



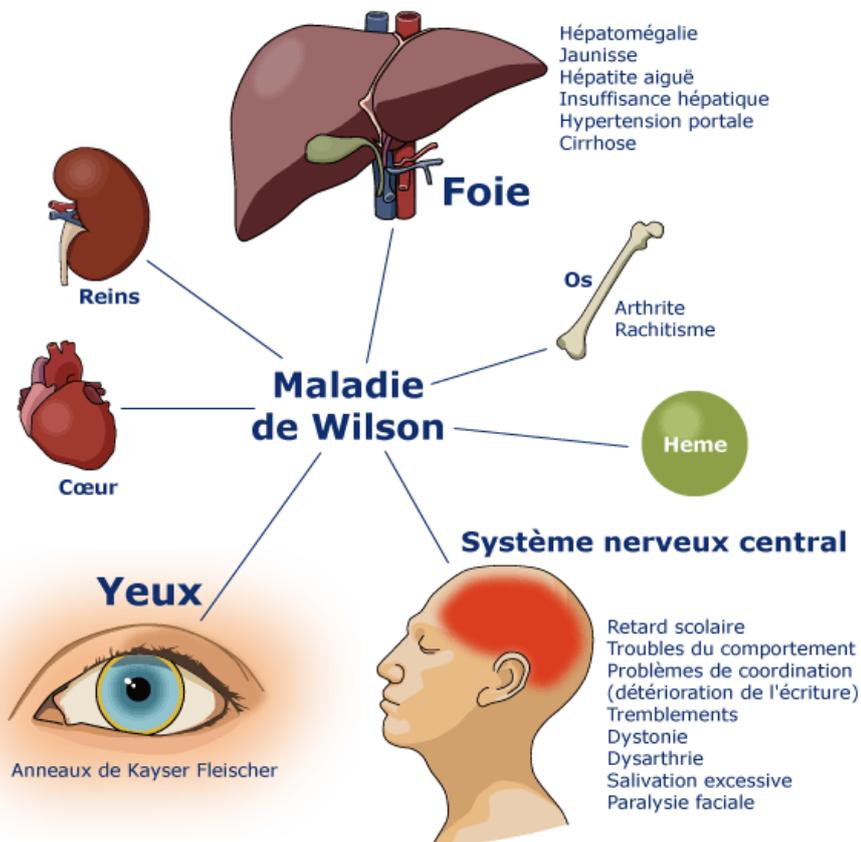
Guide de la maladie de Wilson



Qu'est-ce que la maladie de Wilson ?

C'est une maladie héréditaire dans laquelle le cuivre de l'organisme n'est pas éliminé correctement. L'excès de cuivre s'accumule dans le foie ou le cerveau causant des problèmes hépatiques ou neurologiques. Le cuivre peut aussi s'accumuler dans d'autres organes comme les yeux ou les reins.

L'accumulation commence dès la naissance mais les premiers symptômes n'apparaissent en général qu'après l'âge de 10 ou 20 ans. Les premiers signes sont hépatiques dans 40% des cas, neurologiques dans 35% et psychiatriques, rénaux, hématologiques (sanguin), ou endocrinologiques (glandes) dans les autres cas.





Quels sont les symptômes ?

Dans certains cas, les symptômes sont banals mais présents au quotidien : fatigue, perte d'appétit, douleurs abdominales, vomissements, perte de poids, saignements de nez et anémie, douleurs articulaires. Ces symptômes peuvent être chroniques et persistants ou évoluer par poussées plus ou moins durables.

Dans d'autres cas, les symptômes peuvent être plus aigus, particulièrement quand le foie est atteint.

Les maladies de foie sont généralement divisées en :

- Maladie de foie aiguë. Souvent responsable d'un ictère (jaunisse). Une transplantation du foie en urgence peut être nécessaire si le traitement n'entraîne pas une amélioration rapide
- Maladie chronique du foie : Les lésions du foie aboutissent lentement à une dégradation sévère du foie. Là aussi, une greffe du foie peut être nécessaire.

