

## Maladie de Wilson

Aurélia Poujois<sup>a,b,\*</sup>, Nouzha Djebrani-Oussedik<sup>c</sup>, Joël Poupon<sup>c</sup>, France Woimant<sup>a</sup>

**a** Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris, 29 rue Manin, 75019 Paris, France

**b** Service de neurologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, 29 rue Manin, 75019 Paris, France

**c** Laboratoire de toxicologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : apoujois@for.paris (Aurélia Poujois).

### RÉSUMÉ

De transmission autosomique récessive, la maladie de Wilson est une affection génétique à l'origine d'une surcharge en cuivre progressive. Le gène *ATP7B* porté sur le chromosome 13 code une protéine ATP7B intracellulaire trans-porteuse du cuivre qui permet l'excrétion cellulaire du cuivre excédentaire. Dans la maladie de Wilson, le déficit fonctionnel en ATP7B entraîne un défaut d'élimination du cuivre dans la bile qui s'accumule alors dans le foie puis est libéré sous forme libre dans la circulation sanguine. La maladie de Wilson est ainsi une affection initialement hépa-tique qui peut évoluer vers une atteinte multi-systémique avec une accumulation de cuivre dans le cerveau, l'œil, le rein, etc. si elle n'est pas diagnostiquée précocement. Les premiers symptômes sont le plus souvent hépatiques chez l'enfant et neurologiques chez l'adulte. Le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. L'interprétation du bilan cuprique associant typiquement une diminution de la céruloplasminémie et de la cuprémie totale avec une augmentation de la cuprurie des 24 heures, peut être difficile, justifiant de doser le cuivre libre ou échangeable. Le rapport cuivre échangeable/cuivre total ou REC (*relative exchangeable copper*) est un excellent biomarqueur diagnostique. La biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic dans 98 % des cas. Les traitements associent régime pauvre en cuivre, chélateurs du cuivre ou sels de zinc. La transplantation hépatique est le traitement des formes hépatiques fulminantes et des cirrhoses décompensées. Cette maladie génétique rare a un bon pronostic si le traitement est initié précocement et poursuivi à vie. Il est donc important de connaître les manifestations cliniques de la maladie et les tests diagnostiques pour l'évoquer rapidement afin d'assurer ensuite un suivi régulier clinique et biologique des patients.

### ABSTRACT

#### Wilson's disease

Wilson's disease is a autosomal recessive inherited disorder that causes progressive copper overload. The *ATP7B* gene carried on chromosome 13 encodes an intracellular copper transporter ATP7B protein that allows cellular excretion of excess copper. In Wilson's disease, the functional deficiency of ATP7B causes a failure in the elimination of copper from the bile, which then accumulates in the liver and is then released in free form into the bloodstream.

Wilson's disease is therefore an initially hepatic disorder which can progress to multisystem involvement with an accumulation of copper in the brain, eye, kidney, etc. if it is not diagnosed early. The first symptoms are most often hepatic in children and neurological in adults. The diagnosis is made on a bundle of clinical, biological and radiological arguments. Interpretation of the cupric balance, typically associating a decrease in ceruloplasminemia and total cupremia with an increase in 24-hour urinary copper excretion, can be difficult, justifying the determination of the free or exchangeable copper. The ratio of exchangeable copper/total copper or REC (*relative exchangeable copper*) is an excellent diagnostic biomarker. Molecular biology can confirm the diagnosis in 98 % of cases. The treatments combine a copper low diet, copper chelators or zinc salts. Liver transplantation is the treatment for fulminant liver forms and decompensated cirrhosis. This rare genetic disease has a good prognosis if treatment is started early and continued all lifelong. It is therefore important to know the clinical manifestations of the disease and the diagnostic tests in order to evoke it quickly and to then ensure regular clinical and laboratory monitoring of patients.

#### MOTS CLÉS

- chélateur
- cuivre échangeable
- diagnostic
- maladie de Wilson
- traitement

#### KEYWORDS

- chelator
- diagnosis
- exchangeable copper
- treatment
- Wilson's disease



### ► Introduction

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique rare de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. Plus de 600 mutations différentes du gène *ATP7B* porté par le chromosome 13 sont décrites. Elles entraînent un dysfonctionnement de la protéine *ATP7B* qui assure normalement le transport du cuivre dans l'hépatocyte et sont à l'origine de la MW. Son diagnostic peut être difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques classiques [1]. Cependant le dosage du cuivre échangeable a permis d'améliorer la prise en charge. Fait rare pour une maladie génétique, il existe un traitement efficace qui doit être débuté précocement afin d'éviter des atteintes irréversibles.

### ► Historique

La première description de la maladie, sous sa forme neurologique, remonte à 1883 par Westphal. Kayser et Fleischer rapportent l'anneau vert péri-cornéen en 1903, et Samuel Alexander Kinnier Wilson décrit la forme hypertonique de la maladie, appelée « dégénérescence hépato-lenticulaire progressive » en 1912, en rapportant, dans le même temps, le caractère familial de cette maladie qui associe des lésions des noyaux lenticulaires et une cirrhose juvénile [2]. En 1921, Hall suspecte une transmission génétique autosomique récessive et, en 1929, Vogt montre que la maladie est liée à une surcharge en cuivre. L'ère thérapeutique de la maladie débute en 1951 avec le premier chélateur, le *british anti-lewisite* (BAL ou dimercaptopropanol). En 1956, la D-pénicillamine est proposée comme chélateur du cuivre et, en 1961, les sels de zinc comme agents décuprifiants car ils bloquent l'absorption du cuivre. Le gène défectueux est localisé sur le chromosome 13 en 1985, puis identifié en 1993 [3]. Entre 2009 et 2011, l'équipe de toxicologie de l'hôpital Lariboisière à Paris décrit la méthode de dosage du cuivre échangeable dans le sang et montre l'intérêt du rapport cuivre échangeable/cuivre total (REC) dans le diagnostic de la MW [4,5].

