

Diagnostic et prise en charge de la maladie de Wilson chez l'enfant : Quoi de neuf ?

Diagnosis and management of Wilson's disease in children: What's new?

Ben Rabeh. R ^(1,2), Bouyahia. O ^(1,2), Missaoui. N ^(1,2), Yahyaoui. S ^(1,2), Atitallah. S ^(1,2), Mazigh. S ^(1,2), Boukthir. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Université Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Service de médecine infantile C, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

La maladie de Wilson (MW) est une maladie autosomique récessive causée par des mutations du gène ATP7B. L'ATP7B code une enzyme appelée ATPase transporteuse transmembranaire du cuivre, qui est essentielle à l'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine et à l'excrétion du cuivre dans la bile. Un déficit ou un dysfonctionnement de cette enzyme entraîne une accumulation progressive de cuivre dans plusieurs organes, en particulier dans le foie, le système nerveux, les cornées, les reins et le cœur. Les enfants atteints de MW peuvent présenter une atteinte hépatique asymptomatique, une cirrhose ou une insuffisance hépatique aiguë, avec ou sans symptômes neuropsychiatriques. Environ 20 à 30 % des patients atteints de MW présentent une insuffisance hépatique aiguë. Bien que les tests génétiques sont devenus un outil de diagnostic pertinent pour la MW, le diagnostic reste basé à la fois sur les données cliniques et biologiques. Les objectifs du traitement sont de réduire les taux de cuivre et d'empêcher son accumulation dans le foie et d'autres organes, en particulier dans le système nerveux central. La transplantation hépatique dans la MW est une option salvatrice pour les patients présentant une insuffisance hépatique et une encéphalopathie. Pour les patients atteints de MW traités par des agents chélateurs, l'adhésion au traitement est essentielle pour un succès à long terme.

Mots clés : Insuffisance hépatique aiguë, Cirrhose, Métabolisme du cuivre, Transplantation hépatique, Maladie de Wilson

ABSTRACT

Wilson disease (WD) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the ATP7B gene. ATP7B encodes an enzyme called the copper transmembrane transporter ATPase, which is essential for the incorporation of copper into ceruloplasmin and the excretion of copper into the bile. Deficiency or dysfunction of this enzyme leads to progressive accumulation of copper in multiple organs, particularly in the liver, nervous system, corneas, kidneys, and heart. Children with WD may present with asymptomatic liver injury, cirrhosis, or acute liver failure, with or without neuropsychiatric symptoms. Approximately 20–30% of patients with WD present with acute liver failure. Although genetic testing has become a relevant diagnostic tool for WD, diagnosis remains based on both clinical and laboratory data. The goals of treatment are to reduce copper levels and prevent its accumulation in the liver and other organs, particularly the central nervous system. Liver transplantation in WM is a life-saving option for patients with liver failure and encephalopathy. For WM patients treated with chelating agents, adherence to treatment is essential for long-term success.

Key words : Acute liver failure, Cirrhosis, Copper metabolism, Liver transplantation, Wilson's disease

Introduction

La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire est une maladie génétique de transmission autosomique récessive [1] La maladie de Wilson résulte d'une mutation du gène ATP7B, lo-

calisé sur le bras long du chromosome 13 (13q14.3). Ce gène code une protéine ATPase qui joue le rôle de transporteur transmembranaire de cuivre et qui est essentielle à l'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine et à l'excrétion du cuivre dans la

Auteur correspondant :

Pr. Rania Ben Rabeh : N°14 Rue Hédi Nouira, 1001, Tunis – Tunisie

raniabenrabeh@gmail.com

tel : (+216) 52 85 70 24

bile. Le déficit de cette enzyme entraîne une accumulation progressive de cuivre dans plusieurs organes, en particulier dans le foie, le système nerveux, les cornées, les reins et le cœur [1,2]. Le diagnostic de maladie de Wilson est difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques. Néanmoins, fait rare pour une maladie génétique, il existe un traitement efficace utilisant des molécules ayant un pouvoir chélateur du cuivre ou inhibant son absorption digestive [2]. Le cuivre échangeable est un nouveau dosage de cuivre libre qui aide au diagnostic et au dépistage familial de la maladie de Wilson [3]. Les enfants atteints de la maladie de Wilson peuvent présenter une maladie hépatique asymptomatique, une cirrhose ou une insuffisance hépatique aiguë, avec ou sans symptômes neurologiques et psychiatriques. Environ 20 à 30% des patients atteints de la maladie de Wilson se présentent avec une insuffisance hépatique aiguë, tandis que la plupart des autres patients se présentent avec une hépatite chronique progressive ou une cirrhose [4]. La majorité des patients atteints de la maladie de Wilson présentent un dysfonctionnement hépatique au cours de la première décennie de vie. Les manifestations neuropsychiatriques sont souvent observées au cours de la troisième ou quatrième décennie de vie. Le pronostic hépatique sous traitement est excellent en cas de diagnostic précoce et le pronostic neurologique est dépendant de la gravité de l'atteinte au moment du diagnostic.

