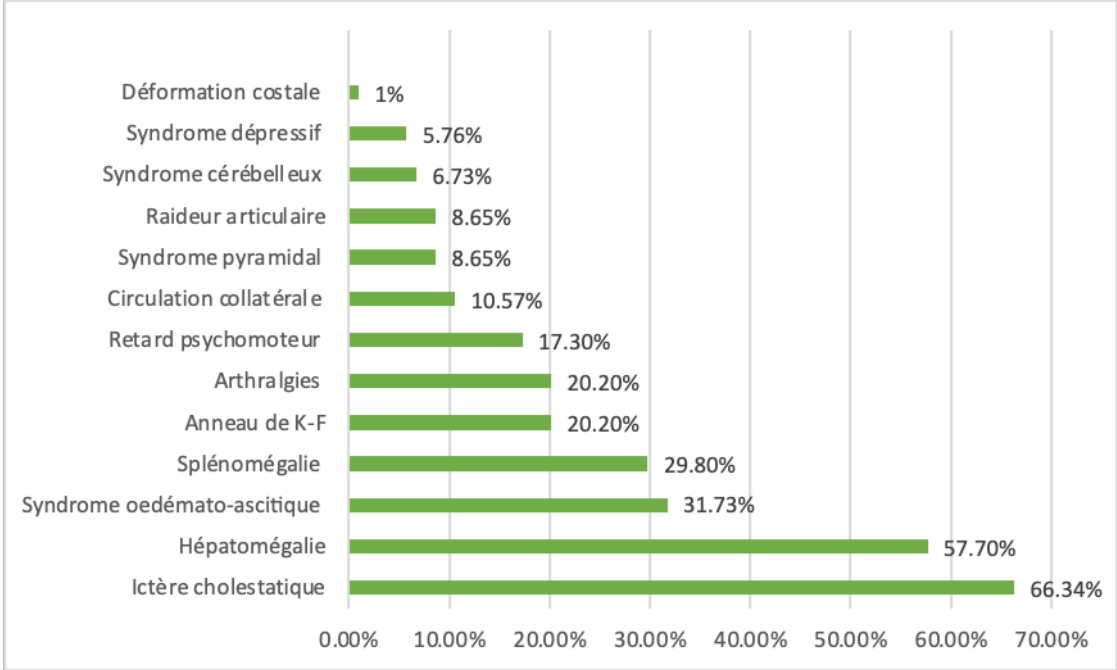


Figure 11: Signes cliniques et leurs pourcentages.

III. Données paracliniques :

1. Sur le plan biologique :

1.1 Le bilan hépatique :

Les transaminases étaient normales chez 20 malades, modérément élevées chez 40 patients soit 38,46 % et très élevées chez 44 autres soit 42,3 % (Fig.13).

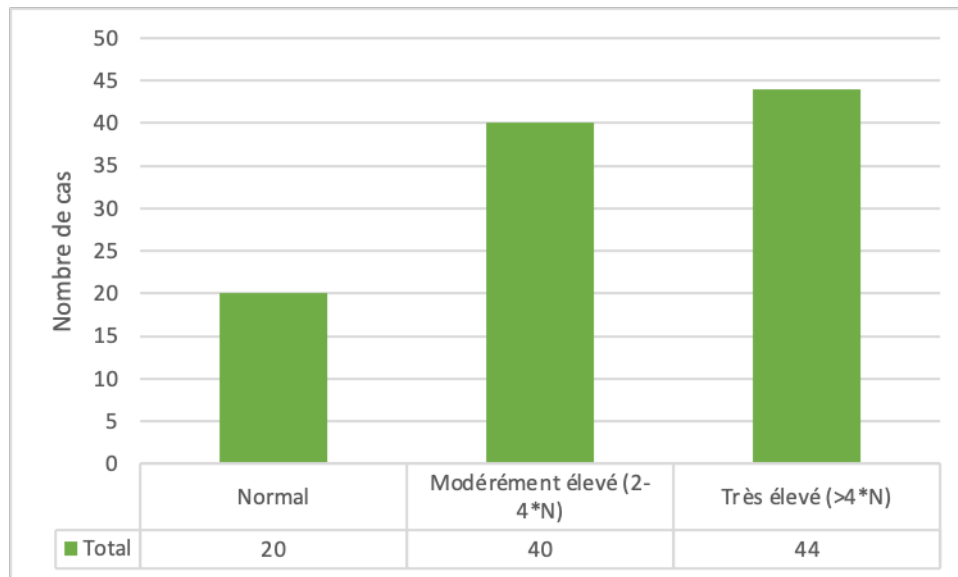


Figure 12: Perturbation des transaminases dans notre série.

Les phosphatases alcalines étaient normales chez 35 patients, élevées chez 29 malades soit 27,88 % et non faites chez 40 autres soit 38,46%.

Par contre les gamma-GT étaient normales chez 35 malades, élevées chez 29 patients soit 27,88 % et non faites chez 39 autres soit 37,5% (Fig.14) .

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

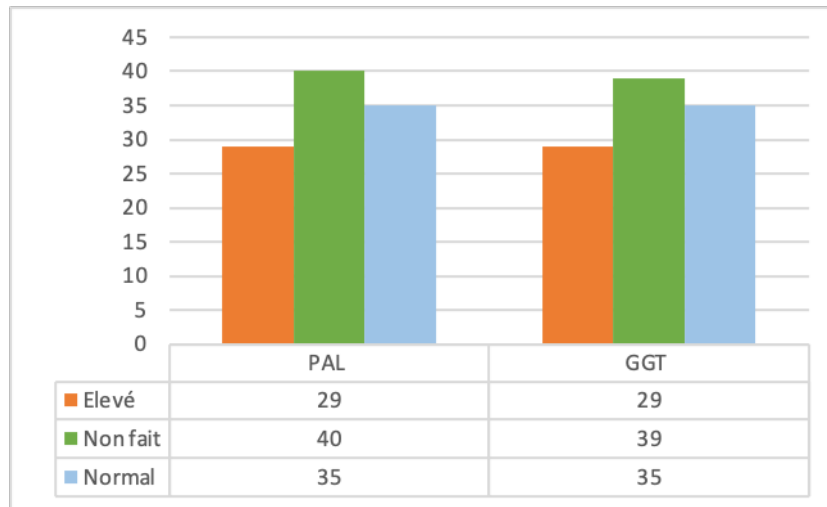


Figure 13: Profil PAL et GGT dans notre série.

Le dosage de l'albumine était normal chez 16 patients soit 15,38%, effondré chez 15 malades soit 14,42% et non fait chez 73 autres soit 70,19% (Fig.15) .

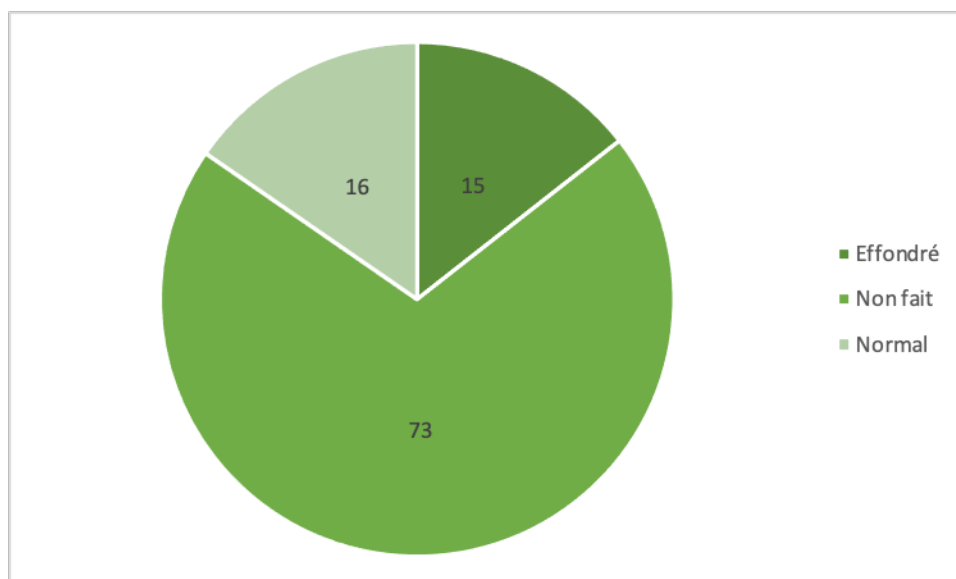


Figure 14: Dosage de l'albumine dans notre série.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Le TP réalisé au moment du diagnostic était inférieur à 50% chez 36 malades soit 34,61%, égal à 50% chez 22 patients soit 21,15%, variait entre 50% et 70% chez 18 autres patients soit 17,3% et supérieur à 70% chez 28 malades soit 26,92% (Fig.16) .

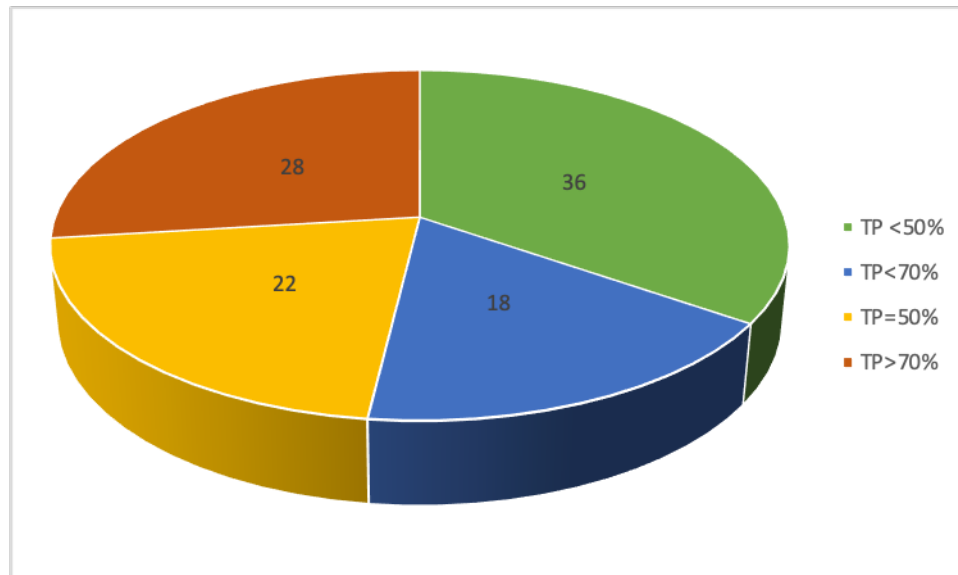


Figure 15: Taux de prothrombine (TP) observé dans notre série.

1.2 La Numération Formule Sanguine :

La Numération Formule Sanguine (NFS) était réalisée chez tous les malades (Fig.17) .

Une anémie hémolytique était retrouvée chez 26 malades (25 %), dont 11 ont bénéficié du test de Coombs qui est revenu négatif.

Parmi ces 26 malades :

- 10 malades ont présenté une anémie profonde avec un taux d'Hémoglobine inférieur à 6 g/dl ;
- 9 patients ont eu un taux d'hémoglobine compris entre 6 et 8g/dl ;
- 7 malades ont eu un taux d'hémoglobine supérieur à 8g/dl mais toujours inférieur à la valeur normale pour l'âge

Des troubles de la crase sanguine notamment une thrombopénie était notée chez 6 malades soit 5,76% des patients.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

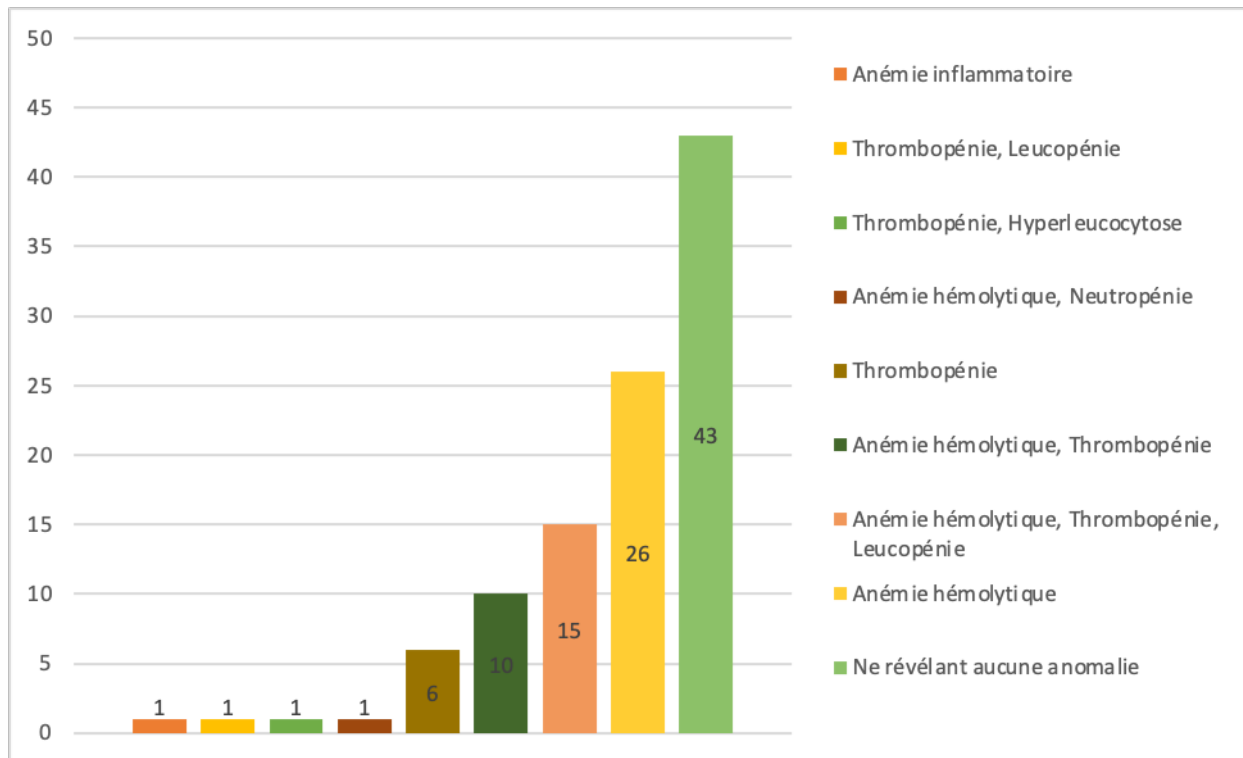
Une anémie hémolytique associée à une thrombopénie était retrouvée chez 10 patients.

L'association de l'anémie hémolytique avec une thrombopénie et une leucopénie était retrouvée chez 15 malades.

Une hyperleucocytose était retrouvée chez un seul patient.

Une anémie inflammatoire était retrouvée chez un seul malade.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI



1.3 Le bilan rénal :

Le bilan rénal était normal chez 98 patients soit 94,23% et perturbé chez six malades (Fig.18) .

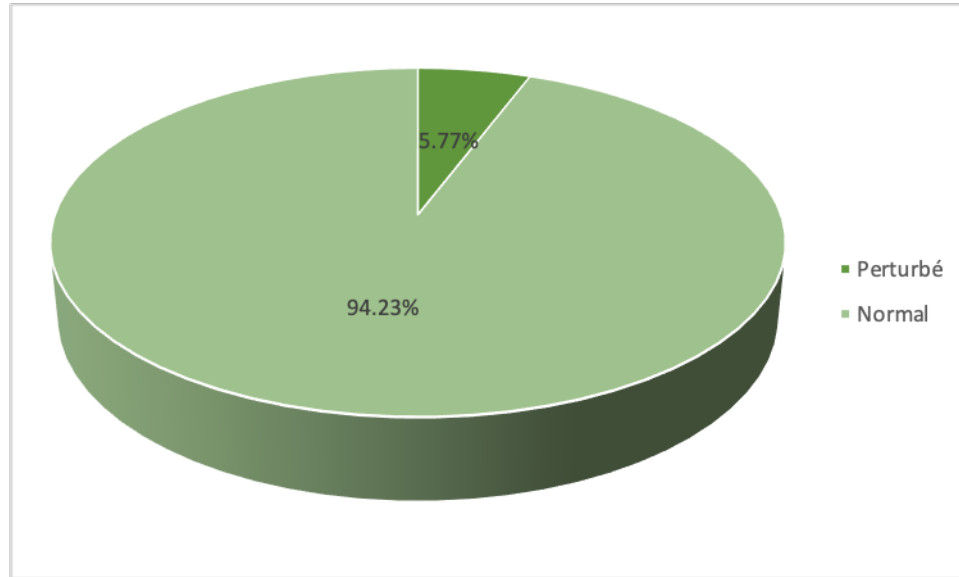


Figure 17: Profil du bilan rénal de notre série.

1.4 Les sérologies HVA, HVB et HVC :

Étaient négatives chez 79 malades soit 75,96% et non faite chez 11 autres soit 10,57%.

L'hépatite A était retrouvée chez 12 patients soit 11,53%, et l'hépatite B chez deux patients soit 1,92% (Fig.19) .

Les sérologies hépatiques sont demandées devant une suspicion d'hépatite virale aigue décompensant le tableau de la maladie de Wilson, ou avant même de poser le diagnostic de la maladie de Wilson.

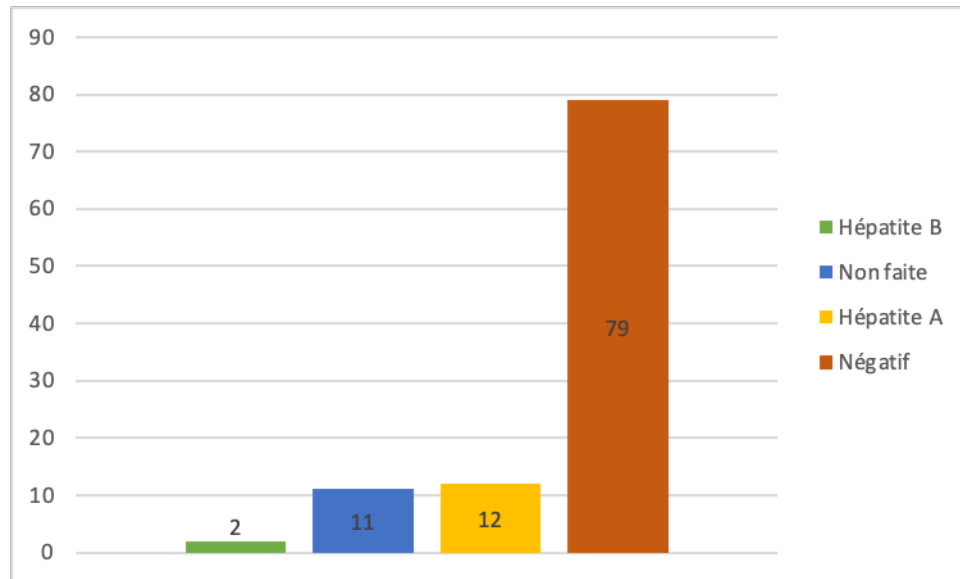


Figure 18: Profil de la sérologie HVA, HVB et HVC de notre série.

2. Le bilan cuprique :

La céruloplasmine était abaissée chez 35 malades, soit 33,65 %, normale chez 63 patients soit 60,57% et élevée chez les six autres soit 5,76%.

La cupré mie était abaissée chez 9 malades soit 7,69 %, normale chez 30 patients soit 28,84%, non faite chez 64 souffrants soit 61,5% et élevée chez un seul patient soit 0,96%.

La cuprurie était réalisée chez tous les malades s'est révélée augmentée chez 33 patients (>100 µg /24 h) soit 31,73% et normale chez 71 malades soit 68,26% (Fig.20) .

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

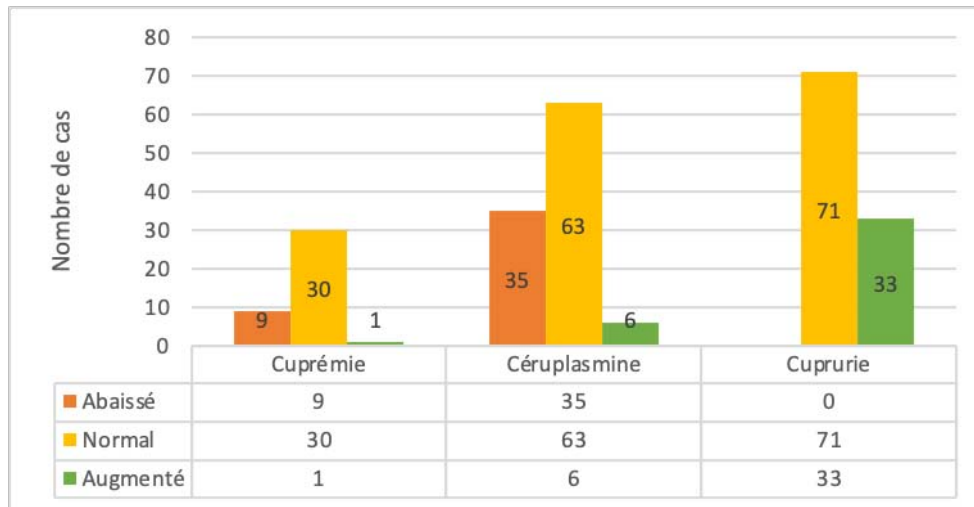


Figure 19: Les perturbations du métabolisme du cuivre (Nombre de malades).

3. Confirmation de la maladie de Wilson :

La maladie de Wilson (WD) était confirmée chez 31 patients soit 29,8%, par contre elle n'était pas objectivée chez 73 malades soit 70,2% (Fig.21) .

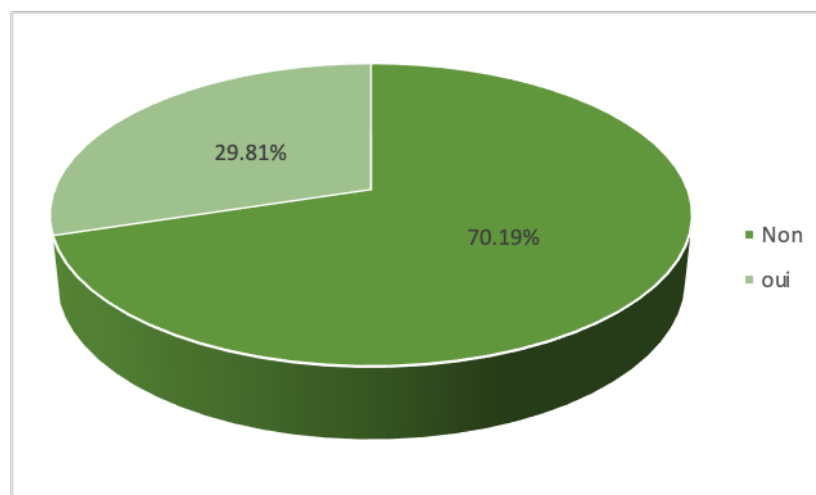


Figure 20: Confirmation de WD dans notre série.

4. Diagnostics différentiels :

Le diagnostic différentiel était déterminé chez 64 patients et n'était pas retrouvé chez 9 malades (Tab.3) .

Tableau II : Les diagnostics différentiels retrouvés dans notre série.

Diagnostic différentiel	Nombre de cas
Leucodystrophie	4
Acidurie organique	3
Atteinte des Noyaux Gris Centraux d'origine métabolique	1
Cirrhose hépatique d'étiologie indéterminée	5
Galactosémie	5
Glycogénose	2
Hépatite infectieuse	9
Hépatite auto immune	6
Une vascularite	1
Insuffisance hépatocellulaire aigue d'origine indéterminée	1
La maladie de Fabry	1
La maladie de Gaucher	4
La maladie de Parkinson	3
La phénylcétonurie	2
La porphyrie hépato-cutané	1
Niemann-Pick	1
Tumeur de la fosse cérébrale postérieure	2
Tyrosinémie	8
Indéterminée	14
Total	73

5. Echographie abdominale :

Réalisée chez tous les malades, elle montrait une hépatomégalie chez 16 malades soit 15,38 % avec un délai moyen d'évolution de la maladie d'environ 4 mois, une hépatosplénomégalie chez six patients soit 5,76%, un foie cirrhotique avec des signes d'hypertension portale chez cinq souffrants soit 4,8%, et un foie de taille normale chez les 54 autres soit 51,92% (Fig.22) .

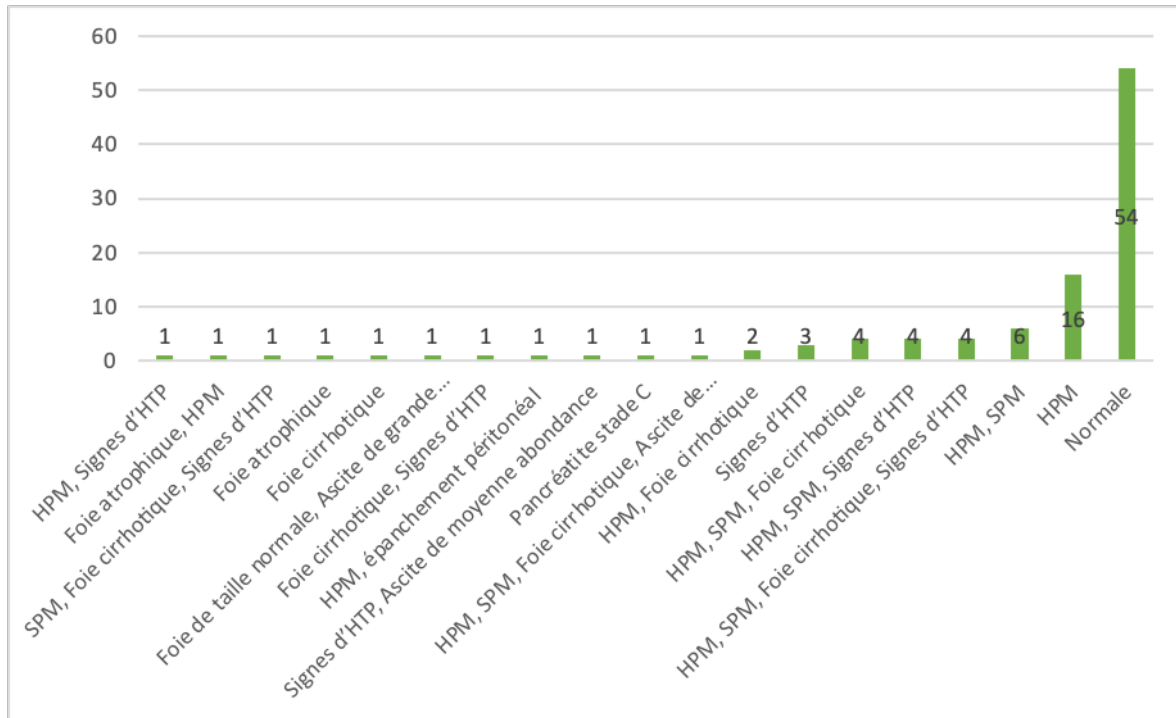


Figure 21: Résultats d'échographie abdominale dans notre série.

6. Fibroscopie digestive (FOGD) :

La FOGD réalisée chez 20 malades objectivait la présence de varices œsophagiennes chez 4 patients soit 3,84% dont deux présentaient des varices œsophagiennes stade I-II et deux autres des VO stade II. 16 malades avaient une FOGD normale (Fig.23) .