### ► Physiopathologie

Présent dans tous les organismes vivants, le cuivre est un oligoélément essentiel. Il a un rôle fondamental dans le fonctionnement mitochondrial, la biosynthèse

de neurotransmetteurs, la protection contre le stress oxydatif et le métabolisme du fer. Le métabolisme cellulaire du cuivre est régulé par deux protéines transporteuses du cuivre, les Cu-ATPases (*ATP7A* et *ATP7B*) qui fournissent le cuivre aux cuproenzymes et régulent la concentration de cuivre libre intracellulaire en exportant le cuivre hors des cellules [6]. L'expression des ATPases varie selon les organes. Ainsi, les hépatocytes n'expriment que l'*ATP7B* alors que le cerveau, l'intestin et l'œil expriment les deux ATPases. Leur fonctionnement peut être dissocié ou non. Ainsi, dans les cellules épithéliales intestinales où les deux Cu-ATPases sont présentes, l'*ATP7B* ne compense pas le défaut de fonction de l'*ATP7A*, à l'origine de la maladie de Menkès (mutations du gène de l'*ATP7A* entraînant une carence sévère en cuivre). En revanche, l'*ATP7A* du cervelet de la souris knock-out *ATP7B*  $-/-$ , modèle animal de la MW, semble pouvoir se substituer à l'*ATP7B* manquante [6].

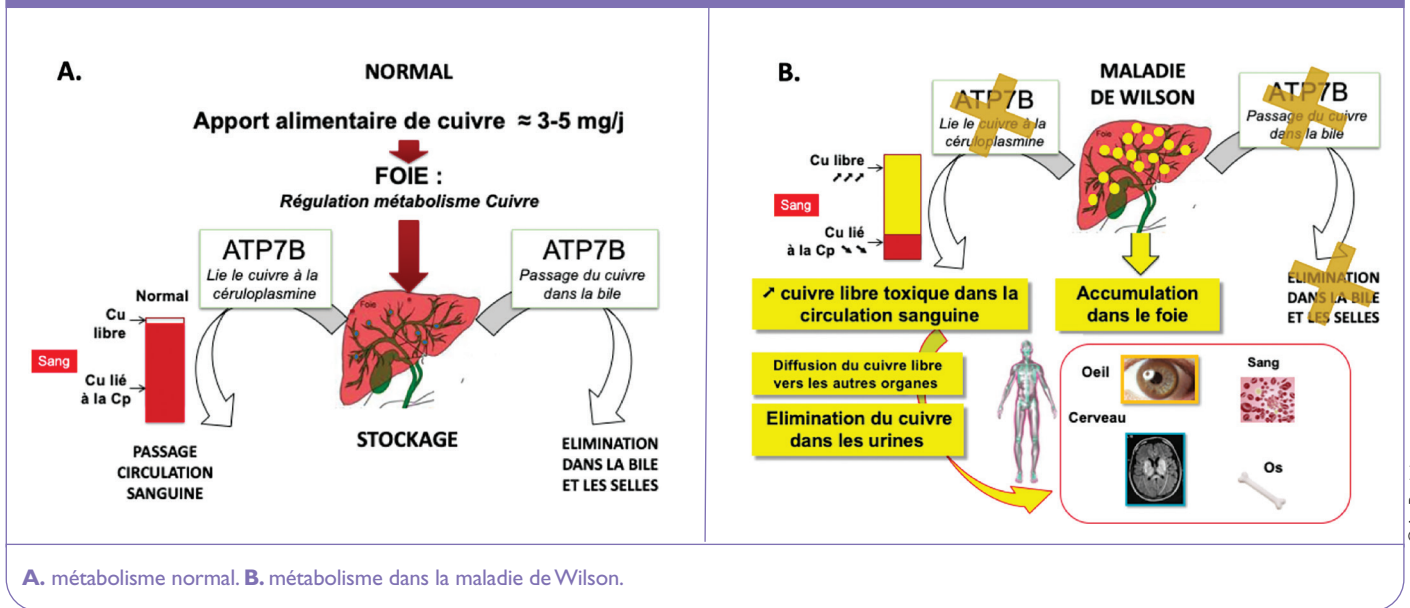
La maladie de Wilson est une maladie de surcharge en cuivre de l'organisme, marquée par une cuprémie totale basse et une cuprurie augmentée

L'apport alimentaire quotidien en cuivre est de 3 à 5 mg. Environ 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau intestinal grâce au transporteur *ATP7A* et passe dans le système porte jusqu'à l'hépatocyte. Le cuivre y est pris en charge par le transporteur *CTR1* (*copper transporter 1*). Il se lie dans le cytoplasme aux métallothionéines ou aux protéines chaperones spécifiques du cuivre (*CCS*, *ATOX1*, et *COX17*). Ces liaisons protégeant les cellules de l'effet toxique du cuivre libre. *CCS* et *COX17* guident le cuivre vers la mitochondrie et *ATOX1* vers l'appareil de Golgi. Lorsque les concentrations intracellulaires de cuivre augmentent, l'*ATP7B* migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant l'excrétion du cuivre dans la bile puis dans les fèces. L'*ATP7B* intervient aussi dans l'incorporation du cuivre dans l'apocéruloplasmine, formant la céruloplasmine fonctionnelle (ou holocéruloplasmine) qui est excrétée dans le sang. La céruloplasmine est la principale protéine circulante transportant du cuivre (*figure 1A*) [3].

Dans la MW (*figure 1B*), la dysfonction de l'*ATP7B* entraîne :

- un blocage de l'excrétion du cuivre dans la bile qui s'accumule dans le foie sous forme lié aux métallothionéines (protéines de stockage) et sous forme libre ;
- une baisse de l'incorporation du cuivre dans l'apocéruloplasmine ce qui entraîne une diminution de la concentration de l'holocéruloplasmine sérique et la libération de cuivre sous forme libre dans la circulation [7]. La toxicose cuprique s'installe insidieusement jusqu'à l'apparition des premiers symptômes cliniques

Figure 1. Métabolisme du cuivre.



qui résultent des lésions causées par l'excès de cuivre libre d'abord dans le foie puis, suite à son relargage dans la circulation générale, dans les autres organes. Ainsi, initialement hépatique, la MW peut évoluer vers une affection multi-systémique, avec une accumulation de cuivre dans de nombreux organes dont le cerveau et l'œil, si elle n'est pas diagnostiquée [8].