Les problèmes neurologiques observés sont :

- détérioration des performances scolaires et d'écriture
- tremblements
- dystonie: crampes des bras et des jambes qui , en l'absence de traitement, peuvent aboutir à des contractures généralisées
- ataxie: perte de coordination
- rigidité musculaire
- dysarthrie: problèmes de langages. Dans le cas de la maladie de Wilson les signes de la dysarthrie varient d'une personne à l'autre : des insultes, faible volume de la voix, répétition de certain mots. Dans les cas extrêmes les patients sont dans l'incapacité de parler (anarthrie).

Environ un tiers des patients présente des troubles psychiatriques incluant état dépressif, changements de la personnalité et de l'humeur.



Le métabolisme du cuivre ?

Le cuivre est présent dans la majorité des aliments et est nécessaire pour la croissance et le développement. Les schémas I-IV illustrent le métabolisme du cuivre chez les sujets sains, et des sujets atteints de la maladie de Wilson (avec et sans traitement).

Schéma I : sujet sain : absorption et élimination sont bien équilibrées

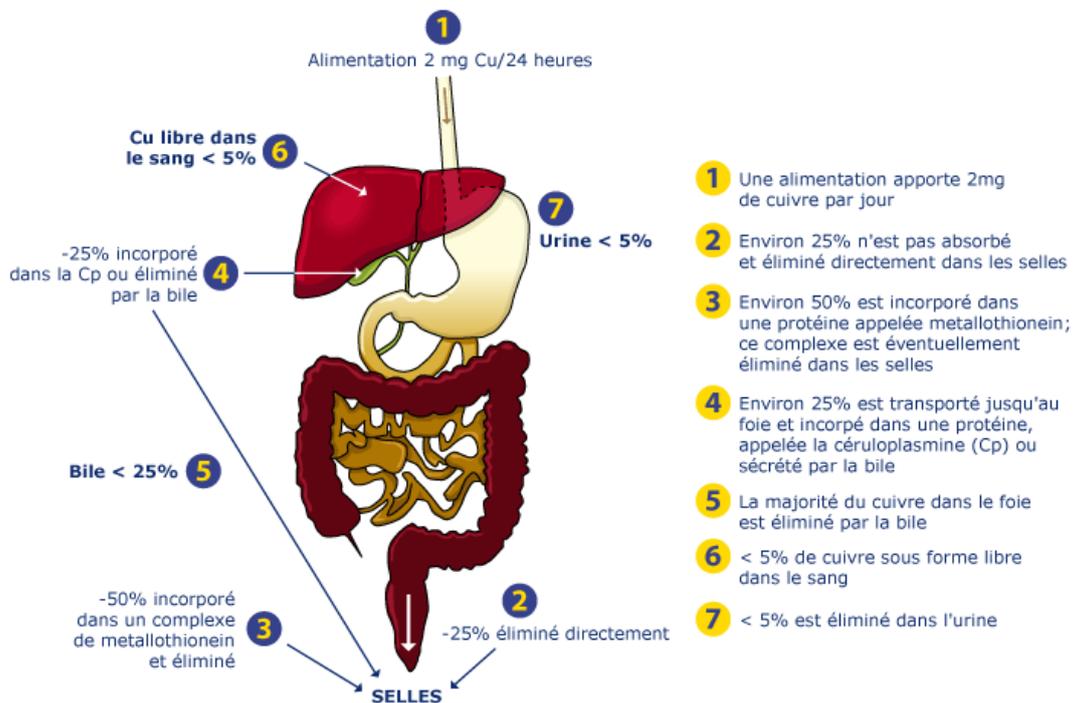




Schéma II : sujet atteint de la maladie de Wilson : élimination réduite et accumulation du cuivre