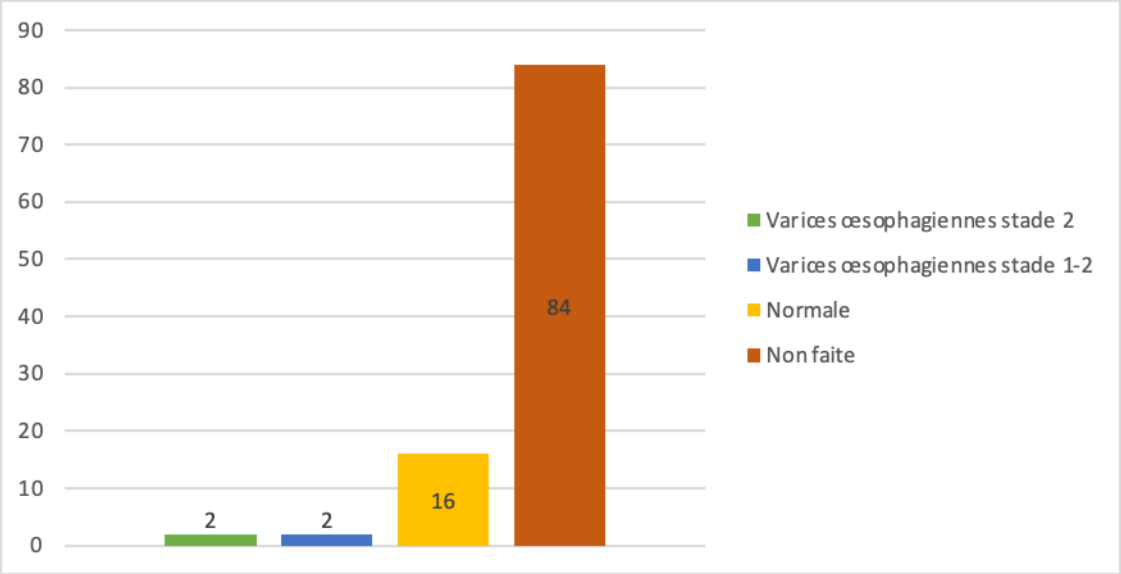


Figure 22: Résultats de la fibroscopie digestive dans notre série.

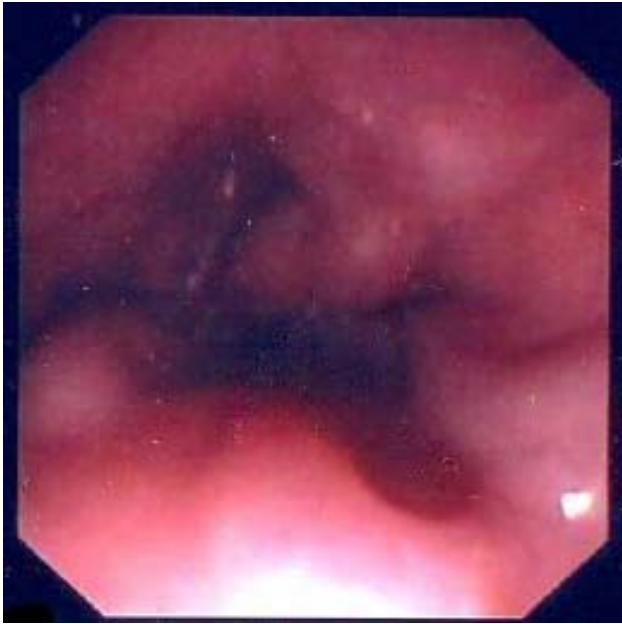


Figure 23: Varices œsophagiennes Stade 2-3.[6]

7. Imagerie par résonance magnétique (IRM cérébrale) :

Réalisée chez 42 malades avait objectivée (Fig.25) :

- Un hyper signal T2 et flair des noyaux gris centraux chez 26 malades soit 25%
- Une atteinte bilatérale et symétrique des parties postérieures des Putamens et Palidums en faveur d'une origine métabolique ou toxique chez un seul patient soit 0,96%
- Chez le reste des patients, l'IRM n'avait objectivé aucune anomalie

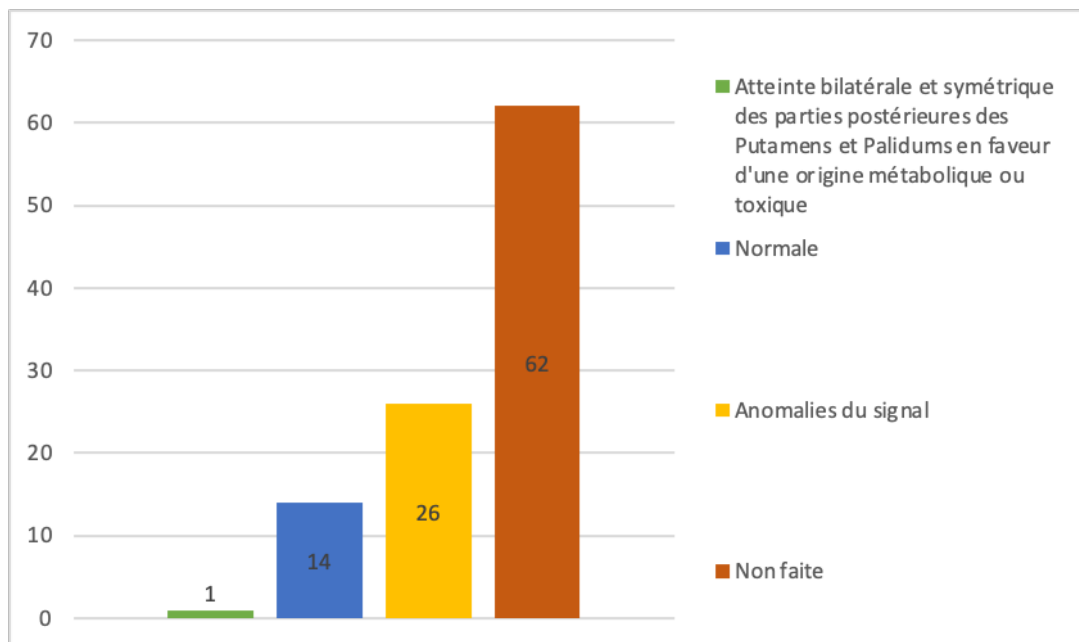


Figure 24: Résultats de l'IRM cérébrale dans notre série.

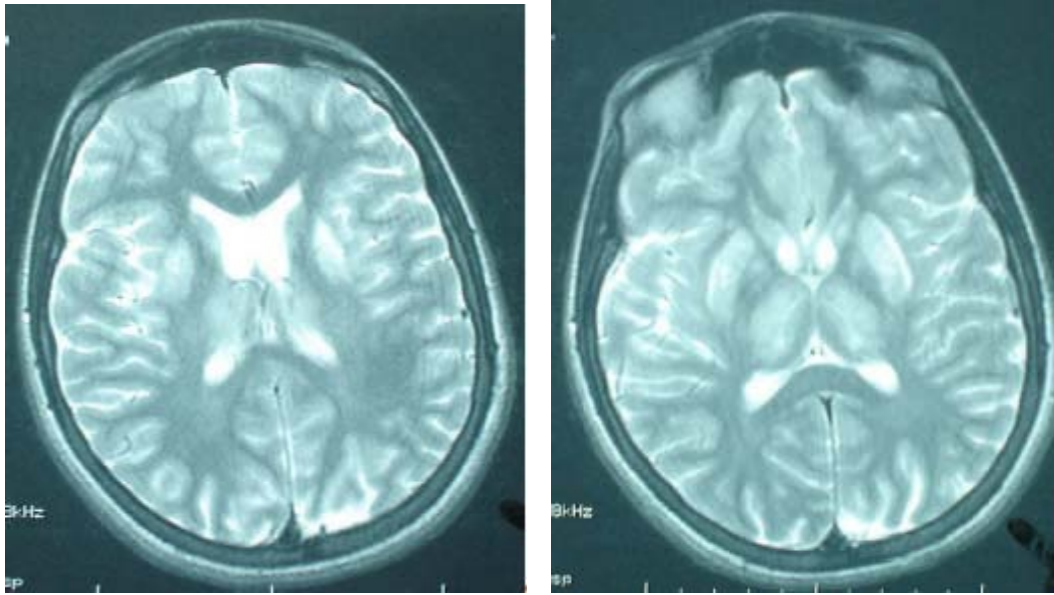


Figure 25: Coupes axiales d'IRM cérébrale en séquence T2 montrant un hypersignal des noyaux gris centraux.[6]

8. Biopsie hépatique :

Réalisée chez 20 patients, elle avait objectivé (Fig.27) :

- Cirrhose hépatique d'étiologie indéterminée chez six patients soit 5,76% ;
- Aspect histologique compatible avec une maladie de surcharge chez 14 patients soit 13,46% ;
- Normale chez 10 malades soit 9,61% ;
- Et non faite chez les 74 autres soit 71,15%.

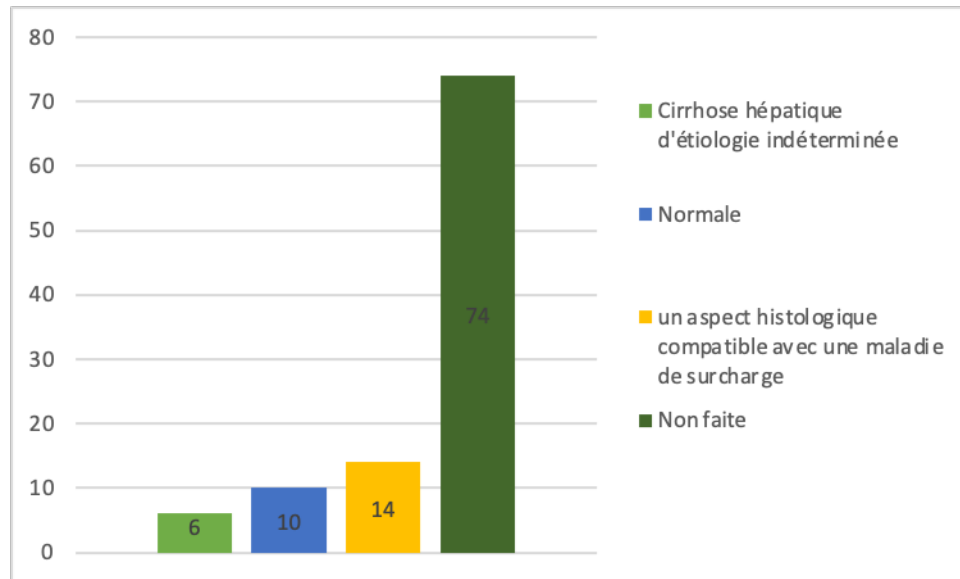


Figure 26: Résultats de la biopsie hépatique dans notre série.

IV. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement :

Le traitement est proposé uniquement pour les patients confirmés, en Biochimie, atteint de la maladie de Wilson (31 malades), uniquement 23 malades, soit 71% ont été traités par D-pénicillamine.

8 patients soit 29% ont été traités par l'acétate de Zinc à dose pour des contraintes financières.

Trois malades soit 9,67% ont reçu un traitement à base de sulfate de zinc en association avec la D-pénicillamine pour augmenter l'efficacité du traitement par la D-pénicillamine.

2. Traitement adjuvant :

2.1 Transfusion de culots globulaires :

10 patients ont été transfusés par des culots globulaires , soit 32,25 % des cas, ayant une Hb < 8g/dl.

2.2 Transfusion de culots plaquettaires :

8 malades ont été transfusés par des culots plaquettaires, soit 25,8% des cas devant un syndrome hémorragique actif avec une thrombopénie sévère.

2.3 Transfusion de plasma frais congelé :

Quatre patients soit 12,9% ont reçu du Plasma frais congelé, devant les signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépatocellulaire avec un syndrome hémorragique.

2.4 La vitamine K :

Sept malades soit 22,58% ont reçu la vitamine K, devant une cholestase clinique et biologique et un taux de Prothrombine (TP) bas.

2.5 Les diurétiques :

Six patients présentant un syndrome oedemato-ascitique ont été mis sous diurétiques avec une surveillance de la diurèse.

2.6 Le régime diététique :

Tous les patients ont bénéficié d'une consultation diététique avec mise en place d'un régime pauvre en cuivre.

2.7 La rééducation motrice :

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

3. Effets secondaires liés au traitement :

Les effets secondaires liés au traitement ont été notés chez 14 malades, soit 45,16% des cas (Fig.28) :

- Quatre patients ayant présenté une aggravation neurologique à type d'hypertonie des quatre membres, troubles de la marche, et dysarthrie ;
- Des effets secondaires à type de nausées et vomissements ont été observés chez quatre malades ;
- Trois autres ont présenté une aplasie médullaire (anémie, leucopénie, thrombopénie).

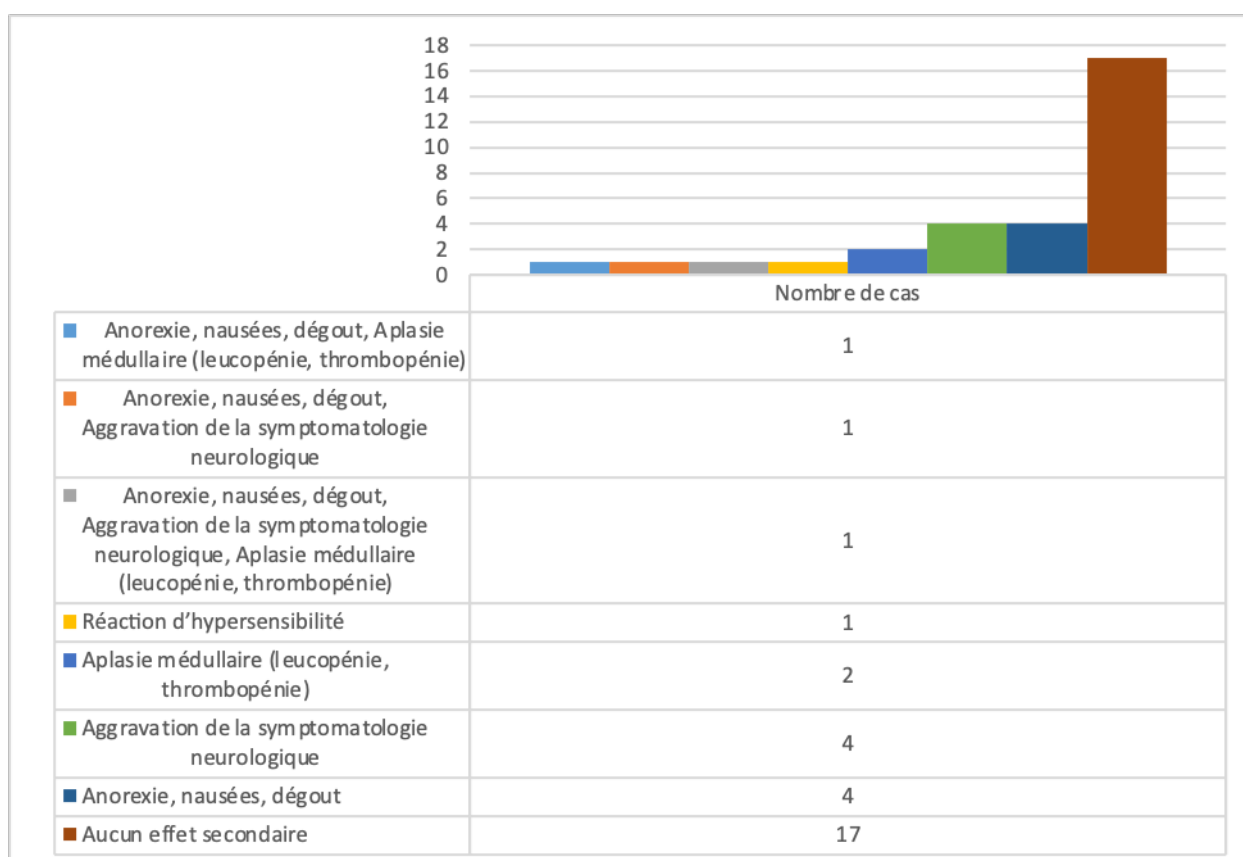


Figure 27: Évolution clinique des patients atteints de la maladie de Wilson.

4. Évolution :

L'évolution était favorable avec une bonne efficacité et tolérance clinico-biologique chez 12 malades.

Ces patients présentent une régression des signes cliniques , avec une croissance et scolarité normales, sans retard pubertaire, une normalisation du bilan cuprique et une nette réduction de l'anneau de KF à l'examen à la lampe à fente(Fig.29).

L'évolution était défavorable chez 19 malades :

- 10 malades sont décédés , dont 5 par une cirrhose décompensée par une infection, et 5 autres par une encéphalopathie hépatique (Tableau 4) ;
- L'évolution était stationnaire chez 9 malades ; ceci est dû à une mauvaise compliance au traitement sans aggravation ni neurologique ni hépatique .

Tableau III : Les données des patients décédés.

Cas	Sexe	Consanguinité	Evolution	Cause du décès
1	M	oui	7 mois	Encéphalopathie hépatique
2	M	oui	1 an	Encéphalopathie hépatique
3	M	oui	5 mois	Encéphalopathie hépatique
4	M	oui	4 mois	Encéphalopathie hépatique
5	F	non	2 mois	Encéphalopathie hépatique
6	M	non	15 jours	Encéphalopathie hépatique
7	M	oui	1 mois	Encéphalopathie hépatique
8	M	non	4 mois	Encéphalopathie hépatique
9	M	oui	5 mois	Encéphalopathie hépatique
10	M	oui	4 mois	Encéphalopathie hépatique

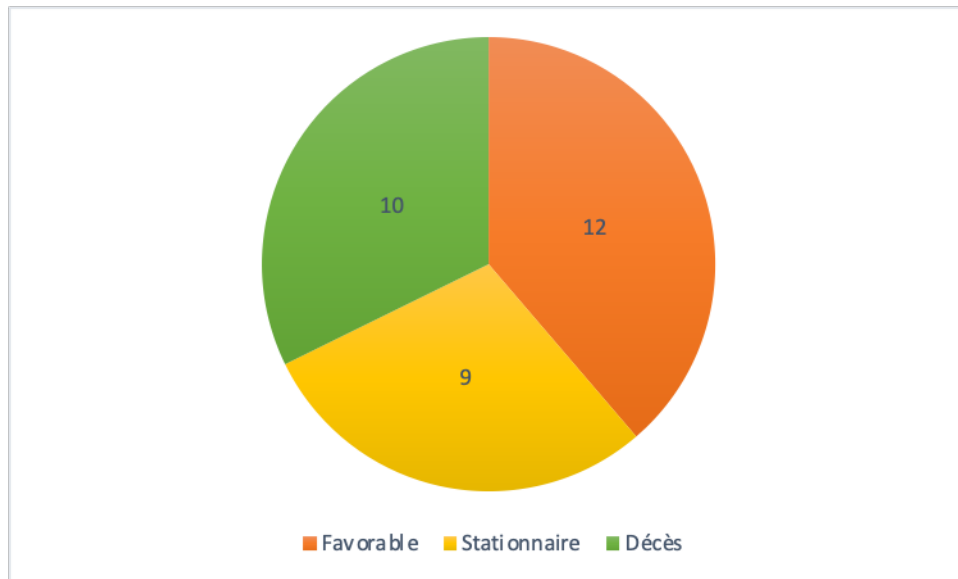


Figure 28: Évolution des malades de notre série.

5. Enquête familiale :

Dans notre série, l'enquête familiale était systématique chez tous les malades, par dosage de la cuprurie et de la céruloplasmine.



DISCUSSION



I. Historique :

Trois grandes phases se succèdent dans l'histoire de la maladie de Wilson durant plus d'un siècle. [7][8][9]

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

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

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

- **1951** : Cumings propose comme traitement le British Anti-Lewisite B.A.L (le 2- 3 dimercaptoprol, produit mis au point comme antagoniste de gaz de combat durant la première guerre mondiale). Ce médicament figure comme étant le premier traitement

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

chélateur spécifique de la maladie, administrable par voie intramusculaire. Mais la douleur provoquée par l'injection et les nombreux effets indésirables (fièvre, leucopénies, abcès et hématurie) ont stoppé leur utilisation.

- **1956** : Walshe propose un traitement chélateur per os : la D-Pénicillamine, un dérivé des pénicillines. Ce médicament devient alors le traitement de référence.
- **1961** : Schouwink utilise le Zinc comme traitement avec succès.
- **1969** : Walshe développe l'usage d'une nouvelle molécule chez les patients intolérants à la D-Pénicillamine: la triéthylène tétramine ou Trientine.
- **1977** : Hoogenraad commence à employer le Zinc pour traiter les patients wilsoniens.
- **1983** : Brewer confirme l'intérêt du zinc dans le traitement de la maladie.

Enfin, la dernière phase est caractérisée par des découvertes génétiques

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

II. Physiopathologie :

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

1. Le cuivre et son métabolisme normal :

1.1. Généralités :

Reconnu dès 1973 par l'OMS comme oligo-élément essentiel, le cuivre est un micronutriment faisant partie des douze métaux lourds indispensables aux fonctions biologiques normales.[10]. Après le fer et le zinc, le cuivre est le troisième élément trace le plus abondant du corps humain.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Le cuivre est nécessaire au niveau du site actif de nombreux enzymes en agissant comme cofacteur dans la catalyse de réactions d'oxydoréduction [11].

Les enzymes cupriques interviennent dans de nombreux domaines cellulaires tels que : [12]

- La respiration cellulaire : production d'énergie mitochondriale (cytochrome oxydase) ;
- la défense contre les radicaux libres (super oxyde dismutase) ;
- la synthèse de neurotransmetteurs (dopamine bêta-hydroxylase) ;
- le métabolisme du fer et synthèse de l'hème (tyrosinase) ;
- la synthèse du tissu conjonctif notamment , des ponts de collagène et de l'élastine (lysyl oxydase) ;

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

1.2. Répartition :

L'organisme d'un adulte sain contient de 70 à 150 mg de cuivre [13]. On le retrouve en grande quantité dans le foie (10%), les noyaux pigmentés du cerveau, les muscles, le rein et les os.

Dans les tissus , le cuivre n'est jamais sous forme libre mais toujours lié à des acides aminés ou des protéines (cupro-protéines). Dans le sang, il est transporté par l'albumine, les acides aminés et la céruloplasmine (Tableau 5) .

Au stade précoce du développement fœtal , la quasi-totalité du cuivre est contenue dans le foie (principalement au sein des lysosomes). Au cours de la vie fœtale, cette quantité décroît progressivement , alors que le cuivre est redistribué à d'autres organes , mais représente encore 30 à 60% du cuivre total de l'organisme à la naissance [14].

La répartition du cuivre dans l'organisme devient identique à celle de l'adulte dès l'âge de 3 mois [13].

Tableau IV : Teneur en cuivre dans quelques organes par ordre décroissant [7].

Organe	Quantité en mg/100g de tissu sec
Foie	0.71
Cerveau	0.4
Cœur	0.19
Rein	0.166
Muscle	0.125
Intestin	0.11
Poumon	0.11
Rate	0.085

1.3. Apports en cuivre :

Les besoins optimaux en cuivre sont classiquement estimés à 2–3 mg/jour pour l'adulte, 80 µg/kg/j pour nouveau-né à terme, et de 100 µg/kg/jour pour le prématuré [14] [15].

L'alimentation apporte en moyenne 2–5 mg/jour. La teneur en cuivre est importante dans les abats, les crustacés, les escargots, les légumineuses et fruits secs (noix et cacahuètes), les champignons et le chocolat [16].

1.4. Absorption :

L'absorption du cuivre se fait au niveau du tube digestif, principalement dans le duodénum (environ 0,6 mg par jour) où il est pris en charge par l'ATP7A (fig.30).

Étape hépatique :

Le cuivre est ensuite acheminé dans le foie via la circulation portale. Au niveau de la membrane de l'hépatocyte, un autre transporteur du cuivre, le Ctr1p, permet son passage intracellulaire [11].

Dans la cellule hépatique, l'élément est fixé par plusieurs molécules chaperonnes chargées de son transport cytosolique pour le redistribuer ensuite vers les cuproprotéines effectrices (superoxyde dismutase [SOD], cytochrome c-oxydase, ATP7B...). L'ATP7B assure

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

son passage dans l'appareil sécrétoire du Golgi pour permettre son incorporation dans la céruloplasmine et former l'holocéruloplasmine[13].

En cas d'augmentation importante du taux de cuivre dans l'hépatocyte, l'ATP7B est recyclée du Golgi vers le pôle biliaire en vue d'éliminer le cuivre excédentaire dans la bile. La maladie de Wilson qui résulte de mutations dans le gène codant l'ATP7B entraîne un excès de cuivre hépatique qui n'est plus éliminé dans la bile [15] (Fig.30) .

Étape post-hépatique :

L'holocéruloplasmine (céruloplasmine liée au cuivre) quitte l'hépatocyte pour circuler dans le sang. Son rôle essentiel comme protéine de transport du cuivre est actuellement discuté puisque d'autres protéines, comme l'albumine ou la transcupréine, peuvent remplir cette fonction. Son activité ferroxidasique la désigne plutôt comme cofacteur essentiel de la transferrine [17].

L'absence de céruloplasmine (acéruloplasminémie, résultant de mutations dans le gène codant la céruloplasmine) a pour conséquence une surcharge en fer dans différents organes comme le foie, le pancréas, l'œil et le cerveau, du fait de la diminution de cette activité ferroxidasique. Le métabolisme du cuivre n'est apparemment pas influencé lors d'une acéruloplasminémie [15].

Dans la maladie de Wilson, il existe une augmentation du cuivre libre circulant. En revanche, une surcharge en fer est rarement observée du fait du maintien d'une production d'holocéruloplasmine par des sites extra-hépatiques, assurant une activité ferroxidasique suffisante[15].

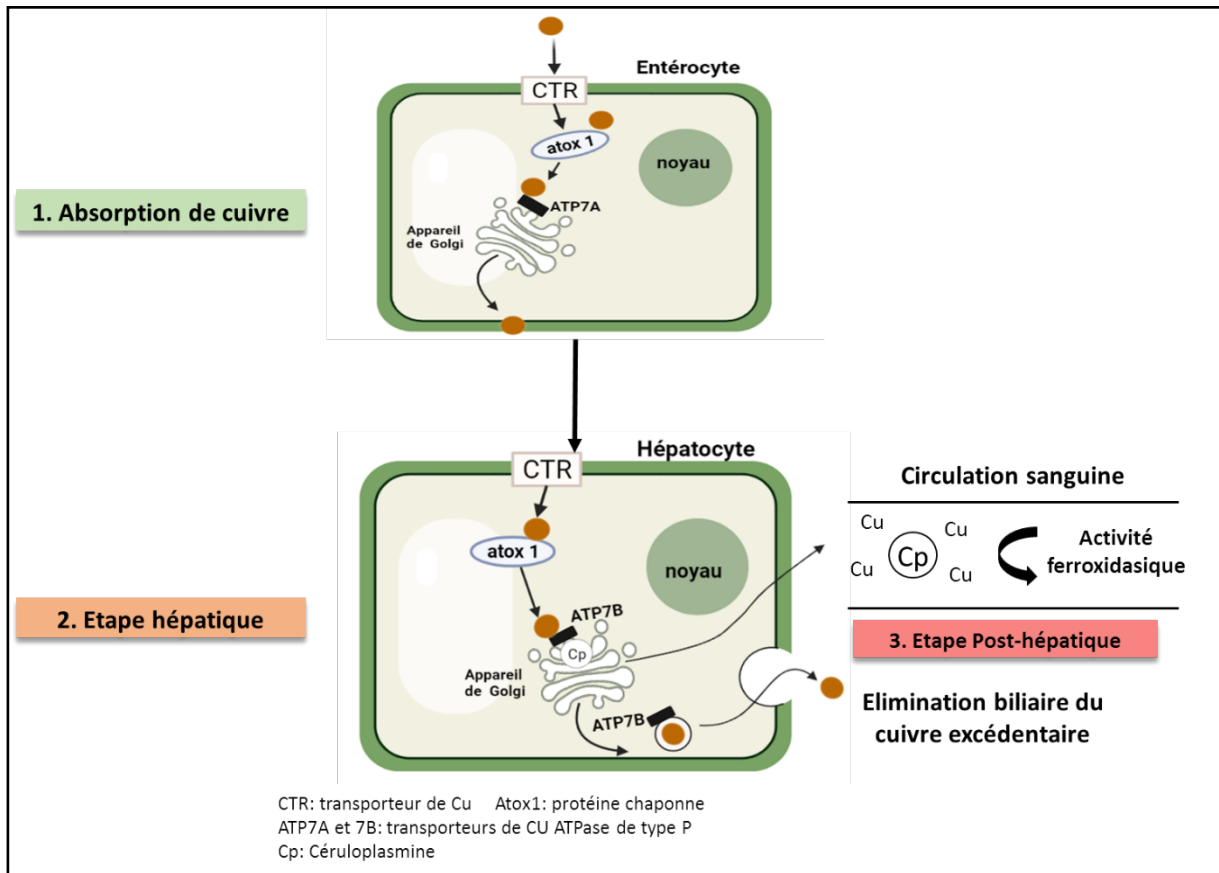


Figure 29: Les étapes du métabolisme du cuivre[18].