## ► Génétique

Le gène ATP7B contient 21 exons étendus sur 79 kb d'acide désoxyribonucléique (ADN) génomique, localisé sur le chromosome 13, en position 13q14.3.-q21.1. Plus de 600 mutations de ce gène ont été publiées. Les mutations les plus fréquentes sont de type non-sens et faux-sens (60 %), voire de type insertions/délétions de quelques nucléotides (26 %) [9]. La mutation p.His1069Gln est la plus fréquente chez les patients européens et nord-américains [10]. Les hétérozygotes composites sont prédominants dans la MW, rendant les corrélations phénotype/génotype difficiles.

## ► Prévalence clinique et génétique

À partir de la prévalence clinique de la maladie qui varie en fonction des ethnies de 12 à 30 cas par million d'habitants, la fréquence du portage hétérozygote a longtemps été évaluée autour de 1 sur 90 [11]. En France, une étude épidémiologique réalisée à partir de la base de données médico-administratives du Système national d'information inter-régimes de

l'assurance maladie (SNIIR-AM) a permis d'identifier en 2013, 906 cas de MW, soit une prévalence clinique de 15,4 cas par million d'habitants [12]. Toutefois, à la lumière des dernières études de génétique, il s'avère que la prévalence clinique est probablement sous-estimée. En effet, trois études récentes (anglaises, coréennes et françaises) ayant séquencé par NGS (Next Generation Sequencing) la totalité du gène ATP7B, évaluent le portage hétérozygote respectivement à 1/25, 1/53 et 1/31, ce qui conduit à une prévalence de la maladie autour de 1/7 000 [13,14,15]. Ce gap entre la prévalence clinique et génétique pourrait être expliqué par une pénétrance incomplète du gène, ou la présence de gènes modificateurs à l'origine de phénotypes atténués de la maladie sous diagnostiqués (expression clinique pauci voire asymptomatique, début tardif...) [16].

## ► Diagnostic de la maladie de Wilson

Le diagnostic de MW est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques voire histologiques. Dans les formes neurologiques de MW, le diagnostic repose sur la symptomatologie clinique, sur la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer, sur les anomalies biologiques (bilan cuprique et biologie moléculaire) et sur l'IRM cérébrale. Dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique, le diagnostic peut être plus difficile car l'anneau de Kayser-Fleischer n'est pas fréquent et le bilan cuprique classique peut être faussement normal. Le dosage pondéral du cuivre intrahépatique peut alors être nécessaire pour confirmer le diagnostic [17].



### Arguments cliniques évocateurs de la maladie

Les présentations cliniques de la MW sont résumées dans le **tableau 1**.

#### Mode de révélation et âge au diagnostic

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. Elle devient symptomatique dans la majorité des cas entre 5 et 35 ans. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 15 ans. Les formes neurologiques se révèlent environ dix ans plus tard. Dans le registre français (619 patients en 2018), le diagnostic a été fait devant des manifestations hépatiques chez 45 % des patients, des signes neurologiques ou neuropsychiatriques chez 33 % et lors du dépistage familial chez 20 % des patients. Dans les autres cas, les premières manifestations étaient hématologiques, rénales, endocriniennes (aménorrhée ou fausses couches répétées), ostéoarticulaires ou ophtalmologiques avec la découverte fortuite ou non d'anneaux de Kayser-Fleischer. La variabilité phénotypique est importante. Dans une même famille, certains débent la maladie par des symptômes hépatiques, d'autres par des symptômes neuropsychiatriques, certains avant 10 ans, d'autres après 40 ans.

Le délai diagnostique des formes neurologiques est de 18 mois, deux fois plus que celui des formes hépatiques. Il passe à deux ans lorsque la présentation est uniquement psychiatrique, voire au-delà de trois ans quand le début est après 40 ans (ce qui correspond à 8 % des patients français) [18]. Le diagnostic de MW doit donc être évoqué à tout âge.

#### Présentation hépatique

Les présentations hépatiques de la maladie sont multiples. Il peut s'agir d'une élévation isolée des enzymes hépatiques ou de la découverte d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie chez des patients asymptomatiques, d'une cirrhose progressive se manifestant par une fatigue, une anorexie, un ictère, d'une hépatite chronique active avec une élévation modérée des transaminases sériques ou d'une hépatite aiguë parfois fulminante [19]. Les lithiases biliaires ne sont pas rares. Les anomalies à l'échographie abdominale ne sont pas spécifiques de la MW mais aident à l'évaluation de la gravité de l'atteinte hépatique.

#### Présentation neurologique et/ou psychiatrique

Les premiers symptômes des formes neurologiques apparaissent progressivement sur quelques mois et peuvent associer une dysarthrie ou des tremblements (50 % des patients), des dystonies focales ou segmentaires et des modifications du caractère. La dysarthrie

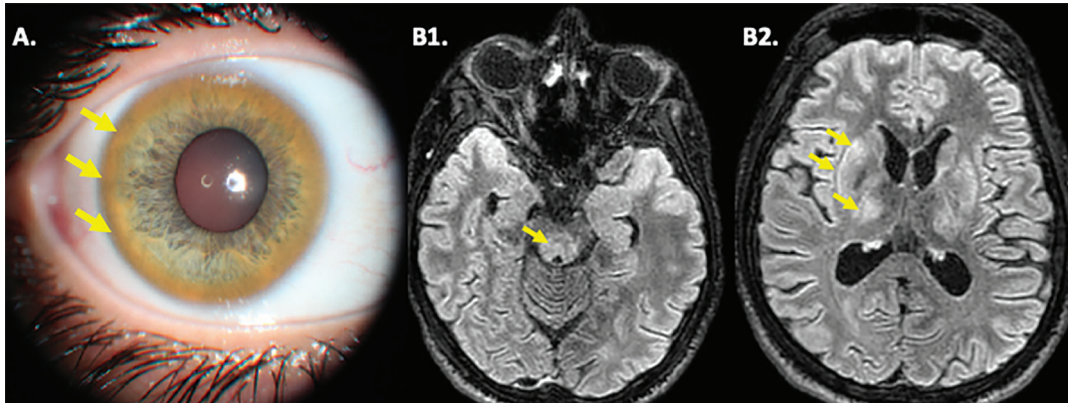
**Tableau 1. Principales manifestations cliniques de la maladie de Wilson.**