Physiopathologie

Le cuivre est toxique sous forme libre. Il est présent dans l'organisme lié aux protéines plasmatiques (céruloplasmine, albumine) ou des protéines tissulaires [1]. Le cuivre est oligoélément indispensable. Il joue le rôle de coenzyme pour de nombreuses métalloprotéines (cytochrome oxydase, ATP7B et ATP7A ...). Il intervient dans l'excrétion cellulaire du fer, la production de l'ATP, la formation du tissu conjonctif (peau, artères) et la synthèse de mélanine. Il a également une action anti-oxydante (hématies, cerveau, hépatocytes). Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire sont absorbés au niveau gastrique et intestinal. Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A ou ATPase Menkes, codé par le chromosome X. Il est acheminé vers le foie via le système porte après liaison à des protéines et de faibles poids moléculaires [1,5]. Au niveau hépatique, le cuivre est capté au pôle basal de l'hépatocyte par le transporteur hCTR1. Dans l'hépatocyte le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur l'ATP7B [5,6]. Ce transporteur ATP7B a été mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein. La quantité de cuivre intrahépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour former l'holo-

céruloplasmine [5]. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyper phosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile (Figure 1).

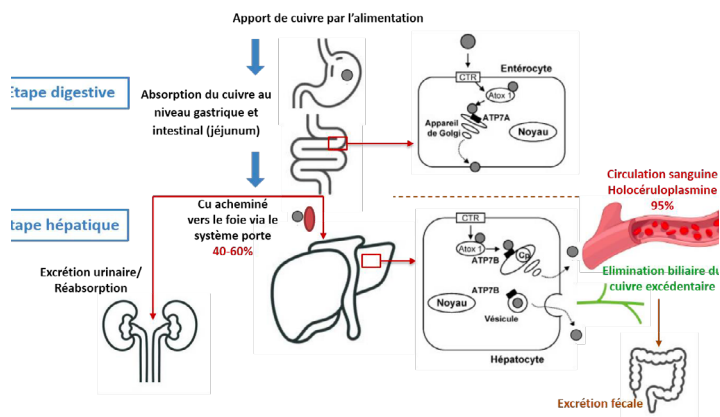


Figure 1: Schéma du métabolisme du cuivre

Le déficit en ATP7B caractérise la maladie de Wilson et il est à l'origine d'une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut pas évacuer vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique ou holocéruloplasmine [5-7]. La surcharge du cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Cette accumulation intéresse initialement le foie. La libération de cuivre libre dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extra hépatiques [7].

Génétique

Les mutations décrites du gène ATP7B sont des mutations faux-sens (mutation ponctuelle dans laquelle un nucléotide d'un codon est changé, induisant le changement de l'acide aminé associé) et non-sens (une mutation ponctuelle dans laquelle un nucléotide d'un codon est changé, induisant le remplacement d'un codon codant un acide aminé par un codon-stop. La protéine résultante est tronquée). Les patients peuvent être soit homozygotes pour une mutation, soit hétérozygotes composites. Plus de 700 mutations ont été identifiées comme étant à l'origine de la maladie de Wilson [8]. La mutation faux-sens H1069Q est la plus répandue (50 à 80 %) dans la population européenne et américaine [8] tandis que la mutation R778L est plus courante (14 à 49 %) dans les pays d'Extrême-Orient [9,10].

Présentation clinique

La maladie de Wilson chez les enfants peut se manifester à tout âge, l'âge médian étant de 13 ans [7,11]. Cependant, la maladie symptomatique est exceptionnelle avant l'âge de 3 ans [7,24]. Les manifestations hépatiques sont plus fréquentes chez

les enfants, bien que certains (4 à 6 %) puissent présenter des symptômes neurologiques subtils. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans [5]. Dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans

► Manifestations hépatiques

L'atteinte hépatique peut prendre toutes les formes, de l'absence de symptômes à une cirrhose, voire à une hépatite fulminante. L'atteinte hépatique asymptomatique peut être découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan biologique ou radiologique de routine révélant une élévation des enzymes hépatiques ou des résultats anormaux à l'échographie hépatique [13]. L'atteinte hépatique peut être révélée par une hépatite aiguë, une hépatite chronique, une cirrhose compensée ou décompensée voire une insuffisance hépatique aiguë [1]. L'insuffisance hépatique aiguë est définie comme une situation de détresse multisystémique avec perte rapide des fonctions de synthèse hépatique chez un enfant sans maladie antérieure connue du foie, associée à une coagulopathie non corrigée par l'administration de vitamine K, avec un International Normalized Ratio (INR) $\geq 1,5$ ou un taux de prothrombine TP < 50 % en présence d'une encéphalopathie ou un INR ≥ 2 ou TP < 30 % en l'absence d'encéphalopathie [14]. Les caractéristiques qui permettent de distinguer la maladie de Wilson des autres causes de l'insuffisance hépatique aiguë sont l'élévation modérée des enzymes hépatiques (AST/ALT), une bilirubinémie totale élevée et un faible taux de phosphatase alcaline [5,7]. L'hémolyse associée due au cuivre libre pourrait conduire à une bilirubinémie totale élevée [1].