1.5. Transport :

Deux mécanismes d’approvisionnement en Cu dans la cellule ont été identifiés : un transport non spécifique de basse affinité et un transport spécifique de haute affinité.

1.5-1 Transport non spécifique de basse affinité :

Les transporteurs non spécifiques concernent une grande partie des métaux divalents dont le cuivre. Les transporteurs des métaux divalents DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) jouent un rôle dans le transport du Cu(I) au niveau apical des entérocytes. Les DMT1 sont connus pour leur rôle dans l’import du Fe(II) mais semblent être impliqués de façon significative dans l’import cellulaire du Cu(I) également. Le Fet4 est un transporteur peu spécifique de métaux divalents impliqué dans le transport de basse affinité du fer, mais aussi du cuivre,

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

du cadmium, du cobalt et du nickel. Ceci montre à quel point les transports du Cu(I) et du Fe(II) sont imbriqués[19].

1.5-2 Transport spécifique de haute affinité :

• La famille « copper transporters » (Ctr)

En 1994, les études génétiques de Dancis et coll. utilisant *S. cerevisiae* pour explorer le métabolisme du Fe ont permis la découverte d'un gène CTR1 codant pour une protéine transmembranaire, la Ctr1, ayant une très haute affinité ($K_M \sim 1 \mu M$) pour le Cu (I)[20].

La transcription du gène CTR1 est activée en réponse à une carence intracellulaire en Cu alors qu'un excès de Cu favorise l'endocytose des protéines exprimées et leur dégradation[20].

• Les protéines métalloréductases :

Les études s'intéressant aux Ctr semblent s'accorder sur le fait que ces protéines ne sont perméables que pour le Cu(I). D'une part, un premier indice supportant cette hypothèse est le fait que la présence des métalloréductases à la surface de la cellule est nécessaire pour le fonctionnement des Ctr et que l'excès des réducteurs ainsi que la surexpression des métalloréductases (Fre) favorise l'import cellulaire du Cu(I) dans la levure. D'autre part, la réduction par un réducteur puissant tel que l'ascorbate augmente l'import du Cu dans les cellules des mammifères[19].

D'un point de vue chimique, la réduction favorise la biodisponibilité du Cu (ainsi que celle du Fe) en facilitant sa mobilité et sa stabilité dans le milieu extracellulaire [21].

La famille de protéines métalloréductase Fre1 a été identifiée pour la première fois chez la levure dont son rôle est non seulement la réduction du Fe(III) en Fe(II) afin de faciliter son import cellulaire mais joue aussi un rôle dans l'import de 50 à 70 % du Cu [21].

En outre, une étude en 2005 par Ohgami et coll, qui ont pu identifier une famille de métalloréductases humaines, les Steap (6-transmembrane epithelial antigen of the prostate), ayant des homologies très marquées avec les métalloréductases Fe de la levure. Les Steap1 et 2 ont été localisées d'abord à des niveaux élevés dans la prostate et ensuite les Steap3 et Steap4 au niveau de la membrane plasmique ainsi qu'au niveau de la membrane intracellu-

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

laire de plusieurs tissus comme le pancréas, le cerveau, le foie... (ces derniers ont été coexprimés au même temps que les Steap1, Steap2).

1.5-3 Les protéines de stockage cellulaire :

• Le glutathion :

Le glutathion (GSH) est un petit peptide omniprésent dans tous les types cellulaires. Il est constitué de trois acides aminés γ Glu-Cys-Gly et joue un rôle très important dans la chélation des métaux intracellulaires. La concentration millimolaire en GSH en fait le réservoir de stockage du Cu le plus important dans le cytoplasme. Le glutathion possède 8 sites potentiels donneurs d'électrons et il forme des complexes avec de nombreux éléments mais surtout avec le cuivre. Il est aussi le principal antioxydant cellulaire. En plus du stockage, le GSH aurait un rôle central dans les échanges du Cu au sein de la cellule et dans l'implication du GSH dans le trafic intracellulaire du Cu.

• Les métallothionéines :

Les métallothionéines (MT) sont des protéines ubiquitaires exprimées dans tous les types cellulaires chez la majorité des organismes. Ce sont des petites protéines de 6 à 7 kDa constituées de 60 à 68 acides aminés dont plus de 20 cystéines[22]. Les métallothionéines ont une importance majeure dans la détoxification des métaux lourds. Ces polluants cellulaires induisent la synthèse de MT chez les organismes exposés. Bien que les fonctions des MT ne soient encore pas totalement connues, elles jouent un rôle majeur dans la régulation intracellulaire du métabolisme des métaux. Les MT ont la capacité d'échanger les métaux qu'elles ont fixés. Elles sont impliquées dans le transfert d'ions métalliques à des apométalloenzymes (par exemple, l'anhydrase carbonique) et sont capables de moduler leurs activités. Les MT comportant du zinc peuvent activer plusieurs enzymes dépendantes du zinc dont l'anhydrase carbonique, l'aldolase, la phosphatase alcaline, et ceci de façon sensiblement identique à celle des sels de zinc. Le même cas de figure est envisagé pour le cuivre même si dans ces protéines, le cuivre est enfoui profondément dans la structure de la protéine, lié par plusieurs cystéines au niveau de motifs CxC ou CC. Ainsi la coordination du cuivre par de

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

multiples cystéines au cœur des MT le rend difficilement échangeable avec les protéines du cytoplasme.

1.5-4 Les protéines du transport cellulaire :

Le cuivre est capté en premier temps par les transporteurs Ctr qui peuvent délivrer le Cu(I) à travers la membrane cytoplasmique et le mobiliser au niveau endosomal pour atteindre le cytoplasme où il sera disponible pour les protéines chaperonnes.

Le Cu(I), après mise à disposition par les Ctr, est pris en charge par des protéines chaperonnes pour qu'il soit délivré à des sites intracellulaires où il sera utilisé par d'autres protéines ayant une activité biologique. Trois destinations ont été clairement caractérisées à ce jour[19], [23], [24].

la voie mitochondriale pour la maturation du cytochrome c, indispensable aux réactions de respiration cellulaire, via la protéine chaperonne Cox17.

La voie de la maturation de la Superoxyde Dismutase(SOD1) qui est un élément clé du processus de défense contre le stress oxydant, via la protéine chaperonne Ccs1.

La voie sécrétrice au niveau du réseau trans-Golgi et la maturation des ATPases (ATP7A et ATP7B) qui assurent l'efflux du cuivre, via la protéine chaperonne Atox1(fig.31).

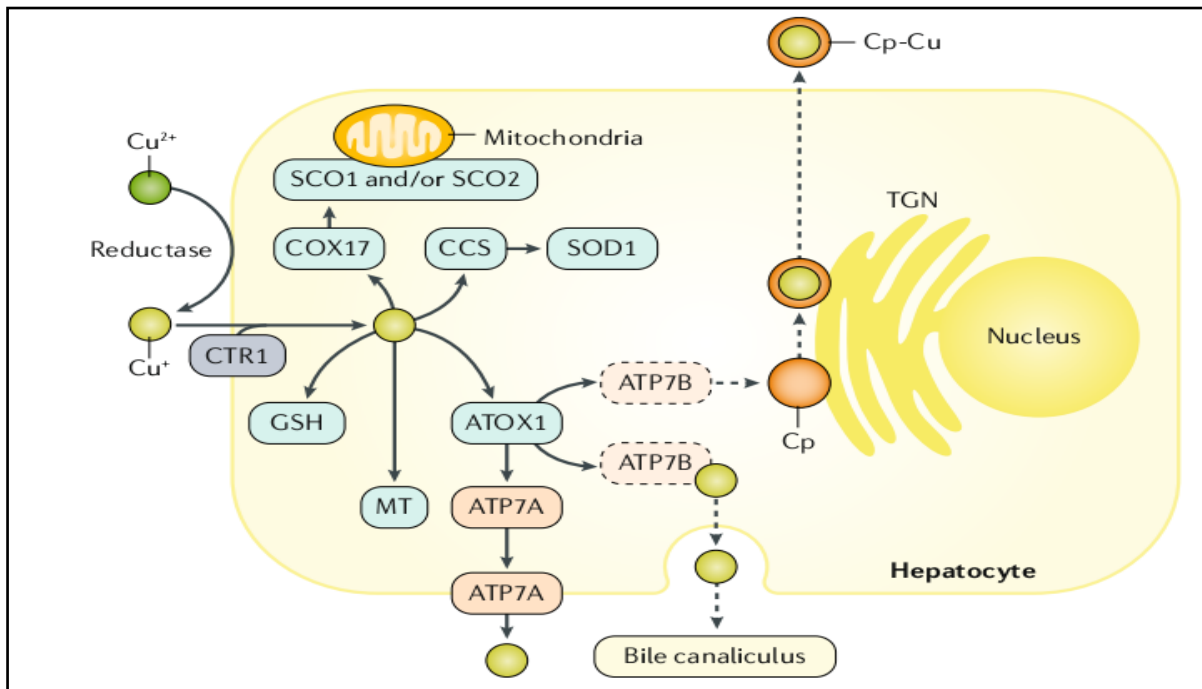


Figure 30: Homéostasie du cuivre dans les hépatocytes.

1.5-5 Les transporteurs du cuivre : les ATPase

L'ATP7A et l'ATP7B sont des protéines transporteuses du cuivre appartenant à la famille des ATPases de type P [25]. Elles utilisent l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour transporter le Cu du cytoplasme jusqu'aux voies sécrétrices ce qui permet l'incorporation du métal dans des enzymes à cuivre destinées à quitter la cellule. Ces deux Cu-ATPases sont exprimées dans de nombreux tissus comme le cerveau, l'intestin, le rein, le placenta, la glande mammaire, l'œil et le poumon. Elles jouent un rôle essentiel dans le développement du système nerveux, la fonction hépatique, la formation du tissu conjonctif et de nombreux autres processus physiologiques. Elles interviennent également dans le transport transmembranaire du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi et assurent son passage dans le système sécrétoire.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

1.5-6 Les cuproprotéines d'intérêt biochimique

Après passage dans la veine porte, le cuivre se lie directement aux protéines qui vont le transporter jusqu'au foie. Ces protéines sont principalement l'albumine et la transcupréine. Cependant, grâce à ses propriétés chimiques, le cuivre peut également se lier à différents acides aminés, peptides et même à des acides gras. L'histidine semble être le seul acide aminé à avoir un rôle dans le transport du Cu à partir des entérocytes, par la veine portale, jusqu'aux hépatocytes. À l'exception de l'histidine, aucun rôle physiologique n'a été rapporté, à ce jour, pour ces petites molécules. Récemment, il a été montré que le Cu est capté efficacement par les cellules hépatiques HepG2 et les cellules épithéliales mammaires en culture lorsqu'elles sont incubées en présence de Cu, d'albumine, de la transcupréine et de l'histidine[26].

1.5-7 L'albumine :

L'albumine est le transporteur le plus abondant et le plus polyvalent chez l'Homme. Hormis le transport des acides gras, vitamines, hormones et xénobiotiques, elle transporte aussi les métaux tels que Cu (II), Ca (II), Zn (II), Co (II), Ni (II) et Cd (II). La liaison du Cu(II) à l'albumine provoque un changement de conformation qui modifie l'affinité de la protéine avec les surfaces cellulaires. L'albumine est considérée comme la réserve en Cu échangeable la plus importante dans le sang avec des pourcentages pouvant atteindre 17 % du Cu total circulant. La liaison a lieu grâce à un motif Asp-Ala(Thr)-His dans la partie N-terminale de la protéine. Les propriétés chélatrices de ce motif contribuent au rôle de fixation du cuivre par l'albumine et sa mise hors du cycle redox dans la circulation (l'empêchant ainsi de participer à la création des ROS). Le cuivre lié à l'albumine est rapidement réduit par l'ascorbate pour former Cu(I)-albumine qui est réoxydé par l'oxygène moléculaire. Cette activité redox du Cu-albumine ne concerne que 1 % de la protéine mais peut transformer l'albumine d'une molécule antioxydante en une molécule pro-oxydante [27].

1.5-8 La céruloplasmine :

La Cp a été isolée et caractérisée par Holmberg et Laurell en 1948 et, quelques années plus tard, Gitlin a démontré l'abaissement de sa concentration dans le sérum des Wilsoniens. Ceci a fourni un test biochimique pour la maladie de Wilson utilisé jusqu'à nos jours dans le

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

diagnostic de cette maladie. Frieden a été le premier à observer que la Cp est une ferroxidase. Il a mis l'accent sur son rôle dans l'homéostasie du fer.

La céruloplasmine est une α_2 glycoprotéine transportant plus de 95 % du cuivre circulant. Cette protéine peut incorporer six atomes de cuivre, formant alors l'holocéruloplasmine. Sa fonction essentielle est une activité ferroxidasique, mobilisant et transférant le fer stocké dans les tissus à la transferrine. L'absence de cuivre va entraîner la synthèse d'une apoprotéine dépourvue d'activité ferroxidasique, l'apocéruloplasmine. Cette apoprotéine est rapidement dégradée. Le gène de la céruloplasmine est localisé sur le chromosome 3, en 3q23-q24. Il comporte 20 exons. Plus de 30 mutations ont été répertoriées.[28]



Figure 31: Structure tridimensionnelle de la Ceruloplasmine[18].

2. Génétique de la maladie de Wilson :

Le mode de transmission de la maladie de Wilson est autosomique récessif . Le gène est localisé sur le chromosome 13q14.3-q21.1, codant pour une ATPase du transport de Cu^{2+} appelé ATP7B (fig.33).[29]

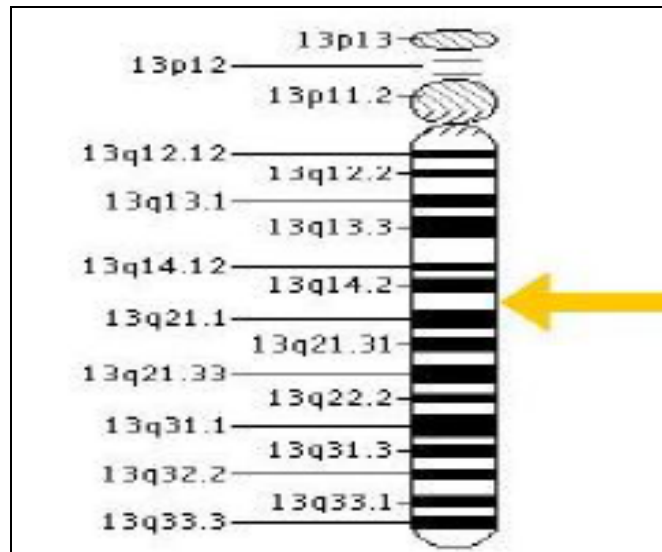


Figure 32: Emplacement du gène muté sur le chromosome 13.[6]

Les personnes atteintes peuvent être des homozygotes, mais il s'agit le plus souvent d'hétérozygotes composites (porteurs d'une mutation différente sur chaque allèle du gène).

L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité, donc chez les populations socialement ou géographiquement isolées[30].

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

Plus de 900 mutations et 100 polymorphismes ont été documentés chez les patients atteints de la maladie de Wilson. La plupart des patients sont des hétérozygotes composites. La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon du gène permet de confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson dans plus de 90% des cas. De nouveaux variants sont mis en évidence, dont la pathogénicité doit être démontrée. L'absence de corrélation phénotype /génotype, la grande hétérogénéité clinique et la pénétrance variable laissent penser qu'il existe des gènes modificateurs comme l'allèle de l'APOE ε4, ou les polymorphismes du gène de la méthylène-tétrahydrofolate (MTHF) réductase qui pourraient influencer sur l'âge de début de la maladie[31].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Depuis son clonage, en 1993, plus de 300 mutations éparpillées sur tout le gène ont été identifiées, mais certaines sont extrêmement rares. Le plus souvent, elles touchent les exons 2, 8, 14, 16 et 18 qui correspondent aux domaines fonctionnels de l'ATP7B [32].

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

Certaines mutations sont spécifiques d'un groupe ethnique. En Europe du Nord, par exemple, les mutations touchent plus fréquemment les exons 8 et 14. La mutation la plus fréquente, dans les populations européennes, est une substitution de l'histidine 1069 en glutamine : His 1069 Gln, au niveau de l'exon 14[33].

La mutation la plus fréquente, dans les populations européennes, est une substitution de l'histidine 1069 en glutamine : His 1069 Gln, au niveau de l'exon 14[33]. Cette mutation peut-être considérée comme pathognomonique de la maladie. Elle serait corrélée le plus souvent à des formes neurologiques tardives[34].

Les mutations liées à l'exon 8 seraient elles plutôt corrélées à des formes hépatiques[34].

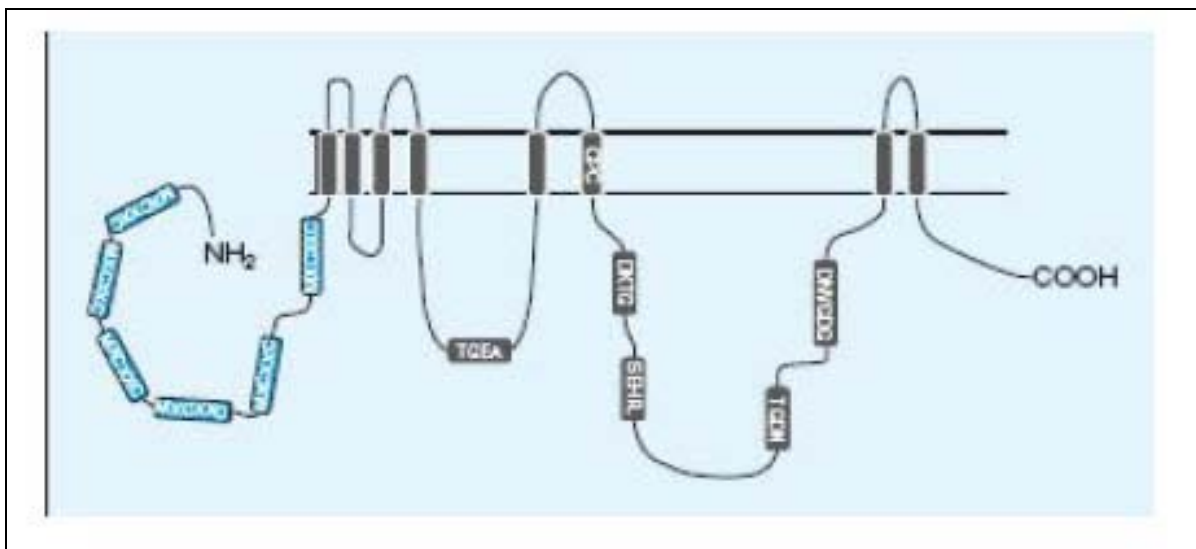


Figure 33: Structure prédite de la protéine codée par le gène responsable de la maladie de Wilson une ATPase de type P16.

3. Conséquences des mutations : impact chez le wilsonien :

3.1 Anomalie du métabolisme cuprique :

La protéine ATP 7B est déficiente voire absente. Le cuivre n'atteint donc ni les canalicules biliaires ni le site de synthèse de la céruloplasmine. Il en découle une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre hépatique et un effondrement de la céruloplasmine qui est rapidement dégradée en raison de l'absence d'incorporation du cuivre (fig.35) [35].

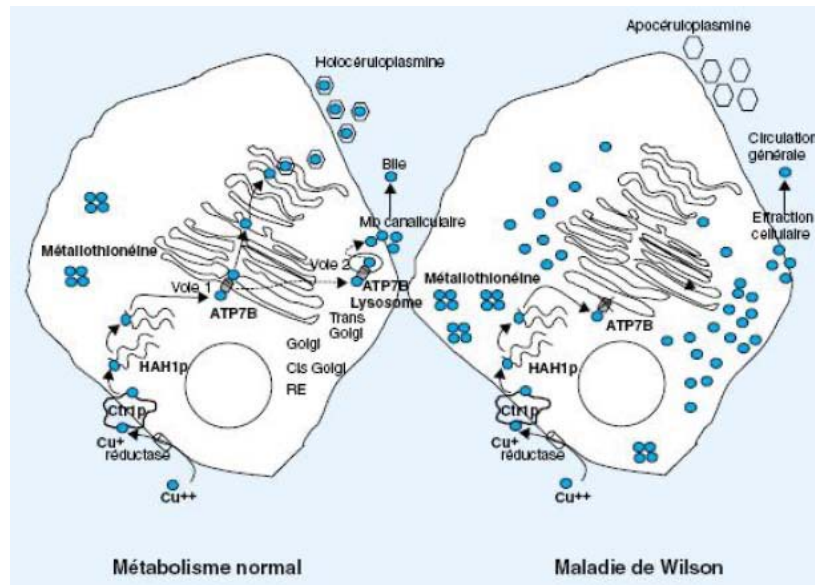


Figure 34: Métabolisme de cuivre [36].

3.2 Évolution naturelle de la maladie :

Au cours de la phase initiale qui correspond aux 10 à 20 premières années de la vie, le cuivre s'accumule dans les hépatocytes. À ce stade, les malades sont asymptomatiques [37].

Au cours de la seconde phase, le cuivre est redistribué du cytoplasme hépatocytaire vers les lysosomes qui en séquestrant ont un effet protecteur. Le plus souvent ce transfert est progressif sans manifestation clinique, hormis des signes d'hépatite modérée. Mais, parfois cette redistribution peut être brutale et entraîner une nécrose hépatocytaire avec lésions d'hépatite aiguë et un relargage massif du cuivre dans le sang, source d'hémolyse [11].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Enfin, au cours d'une troisième phase, la concentration de cuivre libre plasmatique augmente avec élévation de la cuprurie et accumulation de cuivre dans les tissus extra hépatiques, particulièrement les reins, la cornée et le cerveau.

Dans un premier temps, le cuivre n'y occasionne pas de lésions sévères, mais à ce stade il existe fréquemment des lésions chroniques hépatiques telles qu'une hépatite chronique active ou une cirrhose.

Ultérieurement, le cuivre provoque des lésions des noyaux gris centraux, responsables des manifestations neurologiques classiquement décrites[38].

4. Lésions anatomopathologiques :

4.1 Au niveau hépatique :

Initialement, les dommages mitochondriaux entraînent une oxydation lipidique excessive[11]. Il s'ensuit une stéatose hépatocytaire constante au début.

Progressivement, on observe des lésions d'hépatite chronique avec des foyers de nécrose hépatocytaire, de fibrose portale et péri-portale et d'infiltrat inflammatoire des espaces portes.

Enfin, les lésions deviennent typiques d'une cirrhose micronodulaire.

Ces lésions histologiques fréquemment retrouvées ne sont pas spécifiques de la maladie de Wilson.

4.2 Au niveau cérébral :

Le cuivre n'est pas absorbé par les neurones et s'accumulent donc dans le domaine extracellulaire[11].

La prolifération gliale astrocytaire se caractérise par la présence de deux types de cellules anormales, très évocatrices de la maladie : les cellules d'Alzheimer type I et II et la cellule d'Opalski (plus spécifique, c'est une cellule de grande taille avec un cytoplasme finement granuleux et un noyau anormal, déposé en périphérie) [39].

III. Épidémiologie :

Notre étude se porte sur un échantillon de 104 patients orientés vers la plateforme métabolique pour une confirmation de l'atteinte par WD. Trente et un ont été confirmés atteints de la maladie de Wilson grâce à une étude clinique et une confirmation biochimique. Par contre, d'autres pathologies ont été retenues chez les autres comme la tyrosinémie, la leucodystrophie et la maladie de Gaucher.

Dans la discussion qui suit, nous nous sommes focalisés sur l'échantillon des patients porteurs de la maladie de Wilson.

1. La fréquence :

La maladie de Wilson est une affection métabolique héréditaire, de transmission autosomique récessive. Elle survient dans des populations de toutes origines ethniques et géographiques avec une incidence mondiale d'environ 1 / 30.000 naissances vivantes[33].

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

L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité ; de ce fait elle sera théoriquement fréquentes dans les pays du Maghreb vu la fréquence des mariages consanguins[41].

Dans notre cohorte, la consanguinité a été retrouvée chez 19 patients, tous de premier degré soit 61,2%, de ce fait une enquête familiale basée sur le dosage des transaminases, de la céruleoplasmine sérique, la cuprémie, la cuprurie est pratiquée chez tous nos malades, cette enquête a permis le diagnostic chez 5 cas, ce qui concorde avec les séries de la littérature (Tableau 6).

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Tableau V : Nombre de cas de WD colligés dans des études marocaines.

Série	Ville	Année	Nombre de cas	Pourcentage de la consanguinité
Idrissi et al	Fès - Maroc	2003-2010	20	65%
Rachadi	Marrakech-Maroc	2008-2016	24	54 %
Lakhdar	Fès-Maroc	2003-2019	13	53%
Notre série	Marrakech-Maroc	2018-2023	31	61,2%

2. L'âge :

Le diagnostic de WD est plus élevé chez les jeunes que chez les personnes âgées. Des études récentes montrent également que la plupart des patients atteints de WD sont diagnostiqués avant l'âge de 40 ans. Par conséquent, les jeunes patients atteints d'une maladie hépatique idiopathique doivent être testés pour WD [7].

L'âge moyen de découverte de la maladie de Wilson est entre 5 et 10 ans, rarement la maladie peut se révéler avant l'âge de 3 ans ou après l'âge de 55 ans.

L'âge diagnostique des troubles hépatiques chez les patients atteints de WD est similaire à l'âge du diagnostic de WD, ce qui indique que la maladie du foie peut être un point pour le diagnostic de WD[3].

Dans notre série, la moyenne d'âge de découverte de la maladie de Wilson était de 9.12 ans avec des extrêmes de 4 ans à 17 ans. Ces données sont superposables à celles de la littérature comme le montre le tableau suivant (Tableau7) :

TableauVI : Moyenne d'âge de survenue de la maladie de Wilson dans différentes séries.

Série	Rachadi[6] (Marrakech)	Idrissi[42] (Fès)	Portmann[43] (France)	Notre série
Age moyen	10 ans	9 ans	8.8 ans	9.12 ans

3. Le sexe :

Le taux de survenue de la maladie de Wilson est lé gèrement élevé chez le sexe masculin. Selon des é tudes récentes , la forme neuropsychiatrique de WD est pré dominante au moment du diagnostic chez les deux sexes . La forme hé patique de WD survient plus fré quemment chez les femmes, et les femmes dé veloppent la forme neuropsychiatrique de la maladie presque 2 ans plus tard que les hommes . Nous supposons que ces diffé rences peuvent ê tre dues à l'effet protecteur des œstrogè nes et aux différences de métabolis me du fer[39].

Dans notre é tude, le sexe ratio é tait de 0,6 avec une lé gère prédominance féminine (Tableau 8) .

Tableau VII : Sexe ratio dans différentes séries.

Série	RACHADI[6]	IDRISSI[42]	Notre série
Sexe ratio	0.7	0.6	0.6

IV. Les manifestations cliniques:

1. Mode de révélation :

Les manifestations cliniques de la maladie de Wilson peuvent se pré senter sous diverses formes , les plus fré quentes étant une atteinte hépatique , des troubles neurologiques ou mê me psychi atriques. Aucun signe clinique n'est cependant typique ou spé cifique au diagnostic , au sein d'une mê me fratrie , il existe une hé térogénéité considé rable des manifestations cliniques qui diffè rent d'un patient à un autre[42].

Les manifestations hé patiques précèdent généralement de 10 ans les manifestations neurologiques. Environ 45 % de toutes les personnes atteintes pré sentent une maladie du foie, 35 % des signes et symptô mes neurologiques et 10 % des troubles psychiatriques [44].

Les 10 % restants des pré sentations initiales comprennent une ané mie hémolytique, un ictè re, une cardiomyopathie et un certain nombre d 'autres manifestations moins courantes , qui ré sultent tous d'une lé sion tissulaire induite par le cuivre[45].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Dans notre étude, les premières manifestations sont hépatiques chez 27 malades soit 87% et neurologiques chez 4 malades soit 13%.