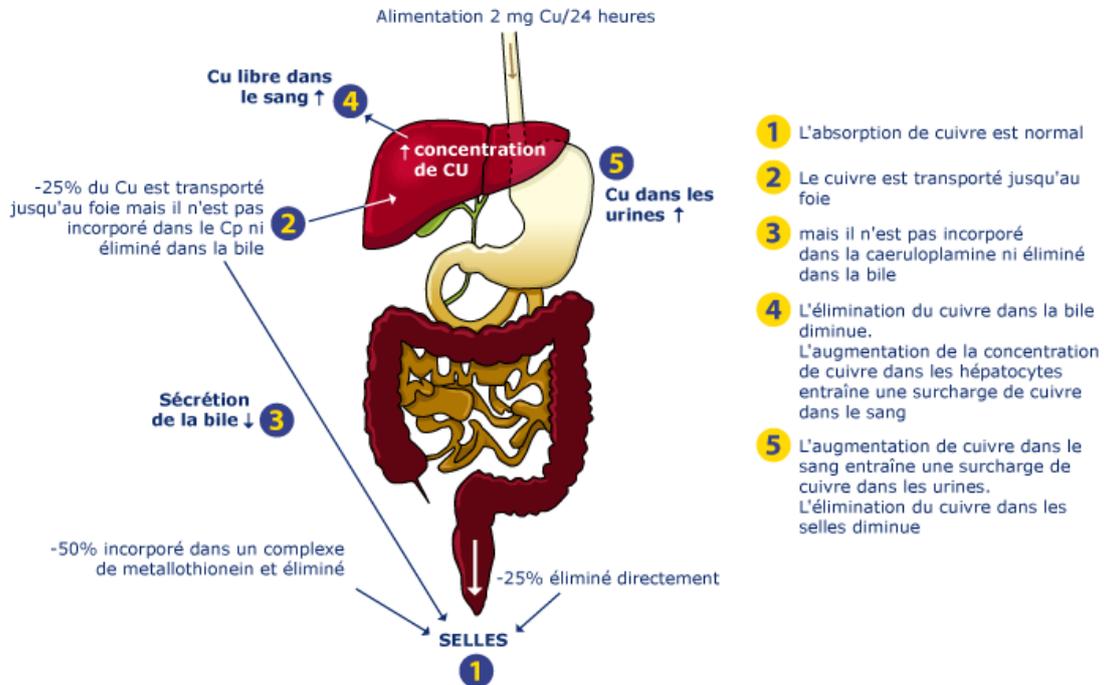


Schéma III : sujet atteint de la maladie de Wilson traité par le zinc : accroissement d'élimination fécale du cuivre