► Manifestations neuropsychiatriques

Les symptômes neuropsychiatriques sont rarement observés chez les enfants, en particulier chez ceux de moins de 10 ans. Cependant, 5 à 15 % des enfants présentant des manifestations hépatiques peuvent également présenter des symptômes neurologiques [5,15]. Les premiers symptômes des formes neurologiques apparaissent généralement progressivement sur quelques semaines à quelques mois. Ces symptômes comprennent une incoordination (par exemple, une détérioration de l'écriture manuscrite - dysgraphie), une dystonie, des anomalies de la mimique, une baisse des performances scolaires, une déficience cognitive légère telle (la mémoire de travail), des difficultés de langage, une dysarthrie, une hypersalivation occasionnant un bavage, une maladresse inhabituelle ou un tremblement postural et/ou intentionnel (ataxie cérébelleuse) [1]. Les symptômes psychiatriques peuvent varier des problèmes de comportement et de personnalité (agressivité et impulsivité), aux troubles de l'humeur (dépression, anxiété et bipolarité) jusqu'à la psychose [16].

► Autres manifestations

L'anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer est objectivé par un examen oculaire à la lampe à fente.

Il reflète la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet. Il constitue un élément fondamental du diagnostic. Cet examen a une bonne sensibilité puisqu'il est presque toujours présent dans les formes neurologiques (plus de 95 % des patients), et dans 52 % des atteintes hépatiques tout âge confondu mais seulement dans 31% des formes hépatiques de l'enfant [17]. La maladie peut également comporter des manifestations hématologiques, rénales, Ostéoarticulaires et cardiaques. Ces manifestations peuvent être de découverte fortuite et révéler la maladie (Tableau 1).

Tableau 1: Manifestations cliniques de la maladie de Wilson chez l'enfant

Manifestation clinique	Signes cliniques	Age de début	Prévalence
Hépatiques	Augmentation des transaminases	> 2 ans	60% - 70%
	Hépatite aiguë		
	Hépatomégalie		
	Stéatose hépatique		
	Insuffisance hépatique aiguë avec hémolyse		
	Hypertension portale : varices œsophagiennes, splénomégalie, Cirrhose décompensée avec ascite		
Neuropsychiatriques	Dysarthrie	> 10 - 15 ans	20%
	Dysphagie, salivation excessive		
	Changement d'humeur : dépression, irritabilité		
	Incoordination (par exemple, détérioration de l'écriture manuscrite)		
	Baisse des performances scolaires		
	Tremblements de repos et d'intention		
	Troubles de la marche, dystonie, rigidité		
Visage en forme de masque ...			
Ophthalmologiques*	Anneau de Kayser-Fleischer: dépôt de cuivre sur la membrane de Descemet	> 6 - 8 ans	5%
	La cataracte en tournesol: dépôt de cuivre dans le cristallin. *Toujours présentes en cas d'atteinte neurologique		
Hématologiques	Anémie hémolytique avec test de Coombs négatif	> 7 ans	7%
Rénales	Tubulopathie proximale	-	-
	Lithiase urinaire	-	-
	Néphrocalcinose	-	-
Cardiaques	Cardiomyopathie, Insuffisance cardiaque	-	-
	Arythmie	-	-
Ostéoarticulaires	Douleurs ostéo-musculaires ostéomalacie, ostéopénie, ostéoporose, Arthropathie	-	-
Cutanées	Lipomes	-	-
	Hyperpigmentation	-	-
Pancréatiques	Pancréatite	-	-

Diagnostic

En 2001, un score diagnostique de la maladie de Wilson (Tableau 2) a été développé par le groupe de travail lors de la 8ème réunion internationale sur la maladie de Wilson à Leipzig [18]. Ce score a été largement utilisé et ensuite intégré dans l'algorithme de diagnostic dans les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [36]. Des études ont montré une valeur diagnostique élevée du score dans la population pédiatrique [20].