<b>Découverte fortuite</b>	Anomalies biologiques : cytolyse, thrombopénie, anémie hémolytique à Coombs négatif Anomalies échographie : hépatomégalie isolée, splénomégalie isolée Anneaux de Kayser-Fleischer
<b>Manifestations hépatiques</b>	Hépatite aiguë (jusqu'à l'hépatite fulminante) Hépatite chronique Cirrhose compensée ou décompensée
<b>Manifestations neurologiques</b>	Dysarthrie Tremblements (attitude, repos, action) Dystonie focale, segmentaire, généralisée Troubles de la marche Parkinsonisme Troubles du comportement, irritabilité, apathie Troubles du sommeil
<b>Manifestations psychiatriques</b>	Dépression résistante aux traitements Maladie bipolaire Délire, hallucinations
<b>Manifestations ophtalmologiques</b>	Anneau de Kayser-Fleischer Cataracte en fleur de tournesol
<b>Manifestations endocriniennes</b>	Aménorrhée Fausses couches à répétition
<b>Manifestations rénales</b>	Lithiases rénales Amino-acidurie Insuffisance rénale
<b>Manifestations rhumatologiques</b>	Douleurs osseuses Ostéoporose Ostéomalacie
<b>Manifestations cardiaques</b>	Troubles du rythme Cardiomyopathie Dysautonomie

est souvent associée des troubles de la déglutition et à une hyper-salivation. Des modifications de l'écriture, de discrets mouvements involontaires ou une maladresse inhabituelle peuvent également révéler la maladie. Très fréquemment sont notés un certain désintérêt de l'activité scolaire ou professionnelle, une hyperémotivité, une labilité de l'humeur. Plus de 60 % des patients rapportent des symptômes psychiatriques lors du diagnostic et 20 % ont consulté un psychiatre avant le diagnostic. Psychose aiguë ou chronique, trouble obsessionnel, syndrome dépressif, troubles de l'humeur sont les principales manifestations psychiatriques [20]. En l'absence de traitement, se constitue progressivement le tableau classique de la maladie qui associe un syndrome dystonique, un syndrome ataxique associant un tremblement postural et intentionnel et une ataxie des membres et un syndrome extrapyramidal avec une hypokinésie, une hypertonie essentiellement axiale et un tremblement de repos. Des troubles neuropsychologiques complètent parfois la présentation clinique [21] de même que l'apparition d'une dysautonomie, de troubles oculomoteurs ou de crises d'épilepsie. Les troubles du sommeil sont aussi fréquents [22,23].



Figure 2. Anneau de Kayser-Fleischer et IRM cérébrale chez un jeune homme de 19 ans présentant des tremblements depuis deux ans.



A. Retinophoto couleur du segment antérieur de l'œil retrouvant un anneau de Kayser-Fleischer brun/jaunâtre circonférentiel.  
B. IRM cérébrale en coupes axiales, séquences FLAIR montrant des hypersignaux, reflets de la surcharge en cuivre, dans le mésencéphale (B1) et dans les putamens et thalami (B2).

© A. Porjois

### Anneaux de Kayser-Fleischer

L'anneau de Kayser-Fleischer bilatéral, objectivé par un examen à la lampe à fente est un élément fondamental du diagnostic. Les dépôts marron, gris ou dorés localisés à la périphérie de la cornée, initialement aux pôles supérieurs et inférieurs, reflètent la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet (**figure 2A**). Il est presque toujours présent dans les formes neurologiques et est décrit dans 42 à 62 % des formes hépatiques [24].

### Apport du bilan cuprique

Le bilan cuprique doit associer céruloplasminémie, cuprémie totale, cuivre échangeable permettant le calcul du ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC) et cupurie des 24 heures. La triade classique : hypo-céruloplasminémie, hypo-cuprémie, et hyper-cupurie ne suffit pas car elle est incomplète ou absente chez 3 % des patients ayant une MW confirmée génétiquement et présente chez 15 % des patients sains hétérozygotes [25]. Le **tableau 2** détaille le bilan cuprique avec les valeurs normales et celles attendues dans la MW, mais aussi les causes de faux positifs et de faux négatifs.

### Céruloplasmine

La céruloplasmine est synthétisée dans les microsomes hépatiques, sous forme d'une apoprotéine. Chargée de six atomes de cuivre, elle est excrétée dans la circulation sous forme d'holoprotéine. Chez le sujet normal, 90 % de la céruloplasmine plasmatique circule sous forme d'holoprotéine et contient donc du cuivre. Le dosage de la céruloplasmine sérique est le plus souvent réalisé par méthode immunologique qui mesure simultanément l'apo- et l'holocéruloplasmine. La méthode enzymatique déterminant l'activité oxydative cuivre-dépendante de la céruloplasmine n'est pas réalisée en routine.

Au cours de la MW, le déficit fonctionnel de l'ATP7B ne permet plus au cuivre d'être incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de l'holocéruloplasmine sérique et la libération de cuivre sous forme libre dans la circulation. La concentration de céruloplasmine est donc diminuée et même effondrée chez les patients atteints de MW. Une céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic, en particulier au cours des hépatopathies sévères où la céruloplasminémie peut être normale presque une fois sur deux [26].