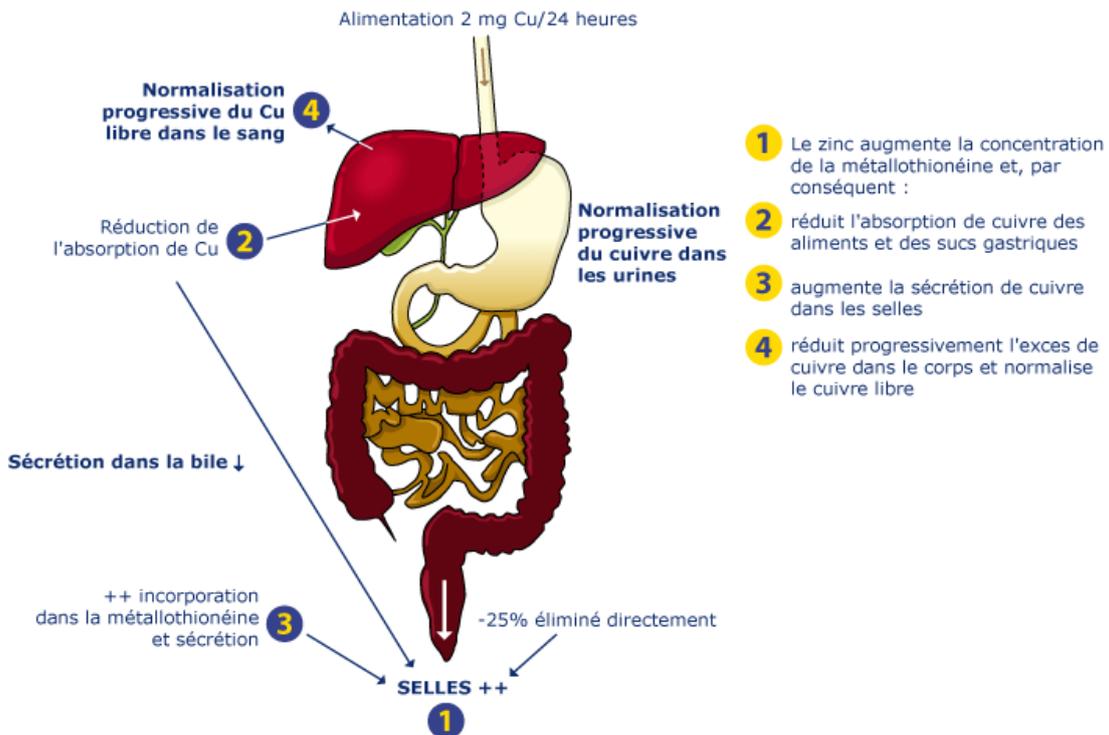
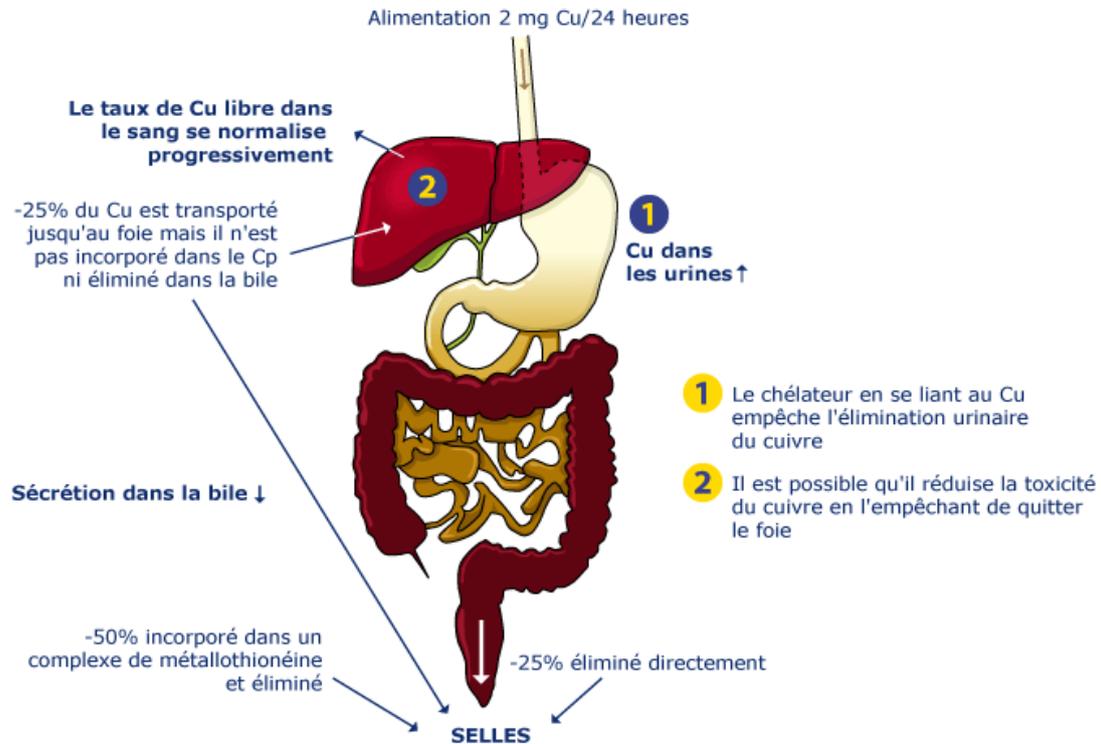




Schéma IV : sujet atteint de la maladie de Wilson traité par un chélateur



Comment la maladie de Wilson est-elle transmise ?