Tableau 2: Score de Leipzig pour le diagnostic de maladie de Wilson

Critères	Points	
Anneau de Kayser-Fleischer	Présent	2
	Absent	0
Symptômes neuropsychiatriques évocateurs de MW OU lésions radiologiques typiques à l'IRM cérébrale	Présent	2
	Absent	0
Anémie hémolytique à test de Coombs négatif (+ élévation du cuivre sérique)	Présent	1
	Absent	0
Cuprurie /24h (en absence d'hépatite aiguë) (VN <40 µg/24h chez l'enfant)	Normale	0
	1 à 2 x la valeur normale	1
	> 2 x la valeur normale	2
	> 500 µg/24h après test à la D-penicillamine	2
Dosage du cuivre intra-hépatique (VN < 50 µg/g de poids sec)	Valeur normale	-1
	Jusqu'à 5 x la valeur normale	1
	> 5x la valeur normale	2
Coloration positive des hépatocytes par la Rhodamine (si le dosage du cuivre intra-hépatique n'est pas disponible)	Présent	0
	Absent	1
Céruleplasmine sérique (dosage par néphélométrie) (VN > 20 mg/dL)	Valeur normale	0
	10 – 20	1
	< 10	2
Recherche de mutation du gène <i>ATP7B</i> par biologie moléculaire	Mutations pathogènes sur les 2 chromosomes	4
	Mutations pathogènes sur un seul chromosome	1
	Absence de mutations pathogènes	0

Absence de mutations pathogènes 0
SCORE TOTAL (si des données ne sont pas disponibles pour un item mettre un score 0)

- ◆ 4 points ou plus : Diagnostic de maladie de Wilson hautement probable
- ◆ 2-3 points : Diagnostic de maladie de Wilson possible mais non certain,
- ◆ 0-1 point : Diagnostic de maladie de Wilson peu probable

► Le bilan hépatique

Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique qui peut alors prendre la forme d'une stéatose ou d'une fibrose évoluant à bas bruit (intérêt du Fibroscan® systématique) [1].

► Hémogramme

L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie : une anémie en particulier hémolytique, une leucopénie et une thrombopénie secondaires à l'hypersplénisme [1].

► Dosage de la céruloplasmine sérique

La céruloplasmine est un transporteur de cuivre (95 % du cuivre circulant total) et agit comme un antioxydant. Le taux de céruloplasmine sérique peut varier en fonction de l'âge des patients. La concentration de céruloplasmine sérique est basse chez les nouveau-nés, augmente graduellement avec l'âge et atteint un pic dans le milieu de l'enfance avant de décliner lentement au cours de la puberté [21,22].

Le dosage de la céruloplasmine devient interprétable à partir d'un an. Cependant, la Céruloplasminémie est diminuée chez 93 % des patients avec un seuil à 0,14 g/l pour une normale entre 0,2 et 0,4 g/l [23]. Une Céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic de maladie de Wilson [24]. La Céruloplasminémie peut être augmentée en cas d'inflammation ou d'infection mais aussi chez la femme en cas de traitement œstrogénique ou de grossesse. Par exemple, chez les patients atteints de la maladie de Wilson présentant une infection active, la céruloplasmine sérique peut être élevée pour se situer dans la fourchette normale, ou le taux peut être faible chez les patients non atteints de la maladie de Wilson présentant une entéropathie exsudative avec perte de protéines [19,22]. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote sans qu'il ne développe la maladie, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique, de malabsorption, de malnutrition, d'entéropathie exsudative, de syndrome néphrotique, de carence acquise en cuivre, de maladie de Menkes, d'anomalies de la glycosylation et d'acéruloplasminémie [22].

► Dosage du cuivre sérique total : cuprémie

Le cuivre sérique est fixé à 92% à la céruloplasmine (holocéruloplasmine). Seul le dosage de la cuprémie totale est disponible dans les laboratoires. Elle est en général basse < 10 µmol/l ou 635 µg/L pour une normale entre 14 et 21 µmol/l soit 890 – 1335 µg/L, mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction du cuivre plasmatique non liée à la céruloplasmine ou cuivre libre [1]. Le cuivre sérique total, qui comprend celui incorporé dans la céruloplasmine (holocéruloplasmine), chez les patients atteints de la maladie de Wilson, est généralement faible en raison d'une mauvaise incorporation du cuivre dans l'apocéruloplasmine. Cependant, le niveau peut être normal ou élevé quel que soit le niveau de céruloplasmine ; cela indique une libération soudaine de cuivre libre du foie vers la circulation sanguine, ce que l'on appelle le cuivre non lié à la céruloplasmine (Non-Ceruloplasmin-bound Copper NCC) [1]. La concentration de NCC dans la maladie de Wilson est supérieure à 200 mg/L, voire plus élevée (jusqu'à 10 fois) dans la maladie de Wilson présentant une insuffisance hépatique aiguë ou une hémolyse. Le niveau chez les individus normaux est d'environ 50 à 100 mg/L. En cas d'hémolyse intravasculaire, la cuprémie totale est volontiers élevée [1].