### Cuprémie

Le cuivre sérique est fixé à 92 % à la céruloplasmine. La cuprémie totale inclut la mesure du cuivre sérique non lié ou libre et du cuivre lié à la céruloplasmine (90 % environ). La cuprémie totale est en général basse, mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction libre du cuivre plasmatique (cuprémie inférieure à 10  $\mu\text{mol/L}$  pour une normale entre 13 et 22  $\mu\text{mol/L}$ ). Le taux de cuivre libre (NCC : *Non Ceruloplasmin bound Copper*) peut être obtenu par le calcul de la différence entre le cuivre total et le cuivre fixé à la céruloplasmine. Toutefois, aux faibles concentrations dosées, ce calcul rend souvent un chiffre négatif (théoriquement impossible), en raison du manque d'exactitude des méthodes utilisées. Ce calcul, qui reste approximatif, est parfois utilisé pour le suivi de la maladie sous traitement [24]. Une cuprémie élevée n'élimine pas le diagnostic ; un taux élevé de cuivre sérique est habituel dans les MW avec hépatite aiguë ou hémolyse intravasculaire témoignant d'une libération importante de cuivre par le foie et/ou les globules rouges.

### Cuivre échangeable et ratio cuivre échangeable/cuivre total

La mesure du cuivre plasmatique ultra-filtrable et échangeable est certainement la meilleure méthode d'analyse [4].



Tableau 2. Bilan cuprique.

	Normal	Suspicion de MW	MW	Faux négatif	Faux positif
<b>Céruleplasmine</b> g/L	0.20 - 0,40	0,14-0,19	< 0.14	<b>Augmentation si :</b> - œstrogène, grossesse, pilule contraceptive ; - inflammation ; - infection ; - polyarthrite rhumatoïde ; - cancer.  <b>Valeur normale :</b> - 50 % des MW hépatique avec inflammation ; marquée - 15-36 % des enfants avec MW.  <b>Surestimation par le dosage immunologique</b>	<b>Diminution si :</b> - enfants de moins de 6 mois ; - saison hivernale ; - porteur hétérozygote sain du gène <i>ATP7B</i> ; - hépatite virale active ; - hépatopathie médicamenteuse ; - hépatopathie alcoolique ; - carence en cuivre acquise ; - maladie de Menkès ; - malabsorption ; - malnutrition ; - cachexie ; - fuite protéique rénale ; - insuffisance hépatocellulaire ; - acéruleplasminémie.
<b>Cuivre sérique total</b>					
μmol/L	14 – 21	11-13	< 10	Idem Céruleplasmine	Idem Céruleplasmine
μg/L	890 - 1335	700 - 830	< 635		
<b>Cuprurie des 24 heures</b>					
μmol/24 h	< 0,6	> 0,6	> 1,6	<b>Normal :</b> - si recueil d'urine incorrect (incomplet, échantillon) ; - chez 16-23 % des MW, surtout chez les enfants et les asymptomatiques.	<b>Augmentation si :</b> - hépatite auto-immune ; - hépatopathie chronique active ; - cholestase ; - insuffisance hépatocellulaire aiguë de toute origine avec nécrose cellulaire ; - porteur hétérozygote sain du gène <i>ATP7B</i> .
μg/24 h	< 40	> 40	> 100		
<b>Cuivre intra hépatocytaire (biopsie hépatique)</b>					
μmol/g de tissu sec	0,2 to 0,9	0,65-3	> 3,3	<b>Valeur intermédiaire ou normale</b> (en raison d'une distribution inégale du cuivre) chez les patients atteints de MW avec : - maladies hépatiques actives ; - nodules régénératifs.	<b>Augmentation si :</b> - cholestase.
μg/g de tissu sec	13-57	40-190	209		
<b>NCC (Non Ceruloplasmin bound copper/cuivre non lié à la Céruleplasmine)</b>					
μmol/L	1.6		> 3,2		<b>Augmentation si :</b> - insuffisance hépatique aiguë de toute étiologie ; - cholestase chronique ; - intoxication au cuivre.  <b>Surestimation par dosage immunologique</b>
<b>Cuivre échangeable CuEXC</b>					
μmol/L	0,62 – 1,15	> 1.53	> 2,08 dans les formes extra-hépatiques		
μg/L	39 – 73	> 97	> 132 dans les formes extra-hépatiques		
<b>REC</b>					
%	3 – 8,1		> 15 chez sujet asymptomatique > 18,5 chez sujet symptomatique		

L'équipe de l'hôpital Lariboisière (Paris) a mis au point le dosage direct du cuivre échangeable ou cuivre non lié à la céruloplasmine. Elle a montré que le REC est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité proche de 100 %, lorsque sa valeur est supérieure à 18,5 % [5]. Il permet de différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autres étiologies (stéatohépatite non alcoolique (Nash), auto-immune, infectieuse que ce soit chez l'enfant ou l'adulte) [27]. De plus, dans le dépistage familial de la MW, le REC permet de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades [28]. La valeur du cuivre échangeable est un marqueur de l'atteinte extra-hépatique et de sa sévérité ; une atteinte neurologique est à rechercher si la valeur du cuivre échangeable est supérieure à 2,08  $\mu\text{mol/L}$  [29]. Le cuivre échangeable a enfin un intérêt lors du suivi du patient, en association avec la cuprurie [30].

## Cuprurie des 24 heures

Au cours de la MW, le déficit fonctionnel de l'ATP7B ne permet plus l'élimination normale du cuivre dans la bile et dans les selles et le cuivre est donc éliminé principalement par voie urinaire. La majorité des patients wilsoniens ont une cuprurie supérieure à 100  $\mu\text{g}$  par 24 heures ou 1,6  $\mu\text{mol}$  par 24 heures. Mais, la cuprurie avant traitement peut être inférieure à 100  $\mu\text{g}$  chez 16 à 23 % des wilsoniens. La limite de 40  $\mu\text{g}$  (0,63  $\mu\text{mol}$ ) par 24 heures pour la cuprurie pourrait donc être un seuil plus sensible. La cuprurie n'est pas interprétable en cas d'atteinte rénale. Le test de provocation à la D-pénicillamine peut également être proposé [31] mais les valeurs de référence ont été seulement validées chez l'enfant.