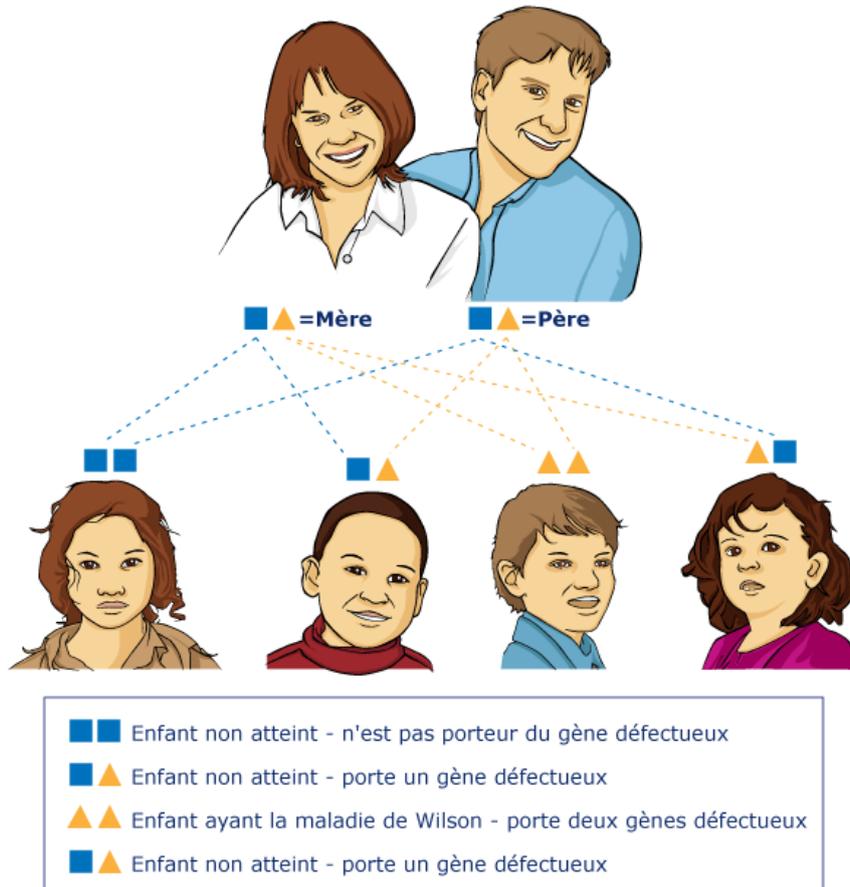
La maladie de Wilson est une maladie génétique qui atteint indifféremment les filles et les garçons (maladie autosomique). Elle est due à une anomalie d'un gène qui intervient dans le métabolisme du cuivre. Les sujets atteints de cette maladie ont reçu de leur père et de leur mère une forme anormale de ce gène (maladie récessive). Cette anomalie est appelée "mutation". C'est parce que leurs 2 gènes sont anormaux (mutés) qu'ils sont malades. Les parents, qui sont en bonne santé, sont dits "porteurs sains" (ou hétérozygotes). Ils ont un gène anormal et un gène normal qui suffit à permettre un métabolisme normal du cuivre. La fréquence de cette maladie est très faible : 1 sur 30 000 à 50 000 naissances.



Comment cela arrive-t-il ?

Le schéma V montre comment cela se produit.

Schéma V



Le père et la mère portent une anomalie du gène de la maladie de Wilson (triangle orange). Ils sont en bonne santé. Dans ce cas, à chaque grossesse il y a 25% (1 sur 4) de risque d'avoir un enfant atteint de la maladie de Wilson.

Diagnostic de la maladie de Wilson

Le diagnostic peut être fait à partir de tests relativement simples. Ces tests peuvent diagnostiquer la maladie chez des personnes déjà malades ou avant l'apparition des symptômes (diagnostic pré-symptomatique).

L'accumulation de cuivre dans l'oeil crée au bout d'un certain nombre d'années un anneau de cuivre autour de l'iris appelé anneau de Keyser-Fleisher. Cet anneau est visible avec une lampe spéciale (examen de l'oeil à la lampe à fente). Il apparaît rarement avant l'âge de 10 ans.



Tests de laboratoire standards pour diagnostiquer la maladie de Wilson:

- le taux du cuivre urinaire mesuré pendant 24h est élevé. Cette anomalie est très augmentée par la prise d'un médicament appelé la D-Pénicillamine.
- le taux de caeruléoplasmine (protéine transportant le cuivre dans le sang) est faible.
- la concentration du cuivre mesuré dans le foie est élevée. Ce test nécessite de faire une biopsie (ponction) du foie.
- l'image cérébrale (IRM) peut présenter des anomalies.
- si le diagnostic n'est pas établi avec certitude avec ces différents tests, des mesures du cuivre radioactif peuvent aider au diagnostic.

Paramètre	Normale	Wilson
caeruloplasmine dans le plasma	>200 mg/l	<200 mg/l
Cuivre urinaire	<0.6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$	>1.6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$
Cuivre hépatique	< 250 $\mu\text{g/g dry wt}$	> 250 $\mu\text{g/g dry wt}$
Anneau de Kayser-Fleischer	Absent	présent dans les formes neurologiques, mais peut être absent dans les formes hépatiques
IRM cérébrale	Normale	peut être anormale

Quel est le traitement ?