► Dosage du cuivre libre non lié à la céruloplasmine : cuivre échangeable sérique

est, depuis 2011, un nouveau marqueur pour le diagnostic de la maladie de Wilson. Ce nouveau test prometteur, a été développé pour mesurer spécifiquement le cuivre non lié plasmatique, indépendamment du niveau de céruloplasmine [25]. Le niveau normal de CuEXC est de 0,62 à 1,15 µmol/L ; les valeurs supérieures à cette plage indiquent une surcharge de cuivre dans les tissus et la circulation

sanguine. Un seuil de 2,08 $\mu\text{mol/L}$ est associé à la présence de manifestations extra hépatiques [25]. Cependant, la disponibilité de ce test est limitée compte tenu de son coût analytique élevé ; par conséquent, il est principalement utilisé dans les laboratoires de recherche. Le cuivre échangeable relatif (REC) est le rapport entre le CuEXC et le cuivre sérique total, représentant la fraction de cuivre sanguin toxique. Une valeur de REC supérieure à 18,5% pourrait aider à diagnostiquer la maladie de Wilson avec une sensibilité et une spécificité de 100 % [25-27].

Ainsi le cuivre échangeable a deux intérêts :

1) Il permet de calculer le REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre sérique total) qui est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% pour le diagnostic de MW lorsque sa valeur est > 18.5%. Ce REC aide à différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autre origine (NASH, auto-immune, infectieuse). De plus, le REC est d'un apport majeur dans le dépistage familial, permettant de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades lorsqu'il est supérieur à 15%.

2) Au diagnostic, en absence d'anémie hémolytique, le cuivre échangeable est un marqueur de l'atteinte extra-hépatique et de sa sévérité. Une valeur supérieure à 2.08 $\mu\text{mol/L}$ (soit > 132 $\mu\text{g/L}$) oriente vers une atteinte de la cornée et du cerveau avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 94%. Une valeur élevée du cuivre échangeable au diagnostic, témoin d'une atteinte extra-hépatique, incite à être prudent dans l'instauration du traitement chélateur pour ne pas aggraver les signes neurologiques.

► Dosages du cuivre urinaire : cupriurie

Le dosage du cuivre urinaire des 24 heures est crucial pour le diagnostic. Comme l'excès de cuivre est excrété dans l'urine, le cuivre urinaire a été utilisé comme un des outils de diagnostic de la maladie de Wilson. Il convient de noter que la précision de la concentration urinaire de cuivre dépend du moment de la collecte, du type de récipient et de l'expertise du laboratoire. Les conditions de recueil des urines sont importantes à respecter (contenants plastiques ou en verre lavés à l'acide) afin d'éviter la contamination par du cuivre [1]. Pour le cuivre urinaire de base sur 24 heures, un seuil de 0,64 à 1,60 $\mu\text{mol/24 h}$ a été proposé, car il offre une sensibilité de 50 à 80% et une spécificité de 75,6 à 98,3% [28]. Le niveau peut être < 1,6 $\mu\text{mol/24 h}$ au moment du diagnostic, en particulier chez les patients asymptomatiques ou ceux atteints d'une maladie hépatique légère (représentant 16 à 23 % des patients atteints de maladie de Wilson) [24]. Le test de provocation à la pénicillamine a été introduit depuis 1992 pour le diagnostic de la maladie de Wilson chez les enfants [29]. Il consiste à administrer deux doses de 500 mg de pénicillamine à 0 et 12 heures lors du recueil des urines de 24 heures. Une valeur seuil de 25 $\mu\text{mol/24 heures}$ offre une sensibilité et une spécificité de 76 % et 93 %, respectivement [29]. Le test offre une

sensibilité plus élevée (jusqu'à 92 %) chez les patients symptomatiques, mais pourrait être plus faible (46 %) chez les patients asymptomatiques. Le test de provocation à la pénicillamine n'est pas nécessaire si l'excrétion urinaire basale de cuivre est inférieure à 0,64 $\mu\text{mol/24 h}$. Ce test n'est validé que chez l'enfant [29]. L'augmentation du cuivre urinaire est constante dans les formes neurologiques, supérieure à 1,60 μmol ou 100 μg par 24 heures [1].

► Dosage pondéral du cuivre intrahépatique

La biopsie hépatique n'est plus systématique et est à envisager au cas par cas. Une biopsie du foie est indiquée lorsqu'il existe une suspicion d'une autre pathologie hépatique ou d'une pathologie associée, ou lorsque les signes cliniques et d'autres tests biologiques non invasifs ne fournissent pas de diagnostic définitif [24]. Elle permet alors le dosage pondéral du cuivre intra hépatocytaire qui est indiqué dans certaines formes hépatiques, lorsque le bilan cuprique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. L'étude histologique hépatique peut apporter des arguments diagnostiques en faveur de la maladie et participe à l'évaluation de la fibrose hépatique.