## Biologie moléculaire du gène ATP7B

Plus de 600 mutations du gène Wilson (ATP7B) sont décrites. La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon du gène permet actuellement de confirmer le diagnostic de MW dans 98 % des cas. Le bilan génétique dépend de différentes techniques moléculaires incluant le séquençage nouvelle génération NGS, permettant d'obtenir un diagnostic exhaustif, complet et rapide [9]. En l'absence de mariages consanguins, la majorité des patients est hétérozygote composite avec une mutation différente sur chaque allèle. Mais, certains patients sont porteurs de trois mutations différentes. Les recherches de corrélation génotypes-phénotypes sont restées jusqu'à présent décevantes.

## Apport de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale

L'IRM est toujours anormale chez les patients ayant des symptômes neurologiques. Elle montre très fréquemment une atrophie cérébrale diffuse d'importance

variable et des hyper-signaux symétriques en flair des ganglions de la base (putamen, noyaux caudés, thalami), du mésencéphale, du pont et des noyaux dentelés du cervelet et parfois une atteinte du corps calleux ou du cortex, voire du bulbe (**figure 2B**) [32,33]. Lorsque ces lésions sont étendues, elles sont associées à un pronostic neurologique sévère [34]. Chez les patients ne présentant que des symptômes hépatiques, des anomalies IRM ont été décrites, témoignant de la nécessité de rechercher une atteinte extra-hépatique au diagnostic [35].

## ► Diagnostic familial

Une fois le diagnostic fait chez le patient, il est indispensable de réaliser un dépistage familial car c'est une maladie pour laquelle nous disposons d'un traitement d'autant plus efficace que débuté précocement. Le risque dans la fratrie étant de 25 %, la fratrie doit être dépistée en priorité. Les données récentes sur la prévalence génétique qui évalue le portage hétérozygote du gène ATP7B à 1/31 en France [15] incitent à proposer un dépistage familial très large (fratrie, parents, enfants, oncles, tantes et neveux du cas index). Le dépistage associe examens cliniques et biologiques comprenant numération formule sanguine avec plaquettes, bilan hépatique, taux de prothrombine, céruloplasmine, REC, cuprurie des 24 heures et séquençage NGS du gène ATP7B.

## ► Traitement

La base du traitement repose sur un régime pauvre en cuivre (au moins pendant la phase initiale) associé à un chélateur du cuivre ou un sel de zinc. Le traitement médical est d'autant plus efficace qu'il est administré à un stade précoce de la maladie et poursuivi toute la vie. Il comporte deux phases : une phase initiale de chélation active et une phase d'entretien. Le traitement chez l'enfant est le même que chez l'adulte, avec une posologie adaptée au poids. Pendant la grossesse, il est indispensable de poursuivre le traitement, tout arrêt pouvant conduire à une aggravation rapide et à une réapparition des symptômes.

## Les traitements disponibles

### Chélateurs

La D-pénicillamine (Trolovol®) est le traitement de référence dans la MW. Grâce à ses fonctions thiols, la D-pénicillamine se combine au cuivre ionique pour former un complexe non toxique éliminé par voie rénale. Elle induit également la synthèse de métallothionéines, protéines fixant le cuivre. Cette molécule a de nombreux effets secondaires aigus ou chroniques qui



# Dossier scientifique

## Oligoéléments et santé

nécessitent une surveillance clinique et biologique stricte.

Le dichlorhydrate de Trientine (TETA) (Cufence®) est moins puissant que la D-pénicillamine. Ayant une faible absorption digestive, le TETA chélate le cuivre dans l'intestin. La partie absorbée est excrétée dans l'urine, liée aux métaux qu'il chélate : cuivre, zinc et fer. Le Cufence® doit être conservé à +4 °C. Le tétrachlorhydrate de Trientine (Cuprior®) a le même mécanisme d'action que le dichlorhydrate de Trientine. Il est conservable à température ambiante ce qui facilite l'observance.

### Sels de zinc

Ils ont un mode d'action différent des chélateurs. Le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale, protéine qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc. Il augmente de ce fait, l'excrétion fécale du cuivre. Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang. Plusieurs sels de zinc existent mais l'acétate de zinc (Wilzin®) est le plus utilisé. Sa tolérance digestive peut être difficile chez certains patients. Le **tableau 3**

**Tableau 3. Traitements de la maladie de Wilson.**

Traitement	Dispensation et mode de conservation	Posologie	Objectif des contrôles biologiques en phase d'entretien		Effets secondaires
			Cuprurie/24 h	Cuivre échangeable	
<b>Chélateurs du cuivre</b>					
D-pénicillamine (Trolovol®)	Officine Température ambiante	Comprimé sécable de 300 mg  Posologies : - adulte : 3 à 4 comprimés /j ; - enfant : 2 comprimés /j.	3 à 8 µmol/24 h	0,60 - 1,15 µmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 à 30% des patients.</li> <li>• Troubles digestifs : anorexie, nausées, diminution du goût.</li> <li>• Réactions allergiques, rash cutané, fièvre, habituellement réversibles sous antihistaminique.</li> <li>• Leucopénie, thrombopénie</li> <li>• Glomérulopathies extra-membraneuses (protéinurie).</li> <li>• Lupus induit, myasthénie induite, purpura thrombopénique.</li> <li>• Lésions cutanées (peau sèche et plissée, elastosis perforans serpiginosa, cutis elastica) et lésions muqueuses (ulcérations buccales).</li> </ul>
Dichlorhydrate de Trientine (Cufence®)	Pharmacie hospitalière  Conservation au froid à + 4° C	Gélule de 200 mg  Posologies : - adulte : 3 à 4 gélules /j ; - enfant : 2 gélules /j.	3 à 8 µmol/24 h	0,60 - 1,15 µmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rares.</li> <li>• Anémie sidéroblastique réversible peut survenir, du fait de son action chélatrice du fer.</li> <li>• Réactions « lupus-like ».</li> <li>• Gastrite hémorragique.</li> <li>• Perte du goût.</li> <li>• Rash cutané</li> </ul>
Tétrachlorhydrate de Trientine (Cuprior®)	Officine  Prescription hospitalière initiale puis annuelle  Conservation à température ambiante	Comprimé sécable de 150 mg  Posologies : - adulte : 3 à 4 comprimés/j - enfant de 5 ans et plus : 1,5 comprimé /j, puis 2 comprimés /j	3 à 8 µmol/24 h	0,60 - 1,15 µmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rares.</li> <li>• Anémie sidéroblastique réversible peut survenir, du fait de son action chélatrice du fer.</li> <li>• Réactions « lupus-like ».</li> <li>• Gastrite hémorragique.</li> <li>• Perte du goût.</li> <li>• Rash cutané.</li> </ul>
<b>Sels de zinc</b>					
Acétate de zinc (Wilzin®)	Pharmacie hospitalière Température ambiante	Gélule de 50 mg et de 25 mg Posologies : - adulte : 50 mg x 3/j - enfant avant 6 ans : 25 mg x 2/j - entre 6 et 16 ans : 25 mg x 3/j	< 2 µmol/24 h	0,60 - 1,15 µmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux avec nausées, douleurs abdominales, ulcères gastriques.</li> <li>• Élévation de l'amylasémie et de la lipasémie, sans signe clinique ou radiologique de pancréatite.</li> </ul>