Avec un traitement adapté et bien suivi, la progression de la maladie peut être stoppée, et les symptômes peuvent diminuer voire disparaître. Le but du traitement est d'éliminer le cuivre en excès dans un premier temps, puis de prévenir l'accumulation à nouveau. Le traitement doit impérativement être suivi à vie.

Le traitement doit être adapté à la situation clinique initiale de la maladie (forme pré-symptomatique, présentation hépatique ou neurologique, traitement d'entretien et pendant une grossesse éventuelle). Ce traitement doit être prescrit et suivi par un médecin spécialiste de cette maladie.

L'observance du traitement

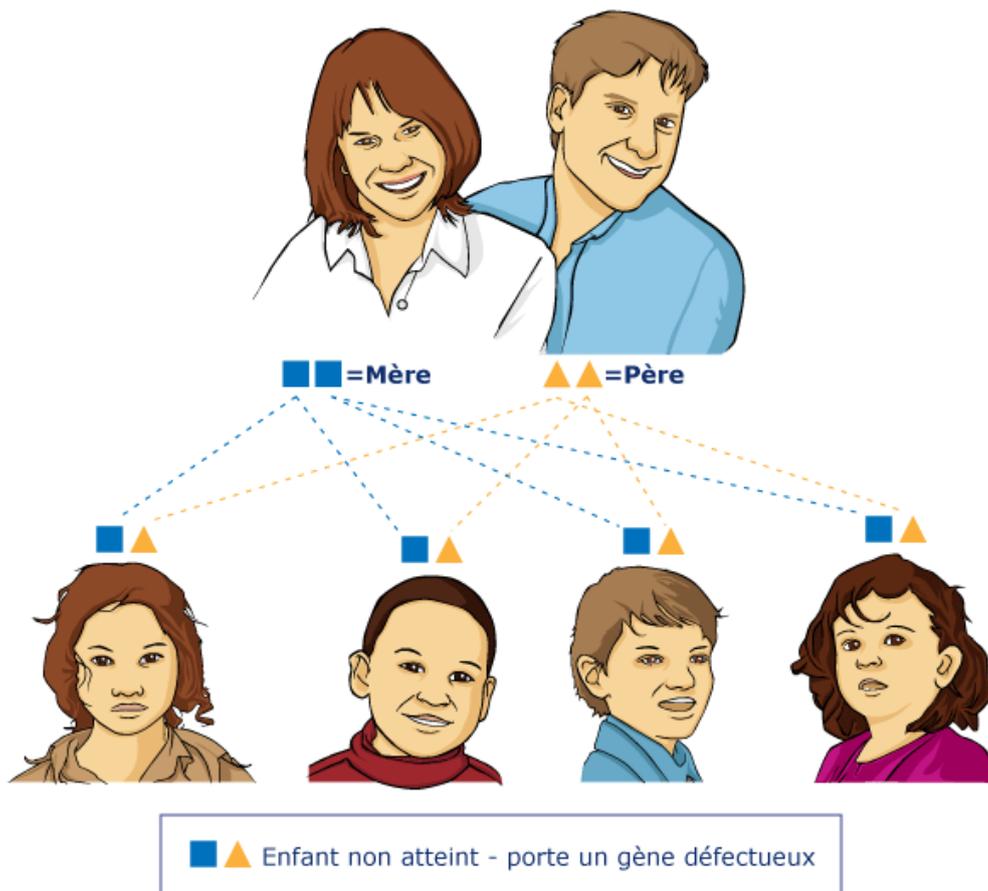
L'expression " bonne observance " (ou compliance) désigne le fait que la prescription médicale est respectée, qu'il s'agisse du traitement médicamenteux, pris en totalité et régulièrement, ou d'autres prescriptions tels qu'un régime, ou le respect des rendez-vous de consultation. La " mauvaise observance " désigne au contraire le fait que les prescriptions médicales ne sont pas respectées, et que le traitement médicamenteux n'est pas pris régulièrement. Le traitement pour la maladie de Wilson doit être un traitement à vie. L'efficacité et les éventuels effets indésirables du traitement seront suivis régulièrement par un examen par un spécialiste et des prises de sang et analyses d'urine. Le traitement est

efficace s'il est pris correctement et en continu (bonne observance). Si le traitement est pris d'une façon irrégulière ou surtout si il est interrompu (mauvaise observance), le foie et le cerveau peuvent subir des dommages permanents et irréversibles.