► Analyse moléculaire

L'étude génétique est devenue un outil de diagnostic important pour la maladie de Wilson, car elle permet de distinguer les porteurs hétérozygotes sains des patients atteints de la maladie asymptomatiques [7] et de confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson [31]. Bien que les allèles mutants puissent être identifiés grâce au séquençage de nouvelle génération chez 95 % des sujets affectés, le test génétique peut être moins accessible dans certains pays et les résultats peuvent prendre du temps. Bien qu'il soit rare que certains enfants ne présentent aucune mutation identifiable, le diagnostic dans ce groupe peut être établi par un suivi à long terme et une évaluation de la réponse au traitement. Il convient de noter que d'autres maladies hépatiques ou troubles génétiques peuvent mimer le tableau de la maladie de Wilson, notamment les troubles congénitaux de la glycosylation, la cholestase intrahépatique familiale progressive (déficit en MDR3) et les toxicoses idiopathiques/primaires au cuivre [31].

Traitement

Les objectifs du traitement sont de réduire les taux de cuivre (en réduisant l'absorption intestinale ou en augmentant l'excrétion urinaire ou fécale du cuivre) et d'empêcher son accumulation dans le foie et d'autres organes, en particulier dans le système nerveux central [4]. La restriction alimentaire en cuivre peut ne pas empêcher l'accumulation de cuivre. Cependant, la consommation excessive d'aliments riches en cuivre (crustacés, noix, chocolat, champignons et abats tels que le foie) doit être évitée jusqu'à la rémission des symptômes et l'amélioration des anomalies biologiques [4].

► Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

✓ Chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et sels de tri éthyle ènetétramine TETA)

Bien qu'il existe peu de preuves permettant de recommander le médicament à utiliser comme traitement optimal de première intention dans la maladie de Wilson, la D-pénicillamine reste un traitement de première intention standard depuis son introduction en 1956. La D-pénicillamine contient un groupe sulfhydryle libre pour lier le cuivre. Elle se combine au cuivre ionique pour former un complexe non toxique éliminé par voie rénale. La D-pénicillamine induit également la synthèse de métallothionéine hépatique endogène qui fixe les ions cuivre [7]. La dose initiale pour les enfants est de 150 à 300 mg/jour, avec une augmentation progressive (hebdomadaire) jusqu'à 20 mg/kg/jour répartis en deux ou trois doses [7]. Il est essentiel de commencer par une faible dose, puis d'augmenter progressivement jusqu'à la dose cible, car certains patients (en particulier ceux présentant des signes et symptômes neurologiques) ont connu une aggravation paradoxale des symptômes neurologiques lors de l'introduction du traitement par D-pénicillamine. Cette détérioration neurologique inattendue a été signalée principalement chez les patients traités par D-pénicillamine [32]. Les effets indésirables de la D-pénicillamine comprennent des réactions d'hypersensibilité, de la fièvre, une neutropénie, une thrombocytopénie, une lymphadénopathie et une protéinurie, qui peuvent s'améliorer après l'arrêt du médicament. La D-pénicillamine pourrait également interférer avec le métabolisme de la pyridoxine (antagoniste de la pyridoxine). Par conséquent, la supplémentation en pyridoxine doit être administrée par voie orale à une dose de 25 à 50 mg/jour [12]. La trientine a été introduite en 1969 comme agent chélateur de deuxième intention pour les patients atteints de la maladie de Wilson, en particulier chez ceux qui ont présenté des effets secondaires de la D-pénicillamine. La trientine est de plus en plus utilisée comme traitement de première intention, bien que le médicament puisse également aggraver les symptômes neurologiques. La trientine augmente l'excrétion urinaire du cuivre [12]. La trientine peut être administrée à la dose de 20 mg/kg/jour chez les enfants (max. 1 500 mg) en deux ou trois prises. La trientine chélate également le fer et peut donc entraîner une anémie ferriprive ou une anémie sidéroblastique. Cependant, la supplémentation en fer doit être administrée à un moment différent de la trientine car le complexe trientine-fer est néphrotoxique.

✓ Les sels de Zinc

Le zinc agit différemment. Il interfère avec l'absorption du cuivre par le tractus gastro-intestinal. Le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intesti-

nale, qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc et accroît son excrétion fécale [33]. Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéine fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang [33]. Le traitement au zinc a été utilisé en monothérapie de première intention chez les patients atteints de maladie de Wilson neurologique. Cependant, il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie de Wilson hépatique et il n'est pas recommandé chez les patients symptomatiques. La gastrite est l'effet indésirable le plus courant du traitement au zinc, selon le type de sel de zinc utilisé [5,7,12,24]. C'est le seul traitement possible des formes hépatiques fulminantes ou des cirrhoses décompensées résistantes au traitement médical.