2. Manifestations hépatiques :

Elles sont souvent isolées chez l'enfant, découverte entre 5 et 13 ans. Les manifestations hépatiques peuvent aller d'une simple augmentation des transaminases à une hépatite fulminante [46]. Il convient d'évoquer l'hypothèse d'une maladie de Wilson devant toute hépatopathie chronique non virale et non toxique. Quatre tableaux cliniques peuvent être révélateurs

2.1 L'insuffisance hépatocellulaire :

L'insuffisance hépatocellulaire aiguë est un mode de révélation rare mais particulièrement grave de la maladie de Wilson. Elle s'observe essentiellement chez des enfants, des adolescents ou des adultes jeunes.

Moins de 2 mois après les premiers symptômes (asthénie, douleurs abdominales vagues, fièvre et ictère), il apparaît brutalement un tableau associant un ictère, une décompensation œdémato-ascitique, une fièvre et parfois une encéphalopathie (sommolence diurne et agitation nocturne), et des troubles de coagulation avec un syndrome hémorragique [47].

On peut parfois noter la présence d'angiomes stellaires ou d'une circulation veineuse collatérale abdominale, témoignant également d'une maladie chronique du foie sous-jacente. L'anneau de Kayser-Fleischer peut être absent à ce stade de la maladie.

Biologiquement, on note une augmentation des transaminases prédominant sur les ASAT (contrairement à ce qui est observé dans les autres formes d'hépatite). L'élévation de la bilirubinémie est souvent beaucoup plus marquée, principalement du fait de la coexistence d'une hémolyse intravasculaire. Une anémie hémolytique à test de Coombs négatif est en effet constante. Les facteurs de coagulation sont abaissés (le facteur V est en règle <50 %) [47].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

En l'absence de traitement, l'évolution se fait habituellement vers le décès en quelques jours ou semaines. Un tableau similaire peut être observé chez les sujets traités par des chélateurs de cuivre et qui ont interrompu brutalement leur traitement. [47]

Dans notre série, 13 cas soit 41,6% ont été révélés par un tableau d'insuffisance hépatocellulaire aiguë dont ce qui concorde avec la série de RACHADI[6] ayant rapporté un nombre de 10 cas soit 41%.

2.2 L'hépatite aiguë :

Tableau superposable à celui d'une hépatite aiguë virale. C'est un mode fréquent de révélation de la maladie chez l'enfant. On note des manifestations classiques avec anorexie, nausées et souvent un ictère, parfois une hépatosplénomégalie [34].

Les transaminases et la bilirubinémie sont modérément élevées. Il existe parfois une anémie hémolytique transitoire qui est particulièrement évocatrice, et les marqueurs viraux sont négatifs. Les anomalies régressent spontanément en quelques semaines, ce qui peut donc être faussement rassurant.

Une hépatite aiguë qui présente au cours de son évolution une anémie hémolytique avec un test de Coombs négatif ou une hypouricémie doit faire soulever la possibilité de maladie de Wilson [34].

Dans notre série, nous avons eu 5 cas d'hépatite aiguë soit 16,1%.

2.3 L'hépatite chronique et la cirrhose :

Une maladie de Wilson peut se présenter avec des signes cliniques d'une hépatite chronique (Le plus souvent asymptomatique hormis une asthénie isolée ou plus rarement un ictère) ou d'une cirrhose avec des signes cliniques communs aux cirrhoses d'autres étiologies (angiomes stellaires, érythème palmaire, subictère, œdèmes des membres inférieurs, ascite)[34].

Le diagnostic peut être manqué si le taux hépatique de cuivre n'est pas mesuré. Sans traitement, l'affection hépatique s'aggrave progressivement et le patient peut décéder d'une insuffisance hépatique. L'incidence du carcinome hépatocellulaire semble plus faible au

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

cours de la maladie de Wilson qu'au cours des autres causes de cirrhose . Cela a fait é voquer un rô le protecteur du cuivre vis-à-vis de la carcinogènè se hépatique[47][48].

Bien que la cirrhose soit le plus souvent constitué e à des stades très précoces de la maladie, elle ne devient cliniquement patente qu'à un stade plus tardif.

La cirrhose wilsonienne est remarquable par sa tolé rance clinique et la discrétion des anomalies, elle peut survenir insidieusement ou faire suite à une hépatite chronique active.

D'après la litté rature , la cirrhose wilsonienne est beaucoup plus fré quente chez le sexe masculin[36] .

Les signes ré vélateurs d'une cirrhose : angiomes stellaire , é rythème palmaire, sub-ictè re œdè mes des membres inferieurs, ascite. Le foie peut ê tre hypertrophique mais le plus souvent atrophique.

Les complications sont é galement celles d'une cirrhose commune : hypertension portale responsable de varices œsophagiennes , dont la rupture qui survient dans 5% à 10% des cas, est le plus souvent fatale ; SMG avec hypersplé nisme ; encé phalopathie hépatique, infection du liquide d'ascite et syndrome hé patoré nal

Dans notre sé rie, nous avons eu 10 cas de cirrhose soit 32% dont 7 dé compensée ce qui concorde avec la série de RACHADI ayant rapporté un nombre de 12 cas soit 50%.

3. Les manifestations neurologiques :

La maladie de Wilson est caracté risée pa r une importante hé térogénéité phénotypique et gé notypique . Les formes neurologiques repré sentent 35% et dé butent souvent progressivement (en moyenne sur 2 ans) avec une histoire hé patique antérieure [36].

L'atteinte neurologique dans la maladie de Wilson est au dé but souvent discrète, mais doit ê tre systématiquement recherchée car elle constitue un appoint pour le diagnostic de la maladie de Wilson . Son installation brutale après un facteur déclenchant tel une dérivation , un traumatisme ou surtout une intervention chirurgicale sous anesthé sie générale est décrite [10].

L'atteinte neurologique s'observe entre 15 et 30 ans, elle est exceptionnelle à un âge infé rieur ou égal à 12 ans. Elle se manifeste par des signes frustes [10]. Il s'agit en effet d'un

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

retard des acquisitions scolaires, des troubles de comportement à type de trouble d'humeur. Peu à peu apparaissent des tremblements, une démarche lente, une mimique pauvre avec faciès inexpressif et écoulement salivaire, une voix monocorde, des mouvements athétosiques et / ou choréiques vont compléter le tableau et s'aggraver par les stimulations et les émotions. Les mouvements choréiques peuvent orienter à tort vers une chorée de Sydenham [49]. Le tableau neurologique se complète ensuite, dominé par la rigidité et les mouvements anormaux.

Trois formes neurologiques ont été individualisées : [50]

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

Ces anomalies peuvent être en rapport avec une destruction neuronale due à la toxicité du cuivre, une gliose, une nécrose ou une cavitation pouvant aboutir à l'atrophie [51].

3.1 La rigidité :

L'hypertonie est diffuse, de type extrapyramidale, elle se singularise en outre par sa prédominance axiale (visage, cou, tronc), l'atteinte des membres est tant plus discrète. Sa grande variabilité d'un moment à l'autre de l'examen, avec renforcement à l'émotion et encore plus à l'effort est remarquable. Le faciès est d'emblée évocateur : le visage est figé, les lèvres entrouvertes et l'hypertonie des muscles péribuccaux donne un aspect de sourire permanent.

Les yeux gardent cependant une mobilité normale. Toute tentative de mimique aboutit à une grimace sardonique, l'ensemble des muscles du visage se contractant sans respecter les synergies habituelles. La contracture diffuse aux muscles du cou, de la nuque voire à ceux de la langue et du pharynx, entraînent une dysarthrie. Le débit verbal est

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

métronomique, la voix é touffée et monocorde. Une hyper sialorrhée associée est fréquente. La dysphagie est plus rare [36].

La station debout est instable avec tendance à la rétro pulsion et aux chutes en statue. La démarche est raide, guindée, dystonique avec tronc en hyper lordose, bras en rétropulsion et parfois dandinement pseudomyopathique. Des spasmes hypertoniques diffusant aux musculatures des membres peuvent encore accentuer le caractère maniéré de la marche [36].

Dans notre étude, 5 malades avaient un syndrome extrapyramidal, dont l'âge était compris entre 6-16 ans ce qui concorde avec l'étude de GHAILAN, BELAHMER et IDRISSEI. (tableau9) [42][52][53].

Tableau VIII : Atteinte extrapyramidale au cours de WD dans différentes séries.

Série	Nombre de patients ayant un syndrome extrapyramidal	Pourcentage%
GHAILAN	1	13%
BELAHMER	1	13%
IDRISSEI	4	20%
Notre série	5	16%

3.2 Les mouvements anormaux :

Ils peuvent revêtir plusieurs types. Cela peut être un véritable tremblement de repos qui est toujours augmenté par le maintien des attitudes et surtout l'action volontaire. Parfois c'est un discret tremblement d'attitude, d'allure idiopathique, voire un tremblement lingual. Plus souvent, il s'agit d'un grand tremblement n'apparaissant que dans le maintien actif des positions et surtout au cours du mouvement intentionnel qu'il parasite. Dans la manœuvre classique du signe Bretteur (opposition des index devant le thorax), on remarque facilement que les mouvements anormaux s'exercent dans tous les plans; l'existence de spasmes oppositionnistes est bien mise en évidence par l'épreuve de Froment [36].

L'accompagnement du geste n'améliore en rien la dyskinésie, à l'opposé de ce qui se passe chez les cérebelleux. Du fait de sa diffusion souvent considérable, il en résulte de

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

grandes difficultés dans l'exécution de geste quotidien, une dysgraphie, une dysarthrie à type de voix explosif, haché et tremblé dont la sévérité est corrélée à la gravité des autres signes neurologiques.

D'autres types de mouvements peuvent encore être observés : mouvements choréiques prédominant parfois à la racine des membres, athétose des extrémités, spasmes de torsions, stéréotypies gestuelles.

Dans notre série, nous avons eu 10 cas avec des mouvements anormaux soit 32%.

3.3 La crise d'épilepsie et les signes pyramidaux :

Il convient de noter que d'autres syndromes neurologiques peuvent survenir chez les patients atteints de la maladie de WILSON (104,109-112). Les études épidémiologiques actuelles suggèrent que l'épilepsie touche 6,2 à 8,3 % des patients, soit une fréquence plus de 10 fois supérieure que dans les populations saines.

Les crises sont généralement généralisées, plus rarement partielles, et peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Il a été suggéré que des facteurs de risque supplémentaires de crises comprennent des lésions de la substance blanche dans le cortex et peuvent être dus à un surtraitement de la maladie de WILSON et à une carence en cuivre induite par le traitement ; toutefois, cette hypothèse doit être confirmée. D'autres symptômes neurologiques ont été décrits chez les patients atteints de la MALADIE DE WILSON, notamment un dysfonctionnement olfactif (marqueur suggéré de neurodégénérescence), une neuropathie due à une insuffisance hépatique ou à une carence en cuivre induite par le traitement, un syndrome des jambes sans repos, des mouvements oculaires rapides, des troubles du comportement pendant le sommeil et d'autres anomalies du sommeil, des tics, des myoclonies, des céphalées, des signes pyramidaux, des troubles oculomoteurs et des dysfonctionnements gustatifs.

Cependant, on manque d'études décrivant leur fréquence et leur importance. En raison de la grande hétérogénéité et de la combinaison des symptômes neurologiques survenant au cours de la maladie de WILSON, des échelles cliniques telles que l'échelle unifiée d'évaluation

de la maladie de Wilson (UWDRS) ou l'échelle d'évaluation globale de la maladie de WILSON, évaluant les déficits neurologiques et les troubles fonctionnels ont été établies.

4. Les manifestations psychiatriques :

Les symptômes psychiatriques sont fréquents dans la présentation clinique de la maladie de WILSON, principalement secondaires à la pathologie somatique et cérébrale de la maladie. La comorbidité d'une maladie psychiatrique (par exemple, trouble dépressif majeur, trouble bipolaire) et de la maladie de WILSON peut également être envisagée, en particulier en cas d'antécédents familiaux importants d'une maladie psychiatrique donnée[54].

L'étude la plus complète sur les aspects psychiatriques de la maladie de WILSON a été réalisée en 2014. Les auteurs ont conclu que les symptômes psychiatriques peuvent survenir avant, pendant ou après le diagnostic et le traitement de la maladie de WILSON. Dans leur étude, 15 % des patients avaient consulté un psychiatre avant le diagnostic de la maladie de WILSON, et 20 à 40 % présentaient des manifestations psychiatriques au moment du diagnostic. Les données épidémiologiques suggèrent que jusqu'à 30 % des patients atteints de la maladie de WILSON présentent initialement des symptômes psychiatriques. La première manifestation psychiatrique de la maladie de WILSON peut même se produire pendant l'enfance sous la forme d'une baisse des résultats scolaires, d'un comportement inapproprié ou d'une impulsivité. Certaines observations cliniques suggèrent également que des symptômes psychiatriques aigus peuvent se manifester après le début de l'administration d'agents anti-cuivre ou parfois au cours des premiers mois de traitement, paradoxalement même lorsque l'état neurologique du patient s'améliore.

Les troubles de l'humeur sont la manifestation psychiatrique la plus courante de la maladie de WILSON. Entre 15% et 50 % des patients atteints de la maladie de WILSON développent une dépression, avec un taux élevé de tentatives de suicide allant de 4 à 16 %. La fréquence élevée des syndromes dépressifs chez les patients atteints de la maladie de WILSON peut être favorisée par une réaction du patient à la maladie chronique ainsi qu'à l'incapacité physique due aux déficits neurologiques. Les troubles bipolaires ont été signalés plus fréquemment dans la maladie de Wilson que dans la population saine appariée selon

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

l'âge et le sexe, soit de 14 à 18 %. Toutefois, les études sur la prévalence et l'incidence du trouble bipolaire envisagent rarement une différenciation entre la manie/hypomanie bipolaire et les symptômes dus à des lésions cérébrales. La labilité émotionnelle, l'irritabilité et l'agressivité, la gaieté superficielle, l'euphorie, la désinhibition sociale, l'hypersexualité, l'absence de critique et les déficits de planification et d'anticipation des conséquences sociales peuvent être dus à des lésions du lobe frontal ou de ses voies de transmission [54].

Quelques études épidémiologiques montrent que la psychose n'est pas plus fréquente dans la maladie de WILSON que dans la population générale, mais qu'elle l'est plus souvent chez les patients présentant des symptômes neurologiques. Il semble qu'il n'y ait pas de manifestations cliniques spécifiques de la psychose, et les patients atteints de la maladie de WILSON qui présentent des symptômes psychiatriques reçoivent généralement un diagnostic initial de schizophrénie, de trouble schizo-affectif et de trouble délirant. Les symptômes psychotiques qui apparaissent en premier peuvent poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Étant donné qu'environ 3 % des premiers épisodes psychotiques peuvent être dus à des causes "organiques", certaines lignes directrices en matière de diagnostic suggèrent de dépister la maladie de WILSON chez les patients souffrant d'un premier épisode psychotique.

Les troubles du comportement et de la personnalité font également partie des perturbations psychiatriques fréquentes de la maladie de WILSON, les manifestations les plus courantes étant l'irritabilité, l'agressivité et le comportement antisocial. Quelques autres troubles psychiatriques tels que la catatonie, l'anorexie mentale, la boulimie, les troubles obsessionnels compulsifs et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ont également été signalés dans la maladie de WILSON. Dans la plupart des cas décrits, les manifestations psychiatriques retardent le diagnostic de la maladie de WILSON.[54]

Dans notre série, six patients soit 19% avaient des troubles psychiatriques dont quatre avaient un syndrome dépressif et deux patients avaient un trouble de comportement ce qui concorde avec la série de Mercier[14] (Tableau 10) .

Tableau IX : Pourcentage des patients ayant des manifestations psychiatriques dans la littérature.

Série	Pourcentage
Mercier [14]	21%
Notre série	19%

5. Les manifestations oculaires :

Les manifestations ophtalmologiques de la maladie de WILSON comprennent l'anneau de Kayser–Fleischer et la cataracte du tournesol (Fig.36 ;37), qui sont causés par une accumulation pathologique de cuivre dans les yeux. L'anneau de Kayser–Fleischer est dû à une accumulation de cuivre dans la membrane de Descemet et se présente sous la forme d'une coloration dorée, brune ou verte à la périphérie de la cornée. Les anneaux de Kayser–Fleischer sont présents chez près de 100 % des patients atteints de la maladie de WILSON d'origine neurologique, 40 à 50 % des patients atteints de la maladie de WILSON d'origine hépatique et 20 à 30 % des patients atteints de la maladie de WILSON d'origine présymptomatique, et constituent un diagnostic important, bien qu'un examen à la lampe à fente effectué par un observateur expérimenté soit nécessaire pour une identification correcte. Des changements faussement positifs, similaires aux anneaux de Kayser–Fleischer, sont observés dans des troubles tels que la cirrhose biliaire primitive, la cholestase et les troubles néoplasiques avec un taux élevé de cuivre sérique, par exemple le myélome multiple, ainsi que lors de la prise d'œstrogènes. Récemment, il a été démontré que la tomographie optique cohérente du segment antérieur (OCT), un appareil ophtalmologique sans contact qui fournit des images et une analyse quantitative du tissu oculaire (y compris la cornée), peut-être une méthode alternative pour détecter les dépôts de cuivre dans la cornée. La cataracte en fleur de Tournesol se présente sous la forme d'un disque central avec des frondes rayonnantes en forme de pétales situées sous la capsule du cristallin et survient rarement (2–20%). Les études ophtalmologiques les plus récentes basées sur l'OCT

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

et l'électrorétinographie suggèrent que la rétine et le nerf optique peuvent également être affectés dans la maladie de Wilson[54].

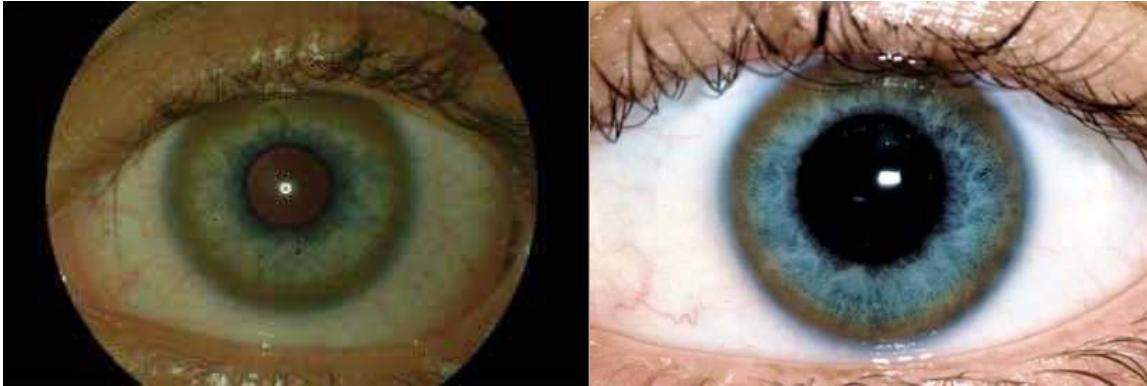


Figure 35: Anneau de Kayser-Fleischer[42].

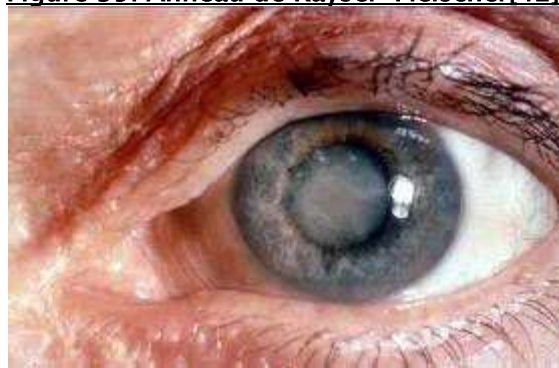


Figure 36: Cataracte en fleur de tournesol[42].

Dans notre série, 21 malades soit 68% avaient une atteinte ophtalmologique dont 20 avaient l'anneau de Kayser-Fleischer et un avait la cataracte en fleur de Tournesol ce qui concorde avec la série de GHAILAN, MERCIER et RACHADI (Tableau 11) [52][14][6].

Tableau 2: Nombre de malades ayant une manifestation ophtalmologique dans différentes séries.

Série	Nombre de cas	Pourcentage
GHAILAN	6	75%
MERCIER	14	70%
RACHADI	17	71%
Notre série	21	68%

6. Les manifestations ostéoarticulaires :

Les troubles ostéoarticulaires sont fréquents chez les wilsoniens et comprennent l'ostéopénie, l'ostéoporose, les anomalies squelettiques et l'arthropathie.

La déminéralisation osseuse peut conduire à l'ostéopénie et à l'ostéoporose et dans une étude, l'ostéoporose a été détectée chez 43% des patients WD analysés. La prévalence des fractures a été signalée chez 7% à 14% des patients atteints de WD[55].

Des troubles du squelette, comme une scoliose congénitale, une déminéralisation osseuse, des os fragmentés sous-chondraux et des kystes, ont été rapportés dans WD. Des perturbations articulaires peuvent éventuellement être causées par des dépôts de cuivre. Les articulations les plus fréquemment touchées sont les genoux et les poignets.

Une étude chinoise a rapporté huit patients atteints de WD ostéomusculaire caractérisée par une arthropathie sans symptômes neurologiques ou hépatiques initiaux typiques [56].

L'atteinte ostéo-articulaire est multifactorielle : Par effet toxique direct du cuivre sur le cartilage et sur la formation osseuse ; Par l'acidose tubulaire rénale responsable d'une déminéralisation ; Par l'insuffisance hépatique qui aboutit à une ostéoarthropathie hypertrophique douloureuse des poignets et des chevilles [56].

Les patients atteints de wd peuvent également souffrir d'arthrite médicamenteuse causée par le traitement à la D-pénicillamine(DPA) [55].

Dans notre série, 8 patients soit 25,8% avaient une arthralgie associée à une raideur articulaire, alors que dans la série de LAKHDAR un seul patient avait une raideur articulaire. Cette discordance peut être expliquée par le nombre restreint des patients ayant une insuffisance hépatique dans sa série.

7. Les manifestations endocriniennes :

Les troubles endocrinologiques comprennent les avortements récurrents, l'infertilité, les troubles de la croissance et l'insuffisance parathyroïdienne.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Le dysfonctionnement gonadique chez les wilsoniens peut résulter d'une maladie hépatique chronique. Les femmes atteintes de WD symptomatique ont souvent une aménorrhée qui peut être le premier symptôme avant l'apparition de signes hépatiques ou neurologiques. Une capacité de procréation altérée a été observée chez 46 patientes WD [57].

Chez les wilsoniennes, les avortements récurrents sont plus fréquents chez les patientes non traitées. Aucune tératogénicité n'a été signalée chez les patients prenant du sulfate de zinc ou du DPA.

D'autres troubles endocrinologiques rares comprennent l'hypoparathyroïdie qui peut résulter d'un dépôt de cuivre dans les glandes parathyroïdes [13].

8. Les manifestations cardio-vasculaires :

Des anomalies cardiaques comme une arythmie, une cardiomyopathie et des troubles du système nerveux autonome sont également observées chez les patients atteints du WD. Cependant, ces perturbations sont plutôt légères [58].

Les troubles cardiologiques peuvent être la conséquence d'un dépôt de cuivre dans le myocarde ainsi que d'un stress oxydatif en tant qu'effet toxique de niveaux élevés de cuivre non lié à la céruloplasmine [58].

On retrouve des anomalies ECG chez un tiers des patients avec : hypertrophie ventriculaire droite ou globale, une repolarisation précoce, un sous-décalage ST, inversion des ondes T, extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, fibrillation atriale, bloc sino atrial, bloc atrio-ventriculaire (BAV) de type I [59].

Une atteinte de système nerveux autonome associant une hypotension orthostatique et une réponse anormale à la manœuvre de Valsalva a été décrite. Cela s'expliquerait par une accumulation de cuivre au niveau du tronc cébrale [59].

9. L'atteinte de la peau et des phanères :

Les signes dermatologiques du WD peuvent résulter d'une cirrhose du foie, comme des angiomes stellaires et un érythème palmaire, mais d'autres signes cutanés peuvent être observés au cours de la maladie, par exemple, une hyperpigmentation des jambes, des lunules azurées des ongles, anétochromie, xérose, acantoses nigricans, dermatomyosite [60].



Figure 37: Lunules azurées des ongles au cours de la maladie de Wilson[6].

10. L'atteinte lipomateuse :

Des lipomes sous-cutanés sont souvent observés chez les patients atteints de WD. Dans une étude portant sur 80 patients, des lipomes ont été détectés chez 21 patients (26%), le plus souvent sous forme de lipomes multiples localisés principalement sur le tronc et les extrémités. La raison de la fréquence élevée des lipomes dans WD est inconnue. Une étude suggère une relation entre les lipomes et le gène ATP7B [61].

11. Les formes asymptomatiques :

Elles sont habituellement dépistées, idéalement vers l'âge de 3 à 4 ans, dans la fratrie d'un enfant confirmé atteint de la maladie de Wilson. Les signes biologiques se résument à une élévation modérée et persistante des transaminases, mais celle-ci peut être absente alors que la balance cuprique est positive depuis de nombreuses années [62].

En l'absence d'antécédent familial, c'est habituellement à la suite de la découverte à l'examen histologique du foie, demandé suite à une suspicion d'une hépatite chronique,

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

révélaient des lésions de stéatose et d'un aspect particulier, vacuolaire, des noyaux hépatocytaires, que le diagnostic de maladie de Wilson doit être suspecté.

Si ce dernier avait été envisagé auparavant, l'étude du métabolisme du cuivre doit permettre de reconnaître les sujets homozygotes et la biopsie hépatique est réservée aux formes de diagnostic incertain.

L'apport diagnostique de la biologie moléculaire est ici important lorsque l'étude chez le propositus s'est révélée informative. Il est en effet fondamental de reconnaître la maladie de Wilson à ce stade dans la mesure où le traitement est constamment efficace, évitant le développement progressif d'une insuffisance hépatocellulaire, d'une cirrhose et l'apparition de l'atteinte neurologique [62].

V. Diagnostic positif :

Le diagnostic clinique de la maladie de Wilson présente un challenge dans la pratique médicale clinique. Le tableau clinique classique est celui d'un enfant ou d'un adolescent présentant des troubles de la personnalité, des troubles moteurs et des manifestations hépatiques. Cependant, la variabilité des phénotypes est extrême, notamment en ce qui concerne l'apparition précoce des symptômes, leur développement tardif et l'âge auquel la maladie est diagnostiquée[63].

Il s'agit notamment de la reconnaissance de l'anneau de Kayser-Fleischer, l'identification de concentrations réduites de céruloplasmine dans la circulation de la plupart des patients. Plus récemment, des études de diagnostic moléculaire ont permis de définir des modèles d'haplotypes ou de polymorphismes de l'ADN entourant l'ATP7B qui sont utiles pour l'identification de parents au premier degré de patients nouvellement diagnostiqués ou à examiner directement les mutations ATP7B spécifiques à la maladie sur les deux allèles du chromosome 13[64].

Les Patients atteints de cirrhose, manifestations neurologiques, et les anneaux de Kayser-Fleischer sont facilement diagnostiqués cliniquement comme ayant la maladie de Wilson parce qu'ils ressemblent à la description clinique originale.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Cependant, environ la moitié des patients présentant une atteinte hépatique ne possèdent pas tous les critères de diagnostic qui constituent un défi pour faire le diagnostic précoce de la maladie [64].

1. Les manifestations cliniques :

Les présentations les plus courantes sont une maladie du foie ou de graves troubles neuropsychiatriques. Les patients asymptomatiques sont le plus souvent détectés par dépistage familial [65] (tableau 12).

La maladie de Wilson peut présenter des symptômes à tout âge, bien que la majorité se présente entre 5 et 35 ans. Le plus jeune patient signalé avec une cirrhose due à la maladie de Wilson était âgé de 3 ans. Environ 3% des patients se présentent au-delà de la quatrième décennie avec une maladie hépatique ou neurologique. Le plus âgé des patients diagnostiqués étaient dans leur huitième décennie [66].