**Tableau 4. Suivi biologique des patients traités pour maladie de Wilson.**

Examens communs à tous les patients sous D-pénicillamine, sels de trientine ou sels de zinc	Examens supplémentaires pour les patients sous D-pénicillamine	Examens supplémentaires pour les patients sous zinc
NFS Ionogramme sanguin Urée Clearance de la créatinine ASAT, ALAT, Gamma GT, Phosphatases alcalines Taux de prothrombine, facteur V Alphafœtoprotéine Cuivre échangeable Cuivre urinaire	Protéinurie des 24 heures Anticorps antinucléaires	Amylasémie Lipasémie Zincémie Zincurie des 24 heures

NFS : numération formule sanguine ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; gamma-GT : gamma-glutamyltransférase.

collige les différents traitements ainsi que leurs effets secondaires et le **tableau 4** les examens biologiques nécessaires à contrôler en fonction des traitements.

### La transplantation hépatique

Elle est indiquée dans les formes hépatiques fulminantes ou les cirrhoses décompensées résistantes au traitement médical. Les résultats rapportés dans une étude française sont très satisfaisants avec un taux de survie de 87 % à quinze ans [36]. Elle a également été proposée dans les formes neurologiques sévères ou aiguës, échappant à tous les traitements médicaux [37]. Une fois greffés, les patients ne prennent plus de chélateur ni de sel de zinc mais doivent prendre à vie des médicaments anti-rejets.

### Traitements symptomatiques

Des traitements symptomatiques non spécifiques de la maladie sont associés en cas d'hypertension portale, de décompensation œdémato-ascitique, de tremblement ou de dystonie invalidants. Une prise en charge paramédicale s'avère aussi nécessaire dans les formes neurologiques handicapantes (kinésithérapie, orthophonie, soins infirmiers, ergothérapie ...).

### Stratégie thérapeutique

La meilleure approche thérapeutique reste discutée car aucune étude prospective n'a comparé ces traitements entre eux. L'amélioration sous traitement n'est pas immédiate et peut n'apparaître qu'après trois à six mois. La maladie hépatique est plus facilement contrôlable que la maladie neurologique car chez cette dernière il y a un risque d'environ 15-20 % d'aggravation neurologique en début de traitement [38]. En France, la Haute Autorité de santé suit les recommandations européennes en proposant les chélateurs de première intention chez les patients symptomatiques, le traitement devant être instauré après avis du centre de référence pour la maladie de Wilson. La D-pénicillamine

est contre-indiquée en cas d'allergie à la pénicilline. Un traitement initial par les sels de zinc est proposé dans les formes pré ou pauci symptomatiques.

Un tiers des patients et plus de la moitié des asymptomatiques ne prennent pas régulièrement leur traitement. Le suivi clinico-biologique doit donc être particulièrement attentif chez les adolescents, moment où la compliance aux consultations et au traitement est souvent difficile [39]. Une aggravation clinique doit faire évoquer une mauvaise observance du traitement. En effet, l'arrêt du traitement entraîne dans des délais très variables, mais de manière constante, une réapparition ou une ré-aggravation des signes. Ces rechutes (hépatiques et/ou neurologiques) souvent brutales, peuvent être gravissimes, ce d'autant plus que la réponse au traitement est alors souvent médiocre. Elles peuvent également survenir chez des patients traités pour une forme asymptomatique

### Traitements futurs

#### Nouveau chélateur

Le Tétratiomolybdate, chélateur puissant du cuivre, agit en formant dans l'intestin un complexe tripartite avec le cuivre et des protéines, réduisant l'absorption du cuivre. Dans le sang, il forme un complexe avec le cuivre et l'albumine. Le cuivre libre perd ainsi sa toxicité. Un essai international de phase 3 comparant tétratiomolybdate et chélateurs est en cours [40].

#### Thérapie génique

La majorité de l'ATP7B étant hépatique, l'approche actuelle est de restaurer le métabolisme du cuivre précocement avant l'apparition de signes hépatiques graves ou de signes neurologiques. Des études de thérapie génique utilisant un vecteur parvovirus (rAAV) pour délivrer un gène *ATP7B* fonctionnel montrent, dans les modèles murins, une amélioration de la fibrose hépatique et une réduction du cuivre intrahépatique [41]. Les premières études de phase 1/2/3 devraient débuter en 2021.