La grossesse

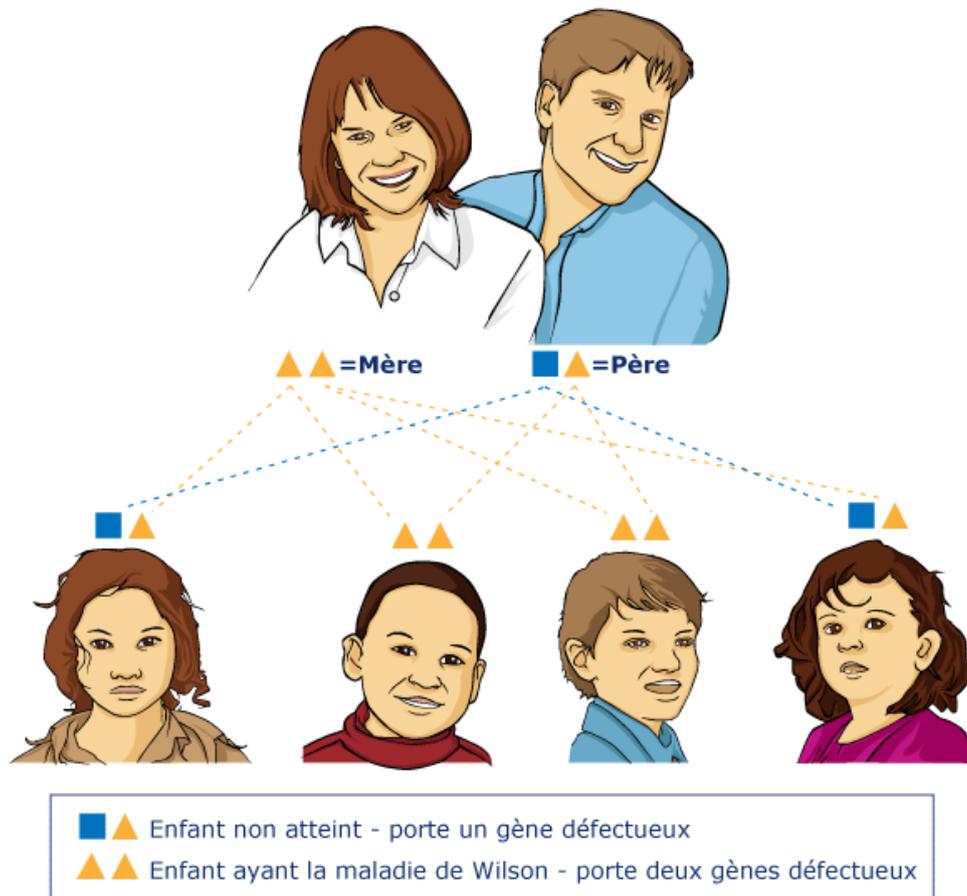
Le traitement doit être maintenu pendant la grossesse à cause des risques de complications hépatiques gravissimes si le traitement est suspendu. Plusieurs cas de grossesses sans problèmes ont été décrits chez des femmes traitées par de la D-Penicillamine ou de la trientine. En principe, les bébés des femmes atteintes de la maladie de Wilson ne présentent pas des problèmes particuliers. Si le père n'est pas apparenté à la mère (pas de consanguinité parentale), le risque que le bébé soit atteint est de 1 :200. Néanmoins tous les enfants seront obligatoirement des porteurs sains (hétérozygotes) L'allaitement n'est pas contre indiqué.

Shéma VI



Dans cet exemple seul le père a la maladie de Wilson (2 triangles oranges). Les enfants sont forcément des hétérozygotes. Autrement dit chaque enfant sera porteur de l'anomalie mais il ne sera pas malade (un triangle orange avec un carré bleu). On aurait le même résultat si c'était maman qui avait la maladie de Wilson et que le papa était sain..

Shéma VII



Dans cet exemple la maman a la maladie de Wilson et papa est un porteur sain (hétérozygote). Dans ce cas 50% des enfants sont malades..

Comment dépister les porteurs sains ?