La caractéristique clinique la plus spécifique de la maladie de Wilson est l'anneau de Kayser-Fleischer, qui est présent chez 95% des patients atteints de troubles neurologiques et un peu plus de la moitié de ceux sans troubles neurologiques.

Les signes neurologiques sont variables, le plus souvent des tremblements, une ataxie et dystonie. Les signes de maladie du foie ne sont pas spécifiques, mais tout foie d'hépatopathie d'origine inconnue doit être considéré comme une maladie de Wilson jusqu'à preuve du contraire. La vigilance diagnostique est importante car les anneaux de Kayser-Fleischer peuvent être absents dans jusqu'à 50% des patients atteints de la maladie de Wilson affectant le foie [67].

La consanguinité des parents, le décès inexplicable dans la fratrie dans un tableau identique à celui du malade ainsi que les différentes manifestations cliniques de la maladie précédemment mentionnées constituent des arguments cliniques et épidémiologiques à prendre en considération [68].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

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

Organe	Manifestations cliniques
Foie	Insuffisance hépatique aigue Hépatite aigue Hépatite chronique Cirrhose décompensée
Système nerveux	Tremblement Chorée Athétose Dystonie
Psychiatrie	Trouble du comportement Trouble de l'affectivité Démence psychose Mouvements stéréotypés pseudo compulsifs
Œil	Anneau de Kayser-Fleischer Cataracte en fleur de tournesol
Hématologie	Hémolyse intra-vasculaire Hypersplénisme
Rein	Protéinurie Hypocalcémie Lithiase urinaire
Os	Ostéoporose Chondrocalcinose Arthrite dégénérative
Cœur	Arythmie Insuffisance cardiaque congestive Cardiomyopathie
Glandes endocrines	Retard pubertaire Gynécomastie Aménorrhée

2. Les manifestations paracliniques :

2.1 Biologiques :

➤ **Marqueurs de cytolysé hépatique:**

L'activité des aminotransférases sériques est généralement anormale dans WD, sauf à la phase de début de la maladie chez un sujet de jeune âge. Chez de nombreux individus, le degré de l'élevation de l'activité aminotransférase peut être légère et ne reflète pas la gravité de la maladie du foie [69].

Dans notre série, 28 malades soit 90% avaient un taux de transaminases élevée.

➤ **Céruroplasmine:**

Cette protéine de 132 kDa est synthétisée principalement dans le foie. La majorité de la protéine est sécrétée dans la circulation par les hépatocytes en tant que protéine porteuse de cuivre contenant six atomes de cuivre par molécule de céruroplasmine (holocéruroplasmine), et le reste sous forme de protéine dépourvue de cuivre (apocéruroplasmine). La céruroplasmine est le principal porteur du cuivre dans le sang, portant 90 % du cuivre circulant chez les individus normaux [70].

Les taux de céruroplasmine sérique peuvent être mesurés enzymatiquement par leur activité oxydase dépendante du cuivre vers ces substrats, ou par des dosages anticorps – dépendants tels qu'un dosage radio-immunologique, une immunodiffusion radiale ou néphélogéométrie. Les résultats sont généralement considérés comme équivalents, mais les tests immunologiques couramment utilisés en clinique peuvent surestimer les concentrations de céruroplasmine car ils ne font pas de distinction entre l'apoceruroplasmine et l'holocéruroplasmine. Cela fait de la céruroplasmine sérique un critère diagnostique difficile à interpréter [70][71].

Les concentrations sériques de céruroplasmine sont élevées en cas d'inflammation aiguë et dans les états associés à l'hyperestrogénie tels que la grossesse, la supplémentation en œstrogènes et l'utilisation de certaines pilules contraceptives orales.

Les niveaux de céruroplasmine sérique sont physiologiquement très faibles de la petite enfance à l'âge de 6 mois.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

La cé ruloplasmine sérique est généralement diminuée chez les patients atteints de WD, mais la cé ruloplasmine sérique peut être faible dans certaines autres conditions avec des troubles ré naux ou perte de protéines entériques ou avec une maladie hépatique sévère au stade terminal de toute é tiologie ou avec divers troubles neurologiques rares ou en cas de maladie de Menkes, un trouble lié au transport du cuivre dû à des mutations de l'ATP7A.

La concentration normale de cé ruloplasmine mesurée par dosage enzymatique varie selon les laboratoires (avec une limite inférieure entre 0,15 et 0,2 g/l). Dans la maladie de Wilson, elle est généralement inférieure à 0,1 g/L [72].

Dans notre série, 31 malades soit 100% avaient un taux de céruloplasmine abaissée ce qui concorde avec la série de BELAHMER et IDRISSE [53][42].

➤ **Cuivre sé rique:**

La maladie de Wilson est une maladie de surcharge en cuivre, cependant le cuivre sé rique total (qui comprend le cuivre incorporé dans la céruloplasmine) est généralement diminuée proportionnellement à la diminution de la céruloplasmine dans la circulation au cours de la maladie de Wilson.

En cas de d'atteinte hé patique sévère, le taux du cuivre total peut être normal, sans prendre en considération le taux de céruloplasmine. Dans le cadre d'une insuffisance hé patique aiguë due à la maladie de Wilson, les niveaux de cuivre sé rique peuvent même être nettement élevés en raison de la libération soudaine du cuivre du tissu hépatique dans la circulation systémique[73].

Un taux de cuivre sé rique normal ou élevé, face à un taux de céruloplasmine diminué, indiquent une augmentation de la concentration de cuivre qui n'est pas lié à la cé ruloplasmine dans le sang (cuivre non lié à la céruloplasmine). Le cuivre non lié à la cé ruloplasmine (ou « cuivre libre ») peut être calculé en soustrayant le cuivre lié à la cé ruloplasmine à partir de la concentration sé rique totale de cuivre

La concentration sé rique de cuivre non lié à la céruloplasmine a été proposée comme test diagnostique de la maladie de Wilson. Chez la plupart des patients non traités, elle est élevée au-dessus de 200 µg/L.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

La concentration de cuivre libre peut être élevée dans d'autres pathologies autres que la maladie de Wilson tels l'insuffisance hépatique aiguë de toute étiologie, la cholestase chronique, ou en cas d'intoxication au cuivre [72].

Le problème majeur avec le dosage du cuivre libre comme test de diagnostic de la maladie de Wilson est la mise en œuvre de méthodes capable de mesurer à la fois le cuivre sérique et la céruloplasmine.

Dans notre série, uniquement 9 malades ont bénéficié d'un dosage de la cuprémie (pour des contraintes techniques), soit 29% et avaient un taux de cuprémie bas.

➤ **Cuivre urinaire :**

Le dosage du taux de cuivre excrété dans les urines est l'un des tests biologiques utilisés pour le diagnostic et la surveillance de l'évolution de la maladie de Wilson c'est un indicateur du taux de cuivre libre (non lié à la céruloplasmine) [81].

Le dosage fait appel également à la quantité d'urine sur 24h et le taux de créatinine, en cas d'insuffisance rénale le dosage du cuivre urinaire est faussé.

On parle de maladie de Wilson quand le taux de cuivre urinaire est supérieure à 1,6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$).

Cependant, cette concentration peut être diminuée chez certaines sujets en particulier les enfants et chez les patients de la même famille.

Une mesure exacte du taux de cuivre urinaire peut être difficile en cas d'une collecte d'urine de 24h incomplète ou en cas d'un collecteur contenant du cuivre. Certaines pathologies hépatiques peuvent donner également un taux de cuivre urinaire élevé en particulier les hépatites auto-immunes, les maladies de cholestase ou lors d'insuffisance hépatique aiguë de toute origine [74].

Les hétérozygotes peuvent également avoir une excrétion de cuivre plus élevée que les témoins dépassant rarement les niveaux de la plage normale.

Dans notre série, 31 malades soit 100% avaient un taux de cuprurie élevée ce qui concorde avec la série de CISSE, IDRISSE et RACHADI [75][42][6] (Tableau 13).

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

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

Série	Céruleplasmine		Cuivre sérique		Cuivre urinaire	
	Pourcentage	Nombre de malades	Pourcentage	Nombre de malades	Pourcentage	Nombre de malades
CISSE et al[75]	100%	6	100%	6	100%	6
SASSENOU et al[76]	100%	4	75%	3	25%	1
BELAHMER [53]	100%	8	75%	6	75%	6
IDRISSI et al. [42]	89%	17	40%	8	89%	17
RACHADI[6]	75%	18	88%	21	100%	24
Notre série	100%	31	29%	9	100%	31

➤ Le cuivre é changeable relatif(REC):

La maladie de Wilson est une maladie génétique rare dont le diagnostic peut être délicat et repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'analyse génétique du gène ATP7B reste la méthode la plus fiable pour poser un diagnostic de certitude, mais cette technique est entravée par une augmentation du nombre de mutations génétiques et la difficulté de sa réalisation dans la pratique courante. Le cuivre é changeable relatif (REC) offre une excellente alternative pour confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson et apprécier la fraction toxique du cuivre dans le sang des patients wilsoniens[77].

Le cuivre é changeable correspond à la fraction du cuivre liée à l'albumine. Ce dernier se base sur le déplacement du cuivre mobilisable par un chélateur avant l'ultrafiltration[77].

Le CuEXC n'est pas en mesure d'indiquer la gravité des lésions hépatiques. Chez les patients atteints de la maladie de Wilson ne touchant que le foie, les fractions de CuEXC sont normales ou modérément augmentées sauf en cas d'insuffisance hépatique aiguë associée à

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

une hémolyse Coombs négative. Le CuEXC est donc un biomarqueur expérimental intéressant qui doit encore être interprété avec prudence, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Wilson ne présentant que des manifestations hépatiques. En outre, la mesure du CuEXC présente des limites, notamment son extrême instabilité dans le plasma ou le sérum, qui nécessitent un transfert immédiat pour traitement dans les 15 minutes suivant le prélèvement sanguin. La méthodologie analytique requise n'est en outre pas une technique de routine et n'est pas disponible dans tous les laboratoires [63].

➤ Le cuivre hépatique

Il s'agit d'un dosage quantitatif du cuivre réalisé sur un foie sec à partir d'une biopsie hépatique. C'est un élément important du diagnostic pour des valeurs supérieures à 250µg/g de tissu sec chez les patients non traités [78].

Habituellement, on retrouve des valeurs supérieures à dix fois les valeurs normales[12]. Cependant, dans d'autres hépatopathies, la concentration du cuivre hépatique peut être augmentée[79].

La biopsie est nécessaire seulement si les résultats des tests précédents ne sont pas concluants. Mais outre la mesure du cuivre hépatique, la biopsie permet une étude histologique du tissu hépatique donnant une appréciation des lésions (stéatose, fibrose portale et péri-portale et à un stade plus avancé une cirrhose micronodulaire).

Au total les paramètres du diagnostic positif de la maladie de Wilson sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 14) :

Tableau XII : Tableau comparatif du bilan cuprique entre une personne normale et wilsonienne [79].

Paramètres	Normal	Chez le Wilsonien
La céruloplasmine sérique	0,20 - 0,6 mg /L	< 0,20 mg/L
La cuprurie	< 70µg/24h	> 100µg/24h
La cuprémie	0,7-1,27 mg/L	< 0,7mg/L
Le cuivre hépatique	20 - 40 µg/g	> 250 µg/g

3. Le diagnostic génétique :

L'analyse génétique du gène ATP7B est considérée comme l'étalon-or pour le diagnostic de la maladie de Wilson. Cependant, il existe une grande hétérogénéité génétique chez les patients atteints de la maladie de Wilson. Plus de 600 mutations ont été décrites et de nombreux patients présentent une nouvelle mutation dont la signification est incertaine [11]. De nombreux patients sont des hétérozygotes composés (c'est-à-dire porteurs de deux mutations différentes). Un dépistage génétique moléculaire complet peut donc prendre plusieurs mois et, bien que cela ne soit pas pratique pour un diagnostic urgent, l'analyse moléculaire du gène ATP7B est obligatoire pour tout patient chez qui un diagnostic provisoire de maladie de Wilson a été posé [65].

Les mutations peuvent affecter la quasi-totalité des 21 exons et sont fréquemment des mutations faux-sens et non-sens. La mutation faux-sens H1069Q dans l'exon 14 est très fréquente[80], et environ 50 à 80 % des patients atteints de la maladie de Wilson en Europe centrale, orientale et septentrionale portent au moins un allèle avec cette mutation, mais d'autres mutations sont fréquentes en Europe du Sud, comme la mutation faux-sens M645R en Espagne, et la mutation R778L dans l'exon 8 est plus fréquente en Asie du Sud-Est [81]. Récemment, une vaste étude sur la corrélation phénotype-génotype a été rapportée chez 227 patients atteints de la maladie de Wilson, qui n'a pas montré de corrélation significative [82]. Cela est dû en partie à la mauvaise caractérisation phénotypique des patients, au diagnostic tardif et au chevauchement des signes et symptômes neurologiques, psychiatriques et hépatiques de différentes sévérités. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) a révolutionné l'approche génétique de la maladie de Wilson et peut rapidement séquencer l'ensemble du gène ATP7B et détecter les mutations, ce qui représente un gain de temps et d'argent par rapport au séquençage Sanger traditionnel, et le défi actuel est de rendre le NGS plus accessible dans le monde entier [83].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Il existe 2 méthodes de diagnostic génétique de la maladie de Wilson :

La première se base sur les tests moléculaires génétiques appelée analyse d'aplotypes permettant la recherche des mutations familiales précédemment identifiées . Ce test est utilisé pour le dépistage de la maladie de Wilson chez les membres d'une famille. Il est fiable avec une spécificité élevée , cependant ce test ne permet pas une analyse fine du type de mutations [17].

La deuxième méthode correspond à un séquençage direct du gène ATP 7B par utilisations de plusieurs techniques . La plus utilisée actuellement est la MULTIPLEX PCR qui permet le séquençage de 21 exons ainsi que les sites promoteurs du gène ATP 7B. Les mutations peuvent être de tous types (faux sens, non-sens, délétion, insertion...) [73].

Parfois le MULTIPLEX PCR ne permet pas d'identifier la mutation chez des sujets très suspects d'avoir la maladie de Wilson , dans ce cas on a recours à d'autres techniques d'analyse moléculaire génétique tel le test d'amplification par sonde dépendante de la ligature multiplex (MLPA) ou l'hybridation génomique comparative basée sur des puces à ADN. L'inconvénient de ces techniques diagnostiques c'est qu'elles sont coûteuses et les résultats prennent beaucoup de temps pour apparaître [84].

Ces tests permettent de confirmer le diagnostic dans 90% des cas.

4. Synthèse/Score de Ferenci :

Le diagnostic de la maladie de Wilson peut être évoquer en présence de signes cliniques (hépatiques, neurologiques, psychiatriques, anneau de Kayser Fleischer), biologiques (diminution du taux de céuloplasmine, augmentation de la concentration du cuivre urinaire), radiologiques ou histologique (stéatose hépatique, cirrhose micronodulaire). Cependant aucun de ces signes n'est spécifique et ne permet de confirmer le diagnostic , car la présentation clinique est très polymorphe (anneau de kayser Fleischer pas toujours présent), les paramètres biologiques peuvent être normaux dans certaines situations , les signes radiologiques et histologiques sont communs à d'autres pathologies autre que la maladie de Wilson . L'étude génétique avec recherche de la mutation du gène ATP 7B reste le seul paramètre le plus spécifique de la maladie [66] [85] [4].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Pour permettre un diagnostic objectif de la maladie de Wilson, un score (score de Ferenci/Leipzig) (tableau 15 ;Fig.39) a été développé en 2001 lors de la 8^è me conférence internationale sur la maladie de Wilson et la maladie de Menkès à Leipzig, en Allemagne. Ce score se base sur des paramètres cliniques, biologiques et génétiques [86].

Tableau XIII :Le score de Leipzig développé à la 8ème conférence internationale sur la maladie de Wilson 2001[83].

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

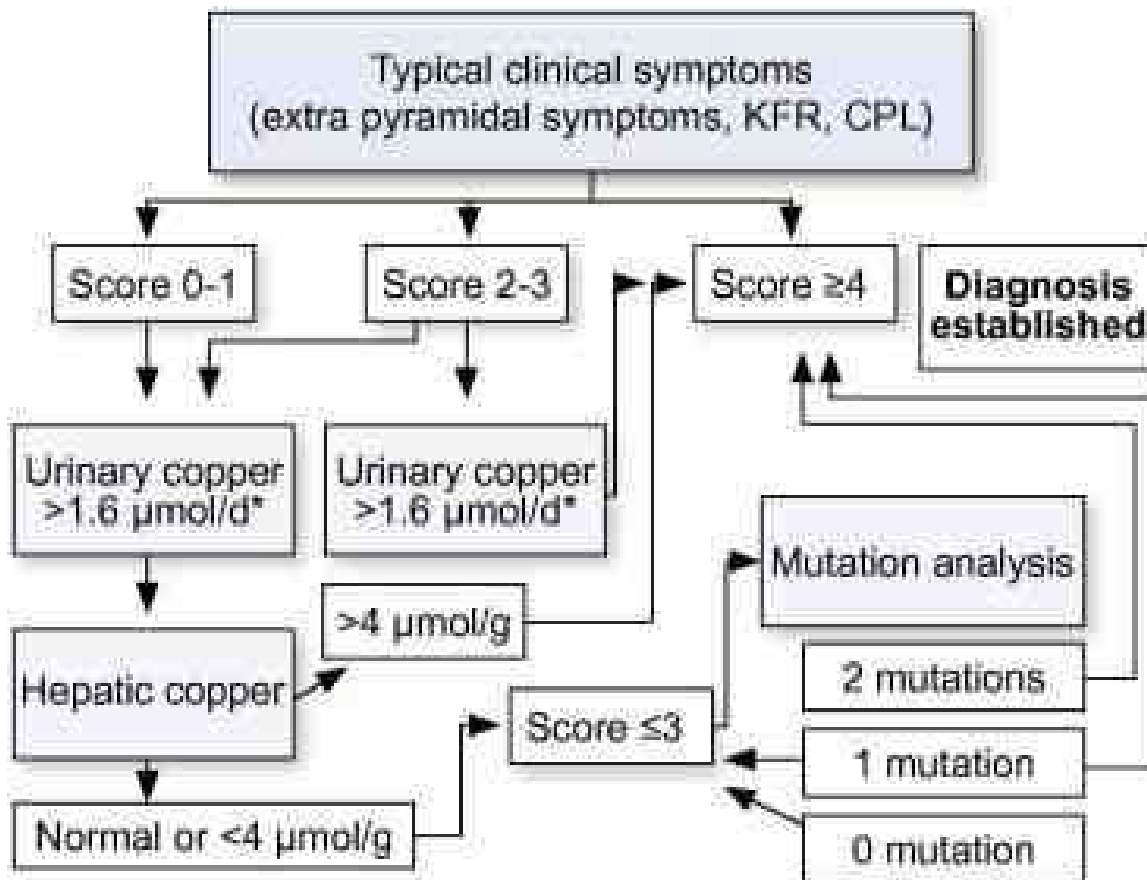


Figure 38: Conduite à tenir devant score de Ferenci.

5. Arguments radiologiques :

5.1 TDM cérébrale :

En cas d'atteinte neurologique, on note une hypodensité des noyaux lenticulaires et une atrophie corticale [87], mais le scanner ne détecte pas toutes les lésions tant au niveau sus-tentorial qu'au niveau du tronc cérébral [88].

5.2 IRM cérébrale :

L'IRM est un outil important du diagnostic, même si les anomalies constatées ne sont pas spécifiques de la maladie. Tous les patients symptomatiques sur le plan neurologique et certains patients asymptomatiques ou ayant une forme uniquement hépatique auront des anomalies de signal au sein du parenchyme cérébral [31].

On note une atrophie cérébrale et des anomalies focales de signal sus et sous tentorielles. Celles-ci se manifestent sous deux formes:

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

- Des hyposignaux T1 et hypersignaux T2 à la fois au niveau de la substance blanche et de la substance grise reflétant l'œdème et la gliose avec déplétion neuronale et perte diffuse de fibres myélinisées.
- Des hyposignaux T2 bilatéraux et symétriques intéressant particulièrement le noyau postéro-ventral du thalamus.

Ces anomalies assez typiques de la maladie, seraient en rapport avec des dépôts locaux de cuivre. Elles sont le plus souvent observées en l'absence de traitement et leur évolution serait un indice d'efficacité du traitement chélateur[88].

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

Dans notre série, l'IRM cérébrale était réalisée chez 17 malades et avait montré un hypersignal T2 et flair des noyaux gris centraux chez tous les malades ce qui concorde avec la série de LAKHDAR et MERCIER[42][14].

Cette imagerie était réalisée chez des malades présentant une anomalie à l'examen neurologique.

5.3 Echographie abdominale :

Les formes radiologiques de l'atteinte hépatique au cours de la maladie de Wilson sont très variables en fonction du stade et de l'évolution de la maladie allant des signes d'une hépatite aiguë jusqu'aux signes d'un foie de cirrhose [66] [84].

L'échographie hépatique : peut montrer des lésions nodulaires hypoéchogènes au sein d'un parenchyme hépatique hyperéchogène donnant un aspect parfois de mélastases hépatiques. Ces modifications de l'échostructure sont en rapport avec l'infiltration graisseuse et l'installation de la fibrose [66] [84].

Dans notre série, un foie d'hépatopathie chronique a été objectivé chez 24 malades soit 77% ce qui concorde avec la série de LAKHDAR[42].

5.4 TDM hépatique :

Elle permet d'objectiver au stade de cirrhose des signes cliniques communs aux cirroses d'autres étiologies avec quelques particularités comme la présence de nodules

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

hépatiques semblables aux lésions métastatiques ainsi que la présence d'un halo graisseux périphérique[89].

5.5 IRM hépatique :

Elle objective également des lésions en rapport avec la cirrhose hépatique avec des modifications des contours et du parenchyme hépatique. Le cuivre est un matériel non détectable par l'IRM cependant on peut observer des petites lésions hypointense en T₂ éparpillées au sein du parenchyme hépatique, mais qui sont non spécifique à la maladie de Wilson [89].

6. Fibroscopie digestives :

Devant une suspicion clinique ou biologique de cirrhose et/ou la présence d'une HTP (splénomégalie, thrombopénie, leucopénie, signes échographiques), l'endoscopie œsogastroduodénale est recommandée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, afin de détecter une gastropathie d'hypertension portale et des varices (œsophagienne ou gastrique) et d'apprécier leur sévérité (de grade 1 à 3, présence de signes rouges). Son indication peut être aussi guidée par la réalisation préalable d'un Fibroscan.

Dans notre série, 11 patients avaient bénéficié d'une endoscopie digestive dont deux patients avaient des varices œsophagiennes stade 1-2 et deux autres stade 2, le reste des malades avaient une fibroscopie digestive normale.

Dans la série de RACHADI[6], 9 patients avaient bénéficié d'une endoscopie digestive dont 7 avaient des varices œsophagiennes : stade 1-2 chez 4 cas, stade 2-3 chez 3 cas. Dans les deux cas restants, la FOGD est revenue normale.

7. Diagnostic histologique :

L'analyse histologique du parenchyme hépatique au cours de la maladie de Wilson donne des résultats non spécifiques, communs à d'autres pathologies hépatiques.

La lésion hépatique la plus fréquente est la présence d'une stéatose hépatique. Au cours de l'évolution de la maladie on peut observer l'installation d'autres lésions à type de nécrose hépatocytaire, de fibrose et d'infiltration portale [34].

A un stade avancé de la maladie on a des lésions histologiques compatibles avec une cirrhose micronodulaire [11].

Dans notre série, cinq malades soit 16% avaient une biopsie hépatique concluante en une cirrhose micronodulaire chez deux patients et un aspect histologique compatible avec une maladie de surcharge chez les trois autres.

VI. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel de la maladie de Wilson a été discuté[63]. Cette difficulté complique les décisions potentielles concernant la transplantation hépatique et l'initiation d'un traitement médical avec des agents chélateurs pour la maladie de Wilson.

Deux groupes de maladies peuvent être évoqués chez un patient présentant des symptômes cliniques de la maladie de Wilson : les maladies suggérées dans le diagnostic différentiel de la maladie de Wilson, une classe plus large, et les maladies imitant la maladie de Wilson.

➤ Les maladies neurodégénératives suggérées :

Sur la base des symptômes présentés, plusieurs troubles neurologiques fréquents font partie du diagnostic différentiel de la maladie de Wilson, notamment la maladie de Parkinson[90], la dystonie généralisée, des troubles extrapyramidaux génétiques juvéniles rares, dont la maladie de Huntington, le syndrome pédiatrique de Huppke–Brendel–Horvath 96, la neurodégénérescence avec accumulation de fer dans le cerveau (NBIA), qui est un groupe hétérogène de troubles avec dépôt excessif de fer dans le cerveau, dont l'acéruplasminémie [91] et le trouble du stockage du manganèse[87].

Les principaux symptômes de ces maladies sont les suivants : retard psychomoteur, instabilité posturale, dystonie, spasticité, dysfonctionnement cognitif, dysarthrie, troubles du mouvement, symptômes psychiatriques et parkinsonisme, ce qui les rapproche de la maladie de Wilson. Heureusement, le diagnostic ne repose pas uniquement sur la manifestation clinique mais aussi sur les dosages biochimiques qui permettront de limiter le nombre et/ou d'écarter ces pathologies.

➤ **Les maladies hépatiques suggérées :**

Les patients atteints de la maladie de Wilson peuvent présenter une hépatite aiguë similaire à tout autre cas d'hépatite aiguë. Il est important que la maladie de Wilson soit incluse dans le diagnostic différentiel chez la plupart des patients présentant diverses pathologies hépatiques, de l'augmentation des transaminases et/ou de la stéatose hépatique à l'insuffisance hépatique, en passant par la cirrhose hépatique, car les changements histologiques habituels ne sont pas spécifiques.

L'apparition d'un ictère et d'une anémie hémolytique sont des facteurs qui renforcent cette hypothèse [85]. Il existe donc une longue liste de maladies hépatiques à prendre en compte dans le diagnostic différentiel. Un sous-groupe de ces maladies associées à un excès de cuivre est la cirrhose infantile indienne (ICC) [92], la cirrhose infantile tyrolienne endémique (ETIC) et la toxicose idiopathique au cuivre (ICT) [93].

L'ICC, l'ETIC et l'ICT forment une deuxième classe de troubles liés à la surcharge en cuivre qui sont facilement écartés en raison de leur âge d'apparition et de leur évolution. En effet, la plupart des patients atteints d'ICC, d'ETIC et d'ICT meurent à un âge précoce en raison d'une insuffisance hépatique, conséquence d'une cirrhose du foie décompensée[94].

Un autre sous-groupe de maladies hépatiques pédiatriques doit être pris en compte : la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), qui est plus fréquente que la maladie de Wilson, l'hépatite auto-immune, qui est presque aussi rare que la maladie de Wilson, et la cholangite sclérosante, qui peut entraîner une rétention hépatique de cuivre et doit être prise en compte lorsqu'une biopsie hépatique révèle la présence de cuivre colorable.

La maladie de stockage du manganèse récemment reconnue, causée par une mutation autosomique récessive du gène du transporteur du manganèse (SLC30A10), a été décrite par certains auteurs comme la nouvelle maladie de Wilson. En effet, en plus des symptômes neurologiques, les patients présentent des caractéristiques similaires à la dégénérescence hépatolenticulaire observée dans l'histoire naturelle de la maladie de Wilson, et les patients atteints de cette maladie développent également une cirrhose hépatique [95].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Par rapport aux patients ayant eu une insuffisance hépatique aiguë (IAA) due à d'autres causes plutôt qu'à la maladie de Wilson, les patients atteints de la maladie de Wilson avaient un taux de cuivre urinaire plus élevé ($\geq 100 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ vs $3,5 \pm 1,8 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$) [96].