## Conclusion

La MW est une maladie rare traitable dont le pronostic est d'autant meilleur que les atteintes neurologiques et hépatiques sont peu prononcées, ce qui nécessite d'affirmer le diagnostic le plus précocement possible. Le REC, test rapide et très sensible, permet depuis quelques années une confirmation rapide du diagnostic et un début plus rapide du traitement. L'enjeu est de développer en dehors de nos frontières ce test biologique rapide et fiable déjà pratiqué en routine dans une dizaine d'hôpitaux en France. Grâce aux plans maladies rares successifs, la France a, depuis 2005, un centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre [42] qui associe deux centres de référence (l'un coordonnateur à Paris et l'autre constitutif à Lyon) et huit centres de compétences répartis sur le territoire (CHU de Paris : Necker et Paul Brousse/Bicêtre), Lille, Besançon, Marseille, Toulouse,

Bordeaux et Rennes). Les laboratoires de toxicologie et de génétique y travaillent en étroite collaboration avec les cliniciens. Les missions du Centre de référence pour la MW sont d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients, d'optimiser la recherche et d'assurer la surveillance épidémiologique de cette maladie rare. Aussi, un registre recensant tous les cas de MW suivis en France a été mis en place. La constitution de cette base de données est essentielle pour mieux connaître la maladie et son évolution. ■■

Déclaration de liens d'intérêts :

N. Djebrani-Oussedik et J. Poupon déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

A. Poujois : étude Chelate, activité de conseil pour GMP-Orphan, Alexion, Univar, Vivet therapeutics, invitation en qualité d'intervenant pour GMP-Orphan, Univar, Alexion F. Woimant : co-investigateur étude Chelate, activité de conseil pour GMP-Orphan, invitation en qualité d'intervenant pour GMP-Orphan

## Points à retenir

- ▶ La maladie de Wilson est une maladie génétique (gène ATP7B) entraînant une surcharge en cuivre dans l'organisme.
- ▶ Elle devient symptomatique dans la majorité des cas entre 5 et 35 ans, avec des manifestations hépatiques puis neurologiques si un traitement n'est pas mis en place.
- ▶ Le rapport cuivre échangeable/cuivre total appelé REC est un biomarqueur fiable, sensible et spécifique qui permet de faire le diagnostic rapidement s'il est supérieur à 18,5 %.
- ▶ Le traitement doit être pris à vie.
- ▶ Le dosage du cuivre échangeable et de la cuprurie des 24 heures sont nécessaires pour le suivi des patients.
- ▶ Le suivi des patients au sein du centre de référence aide à une meilleure observance du traitement et évite les aggravations parfois irréversibles.

## Références

- [1] Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med.* 2019; 7, S67
- [2] Wilson SA. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34: 295-507.
- [3] Woimant F, Trocello JM, Girardot-Tinart N et al. La maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir, Neurologie.* 2013;10,1-14
- [4] El Balkhi S, Poupon J, Trocello JM et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 394:1477-84.
- [5] El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clinical chemistry. Clin Chim Acta* 2011; 412: 2254-60
- [6] Lutsenko S, Barnes N.L., Bartee M.Y., Dmitriev O.Y. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev.* 2007; 87: 1011-46.
- [7] Scheiber LF, Bruha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2017;142,43-55.
- [8] Trocello JM, Chappuis P, El Balkhi S et al. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *Rev Med Interne.* 2010;31:750-6.
- [9] Collet C, Woimant F, Laplanche JL, Poujois A. ADN : études génétiques en vue du diagnostic de la maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir Biologie médicale.* 2019;14:1-6
- [10] Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:19-34.
- [11] Schilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis* 1996;16: 83-95.
- [12] Poujois A, Woimant F, Samson S et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42:57-63.
- [13] Coffey AJ, Durkie M, Hague S et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013;136:1476-87.
- [14] Jang JY, Lee T, Bang S, Kim YE, Cho EH. Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *J Hum Genet* 2017;62:815-8.
- [15] Collet C, Laplanche JL, Page J et al. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet.* 2018;19:143.
- [16] Medici V, Weiss KH. Genetic and environmental modifiers of Wilson disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 142, 35-41.
- [17] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671-85.

- [18] Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42:512-20.
- [19] Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:91-9.
- [20] Zimbren P, Seniów J. Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:121-40.
- [21] Wenisch E, De Tassigny A, Trocetto JM et al. Cognitive profile in Wilson's disease: a case series of 31 patients. *Rev Neurol.* 2013;169:944-9.
- [22] Woimant F, Trocetto JM. Disorders of heavy metals. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;120:851-64.
- [23] Cochen De Cock V, Girardot-Tinant N, Woimant F, Poujois A. Sleep Abnormalities in Wilson disease. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20: 46.
- [24] Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47:208111.
- [25] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med.* 2019;7(Suppl 2):S70.
- [26] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-8.
- [27] Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, Dumortier J et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int* 2018;38:350-35.
- [28] Trocetto JM, El Balkhi S, Woimant F et al. Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord.* 2014;29:558-62.
- [29] Poujois A, Trocetto JM, Djebrani-Oussedik N et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol.* 2017;24:154-60.
- [30] Woimant F, Poujois A. Monitoring of Medical Therapy and Copper End Points. In Weiss KH, Schilsky M ed. *Wilson Disease. Pathogenesis, Molecular Mechanisms, Diagnosis, Treatment and Monitoring.* Elsevier. 2019: 223-30.
- [31] Foruny JR, Boixeda D, López-Sanroman A et al. Usefulness of penicillamine-stimulated urinary copper excretion in the diagnosis of adult Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:597-603.
- [32] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C et al. The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol.* 2018; 174:589-96
- [33] Poujois A, Guillonnet A, Woimant F. Exceptional involvement of medulla oblongata in Wilson disease. *Neurology.* 2019;92:770-1
- [34] Poujois, A., Mikol, J., Woimant, F. Wilson disease: brain pathology *Handbook of clinical neurology.* 2017;42,77-89.
- [35] Favrole P, Chabriet H. Guichard JP, Woimant F. Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson disease. *Neurology.* 2006;66:384-9
- [36] Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol.* 2014;60:579-89.
- [37] Poujois A, Sobesky R, Meissner W et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology.* 2020; 94, e2189-e2202
- [38] Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN et al. EUROWILSON Consortium. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1028-35.
- [39] Jacquélet E, Beretti J, De-Tassigny A et al. L'observance dans la maladie de Wilson : intérêt d'un suivi rapproché au long cours. *Rev Med Interne.* 2018;39:155-60.
- [40] Weiss KH, Askari FK, Czlonkowska A et al. Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:869-76.
- [41] Rupp C, Stremmel W, Weiss KH. Novel perspectives on Wilson disease treatment. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:225-30.
- [42] [www.cmrwilson.com](http://www.cmrwilson.com)