Le nombre des porteurs sains de la maladie de Wilson est estimé à 1% de la population générale. Cependant le dépistage des porteurs sains n'est pas facile. C'est pourquoi il est conseillé de dépister les enfants des couples dont l'un des parents est malade, même si dans ce cas, le risque d'avoir un enfant atteint de cette anomalie est très faible (1/200). Sachant que le cuivre s'accumule lentement dans l'organisme, les manifestations biologiques de la maladie ne peuvent être détectées que dans les premières années de la vie. Au cas où la distinction entre les porteurs de la maladie et les malades s'avère difficile il serait nécessaire de répéter ces tests à plusieurs reprises.



Glossaire des termes utilisés

Anémie	Carence en globules rouges
Bile	Liquide de la vésicule biliaire fabriqué par le foie et excrété dans le duodénum ; ce liquide permet la formation d'une émulsion et ainsi aide à la digestion et l'assimilation des matières grasses.
Biochimie	Etude des réactions chimiques se déroulant au sein de l'être vivant.
Céruleplasmine	Protéine synthétisée excrétée par le foie, permettant la fixation du cuivre dans le sang. Le taux normal de céruleplasmine dans le sang est de 20-35 mg/100 ml. Les patients atteints de la maladie de Wilson présentent un bas taux de céruleplasmine.
IRM cérébrale	Technique non invasive dite "imagerie de résonance magnétique " permettant de détecter les anomalies dans le cerveau.
Cirrhose	Fibrose au niveau du foie; la cirrhose parvient à la suite d'une inflammation chronique causant la destruction des cellules hépatiques.
Consanguinité	Relation de sang
Cuivre	Métal indispensable à la croissance et au développement normal des tissus ; en moyenne, le régime alimentaire journalier contient 2mg de cuivre environ. L'organisme en a besoin d'une partie de ces 2 mg et l'excès est normalement éliminé dans les selles et la sueur.
Chélateurs	Anti-cuivres efficaces entraînant la baisse des taux de cuivre plasmatique en fixant le cuivre et permettant son élimination dans les urines. Trientine et penicillamine sont des chélateurs.
ADN	Acide désoxyribonucléique; larges molécules en double hélice représentant l'unité de base associée à la transmission de l'information génétique.
Gène	Complexe d'ADN situé sur un ou plusieurs chromosomes et codant pour un trait humain spécifique tel que la taille ou la couleur des cheveux.
Hépatomégalie	Hypertrophie anormale du foie.



Fulminant

Soudain, rapide, très sévère et intense.

Jaunisse

Coloration jaunâtre de la peau et de la cornée à cause de la déposition d'un pigment prénommé bilirubine. D'habitude, la bile contenant la bilirubine est excrétée dans le duodénum. En cas d'obstruction, la bile passe dans le sang et cause la jaunisse.

Anneau de Kaiser-Fleischre:

Dépôt de cuivre dans la cornée du au taux élevé du cuivre plasmatique peut former un anneau or-marron autour de l'iris. Cet anneau souvent visible uniquement à l'aide d'un instrument spécial (lampe-) est rarement présent avant l'âge de 10 ans.

Biopsie du foie

Procédure chirurgicale mineure qui consiste à obtenir un petit tissu du foie afin de l'examiner. L'aiguille spéciale utilisée à cet effet ne laisse pas de cicatrice.

Traitement d'entretien

Traitement chronique à vie pour prévenir la rechute des symptômes due à la ré accumulation et la toxicité du cuivre. Cette étape succède au traitement d'attaque qui consiste au contrôle rapide des symptômes. Chez les patients présymptomatiques, la thérapie initiée d'emblée est celle du traitement d'entretien. Pendant le traitement d'entretien, la surveillance de la compliance du patient à long terme est nécessaire.

Métallothionine

Protéine ayant la capacité de fixer les métaux et qui se trouve dans tous les tissus. Quand elle fixe le cuivre, elle le rend non toxique.

Pré-symptomatique

La maladie a été diagnostiquée ; le patient étant toujours asymptomatique.

Zinc

Traitement anti-cuivre efficace. Le zinc stimule la production de métallothionine dans les cellules tapissant l'intérieur de l'intestin. La métallothionine fixe le cuivre assimilé de la nourriture et des sécrétions gastrique et ainsi empêche son passage au corps.



Ce livret a été développé en collaboration avec le projet EuroWilson.
Eurowilson est une organisation académique qui a reçu un soutien financier de la
commission européenne Framework 6 programme.
www.eurowilson.org