Les différences de céruloplasmine et de cuivre sériques n'étaient pas statistiquement significatives entre ces maladies et la maladie de Wilson. Par conséquent, pour écarter ou retenir une de ces maladies différentielles, le dosage de la céruloplasmine, communément pris comme test pour la maladie de Wilson, est souvent insuffisant. L'excrétion urinaire basale de cuivre sur 24 heures est plus susceptible d'être informative.

➤ Les pathologies imitant la maladie de Wilson :

Avec de telles maladies, il est difficile de les différencier et d'opter pour un diagnostic sûr et précis, même sur la base du diagnostic biochimique spécifique de la maladie de Wilson, à savoir la céruloplasmine, le cuivre sanguin et l'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures, qualifiés de test biochimique spécifique de la maladie de Wilson.

➤ Le syndrome de MEDNIK :

Le nom de syndrome MEDNIK est un acronyme pour certaines des principales caractéristiques cliniques de la maladie, notamment le retard mental, l'entéropathie (diarrhée), la surdité, la neuropathie périphérique, l'ichtyose et la kératodermie[97]. D'autres caractéristiques incluent l'hépatopathie avec des transaminases élevées et une cholestase chez 30 % des patients. Le syndrome MEDNIK combine les signes cliniques et biochimiques de la maladie de Menkes et de la maladie de Wilson [98]. Il partage avec la maladie de Menkes certains des symptômes neurologiques, cutanés et squelettiques, ainsi qu'un faible taux de cuivre plasmatique et de céruloplasmine, tandis que l'accumulation hépatique de cuivre, l'augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et une légère hyperintensité T2 du caudé et du putamen bilatéraux à l'IRM cérébrale sont compatibles avec la maladie de Wilson. La maladie MEDNIK est due à des anomalies du gène AP1S1, qui code pour une protéine régulant la machinerie intracellulaire du cuivre, médiée par l'ATP7A et l'ATP7B, les ATPases du cuivre défectueuses dans la maladie de Menkes et la maladie de Wilson, respectivement[99].

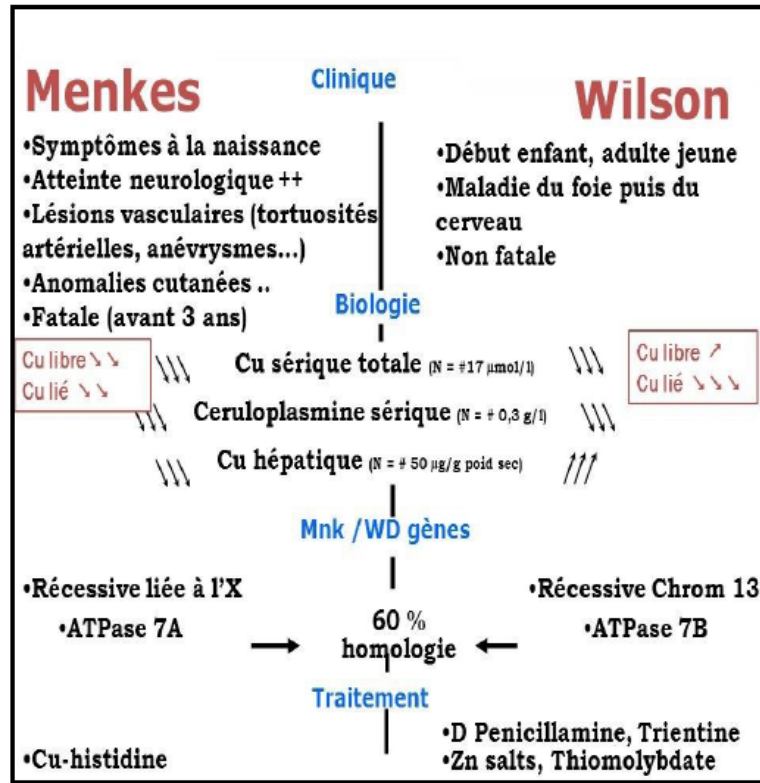


Figure 39: Maladie de Menkes, principal diagnostic différentiel de la maladie de WILSON.

➤ Déficit en MDRIII

Plusieurs maladies du foie sont connues pour être associées au déficit en protéine 3 de résistance aux médicaments (MDR3). On pense qu'il entraîne un déséquilibre de la bile qui peut endommager la membrane luminale des cellules du système hépatobiliaire[100] dans l'enfance ou l'adolescence, le déficit peut conduire à une maladie hépatique au stade terminal. Les enfants atteints présentent généralement un ictère, une hépatomégalie, des selles décolorées ou un prurit. Les hémorragies gastro-intestinales dues à l'hypertension portale et à la cirrhose sont les symptômes les plus fréquents chez les adolescents et les jeunes adultes. Les tests hépatiques sériques initiaux (moyens) montrent : une activité élevée des ALAT (5xN), une concentration de bilirubine conjuguée (2xN), une activité de la phosphatase alcaline (2xN), une activité GGT (13xN), une concentration totale d'acides biliaires (25xN), une concentration de cholestérol et un temps de prothrombine

normaux[101], une accumulation significative de cuivre dans le foie et une sécrétion accrue de cuivre dans l'urine[102].

➤ **Troubles congénitaux de la glycosylation**

Les troubles congénitaux de la glycosylation (TCG) constituent un groupe génétiquement et cliniquement hétérogène de plus de 200 maladies causées par des défauts à différentes étapes des voies de modification des glycanes. La grande majorité de ces maladies monogéniques sont autosomiques récessives et les patients présentent une grande diversité phénotypique allant de l'atteinte de plusieurs organes/systèmes à une atteinte unique et d'une présentation très légère à une présentation extrêmement sévère comprenant un retard de croissance, un retard de développement, des dysmorphismes faciaux, une atteinte hépatique, des anomalies variables de la coagulation et des anomalies endocriniennes[103],[104].

Les TCG donnant lieu à des maladies hépatiques semblent regroupées aux premières étapes de la voie de glycosylation (MPI-CDG, PMM2-CDG, PGM1-CDG) et dans la phase de glycosylation des protéines liées à l'asparagine (ALG) de la production de la chaîne glycanique (ALG-1,3,6,8,9-CDG). Parmi les maladies TCG de ces sous-groupes, TMEM199-CDG, CCDC115-CDG, ATP6AP1-CDG, PMM2-CDG et COG2-CDG se chevauchent avec la maladie de WILSON[105]. L'une des premières études à avoir soulevé une confusion possible entre la maladie de WILSON et les troubles congénitaux de la glycosylation a rapporté que des mutations dans le facteur d'assemblage de la V-ATPase VMA21 provoquent un trouble congénital de la glycosylation avec une maladie hépatique autophagique, leur patient index a été traité comme un patient wilsonien pendant 2 ans en raison d'un faible taux sérique de céruloplasmine et de cuivre et d'une excrétion urinaire de cuivre élevée. La dégénérescence de son état a conduit à un dépistage de la CDG dans le cadre des examens métaboliques de routine, qui s'est avéré anormal[106].

Chez les patients présentant une phénotypie partielle ou complète du syndrome hépatocérébral de Wilson (faible taux sérique de cuivre et/ou de céruloplasmine, accumulation de cuivre à la biopsie du foie, augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre), il

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

convient d'effectuer un test de TCG (focalisation isoélectrique de la transferrine et de l'apolipoprotéine C-III)[105].

D'après ces résultats, il semble que les modifications du cuivre et de la céruloplasmine observées dans ces troubles se produisent à un degré similaire à celui de la maladie de Wilson, mais les mécanismes sous-jacents restent à élucider.

Une erreur de diagnostic qui pourrait survenir en raison de ce chevauchement simultané des caractéristiques cliniques et biochimiques pourrait modifier le traitement, car à ce jour il n'y a pas d'effets bénéfiques connus de la chélation dans la MDR3, la TCG ou d'autres affections cholestatiques ou non liées à la maladie de Wilson, ce qui souligne l'importance du dépistage métabolique ainsi que des tests génétiques moléculaires dans le diagnostic précis des troubles mimétiques qui affectent directement les décisions de prises en charge médicamenteuses des patients.

Dans notre série(104 patients suspectés cliniquement atteint de la maladie de Wilson), 8 patients soit 25,8% présentaient la Tyrosinémie, cinq malades soit 16,1% présentaient la Galactosémie, la maladie de Gaucher et la Leucodystrophie étaient présentes chez quatre patients soit 13%, uniquement 31 patients ont été confirmés atteint de WD alors que 9 patients sont demeurés sans diagnostic de confirmation et/ou sous investigations.

VII. Traitement :

1. Buts :

La maladie de Wilson est restée pendant presque un demi-siècle sans traitement effective, mais depuis la mise en œuvre et l'utilisation de la D - Penicillamine elle est devenue une maladie traitable avec un bon pronostic particulièrement pour les sujets pré-symptomatiques.

Le but du traitement de la maladie de Wilson est de réduire les réserves en cuivre de l'organisme, permettant ainsi de :

- Prévenir le développement de lésions hépatiques ou cérébrales irréversibles
- A un stade avancé d'éviter l'aggravation et la progression des lésions déjà installées
- Dans certains cas de faire régresser une insuffisance hépatique ou faire inverser le développement d'un trouble neurologique

Le traitement de la maladie de Wilson passe par 2 phases [72][65]:

- Une phase initiale utilisant les traitements chélateurs de cuivre qui peut durer quelques années ou jusqu'à le contrôle de la maladie
- Une phase d'entretien avec d'autres possibilités de traitement permettant le contrôle de la maladie et en même temps la préservation de l'homéostasie en cuivre de l'organisme.

2. Moyens thérapeutiques :

2.1 Diététique :

Le régime alimentaire au cours de la maladie de Wilson doit être adapté pour réduire les apports en cuivre, il est conseillé de diminuer les apports en cuivre :

- A moins de 1mg/J en phase initial du traitement
- Entre 1.5 et 3mg/J en phase d'entretien
- Les produits alimentaires contiennent des teneurs variables en cuivre allant de >0.3mg/100g jusqu'à <3mg/100g.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Parmi les aliments à éviter car riche en cuivre (>3mg/100g) : on trouve les crustacés, les coquillages, le foie de veau ou d'agneau, le chocolat noir et les boissons chocolatées [66].

Les anciens systèmes de canalisation en cuivre de l'eau potable pourraient en théorie augmenter la charge en cuivre administré à l'organisme [107].

Le tableau 16 énumère les différents composants alimentaires autorisés ou à éviter chez un patient atteint de la maladie de Wilson.

Les études réalisées sur la supplémentation en vitamine A au cours de la maladie de Wilson n'ont toujours pas prouvé l'efficacité de cet apport vitaminique [108].

Tableau XIV : Régime alimentaire au cours de la maladie de Wilson.

Aliments	Autorisé	Avec modération	Exceptionnellement	À éviter
Boissons	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les eaux minérales et gazeuses Sodas Jus et nectars Café et thé 	Boissons chocolatées : Poudre de chocolat.		Boissons chocolatées : Cacao
Viandes	Toutes les viandes fraîches, surgelées au naturel, conserves ou au naturel, toutes les volailles sauf le canard, tous les gibiers, le lapin <ul style="list-style-type: none"> Charcuteries : salami, saucissons 	Canard <ul style="list-style-type: none"> Rognons, cœur Foie gras 	<ul style="list-style-type: none"> Foie de porc, géliers de volaille Pâté de foie de volailles 	<ul style="list-style-type: none"> Foies de veau, d'agneau, de volaille, de bœuf
Produits de la mer	<ul style="list-style-type: none"> Poissons maigres et gras, crevettes, saumon fumé, thon naturel en conserve 	<ul style="list-style-type: none"> Calamar, langoustines 	<ul style="list-style-type: none"> Ecrevisses, crabe, bigorneaux, langouste et homard 	<ul style="list-style-type: none"> Coquille Saint-Jacques, palourdes, huîtres
Légumes	Tous les légumes verts : frais, surgelés naturels en conserve	<ul style="list-style-type: none"> Champignons frais, Soja cuit Lentilles en conserve Lentilles cuites 		
Fruits	Tous autorisés frais en conserve, nature, surgelés	Fruits secs : pruneaux secs, noix, noix de coco, pistaches	<ul style="list-style-type: none"> Fruits secs : graines de tournesol, noix de cajou, noix du Brésil, graines de sésame, noisettes, noix de pécan 	
Œufs et matières grasses	<ul style="list-style-type: none"> Tous autorisés sous toutes les formes 			

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Dans notre série, tous les malades étaient sous régime alimentaire pauvre en cuivre.

2.2 Médicaments :

2.2.1 D-pénicillamine :

La pénicillamine a été présentée comme le premier agent oral pour le traitement de WD en 1956[107]. Il a été identifié comme un produit de dégradation de la pénicilline mais en fait c'est un acide aminé souffré proche de la cystéine doublement substitué par des groupes méthyle. Il a un groupe sulfhydryle libre, qui fonctionne comme la fraction chélatrice du cuivre. La pénicillamine est actuellement synthétisée en tant que telle [107].

L'effet majeur de la D-pénicillamine dans WD est de favoriser l'excrétion urinaire du cuivre. Elle interfère également avec le collagène réticulant et a des actions immunosuppressives. C'est un chélateur général des métaux, est utilisé pour traiter la cystinose, et la polyarthrite rhumatoïde par son effet immunosuppresseur [107].

o **Mécanisme d'action :**

La D-pénicillamine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption peut se produire par un mécanisme inhabituel : liaison disulfure à la membrane des érythrocytes suivie d'une pinocytose. Si la D-pénicillamine est prise avec un repas, son absorption est globalement diminuée de environ 50%. La biodisponibilité totale est estimée à 40 % à 70 %. Une fois absorbée, 80 % de la D-pénicillamine circule liée aux protéines plasmatiques ; il y a peu de D-pénicillamine libre dans le plasma, car elle forme des dimères inactifs ou se lie à la cystéine. Grâce à ses groupements thiols, la molécule se combine au cuivre ionique en excès. Elle agit par chélation réductrice en formant un complexe non toxique éliminé dans les urines [109].

Par ailleurs, la molécule réduirait la toxicité cellulaire du cuivre au niveau hépatique en facilitant sa séquestration sous forme non toxique. Plus de 80 % de l'excrétion de la D-pénicillamine se fait par les reins. La demi-vie d'excrétion de la D-pénicillamine est de l'ordre de 1,7-7 heures, mais il y a beaucoup d'interindividuelle variation et la D-pénicillamine ou ses métabolites peuvent être trouvés dans l'urine des mois après l'arrêt du médicament [110] (Fig41).

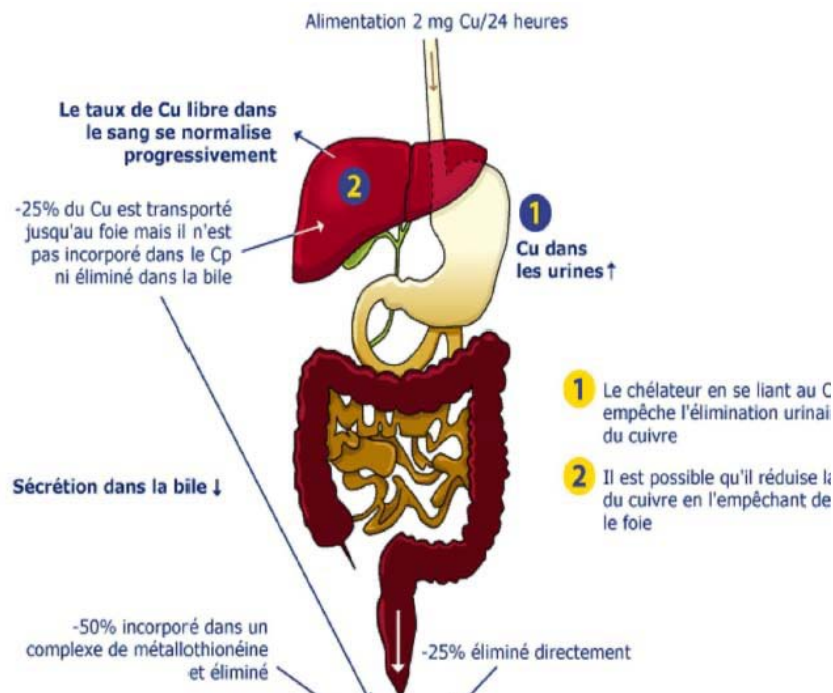


Figure 40: Sujet atteint de la maladie de Wilson traité par un chélateur.

- **Posologie et mode d'administration :**

La dose administrée chez l'adulte est de 1200 à 1800 mg par jour en plusieurs prises fractionnées, 30 minutes avant le repas. Cette dose doit être atteinte progressivement afin de limiter les réactions d'hypersensibilité : 150mg/j (soit 21 cp de Trolovol) pendant 15 jours, puis 300mg/j pendant les 15 jours suivants, puis 600mg/j pendant les 15 jours suivants, et finalement la pleine dose de 1200 à 1800mg.

Après stabilisation de la maladie, la posologie est réduite à une dose journalière de 600 mg à 900 mg. Ensuite, on s'en tiendra à la dose efficace la plus faible nécessaire pour obtenir un bilan de cuivre négatif. Il est conseillé de ne pas maintenir une dose de 1800 mg par jour pendant plus d'un an.

Une supplémentation en Pyridoxine (vitB6) 25 mg/jour est conseillée car il a un rôle primordial dans le métabolisme de l'ensemble des acides aminés (les constituants des protéines) [109].

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

○ Effets secondaires :

La détérioration des fonctions neurologiques constitue l'une des principaux effets secondaires de l'administration de la D-pénicillamine par une éventuelle mobilisation accrue du cuivre hépatique et sa redistribution vers le cerveau[111].

La pénicillamine peut également produire une variété d'autres effets indésirables :

Réactions de sensibilité aiguë avec éruption cutanée, fièvre, éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie et des adénopathies se développent chez 20 à 30 % des patients et nécessitent souvent l'abandon du traitement à la pénicillamine.

Dermatopathie à la pénicillamine, avec décoloration de la peau, est une conséquence de saignements sous-cutanés récurrents lors d'un traumatisme accidentel.

Avec l'administration chronique de la D-penicillamine, une foule d'autres complications peuvent survenir, notamment le syndrome néphrotique, le syndrome de Goodpasture, un syndrome de type lupus, syndrome de type myasthénie, polyarthrite aiguë, thrombocytopénie, hémorragies rétinienne et perte du sens du goût [112].

Ces effets secondaires nécessitent pendant toute la durée du traitement une surveillance régulière par un examen clinique adéquat, une NFS, une protéinurie et une cuprurie d'abord toutes les semaines pendant le premier mois, tous les mois pendant la première année plus tard toutes les années [112].

Les effets indésirables sont [111] :

► À court terme :

- ✓ Troubles digestifs : anorexie, nausées, diminution du goût
- ✓ Réactions allergiques : rash cutané et/ou fièvre, qui peuvent dans de rares cas être réversibles sous antihistaminique ou corticothérapie, mais nécessitent le plus souvent d'arrêter le traitement
- ✓ Leucopénie, thrombopénie, nécessitant le plus souvent l'arrêt du traitement

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

► À moyen terme :

- ✓ Glomérulopathie extra-membraneuse avec dépôts d'immuns complexes (syndrome néphrotique ou protéinurie isolée) réversible à l'arrêt du traitement
- ✓ Affections auto-immunes : lupus induit, et plus rarement dermatopolymyosite, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de Gougerot-Sjögren, vascularite

► À long terme :

- ✓ Lésions cutanées bénignes (peau sèche et plissée, elastis perforans serpiginosa, cutis elastica, pseudoxanthoma elasticum)
- ✓ Lésions muqueuses (aphtose buccale)

Jusqu'à l'âge adulte, il a été proposé d'associer à la D-Pénicillamine de la vitamine B6 (Pyridoxine) à la dose quotidienne de 25 à 50 mg, mais son utilité reste incertaine.

Depuis 2018, les experts pédiatriques européens ne recommandent plus cet ajout.

Dans notre série, 23 malades soit 71% ont bénéficié d'un traitement à base de D-penicillamine ce qui concorde avec la série de LAKHDAR[42], avec une surveillance stricte et régulière sur le plan clinique (recherche des signes de décompensation cirrhotique, des signes neurologique et psychiatriques et les manifestations cutanées), biologique en évaluant les taux de transaminases, du TP et les valeurs du bilan cuprique ainsi que la réalisation de bilan inflammatoire, rénal et des hémogrammes de façon régulière.

Dans notre série, 14 malades soit 45% avaient des effets secondaires liés au traitement ce qui concorde avec la série de RACHADI [6].

2.2.2 La Trientine ou TETA ou Triéthylentétramine :

La trientine a été introduite en 1969 comme une alternative à la pénicillamine. Peu de données existent sur sa pharmacocinétique. Il est mal absorbé par le tractus gastro-intestinal par rapport à la pénicillamine. Environ 1 % de la trientine administrée et environ 8% de son métabolite biotransformé (l'acétyltriène) apparaît finalement dans l'urine. Les quantités de cuivre, de zinc et de fer urinaires augmentent parallèlement à la quantité de

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

trientine excrétée dans les urines. Comme la pénicillamine, la trientine favorise l'excrétion du cuivre par les reins [113].

Trientine est un traitement efficace dans la maladie de Wilson, elle est indiquée en particulier chez les patients intolérants à la pénicillamine ou qui présentent des caractéristiques cliniques indiquant une potentielle intolérance (antécédents de néphropathie splénomégalie provoquant une thrombocytopénie sévère, tendance auto-immune) [111] [114].

La Trientine s'est également avérée être un traitement initial efficace pour les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée au début.

La trientine est recommandée en 2^{ème} intention dans le traitement de la maladie de Wilson car il agit plus lentement que la D-penicillamine malgré un meilleur profil de tolérance.

- **Posologie et mode d'administration :**

L'instauration du traitement est progressive jusqu'à 1000-1500 mg/j en deux ou trois prises à distance des repas avec une dose d'entretien de 750 à 1000 mg/j.

- **Effets indésirables :**

Elles sont plus rares qu'avec la D-Penicillamine : anémie sidéroblastique réversible en cas de forte dose (liée à la chélation du fer), voire rare lupus induit. Des troubles digestifs (diarrhée/constipation, douleurs abdominales) et cutanées (sécheresse cutanée, prurit intermittent) ont été décrits[111].

2.2.3 Zinc :

La molécule existe sous trois formes : sulfate, gluconate et acétate. La principale différence réside dans l'origine de ces sels de zinc : l'acétate de zinc est le sel de zinc de l'acide acétique, tandis que le sulfate de zinc est le sel de zinc de l'acide sulfurique. Tous les sels de zinc agissent par le même mécanisme d'action avec des capacités thérapeutiques presque identiques. Actuellement, la forme acétate est la plus utilisée car cette forme dispose d'une AMM depuis peu. Des travaux et des études sont en cours pour l'obtention de l'AMM pour les autres sels de zinc.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

- **Mécanisme d'action :**

Son mécanisme d'action est différent de celui de la pénicillamine et de la trientine : le zinc interfère avec l'absorption du cuivre au niveau du tube digestif . Il induit la synthèse d'une métallothionéine intestinale (une protéine riche en cystéine). La métallothionéine a une plus grande affinité pour le cuivre que pour le zinc et lie donc préférentiellement le cuivre présent dans l'érythrocyte et inhibe son entrée dans la circulation porte. Une fois lié, le cuivre n'est pas absorbé mais est perdu dans le contenu fécal [115].

Le zinc peut agir également en induisant la synthèse de métallothionéine hépatocellulaire qui fixe le cuivre , empêche son passage dans le sang et diminue ainsi le pool de cuivre toxique et mobilisable.

- **Posologie et mode d'administration :**

Une dose de 5 à 7,5 mg/kg est donnée 1 heure avant ou après les repas, en trois à six prises, sous forme de capsules, tablettes ou liquide [116].

Le suivi biologique est effectué sur la cuprurie des 24 heures (qui doit être $< 1,5 \mu\text{mol}$ (soit $95,25 \mu\text{g}$)), le cuivre échangeable, la zincémie et la zincurie des 24h.

- **Effets secondaires :**

Le zinc a très peu d'effets secondaires . L'irritation gastrique est le principal effet indésirable du zinc. Une détérioration hépatique a été occasionnellement signalée lors de l'initiation du traitement au zinc et a été fatale dans un cas [117].

Le zinc peut avoir aussi des effets immunosuppresseurs et réduire la chimiotaxie des leucocytes.

Les élévations du taux de la lipase et /ou de l'amylase sériques peuvent s'observer , sans signe clinique ou radiologique de pancréatite . La détérioration neurologique est rare avec l'utilisation du zinc [111].

Dans notre série, 8 malades soit 29% avaient bénéficié d'un traitement par le zinc ce qui concorde avec la série de LAKHDAR [42].

2.2.4 La Tétrathiomolybdate de l'ammonium (TM) :

C'est un agent de décapage puissant qui agit par deux mécanismes : interférer avec l'absorption intestinale du cuivre (si administré avec les repas) ou former un complexe avec l'albumine et le cuivre sanguin toxique (lorsqu'il est pris entre les repas) ceci permet de rendre le cuivre non toxique. A faibles doses, TM élimine le cuivre par l'intermédiaire de mé-tallothionéine, mais à des doses plus élevées, il forme un complexe de cuivre insoluble, qui se dépose dans le Foie [111].

TM reste une thérapie expérimentale dans les États-Unis, elle n'est pas encore commercialisée. Son utilité réside dans ses capacités de préserver les fonctions neurologiques [118].

- **Effets secondaires :**

Ses effets indésirables potentiels comprennent surtout la toxicité médullaire et l'hépatotoxicité. Elle peut avoir également des effets antiangiogéniques [119].

- **Posologie et mode d'administration :**

Elle est administrée à raison de 6 prises orales par jour : 3 fois pendant les repas et 3 fois à distance [119].

2.3 Traitement symptomatique :

- **Plasmaphérese et système MARS:**

Il s'agit des supports hépatiques avec différents systèmes de dialyse à l'albumine. Le système MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) est le plus utilisé. Cette technique est utile dans les hépatites fulminantes pour éliminer les toxines et améliorer l'encéphalopathie.

Chez le wilsonien ce système a un intérêt plus particulier en permettant une élimination importante du cuivre libre sérique. Cela pourrait enrayer la survenue d'une anémie hémolytique liée à la libération massive de cuivre [120].

- **Toxine botulique :**

Permet de diminuer les douleurs tendineuses et articulaires par ses effets antalgiques au cours des dystonies ou des hypertonies causées par l'atteinte neurologique de la maladie de Wilson [121].

- **Ré éducation motrice et orthophonique**

Aide à la conservation des mouvements articulaires et de la phonation permettant une certaine autonomie fonctionnelle en particulier chez les patients atteints des formes neurologiques [121].

Dans notre série, sept malades ont bénéficié d'une rééducation motrice par un kinésithérapeute.

- **Antidé presseurs et antiparkinsoniens**

Le syndrome parkinsonien et les tremblements observés au cours de l'atteinte neurologique de la maladie de Wilson peuvent être traités par les anti-cholinergiques et les benzodiazépines

Pour le traitement des manifestations psychiatriques on peut avoir recours à certaines classes d'antidé presseurs en particulier les antidépresseurs imipraminiques [119].

- **Traitement adjuvants :**

Différents traitements peuvent être associés [119] :

- La Pyridoxine 25 mg/ jour en prévention de l'épilepsie induite par D-Pé nicillamine
- Le Sulfate de potassium qui diminuerait l'absorption du cuivre
- La Vitamine C qui préviendrait la survenue d'effets secondaires sous D-Pé nicillamine
- La Vitamine E comme antioxydant.

Les études réalisées sur ces traitements sont controversées nécessitant le recours à d'autres travaux cliniques et expérimentaux pour confirmer ou infirmer leur efficacité.

2.4 Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est la seule option efficace pour les personnes atteintes de maladie de Wilson qui se présentent avec une insuffisance hépatique aiguë ou souffrant d'une hépatopathie décompensée ne répondant pas au traitement médical.

Les autres indications de transplantations hépatiques sont [122]:

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

- En urgence dans les hépatites fulminantes constamment mortelles
- La cirrhose décompensée qui ne s'améliore pas après 2 à 3 mois de traitement bien conduit
- L'aggravation de l'atteinte hépatique sous D-Pénicillamine
- Les poussées aiguës de la maladie après arrêt brutal du traitement chélateur.