► La transplantation hépatique

Les indications de transplantation hépatique (TH) [34] chez les patients atteints de la maladie de Wilson sont l'insuffisance hépatique aiguë, définie par le développement rapide d'une insuffisance hépatique sévère avec coagulopathie et encéphalopathie hépatique, avec progression du dysfonctionnement hépatique vers une insuffisance hépatique malgré un traitement médicamenteux et l'insuffisance hépatique chronique [4,5,24]. La TH chez les patients atteints de maladie de Wilson neurologique est toujours controversée

Dépistage familial

Il est essentiel de réaliser un dépistage familial en cas de nouveau diagnostic de maladie de Wilson. Le dépistage des apparentés inclut un examen clinique, un bilan biologique avec dosage de la céru-
loplasmine sérique, de la cuprurie des 24 heures, de la cuprémie totale et du cuivre échangeable (pour calcul du REC), des enzymes hépatiques et une recherche en biologie moléculaire des mutations familiales du gène ATP7B. Les frères et sœurs du cas index doivent être dépistés en premier, le risque d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite) étant de 25% [4,31].

Suivi et pronostic

Chez les patients sans atteinte hépatique ou cérébrale avancée, la fonction hépatique peut s'améliorer chez plus de 90 % des patients, généralement en 2 à 6 mois. Une amélioration neurologique est observée chez 50 à 60 % des patients sur une période plus longue de 1 à 3 ans si un traitement pharmacologique précoce et approprié a été introduit [24]. L'adhésion au traitement est essentielle pour le pronostic à long terme. Une étude a proposé l'utilisation du cuivre urinaire de 24 heures pour surveiller l'adhésion chez les enfants atteints de la maladie de Wilson [35] Cette étude a suggéré que le niveau de cuivre urinaire de 24 heures devrait chuter à moins de 8 $\mu\text{mol}/\text{jour}$ et 6 $\mu\text{mol}/\text{jour}$ après 1 et 5 ans de traitement, respectivement. Le suivi clinique et biologique est adapté à l'évolutivité clinique de la maladie.

Le suivi paraclinique repose sur [4,36]:

- **L'échographie doppler hépatique** est effectuée au moment de la prise en charge initiale du patient à la recherche d'une stéatose ou de stigmates de cirrhose si la maladie est plus évoluée et de signes d'hypertension portale (présence d'une ascite, veine porte dilatée, reperméabilisation de la veine ombilicale, dérivations porto systémiques, hyper-artérialisation hépatique, splénomégalie). Elle est réalisée tous les 6 mois en cas de cirrhose ou annuelle en l'absence de cirrhose dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire.

- **L'endoscopie oesogastroduodénale** : Devant une suspicion clinique ou biologique de cirrhose et/ou la présence d'une HTP, l'endoscopie oesogastroduodénale est recommandée chez l'enfant, afin de détecter une gastropathie d'hypertension portale et des varices œsophagiennes ou gastriques et d'apprécier leur sévérité. Son indication peut être aussi guidée par la réalisation préalable d'un Fibroscan®

- **Les nouvelles méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique** : Les nouveaux consensus incluent l'utilisation de méthodes de dépistage non invasives d'une maladie hépatique avancée compensée pour identifier les patients à risque de complications de l'hypertension portale. L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) est utilisée pour évaluer le stade de fibrose hépatique et le suivi de l'évolution de la fibrose des patients atteints de maladie de Wilson sous traitement.

- **L'IRM cérébrale** (séquences T1, T2 et FLAIR) est l'examen cérébral de référence. C'est un outil important du diagnostic de la maladie, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques. Tous les enfants nouvellement diagnostiqués doivent avoir une consultation neurologique et une IRM cérébrale. Des anomalies IRM peuvent être présentes sans signes neurologiques. L'atteinte IRM concerne essentiellement la substance grise. Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, les noyaux dentelés, et la substance noire. Dans les formes neurologiques, IRM cérébrale annuelle jusqu'à normalisation ou stabilisation des images (au minimum cinq ans) et à répéter en fonction de l'évolution clinique.

Conclusion

La maladie de Wilson est une maladie génétique qui a un traitement spécifique qui repose sur la chélation du cuivre. Sans traitement, elle est fatale. Par conséquent établir un diagnostic précoce et réaliser un dépistage familial chez les cas index sont les principaux objectifs dans ce contexte. Devant une suspicion de MW ou lors du dépistage familial, les tests cupriques importants à réaliser sont les dosages du cuivre échangeable, de la céruloplasmine, de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24h. Des résultats anormaux permettront d'instaurer un traitement chélateur sans délai en attendant la confirmation définitive du diagnostic par l'étude en biologie moléculaire du gène ATP7B.