La transplantation hépatique corrige les défauts métaboliques hépatiques de la maladie de Wilson et peut servir à initier la normalisation du métabolisme extrahépatique du cuivre.

Le taux de survie à un an après une transplantation hépatique dans le cadre de la maladie de Wilson est estimé de 79 % à 87 %, et ceux qui survivent à cette période précoce continuent à survivre à long terme

Bien que la plupart des patients subissant une greffe du foie pour la maladie de Wilson aient reçu des organes de donneurs cadavériques, des greffes de donneurs vivants peuvent être effectuées

La transplantation hépatique n'est pas recommandée comme traitement de première intention de la maladie de Wilson neurologique car la maladie du foie est stabilisée par un traitement médical chez la plupart de ces personnes et les résultats de la transplantation hépatique ne sont pas toujours bénéfiques [45].

De plus, les patients atteints des formes neurologiques ou psychiatriques de la maladie de Wilson peuvent avoir de moins bons résultats et également des difficultés d'adhésion aux traitements médicaux après une transplantation hépatique

3. Recommandations thérapeutiques :

3.1 Synthèse thérapeutique :

La D-PENICILLAMINE : reste le traitement le mieux connu et le plus utilisé, C'est un chélateur efficace et puissant, mais c'est aussi celui qui occasionne le plus d'effets indésirables Son usage peut-être à risque dans les formes neurologiques.

- La TRIENTINE : reste un traitement de deuxième ligne en cas d'intolérance à la D-Pénicillamine car son pouvoir chélateur est plus faible que cette dernière.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

- Le ZINC : semble le traitement le moins toxique , il a prouvé son efficacité, mais il a un délai d'action plus lent.

3.2 Recommandations :

Le choix du traitement va être influencé par le tableau clinique et le degré d'urgence, le stade de la maladie et la tolérance au traitement[73].

Le traitement initial des patients symptomatiques devrait inclure un agent chélateur (D-pénicillamine ou trientine). La trientine peut être mieux tolérée.

Les patients doivent éviter de consommer des aliments et de l'eau avec des concentrations élevées de cuivre, en particulier pendant la première année de traitement.

Le traitement des patients pré-symptomatiques ou ceux en phase de traitement d'entretien peut être accompli avec un agent chélateur ou avec du zinc. La Trientine peut être mieux tolérée.

Les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë secondaire à la maladie de Wilson doivent être référés et traités immédiatement par transplantation hépatique [85] [111].

Les patients atteints de cirrhose décompensée ne répondant pas au traitement chélateur doivent être évalués rapidement pour une transplantation hépatique.

Le traitement de la maladie de Wilson doit être poursuivi pendant la grossesse, mais une réduction de la posologie est conseillée pour la pénicillamine et la trientine.

Le traitement est à vie et ne doit pas être interrompu, sauf si une greffe du foie a été réalisée[85] [73].

Le choix du Zinc peut se faire :

- Dans les intolérances à la D-Pénicillamine et à la Trientine en raison de son innocuité
- En traitement des patients pré-symptomatiques
- En traitement d'entretien en relais d'un chélateur du cuivre
- En traitement des formes initiales paucisymptomatiques
- Chez les enfants et Chez la femme enceinte.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

La té trathiomolybdate d'ammonium semble être idéale dans le traitement des cas à présentation initiale neurologique (toujours en phase d'essais thérapeutiques) [123].

Tableau XV : choix du traitement selon l'atteinte initial d'après Brewer et al.[73].

Diagnostic établi :			
Patient présymptomatique	Atteinte hépatique		Atteinte neurologique
1.Zinc 2.Trientine	Insuffisance hépatique		1. TM+zinc 2. Zinc ou trientine+zinc
	Modérée	Sévère	
	1. Trientine+ zinc 2. D-P+ zinc	Transplantation hépatique	

* TM : Té trathiomolybdate

1. Traitement de 1ere intention

2. Traitement de 2eme intention

Cet algorithme a été proposé par Brewer [66], il résume les recommandations relatives aux choix des traitements (Tableau 17).

- **Surveillance du traitement :**

L'objectif du suivi du traitement est de confirmer l'amélioration clinique et biochimique, s'assurer de la compliance au traitement et d'identifier les effets secondaires indésirables en temps opportun. La fréquence de surveillance des patients peut varier, mais au minimum, il devrait être effectué deux fois par an [73].

Une surveillance plus fréquente est nécessaire au cours de la première phase de traitement, pour les patients présentant une aggravation des symptômes ou en cas d'apparition d'effets secondaires des médicaments et chez les personnes soupçonnées de non-observance thérapeutique [85] [124].

L'examen clinique doit être fait : Tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement. Puis Tous les 3 mois la première année et enfin Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints. A noter également qu'une consultation aura lieu à chaque changement de dose.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

L'examen physique doit rechercher les signes cliniques d'hépatopathie et les symptômes neurologiques. Un examen répété à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau Kayser Fleischer doit être effectué tous les ans car leur apparition ou réapparition chez un patient présumé la survenue d'une maladie symptomatique [98].

Pour les patients sous un traitement par D-pénicillamine les modifications cutanées doivent être également recherchées au cours de l'examen physique. Une anamnèse minutieuse devrait également inclure un interrogatoire pour les symptômes psychiatriques, en particulier la dépression.

Les tests biologiques de surveillance devraient inclure le dosage des transaminases hépatiques, le facteur V, le TP et les indices du métabolisme du cuivre (cuivre urinaire, cuivre sérique et céruloplasmine) [125].

Le cuivre sérique non lié à la céruloplasmine estimé, peut fournir le meilleur guide de l'efficacité du traitement. L'analyse de l'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures pendant le traitement reflète le cuivre échangeable global, cet examen est utile pour contrôler la conformité.

Les patients prenant de la D-pénicillamine ou la trientine doivent avoir une excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures entre 200-500 g/jour (3-8 mol/jour), pour les patients traités par le zinc ils ne doivent pas dépasser 75 g/jour (1,2 mol/jour).

Le cuivre libre sérique pour les patients sous Zinc doit montrer une forte diminution, valeur cible du cuivre libre sérique est de 250 µg/L [85].

L'échographie abdominale doit être réalisée tous les six mois pour la surveillance de l'hépatopathie chronique et de l'hypertension portale en cas de cirrhose. L'échographie doit être couplée au dosage de l'alpha-fœtoprotéine pour dépistage de carcinome hépatocellulaire.

La fibroscopie œsogastrique : initialement et en cas d'aggravation de l'hypertension portale.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

La surveillance de l'observance thérapeutique est primordiale permettant le contrôle de la maladie, toute non-compliance thérapeutique expose à des risques gravissimes avec des rechutes brutales et le risque de décès en quelques mois [119].

De même la surveillance de la tolérance au traitement doit se faire d'une façon régulière à la recherche des effets indésirables précoces et tardifs apparaissant au – delà du 6^{ème} mois. C'est une surveillance clinique et biologique par contrôle des paramètres suivants : NFS, VS, CRP, électrophorèse des protéines, urée créatinine ; Amylasémie, lipasémie, cholestérol total et HDL pour les patients sous Zinc et recherche des anticorps anti-nucléaires pour les patients sous D-P et Trientine [111].

Enfin, il est souhaitable de contrôler les paramètres ferriques : le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine en raison de l'interaction entre métabolisme du fer et du cuivre. Il n'est pas rare que l'on constate une surcharge hépatique en fer associée chez les patients atteints de la maladie de Wilson [111].

VIII. Évolution et pronostic :

La maladie de Wilson non traitée est généralement mortelle, la plupart des patients décèdent suite aux complications de l'atteinte hépatique et une minorité des complications de l'atteinte neurologique évolutive. Avec les traitements chélateurs et la transplantation hépatique, la survie prolongée est devenue la norme.

En général, le pronostic de survie dépend de la gravité de la maladie hépatique et neurologique et de l'observance du traitement médicamenteux. Un indice pronostique a été développé puis modifié par Dhawan et al. Permettant une évaluation objective du pronostic des patients atteints de la maladie de Wilson.

Un score supérieur à 11 est toujours fatal sans transplantation hépatique. Les patients présentant des symptômes neurologiques s'en sortent mieux en ce qui concerne l'espérance de vie, surtout si la maladie du foie est limitée. Cependant, les symptômes neurologiques semblent n'être que partiellement réversibles avec le traitement et peuvent même s'aggraver après son instauration [126] (Tableau 18).

Tableau XVI : score évaluant le pronostic des malades atteints de la maladie de Wilson [126].

	1*	2*	3*	4*
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	100–150	151–200	201–300	>300
ASAT (U/l)	100–150	151–300	301–400	>400
INR	1.3–1.6	1.7–1.9	2–2.4	>2.4
Leucocytes ($10^9/l$)	6.8–8.3	8.4–10.3	10.4–15.3	>15.3
Albumine (g/l)	34–44	25–33	21–24	<21

* : points du score

Un score >11: fort probabilité de décès en l'absence de transplantation hépatique.

L'atteinte hépatique : La fonction hépatique redevient normale après 1 à 2 ans de traitement chez la plupart des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée, puis

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

reste stable sans maladie hépatique progressive à condition d'une bonne compliance au traitement. L'installation d'une cirrhose hépatique au cours de la maladie de Wilson est irréversible, cependant son évolution peut être arrêtée. A l'autre extrémité du spectre, le traitement médical est rarement efficace chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë due à la maladie de Wilson, principalement en raison du temps nécessaire pour éliminer le cuivre toxique de l'organisme [85].

L'atteinte neurologique : Les symptômes neurologiques au cours de la maladie de Wilson sont en grande partie réversibles sous un traitement chélateur, mais la plupart des patients ont au moins une atteinte neuropsychiatrique résiduelle mineure (monotonie de la voix, un sourire dystonique ou une hyperémotivité) et environ 20 % des patients ont une issue défavorable avec une invalidité grave ou le décès. Le pronostic de la maladie de Wilson est bien meilleur lorsque le traitement est débuté avant que les symptômes neurologiques ne se développent. Egalement Les anomalies de signal en IRM diminuent sous traitement[50].

L'atteinte oculaire : la plupart des manifestations ophtalmiques disparaissent sous traitement médical mais après des durées variables : l'anneau de Kayser-Fleisher en 2 ans, les troubles cristalliniens en 10 mois et la cataracte en quelques mois [50].

L'atteinte psychiatrique : le traitement chélateur permet une évolution favorable des malades atteints de manifestations psychiatriques. Les malades traités tardivement peuvent garder des séquelles. On note également l'absence d'amélioration des manifestations psychiatriques après 2 ou 3 ans de traitement [54].

Les formes asymptomatiques : un traitement démarré précocement chez les sujets asymptomatiques diagnostiqués au cours d'une enquête familiale permet de prévenir l'installation des différentes manifestations cliniques notamment hépatiques et neuropsychiatriques[54].

Dans notre série, 12 malades soit 39% ont présenté une bonne évolution clinique et biologique.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

L'évolution était stationnaire chez 9 malades soit 29% dont deux ont développé la cécité, ceci est dû à la mauvaise compliance au traitement.

10 malades sont décédés, dont quatre par une cirrhose décompensée et six autres par une phalopathie hépatique ce qui se concorde avec la série de RACHADI[6].

IX. Enquête familiale :

Puisque la maladie de Wilson est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, la réalisation d'un dépistage familial est fortement recommandée, l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD) et l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) recommandent le dépistage des parents au premier degré d'un patient atteint de la maladie de Wilson. Les parents au premier degré comprennent non seulement les frères et sœurs, mais aussi la progéniture et les parents du sujet malade[85].

La maladie de Wilson entraîne des symptômes cliniques variables, notamment des troubles hépatiques, neurologiques, psychiatriques ou peut être même asymptomatique, avec un phénotype différent même chez les patients ayant le même génotype ou de la même famille. Compte tenu de la sous-estimation de l'incidence de la maladie de Wilson, de la probabilité d'apparition tardive et asymptomatique, et du phénotype différent du même génotype, il semble vital de dépister la génération précédente et suivante du sujet atteint. En outre, il convient de souligner que les patients diagnostiqués avec la maladie de Wilson dans l'enfance ou l'adolescence doivent apprendre qu'une fois qu'ils ont des enfants, ces derniers doivent subir un dépistage systématique [85].

Les méthodes de dépistage doivent inclure :

- La recherche des antécédents de maladies hépatiques et de symptômes neurologiques
- Un examen clinique à la recherche des symptômes physiques de la maladie
- Tests biologiques : dosages des aminotransférases, la bilirubine, l'albumine ; la céroloplasmine, cuivre sérique, cuivre urinaire basal sur 24 h
- Recherche de l'anneau de KF

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

L'analyse des mutations ou l'étude d'haplotypes basés sur les résultats du sujet malade confirmé peuvent être utilisées comme dépistage initial s'ils sont disponibles. L'analyse génétique est le seul test permettant de diagnostiquer les patients et porteurs pré-symptomatiques. Par conséquent, une compréhension correcte de la signification et des limites de ces méthodes de diagnostic est essentielle.

L'intérêt de l'enquête familiale est de permettre le traitement des sujets asymptomatiques chez qui on a pu établir un diagnostic précoce. Tous les sujets homozygotes pour le gène de la maladie de Wilson (qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques) doivent bénéficier d'un traitement à vie par chélateurs de cuivre. Les hétérozygotes ne justifient aucun traitement [85].

Dans notre étude l'enquête familiale a permis de dépister 5 cas et qui ont été inclus dans la série ce qui concorde avec la série de LAKHDAR[42].

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

Maroc :

La prise en charge de la maladie de Wilson au Maroc est confrontée à de nombreuses difficultés et sur plusieurs niveaux :

1. Au niveau diagnostique :

La réalisation du bilan cuprique qui fait partie des examens indispensables au diagnostic n'est pas de pratique courante dans les hôpitaux publics, de plus son coût est élevé pour une population de revenu limité. Cela expose aux risques de mauvaise surveillance de la maladie et par conséquent son contrôle.

2. Au niveau thérapeutique

- La non disponibilité de la D-penicillamine dans le marché marocain peut entraîner un retard de la prise en charge thérapeutique ou une mauvaise observance et compliance des patients aux traitements.
- La rareté des structures de transplantation hépatique majore le risque de décès chez ces patients.

- L'absence d'un centre de référence des hépatopathies de surcharge permettant une meilleure prise en charge thérapeutique des malades.

3. Au niveau éducationnel

Au Maroc, il n'existe toujours pas un programme de sensibilisation sur le risque des mariages consanguins . Aussi on n'a pas de guide thérapeutique ou de programme d'éducation thérapeutique (exemple : séances d'éducation thérapeutique collective) visant à informer et aider le patient Wilsonien et son entourage à mieux vivre avec sa maladie. Bien que des équipes de recherche ont soulevé l'incidence élevée des maladies héréditaires au Maroc à cause de la pratique courante des mariages consanguins [127] .

XI. Recommandations :

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

Aux autorités sanitaires et politiques :

- L'élaboration à l'intention des populations d'un programme de sensibilisation sur le risque des mariages consanguins.
- Rendre plus disponible le bilan cuprique au niveau des hôpitaux publics.
- Nécessité de la mise sur le marché marocain de la D -Penicillamine par le ministère de la santé
- La redynamisation du service social pour la prise charge effective des patients indigents.
- Encourager la formation des spécialistes en pédiatrie
- Sensibiliser la population générale sur l'importance de dons d'organe.
- Former des équipes spécialisées dans les transplantations d'organe
- notamment dans les transplantations hépatiques.

Au personnel socio- sanitaire :

- Penser à la maladie de Wilson devant toute hépatopathie chronique chez
- un enfant de plus de 6 ans, et devant toute hépatite fulminante
- La prise en charge correcte des malades Wilsoniens aussi bien sur le plan

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

- thérapie que psychologique
- La nécessité de vacciner tout enfant Wilsonien contre l'hépatite A
- La mise en place de séances d'éducation thérapeutique collective pour les malades Wilsoniens.
- L'élaboration de guide thérapeutique ou de brochures visant à informer et
- aider le patient Wilsonien et son entourage à mieux vivre avec sa maladie

Aux populations :

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



CONCLUSION



Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive rare causée par des mutations du gène ATP7B qui intervient dans le métabolisme cuprique. La maladie se manifeste le plus souvent à un âge jeune comme le cas de la plupart des patients de notre série et chez les personnes issues d'un mariage consanguin d'où la nécessité d'un programme de sensibilisation contre les mariages consanguins.

La présentation clinique de la maladie de Wilson est très variable. L'atteinte hépatique est la plus fréquente suivie par l'atteinte neurologique, mais les deux restent non spécifiques de la maladie. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et de biologie moléculaire. Un complément par des examens paracliniques est donc nécessaire pour confirmer la maladie, ce qui rend son diagnostic difficile vu la non disponibilité et le manque des tests biologiques et génétiques dans les hôpitaux publics Marocains.

L'enquête et le dépistage familial est devenu l'un des principaux atouts de la prise en charge de la maladie de Wilson. Il permet un diagnostic précoce des sujets asymptomatiques.

Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du diagnostic et de l'instauration du traitement. Elle fait partie des rares affections génétiques curables.

Les traitements chélateurs à base de D-penicillamine et de Zinc donnent de bons résultats avec des effets secondaires minimes à condition d'une surveillance et d'un suivi adapté pour chaque patient. Il existe actuellement d'autres traitements prometteurs mais qui sont toujours en période d'essais thérapeutiques.

Pour les personnes atteintes de maladie de Wilson qui se présentent avec une insuffisance hépatique aiguë ou souffrant d'une hépatopathie décompensée ne répondant pas au traitement médicamenteux, la transplantation hépatique reste le seul moyen thérapeutique cependant cette option n'est pas de pratique courante vu le manque des structures de transplantation hépatique et la rareté des équipes formées et spécialisées dans ce domaine.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

Au cours de cette étude basée sur la confrontation des données de nos 31 observations, et celles de la littérature, nous avons pu dégager un certain nombre de points, qui sur le plan pratique, ont une grande importance. Ces conclusions sont les suivantes :

- Penser à la maladie de Wilson devant toute hépatopathie chronique associée ou non à des signes neurologiques ou ophtalmiques quel que soit l'âge du patient.
- Installer des laboratoires de référence pour la réalisation des bilans cupriques au niveau des hôpitaux publics
- Penser à la mise en place de séances d'éducation thérapeutique collective pour les malades Wilsoniens.
- Faire un plaidoyer auprès du ministère de la santé pour la mise sur le marché de la D – penicillamine, qui reste le traitement de référence malgré le fait qu'il commence à être concurrencée par d'autres thérapeutiques.
- Développer les structures de transplantation hépatique avec une formation des équipes spécialisées.
- Elaborer à l'intention des populations d'un programme de sensibilisation sur le risque des mariages consanguins.
- Elaborer un guide d'éducation thérapeutique ou des brochures permettant d'accompagner, de sensibiliser et d'aider le malade à mieux vivre et gérer sa maladie.



RESUMES



Résumé

La maladie de Wilson ou « dé gé nérescence hépato –lenticulaire » est une affection gé né tique rare autosomale récessive de l'excrétion hépatique du cuivre . Il s'agit d'une toxicose cuprique caracté risée par une accumulation toxique du cuivre dans le foie , le cerveau, la corné e et d'autres organes.

Dans le but de caractériser les symptô mes cliniques chez les patients atteints de la maladie de Wilson, déterminer les bilans biochimiques standards et spécialisés permettant la confirmation de la maladie et établir les critères cliniques et biochimiques évocateurs des diagnostics différentiels , nous avons réalisé une étude rétrospective , descriptive et analytique portant sur 104 patients des services de pé diatrie B , neurologie et psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

La moyenne d'â ge de notre série était de 12,43 ans avec un sexe ratio de 1 . La consanguinité était retrouvée chez 37 malades. L'ictère constituait le principal motif de consultation rencontré chez 69 malades, suivi par l'insuffisance hépatocellulaire chez 33 patients. L'examen neurologique a révélé l'existence d'un retard psychomoteur chez 18 patients. L'examen ophtalmologique avait mis en é vidence la présence de l'anneau de KAYSER FLEISHER chez 21 malades.

La cé ruloplasmine réalisée chez 104 malades s'est révélée basse chez 35, tandis que la cuprurie s'est ré vélée augmentée chez 33 d'entre eux . Parmi les examens paracliniques ré alisés l'é chographie abdominale a montré un foie d'h é patopathie chronique chez 11 malades.

A la suite de l'ensemble des examens cliniques et paracliniques, nous avons confirmé 31 cas atteint de la maladie de Wilson et diagnostiquer chez 8 autres la Tyrosinémie. Cinq patients présentaient la Galactosémie. La maladie de Gaucher et la Leucodystrophie étaient retrouvées chez quatre patients chacun alors que 9 demeurent sans diagnostic confirmé ou sous investigation .

Concernant la prise en charge thé rapeutique 22 malades ont é té traités par D – penicillamine et 8 patients ont é té traités par l'acétate de Zinc . En termes d'é volution 12 patients ont pré senté une bonne amélioration clinique. 10 patients sont décédés dont quatre

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

par une cirrhose décompensée soit par une infection ou une hépatite et six d'autres par une encéphalopathie hépatique.

le diagnostic précoce de la maladie de Wilson permet une meilleure prise en charge avec une amélioration du pronostic vital et fonctionnel des malades d'où l'intérêt d'un diagnostic biochimique rapide, de l'enquête familiale et de dépistages des sujets asymptomatiques.

Abstract

Wilson's disease or "hepato-lenticular degeneration" is a rare autosomal recessive genetic disorder of hepatic copper excretion. It is a copper toxicosis characterized by toxic accumulation of copper in the liver, brain, cornea and other organs.

In order to characterize the clinical symptoms in patients with WD, to determine the standard and specialized biochemical tests allowing the confirmation of WD and to establish the clinical and biochemical criteria evocative of differential diagnoses. We conducted a retrospective, descriptive and analytical study of 104 patients from the pediatric B, neurology and psychiatry departments of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech.

The average age of our series was 12.43 years with a sex ratio of 1. Consanguinity was found in 37 patients. Jaundice was the main reason for consultation in 69 patients, followed by hepatocellular insufficiency in 33 patients. Neurological examination revealed psychomotor retardation in 18 patients. The ophthalmological examination revealed the presence of the KAYSER FLEISHER ring in 21 patients.

The ceruloplasmin performed in 104 patients was decreased in 35. The cupruria performed in all patients was found to be increased in 33 of them. Among the paraclinical examinations carried out, abdominal ultrasound showed a chronic liver disease in 11 patients.

Following all the clinical and paraclinical examinations(biochemical analysis), we confirmed 31 cases with Wilson's disease and diagnosed Tyrosinemia in 8 others. Five patients had Galactosemia. Gaucher's disease and Leukodystrophy were found in four patients each, while 9 remained without confirmed diagnosis or under investigation.

Concerning the therapeutic management, 22 patients were treated with D-penicillamine and 8 patients were treated with Zinc acetate. In terms of evolution, 12 patients showed a good clinical improvement. 10 patients died, four of them from decompensated cirrhosis due to infection or hepatitis and six others from hepatic encephalopathy.

The early diagnosis of Wilson's disease allows a better management with an improvement of the vital and functional prognosis of the patients, hence the interest of the family investigation and the screening of asymptomatic subjects.

ملخص

مرض ويلسون أو "التنكس الكبدي العدسي" هو اضطراب وراثي جسدي متنحي نادر ناتج عن إفراز الكبد للنحاس.

وهو تسمم نحاسي يتميز بتراكم سام للنحاس في الكبد والدماغ والقرنية والأعضاء الأخرى الهدف من هذه الدراسة هو البحث عن العوامل السريرية لمرضى ويلسون وكذلك تحديد التحاليل البيوكيميائية التي تمكن من تأكيد هذا مرض.

قمنا بدراسة رجعية، وصفية وتحليلية على 104 مريضاً في قسم طب الاطفال(ب)، طب الأعصاب ومصحة الطب النفسي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

متوسط العمر في دراستنا هو 43،12 سنة بنسبة جنس متساوية.

كان اليرقان هو السبب الرئيسي للإستشارة الطبية، لوحض لدى 69 حالة متبوعاً بالفشل الكبدي عند 33 مريضاً.

الفحص العصبي مكننا من الكشف عن 18 حالة تأخر نفسي حركي، أما الفحص البصري كشف عن وجود حلقة كايسر فلايشر (KAYSER FLEISHER) عند 21 مريضاً.

تم انخفاض سيرولوبلازمين عند 35 مريض من أصل 104 مع ارتفاع الكوبريا عند 33.

من بين الفحوصات شبه السريرية المنجزة، أظهرت الموجات فوق الصوتية البطنية عن وجود مرض مزمن في الكبد لدى 11 مريض.

من بعد الفحوصات السريرية وشبه السريرية، قمنا بتشخيص 31 حالة مرض ويلسون مؤكدة، 8 حالات من وجود التيروزين في الدم وخمسة حالات جالاكتوزيمي.

فيما يخص مرض كوشي (Gaucher) وحثل الكريات البيضاء تم رصدهم عند أربع حالات بينما 9 آخرون لم يتم تشخيصهم.

على المستوى العلاجي، تم علاج 22 مريضاً بـ D-penicillamine وعولج 8 آخرون بخلات الزنك.

أظهر 12 مريضاً تحسناً سريرياً جيداً، في حين سُجلت 10 حالات وفيات 4 منهم بسبب تليف الكبد اللاتعويضي و6 آخرون بالاعتلال الدماغ الكبدي.

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

التشخيص المبكر لمرض ويلسون يمكن من توفير علاج جيد مع تحسن التكهات الحيوية والوظيفية للمرضى، من هنا تتجلى أهمية الإستقصاء العائلي والتشخيص المبكر للغير الحاملين للأعراض.



ANNEXES



FICHE D'EXPLOITATION :

Identité :

Nom :
Prénom :
Sexe :
Année d'hospitalisation :

II. Antécédents :

Personnels :
Familiaux :
• Consanguinité Oui Non
• Cas similaire dans la fratrie Oui Non •
Décès dans la fratrie pour hépatopathie chronique Oui Non

III. DONNEES CLINIQUES :

1) Délai d'évolution :

2) Mode de révélation :

Asthénie

Ictère

Distension abdominale

Hémorragie digestive

Cirrhose

Insuffisance hépatocellulaire

Encéphalopathie hépatique

3) Examen clinique :

a) Examen général :

o Ictère

o Œdème

b) Atteinte hépatique :

Ascite Circulation collatérale

SMG HMG

o Autres :

c) Atteinte neurologique : o

Examen neurologique normal o

Rigidité o

Mouvements anormaux o

Crises d'épilepsie o

Signes pyramidaux o

Atteinte psychiatrique o

Autres :

d) Signes ostéo-articulaire :

o Examen ostéo-articulaire normal o

Arthralgies o

Arthrites o

Raideur articulaire o

Fractures spontanées o

Autres :

- e) Examen ophtalmologique :
 - o Anneau de Kaiser Fleisher
 - o Cataracte en fleur de Tournesol
 - o Autres :

IV. DONNEES PARACLINIQUES :

1) Biologie :

a) NFS :

- o Anémie hémolytique o Thrombopénie o Leucopénie o Autres :

b) BILAN D'HEMOSTASE :

TP : o TP <50% 50% 70%

Facteur V : o Normal (70-100%) ; Effondré

c) BILAN HEPATIQUE :

ASAT : o Normal ; Modérément élevé (2-4*N) ; Très élevé (>4*N)

ALAT : o Normal ; Modérément élevé (2-4*N) ; Très élevé (>4*N)

GGT : o Normal ; Elevé

PAL : o Normal ; Elevé

Albumine : o Effondré ; Normal

d) BILAN RENAL :

Protéinurie de 24h : o Elevé ; Normal

2) BILAN DU METABOLISME DU CUIVRE :

CUPREMIE: o Normal (0.7 – 1.27 mg/l) ; Effondré (<0.7 mg/l)

CUPRURIE : o Normal (<70 ug/24h) ; Elevé (>100 ug/24h)

CERULOPLASMINE : o Normal (0.2 – 0.6 mg/l) ; Effondré (<0.2 mg/l- 3)

RADIOLOGIE :

a) Echographie abdominale : Foie de taille normale Foie atrophique

o HPM

o SPM o

Foie cirrhotique o

Signes d'HTP o

Autres :

b) IRM cérébrale :

o Normale o

Anomalies du signal o

Autres :

4) FIBROSCOPIE DIGESTIVE :

o Normale o

Varices œsophagiennes Stade :

V. TRAITEMENT :

1. Moyens thérapeutiques :

o Régime pauvre en cuivre Oui Non

- pénicillamine Oui Non

Sulfate de ZINC Oui Non

Vitamine B6 Oui Non

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

o Ttt symptomatique :

Ligature de VO Oui Non
Diurétiques Oui Non
Plasmaphérèse Oui Non
Rééducation motrice Oui Non

2. Effets secondaires liés au traitement :

Réaction d'hypersensibilité

Oui Non

Anorexie, nausées, dégoût

Oui Non

Aggravation de la symptomatologie neurologique

Oui Non o

Aplasie médullaire (leucopénie, thrombopénie)

Oui Non

Arthrite liée à la D-penicillamine Oui Non

Quelles alternatives ? :

o Traitement symptomatique adjuvant

Oui Non o

Changement de traitement Oui Non

Par

Arrêt du traitement

Oui Non

Indication de transplantation hépatique

Oui Non

Faite Non faite

Moyens de procuration de ttt :

Par la famille du patient Oui Non

Traitement donné par les hôpitaux publics Oui

Non Association Oui Non

.....

o A partir des pays voisins (Europe) Oui Non

VI. Evolution :

a) Favorable : o

Disparition/régression des symptômes Oui Non

..... o

Croissance normal Oui Non

..... o

Pas de retard pubertaire Oui Non

..... o

Scolarité normale Oui Non

..... o

Normalisation du bilan biologique (NFS-PLQ ; BH ;

Bilan du métabolisme du cuivre)

Oui Non

b) Défavorable :

Confirmation biochimique de la maladie de Wilson (WD) au CHU Med VI

o Stationnaire
Oui Non o
Perdu de vue Oui Non
Décès par :
Cirrhose décompensée par :
- Infection Oui Non -
Hémorragie digestive Oui Non
Arrêt du ttt, causé par :
• Traitement non disponible au Maroc •
Traitement trop cher •
Absence de couverture sanitaire
Encéphalopathie hépatique Oui Non
VII. ENQUETE FAMILIALE :



BIBLIOGRAPHIE



1. **D. Ricquier.**
Inherited metabolic diseases: benefits of metabolomics.
Med Sci (Paris), vol. 21, n° 5, p. 512-516, mai 2005.
2. **J. M. Saudubray, M. C. Nassogne, P. de Lonlay, et G. Touati.**
Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview.
Semin Neonatol, vol. 7, n° 1, p. 3-15, févr. 2002.
3. **C. M. Mak , C. W. Lam.**
Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2008; 45(3):263-90.
4. **A. Ala, A. P. Walker, K. Ashkan, J. S. Dooley, et M. L. Schilsky.**
Wilson's disease.
Lancet, vol. 369, n° 9559, p. 397-408, févr. 2007.
5. **C. Duvoux,**
Severe hepatitis in Wilson's disease.
Gastroenterol Clin Biol, vol. 28, n° 5 Suppl, p. D202-205, mai 2004.
6. **Z. Rachadi.**
La maladie de Wilson chez l'enfant : à propos de 24 cas.
Thèse de médecine de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.
7. **J.M. Walshe.**
History of wilson's disease: 1912 to 2000.
Mov. Disord., 2006,21: 142-147.
8. **A. Aggarwal, M. Bhatt.**
Wilson disease.
Curr Opin Neurol. 2020 Aug;33(4):534-542.
9. **EA. Roberts**
"Not so rare" Wilson disease.
Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013 Jun;37(3):219-21.
10. **D.W. COX.**
Disorders of copper transport.
Br. Med. Bull., 1999, 55 (3): 544-555.
11. **P. Ferenci**
Pathophysiology and clinical features of Wilson disease.
Metab. Brain Dis., 2004, 19 (3-4):229-239.
12. **E.A. Roberts, D.W. Cow.**
Wilson disease.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1998, 12(2):237-256.
13. **F. Durant, J-P. Benhamou,**
Maladie de Wilson.
EMC 1993 hépatologie 7-037-1-10.

14. M. MERCIER– JACQUIER.

La maladie de Wilson : Revue de la littérature à propos de 19 observations.
Thèse de faculté de médecine de Nancy 2007.

15. P. Guiraud, A. Favier et N. Horn.

Métabolisme du cuivre.
Encycl Méd Chir , Endocrinologie–Nutrition, 10–359–C–10, 2003, 10 P.

16. L.M. Klevay, S.J. Reck, D.F. Barcome.

Evidence of dietary copper and zinc deficiencies.
JAMA, 1979,241: 1916–1918.

17. P. Elkoubi,

Le cuivre.
J. Chir., 1989, 126(4):248–57.

18. E–S. Sabir.

Les maladies héréditaires du métabolisme : Diagnostic chimique des Mucopolysaccharidoses, diagnostic différentiel et approches thérapeutiques.
Faculté des sciences Semlalia, Marrakech, 2021.

19. B–E. Kim, T. Nevitt, D. J Thiele.

Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation.
P. 3, 2008.

20. E. B Maryon, S. A Molloy, A. M Zimnicka, J. H Kaplan.

Copper entry into human cells: progress and unanswered questions.
P. 8, janv. 2007.

21. R. Hassett et D. J. Kosman,

Evidence for Cu(II) reduction as a component of copper uptake by *Saccharomyces cerevisiae*.
J Biol Chem, vol. 270, n° 1, p. 128-134, janv. 1995.

22. E. Carpenè, G. Andreani, et G. Isani.

Metallothionein functions and structural characteristics.
J Trace Elem Med Biol, vol. 21 Suppl 1, p. 35-39, 2007.

23. J. Laliberté et S. Labbé,

The molecular bases for copper uptake and distribution: lessons from yeast.
Med Sci (Paris), vol. 24, n° 3, p. 277-283, mars 2008.

24. A. C. Rosenzweig.

Copper delivery by metallochaperone proteins.
Acc Chem Res, vol. 34, n° 2, p. 119-128, févr. 2001.

25. S. Lutsenko, N. L. Barnes, M. Y. Bartee, et O. Y. Dmitriev.

Function and Regulation of Human Copper–Transporting ATPases.
Physiological Reviews, vol. 87, n° 3, p. 1011-1046, juill. 2007.

26. S Lutsenko, N.L Barnes, M.Y.Bartee.

handbook of copper pharmacology and toxicology.2007.

27. **Y. A. Gryzunov, A. Arroyo, J-L. Vigne, Q. Zhao, V. A. Tyurin et al.**
Binding of fatty acids facilitates oxidation of cysteine-34 and converts copper-albumin complexes from antioxidants to prooxidants.
Arch Biochem Biophys, vol. 413, n° 1, p. 53-66, mai 2003.
28. **E. Frieden.**
Caeruloplasmin: a multi-functional metalloprotein of vertebrate plasma.
Ciba Found Symp, vol. 79, p. 93-124, 1980.
29. **F. Wu, J. Wang, C. Pu, L. Qiao, C. Jiang.**
Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms.
*Int.J.Mol.Sci.*2015 ; 16 : 6419-6431.
30. **D. Ardelean-Jaby, Th. de Broucker, M. Cailliez.**
Maladie de Wilson : un cas et revue de la littérature.
Immunoanalyse & Biologie Spécialisée, Volume 16, Issue 6, 2001, Pages 368- 375.
31. **F. Womaint , A. Poujois, C. Vanlemmens.**
Maladie de Wilson.
Actualités Rev Med 2015 ; 4924.
32. **M. Misrahi, M. Hadchouel.**
Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson.
Hépatogastro., 1997, 6(4):473-481.
33. **P. Labrune.**
La maladie de Wilson.
Médecine thérapeutique Pédiatrie 1999, 2,6 :461-465.
34. **A. Dhawan, P. Ferenci, A. Geubel, R. Houwen, J. Lerut et al.**
Genes and metals: a deadly combination.
Acta. Gastroenterol. Belg., 2005, 68(1):26-32.
35. **J. M. Stapelbroek, C. W. Bollen, J. K. Van Amstel, K. J. Van Erpecum et al.**
The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease : results of a meta-analysis.
J Hepatol, 2004 ; 41 : 758- 763.
36. **F. Woimant, P. Chaine, P. Favrole, et al.**
La maladie de Wilson.
Rev. Neurol., 2006, 162(6-7):773-81.
37. **D. Valla.**
Hémochromatose, Maladie de Wilson. Des maladies auxquelles on ne pense pas assez.
Ann. Gastroenterol. Hepatol., 1996, 32(2): 107-8.
38. **R. Kitzberger, C. Madl, P. Ferenci.**
Wilson disease.
Metab. Brain Dis., 2005, 20(4):295-302.
39. **A. Ala, AP. Walker, K. Ashkan, JS. Dooley, MI. Schilsky.**
Wilson's disease.
Lancet 2007; 369:397- 408.

40. **O. Bandmann, KH. Weiss, SG. Kaler.**
Wilson's disease and other neurological copper disorders.
Lancet Neurol 2015 ; 14 : 103-13.
41. **F. Amri, H. Pousse, M.N. Gueddiche, M. Radhouane, M. T. Sfar et al.**
Les cirrhoses et les maladies cirrhogènes de l'enfant tunisien : 65 cas.
Pédiatrie 1992, 47, 473-47.
42. **M. Lakhdar Idrissi, A. Babakhoya, K. Khabbache, F. Souilmi, S. Benmiloud et al.**
La maladie de Wilson chez l'enfant : à propos de 20 cas.
PanAfrican Med J. 2013 ; 14 : 6.
43. **M. Penon-Portmann, S. Lotz-Esquivel, A. C. Carrera, M. Jimenez-Hernandez et al.**
Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization », *JIMD Reports*, vol. 52, n° 1, p. 55-62, mars 2020.
44. **P. Hiroz, A. Antonino, C. Doerig, I. Pache, et D. Moradpour.**
A primer on Wilson disease for the general practitioner.
Rev Med Suisse, vol. 7, n° 307, p. 1690-1692, 1694-1695, sept. 2011.
45. **F. K. Askari, J. Greenson, R. D. Dick, V. D. Johnson, et G. J. Brewer.**
Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc.
Journal of Laboratory and Clinical Medicine, vol. 142, n° 6, p. 385-390, déc. 2003.
46. **J.M. Walshe.**
History of wilson's disease: 1912 to 2000.
Mov. Disord., 2006,21: 142-147.
47. **C. Duvoux.**
Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson.
Gastroenterol. Clin. Biol., 2004, 28(5 Suppl):D202-5.
48. **E.A. Roberts, M.L. Schilsky.**
A practice guideline on Wilson disease.
Hepatology 2003;37(6):1475-92.
49. **JD. Gitlin.**
Wilson disease.
Gastroenterology 2003;125(6):1868-77
50. **A. DALVI.**
Wilson's disease : neurological and psychiatric manifestations.
Dis Mon 2014 ; 60 : 460-4.
51. **H. Benrhouma, S. Nagi, I. Kraoua, I. Drissi, I. Turki, M. Ben Hammouda.**
Tableau encéphalitique révélant une maladie de Wilson chez un garçon de 12 ans.
Archives de Pédiatrie 2015 ; 22 : 892-894.
52. **M. Ghailan, B. Benhammou.**
La maladie de Wilson chez l'enfant à propos de cinq famille.
Thèse de médecine Rabat 1999.

- 53. Belahmer, N. Mikou, Hadj, H. Khalifa.**
Maladie de Wilson chez l'enfant à propos de 8 cas.
Thèse de médecine Casablanca 1999.
- 54. A. Członkowska, T. Litwin, P. Dusek, P. Ferenci, S. Lutsenko *et al.***
Wilson disease.
Nat Rev Dis Primers, vol. 4, n° 1, p. 21, sept. 2018.
- 55. W. Bono, O. Moutie, A. Benomar, S. Aidi, M. El Alaoui-Faris *et al.***
La maladie de Wilson. Etude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas.
Rev. Med. Interne, 2002,23(5):419-43 1.
- 56. N. Shimizu.**
Copper metabolism and genetic disorders.
Nihon Rinsho. 2016 Jul;74(7):1151-5.
- 57. D. Le Fort, B. Deleplanque, P. Louiset, B. Pautrizel *et P. Loiseau.***
Wilson's disease: demonstration of lesions of the cortex and white matter by MRI.
Rev. Neurol., 1988; 144(5):365-7.
- 58. M. Akil , J. A. Schwartz, D. Dutchak, V. Yuzbasiyan-Gurkan *et G. J. Brewer.***
The psychiatric presentations of Wilson's disease.
J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci., 1991 Fa11,3(4):377-82.
- 59. P. KUAN.**
Cardiac Wilson's disease.
Chest., 1987,91(4):579-83.
- 60. J. Ghika, F. Vingerhoets, P. Maeder, F-X. Borruat, J. Bogousslavsky.**
Maladie de Wilson
EMC-Neurologie 1 (2004) 481-511.
- 61. K. Dzieżyc-Jaworska, T. Litwin, *et A. Członkowska.***
Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain.
Ann Transl Med, vol. 7, n° Suppl 2, p. S62, avr. 2019.
- 62. M. Odievre, P. Labune.**
Maladie de Wilson.
EMC Pédiatrie 2004.
- 63. K. LAFHAL, Pr Naima FDIL.**
Wilson disease: Diagnostic challenges and Differential diagnoses.
J. The clinical Biochemist Reviews 2022, Ref: Ms.No AACB-D-22-00003R1.
- 64. A. Bialy-Golan, S. Brenner.**
Penicillamine-induced bullous dermatoses
J Am Acad Dermatol 1996 ; 35 : 732-742.
- 65. European Association for the Study of the Liver.**
EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.
Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 671-685.

66. **G.J. Brewer, P. Hedera, K.J. Kluin, M. Carlson, F. Askari et al.**
Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy.
Arch. Neurol., 2003, 60(3):379-85.
67. **E. Wenisch, A. De Tassigny, J.-M. Trocello, J. Beretti, N. Girardot-Tinant, et F. Woimant.**
Cognitive profile in Wilson's disease: a case series of 31 patients.
Rev Neurol (Paris), vol. 169, n° 12, p. 944-949, déc. 2013.
68. **A. Przybyłkowski, G. Gromadzka, G. Chabik, A. Wierzchowska, T. Litwin, et A. Członkowska.**
Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease.
Funct Neurol, vol. 29, n° 1, p. 23-29, 2014.
69. **A. Poujois, F. Woimant.**
Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms; diagnosis, treatment and monitoring. Biochemical markers. In: WeissKH, SchilskyM, editors 2017.
70. **G.J. Brewer.**
Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease.
Mov. Discord., 1999, 14 (4) : 551- 4.
71. **J. M. Walshe.**
Penicillamine: the treatment of first choice for patients with Wilson's disease
Mov. Discord. 1999 Jul;14(4):545-50.
72. **A. Lachaux, N. Djebrani-Oussedik, D. Habes, O. Guillaud , F. Ory-Magne et al.**
Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients.
Hépto- Gastro et Oncologie Digestive », 2020.
73. **G. J. Brewer et F. K. Askari.**
Wilson's disease: clinical management and therapy.
Journal of Hepatology, vol. 42, n° 1, Supplement, p. S13-S21, avr. 2005.
74. **B. Mallet, O. Vesco-Guillaume, M. Gambini et al.**
Diagnostic de la Maladie de Wilson. A propos de 15 observations.
Presse Med., 1984, 13,39 :1389.
75. **A. Cissé, Y. Morel, M. Coulibay, I. S. Souaré, A. F. Cissé et al.**
Wilson's disease: study of 6 neurologic forms observed at the University Hospital in Conakry.
Med Trop (Mars), vol. 64, n° 1, p. 53-57, 2004.
76. **I. Sassenou, R. Afifi, I. Benbelbarhdadi, A.Aouragh, M. Benazzouz et al.**
La maladie de wilson a propos de 4 cas.
Médecine du Maghreb 1996 n °60.
77. **S. El Balkhi, J.-M. Trocello, J. Poupon, P. Chappius, F. Massicot et al.**
Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis.
ClinicaChimica Acta 412 (2011) 2254-2260.

- 78. J.C. Duclos–Vallee, P. Ichai, P. Chappuis, M. Misrahi, F. Woimant et al.**
La maladie de Wilson.
Rev. Prat., 2006, 15,56(5):469–74.
- 79. I. Mohr et K. H. Weiss.**
Biochemical Markers for the Diagnosis and Monitoring of Wilson Disease.
Clin Biochem Rev, vol. 40, n° 2, p. 59-77, mai 2019.
- 80. I. J. Chang et S. H. Hahn.**
The genetics of Wilson disease.
Handb Clin Neurol, vol. 142, p. 19-34, 2017.
- 81. P. Ferenci.**
Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing.
Hum Genet, vol. 120, n° 2, p. 151-159, sept. 2006.
- 82. S. Vrabelova, O. Letocha, M. Borsky, et L. Kozak.**
Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease.
Mol Genet Metab, vol. 86, n° 1-2, p. 277-285, 2005.
- 83. D. Németh, K. Arvai, P. Horvath, J. Pal Kosa, B. Tobias et al.**
« Clinical Use of Next–Generation Sequencing in the Diagnosis of Wilson’s Disease.
Gastroenterol Res Pract, vol. 2016, p. 4548039, 2016.
- 84. K.H. Weiss, W. Stremmel.**
Evolving Perspectives in Wilson Disease: Diagnosis, Treatment and Monitoring.
Curr Gastroenterol Rep. 2011 Dec 27;14:1–7.
- 85. European Association for Study of Liver**
EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease.
J Hepatol, vol. 56, n° 3, p. 671-685, mars 2012.
- 86. P. Ferenci.**
Diagnosis of Wilson disease.
Handb Clin Neurol, vol. 142, p. 171-180, 2017.
- 87. P. Chappuis, M. Bost, M. Misrahi, J. C. Duclos–Vallée, et F. Woimant.**
Wilson disease: clinical and biological aspects.
Ann Biol Clin (Paris), vol. 63, n° 5, p. 457-466, 2005.
- 88. N. MARTIN–DUVERNEUIL, T. DE BROUCKER, «**
Maladie de Wilson.
Rev. Neurol., 2001, 157(1):119–21.
- 89. M. Sini, O. Sorbello, A. Civolani, M. Liggi et L. Demelia.**
Non invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson’s disease, 2012.

- 90. P. Huppke, C. Brendel, V. Kalscheuer, G. C. Korenke, I. Marquardt, et al.**
Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin.
Am J Hum Genet, vol. 90, n° 1, p. 61-68, janv. 2012.
- 91. M. Kerkhof et P. Honkoop.**
Never forget aceruloplasminemia in case of highly suggestive Wilson's disease score.
Hepatology, vol. 59, n° 4, p. 1645-1647, avr. 2014.
- 92. S. Patra, M. Vij, R. Kancharala, et S. C. Samal.**
Is Indian childhood cirrhosis an extinct disease now?--An observational study.
Indian J Pediatr, vol. 80, no 8, p. 651-654, août 2013.
- 93. Y. Tatsumi, T. Shinohara, M. Imoto, S. Wakusawa, M. Yano et al.**
Potential of the international scoring system for the diagnosis of Wilson disease to differentiate Japanese patients who need anti-copper treatment.
Hepatol Res, vol. 41, no 9, p. 887-896, sept. 2011.
- 94. T. Müller, B. van de Sluis, A. Zhernakova, E. van Binsbergen, A. R. Janecke et al.**
The canine copper toxicosis gene MURR1 does not cause non-Wilsonian hepatic copper toxicosis.
J Hepatol, vol. 38, no 2, p. 164-168, févr. 2003.
- 95. M. Quadri, A. Federico, T. Zhao, G. J. Breedveld, C. Battisti et al.**
Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease.
Am J Hum Genet, vol. 90, no 3, p. 467-477, mars 2012.
- 96. C. Eisenbach, O. Sieg, W. Stremmel, J. Encke, et U. Merle.**
Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease.
World J Gastroenterol, vol. 13, no 11, p. 1711-1714, mars 2007.
- 97. D. Martinelli, L. Travaglini, C. A. Drouin, I. Ceballos-Picot, T. Rizza et al.**
MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy.
Brain, vol. 136, n° Pt 3, p. 872-881, mars 2013.
- 98. A. Sánchez-Monteagudo, M. Álvarez-Sauco, I. Sastre, I. Martínez-Torres, V. Lupo et al.**
Genetics of Wilson disease and Wilson-like phenotype in a clinical series from eastern Spain.
Clin Genet, vol. 97, n° 5, p. 758-763, mai 2020.
- 99. W. Hermann.**
Classification and differential diagnosis of Wilson's disease.
Ann Transl Med, vol. 7, n° Suppl 2, p. S63, avr. 2019.
- 100. A. J. Smith, J. M. de Vree, R. Ottenhoff, R. P. Oude Elferink, A. H. Schinkel, et P. Borst.**
Hepatocyte-specific expression of the human MDR3 P-glycoprotein gene restores the biliary phosphatidylcholine excretion absent in Mdr2 (-/-) mice.
Hepatology, vol. 28, n° 2, p. 530-536, août 1998.

101. **E. Gonzales, A. Davit–Spraul, C. Baussan, C. Buffet, M. Maurice, et E. Jacquemin.**
Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency.
Front Biosci (Landmark Ed), vol. 14, n° 11, p. 4242-4256, janv. 2009.
102. **R. Ramraj, M. J. Finegold, et S. J. Karpen.**
Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: overlapping presentation with Wilson disease.
Clin Pediatr (Phila), vol. 51, n° 7, p. 689-691, juill. 2012.
103. **I. J. Chang, M. He, et C. T. Lam.**
Congenital disorders of glycosylation.
Ann Transl Med, vol. 6, n° 24, p. 477, déc. 2018.
104. **E. C. Francisco, J. N. de Almeida Junior, F. de Queiroz Telles, V. R. Aquino et al.**
Species distribution and antifungal susceptibility of 358 Trichosporon clinical isolates collected in 24 medical centres.
Clin Microbiol Infect, vol. 25, n° 7, p. 909.e1–909.e5, juill. 2019.
105. **D. Marques–da–Silva, V. Dos Reis Ferreira , M. Monticelli, P. Janeiro et al.**
Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature.
J Inherit Metab Dis, vol. 40, n° 2, p. 195-207, mars 2017.
106. **M. Cannata Serio, L. A Graham, A. Ashikov, L. E. Larsen, K. Raymond et al.**
Mutations in the V–ATPase Assembly Factor VMA21 Cause a Congenital Disorder of Glycosylation With Autophagic Liver Disease.
Hepatology, vol. 72, n° 6, p. 1968-1986, déc. 2020.
107. **A. Czlonkowska, J. Gajda, et M. Rodo.**
Effects of long–term treatment in Wilson’s disease with D–penicillamine and zinc sulphate », *J Neurol*, vol. 243, n° 3, p. 269-273, mars 1996.
108. **M. El–Youssef.**
Wilson disease
Mayo Clin Proc, vol. 78, n° 9, p. 1126-1136, sept. 2003.
109. **R. F. Bergstrom, D. R. Kay, T. M. Harkcom, et J. G. Wagner.**
Penicillamine kinetics in normal subjects.
Clin Pharmacol Ther, vol. 30, n° 3, p. 404-413, sept. 1981.
110. **A. Schuna, M. A. Osman, R. B. Patel, P. G. Welling, et W. R. Sundstrom**
Influence of food on the bioavailability of penicillamine.
J Rheumatol, vol. 10, n° 1, p. 95-97, févr. 1983.
111. **Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS.**
Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, Nov 2021.
112. **A. Dhawan, R. M. Taylor, P. Cheeseman, P. De Silva, L. Katsiyiannakis, et G. Mieli–Vergani.**
Wilson’s disease in children: 37–year experience and revised King’s score for liver transplantation.
Liver Transpl, vol. 11, n° 4, p. 441-448, avr. 2005.

113. **J. M. Walshe.**
Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride.
Lancet, vol. 1, n° 8273, p. 643-647, mars 1982.
114. **I. H. Scheinberg, M. E. Jaffe, et I. Sternlieb.**
The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease.
N Engl J Med, vol. 317, n° 4, p. 209-213, juill. 1987.
115. **H. Garnier, N. Diederich, W. Pilloy, M. Lenaerts, G. Dooms, et H. Metz.**
Late form with psychiatric presentation of Wilson's disease, with pseudo-compulsive stereotyped movements. Neuro-radiological correlations.
Rev Neurol (Paris), vol. 153, n° 2, p. 124-128, mars 1997.
116. **G. J. Brewer, C. A. Terry, A. M. Aisen, et G. M. Hill.**
Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy.
Arch Neurol, vol. 44, n° 5, p. 490-493, mai 1987.
117. **GJ. BREWER, V. YUZBASIYAN-GURKAN.**
Wilson disease
Medecine 1992 ; 71 : 139-64.
118. **T. U. Hoogenraad, C. J. Van den Hamer, et J. Van Hattum.**
Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate: two case reports.
Br Med J (Clin Res Ed), vol. 289, n° 6440, p. 273-276, août 1984.
119. **W. Hermann, B. Eggers, et A. Wagner.**
The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease.
J Neurol, vol. 249, n° 12, p. 1733-1734, déc. 2002.
120. **G. J. Brewer, V. Yuzbasiyan-Gurkan, V. Johnson, R. D. Dick, et Y. Wang.**
Treatment of Wilson's disease with zinc XII: dose regimen requirements.
Am J Med Sci, vol. 305, n° 4, p. 199-202, avr. 1993.
121. **G. J. Brewer, A. Turkay, et V. Yuzbaziyan-Gurkan.**
Development of neurologic symptoms in a patient with asymptomatic Wilson's disease treated with penicillamine.
Arch Neurol, vol. 51, n° 3, p. 304-305, mars 1994.
122. **G. J. Brewer, V. D. Johnson, R. D. Dick, P. Hedera, J. K. Fink, et K. J. Kluin,** Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy .
Hepatology, vol. 31, n° 2, p. 364-370, févr. 2000.
123. **L. A. Anderson, S. L. Hakojarvi, et S. K. Boudreaux.**
Zinc acetate treatment in Wilson's disease.
Ann Pharmacother, vol. 32, n° 1, p. 78-87, janv. 1998.
124. **H. S. Chaudhry, A. C. Anilkumar.**
Wilson Disease.
StatPearls Publishing; 2023 Jan.

125. **I. Bona E. Broussolle, P. Neuschwander, C. Confavreux, T. Fontanges et al.**
Treatment of Wilson's disease with zinc. 5 cases.
Rev Neurol (Paris), vol. 149, n° 6-7, p. 393-397, 1993.
126. **P. Dusek, T. Litwin, et A. Czlonkowska.**
Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations.
Neurol Clin, vol. 33, n° 1, p. 175-204, févr. 2015.
127. **N. Fdil, E-S. Sabir, A. Ezoubeiri, R. Elqadiry, A. Daoudi et al.**
Implementation of an Affordable Method for MPS Diagnosis from Urine Screening to Enzymatic Confirmation: Results of a Pilot Study in Morocco.
Clin Lab, vol. 66, n° 3, mars 2020.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 162

سنة 2023

**التأكيد البيوكيميائي لمرض ويلسون
بالمستشفى الجامعي محمد السادس
الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 31/05/2023
من طرف

السيد حمزة اجريندو

المزداد 20 مارس 1997
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض ويلسون - نحاس - معدل النحاس في البول - سرن ولوبلازمين - د-بنسولامين -
التشخيص التفريقي

اللجنة

الرئيس

ع. بورهوات

السيدة

المشرف

أستاذة في طب الأطفال

ن. فضيل

السيدة

أستاذة في الكيمياء الحيوية و البيوكيمياء

ن. رضى

السيد

الحكام

أستاذ في طب الأطفال

ع. بنعلي

السيد

أستاذة في الطب النفسي