Références

- [1] Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults - State of the art. *Saudi J Gastroenterol.* 2022 Jan-Feb;28(1):21-31.
- [2] Pfeiffenberger J, Lohse CM, Gotthardt D, Rupp C, Weiler M, Teufel U, Weiss KH, Gauss A. Long-term evaluation of urinary copper excretion and non-caeruloplasmin associated copper in Wilson disease patients under medical treatment. *J Inher Metab Dis.* 2019 Mar;42(2):371-380.
- [3] Gerosa C, Fanni D, Congiu T, Piras M, Cau F, Moi M, Faa G. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem.* 2019 Apr;193:106-111.
- [4] Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, Iorio R, Vajro P, Houwen R, Fischler B, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, McLin V, Nobili V, Smets F, Verkade HJ, Debray D. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344.
- [5] Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21.
- [6] Mounajjed T, Oxentenko AS, Qureshi H, Smyrk TC. Revisiting the topic of histochemically detectable copper in various liver diseases with special focus on venous outflow impairment. *Am J Clin Pathol.* 2013 Jan;139(1):79-86.
- [7] Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2020 May;105(5):499-505.
- [8] Kluska A, Kulecka M, Litwin T, Dziezyc K, Balabas A, Piatkowska M, Paziewska A, Dabrowska M, Mikula M, Kaminska D, Wiernicka A, Socha P, Czlonkowska A, Ostrowski J. Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic variants across the ATP7B gene and some modifiers of Wilson's disease phenotype. *Liver Int.* 2019 Jan;39(1):177-186.
- [9] Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol.* 2016;43(1):1-8.
- [10] Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci.* 2014 May;1315:1-5.
- [11] Lin LJ, Wang DX, Ding NN, Lin Y, Jin Y, Zheng CQ. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res.* 2014 Feb;36(2):157-63.
- [12] Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008 Jun;47(6):2089-111.

- [13] Roberts EA, Yap J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Approach in the Adolescent Patient. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Sep;9(5):423-31.
- [14] Bhatt H, Rao GS. Management of Acute Liver Failure: A Pediatric Perspective. *Curr Pediatr Rep*. 2018;6(3):246-257.
- [15] Rukunuzzaman M. Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Jun;18(2):121-7.
- [16] Ortiz JF, Morillo Cox Á, Tambo W, Eskander N, Wirth M, Valdez M, Niño M. Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and Localization of Each Component. *Cureus*. 2020 Nov 16;12(11):e11509.
- [17] Goel S, Sahay P, Maharana PK, Titiyal JS. Ocular manifestations of Wilson's disease. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 6;12(3):e229662.
- [18] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003 Jun;23(3):139-42.
- [19] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):1948-56.
- [20] Koppikar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int*. 2005 Jun;25(3):680-1.
- [21] Kelly J, Raizman JE, Bevilacqua V, Chan MK, Chen Y, Quinn F, Shodin B, Armbruster D, Adeli K. Complex reference value distributions and partitioned reference intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:196-202.
- [22] Sintusek P, Kyra E, Dhawan A. Chapter 11 – Diagnosis of Hepatic Wilson Disease. In: Weiss KH, Schilsky M, editors. *Wilson Disease*. Academic Press; 2019. pp. 125-38.
- [23] Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol*. 2009 Nov;51(5):925-30.
- [24] European Association for Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671-85.
- [25] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.
- [26] Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, Dumortier J, Pellosse M, Heissat S, Rivet C, Lachaux A, Bost M. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018 Feb;38(2):350-357.
- [27] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.
- [28] Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 19;2019(11):CD012267.
- [29] Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, Kronenberg F, Ferenci P, Tanner S, Siebert U, Staudinger R, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol*. 2007 Aug;47(2):270-6.
- [30] Seo JK. Diagnosis of Wilson disease in young children: molecular genetic testing and a paradigm shift from the laboratory diagnosis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012 Dec;15(4):197-209.
- [31] Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? *JHEP Rep*. 2020 Apr 18;2(4):100114.
- [32] Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, Chabik G, Czepiel W, Członkowska A. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):162-7.
- [33] Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Sep;2(9):1473-7.
- [34] Pöhler M, Guttman S, Nadzemova O, Lenders M, Brand E, Zibert A, Schmidt HH, Sandfort V. CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B. *PLoS One*. 2020 Sep 30;15(9):e0239411.
- [35] Chanpong A, Dhawan A. Long-Term Urinary Copper Excretion on Chelation Therapy in Children with Wilson Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Feb 1;72(2):210-215.
- [36] Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):56.