



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n° 171

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 2019 par

Mme QUESADA Coralie

Né le 04 janvier 1993

à St Etienne

FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILSON :
physiopathologie, diagnostic et prise en charge du patient

JURY M GUITTON Jérôme, Professeur

Mme BOST Muriel, Maître de Conférences

Mme LAURENCIN Chloé, Neurologue

En premier lieu, je remercie Mme Muriel BOST, Pharmacien, Biologiste au Laboratoire de Pharmaco Toxicologie et analyses de traces et CBAPS. En tant que maître de thèse, elle m'a guidé dans mon travail et m'a aidé à trouver des solutions pour avancer.

Je tiens à saisir cette occasion et adresser mes profonds remerciements et mes profondes reconnaissances à M. GUITTON, directeur de thèse et Mme LAURENCIN membre du jury.

Un grand merci à mes parents, Odile et Juan pour leur amour, leur conseil ainsi que leur soutien inconditionnel, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.

Enfin je remercie Yoann, ma famille et mes amis. Leur présence, leur écoute, leur confiance en moi et leur soutien constant m'assurent des bases solides me permettant de persévérer et de me surpasser.

Université CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)

Monsieur Antoine ZILLER (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	15
1 Etat des connaissances sur la maladie de Wilson	17
1.1 Généralités.....	17
1.1.1 Définition.....	17
1.1.2 Historique	17
1.1.3 Epidémiologie et prévalence.....	19
1.2 Forme neurologique de la maladie de Wilson	20
1.2.1 Physiopathologie	20
1.2.2 Symptomatologie clinique des formes neurologiques	48
1.3 Diagnostic	53
1.3.1 Bilan clinique	53
1.3.2 Explorations fonctionnelles.....	54
1.3.3 Bilan biologique.....	58
1.3.4 Génétique moléculaire.....	62
1.4 Prise en charge du patient.....	70
1.4.1 Traitements des formes neurologiques	70
1.4.2 Education thérapeutique du patient atteint de forme neurologique de la maladie de Wilson	84
1.4.3 Association Bernard PEPIN.....	100
2 Objectif du travail	101
3 Méthodologie	101
3.1 Recrutement des patients	101
3.2 Données cliniques des patients atteints de forme neurologique	103
3.3 Exploration fonctionnelle	103
3.4 Céruloplasmine	104
3.5 Cuivre libre.....	104
3.6 Cuivre échangeable	104
3.7 REC.....	104

3.8	Génétique	105
4	Résultats et interprétation	106
4.1	Présentation de la cohorte de patients	106
4.2	Présentation clinique pour les patients atteints de la forme neurologique	107
4.3	Exploration fonctionnelle	108
4.3.1	Imagerie.....	108
4.3.2	Recherche de l'anneau de Kayser-Fleisher	110
4.4	Bilan cuprique	112
4.4.1	Céruleplasmine.....	112
4.4.2	Cuivre libre	113
4.4.3	Cuivre échangeable	114
4.4.4	REC.....	114
4.5	Génétique des patients atteints de la forme neurologique n=41.....	115
4.6	Mutations et IRM cérébrale	118
4.7	Mutations et anneau de Kayser-Fleisher.....	119
4.8	Mutations et bilan biologique	120
4.8.1	Céruleplasmine <0,08g/l	120
4.8.2	Cuivre libre, cuivre sérique et cuivre échangeable	120
4.8.3	Patients ayant un REC très élevé.....	120
4.8.4	Patients ayant un REC en dessous de 14% n=19.....	120
4.8.5	Patients atteints de forme neurologique et homozygotes pour une mutation 121	
4.9	Traitement	121
5	Discussion	124
6	Conclusion	126

Index des figures

Figure 1 : Portrait du Docteur Alexandre Kinnier Wilson (1878-1937).....	18
Figure 2 : Graphique de l'âge au moment du diagnostic de la maladie de Wilson, Centre national de Référence	19
Figure 3: schéma d'une coupe de cerveau humain adulte	23
Figure 4 : Schéma résumant les barrières cérébrales ainsi que la disposition des cellules dans le plexus choroïde	24
Figure 5 : Absorption du ⁶⁴ Cu (en volume de distribution, mL/g) dans le plexus choroïde (CP), le fluide cérébro-spinal(CSF), les capillaires cérébraux (BC) et le parenchyme (BP), après la perfusion, dans le cerveau de rat, de ⁶⁴ Cu libre, ⁶⁴ Cu-albumin (Alb) and ⁶⁴ Cu-ceruloplasmin (CPN) pendant 2 min	25
Figure 6 : Evolution temporelle de l'absorption de ⁶⁴ Cu dans le plexus choroïde, le LCR, les capillaires cérébraux et le parenchyme cérébral après perfusion de ⁶⁴ cui libre dans le cerveau de rat.	26
Figure 7 : Expression relative de l'ARNm codant pour les transporteurs de cuivre (Ctr1, DMT1, ATP7A, ATP7B) dans le parenchyme cérébral, les capillaires et le plexus choroïde de cerveau de rat par RT-PCR en temps réel	28
Figure 8 : Western blot démontrant la présence des principaux transporteurs du cuivre (Ctr1, ATOX1, ATP7A et ATP7B) Dans de multiples régions du cerveau humain, y compris la substance noire (SN) et le cortex singulaire antérieur (ACC).....	28
Figure 9 : voies cellulaires du cuivre dans la cellule.....	29
Figure 10 : Schema représentatif des protéines cuivre-ATPases, ATP7A et ATP7B	32
Figure 11 : Distribution globale par immunohistochimie de l'ATP7B (A) et expression de son ARNm par hybridation in situ (B) dans le cerveau du rat LEA	33
Figure 12 : Distribution du cuivre dans une section de cerveau de rat LEA	34
Figure 13 : distribution de l'ATP7A (MNKP) et ATP7B(WNDP) dans les cellules du cervelet d'une souris adulte	35
Figure 14: distribution de l'ATP7A (MNKP) et ATP7B(WNDP) dans les cellules du cervelet d'une souris en cours de développement	36
Figure 15 : Localisation cellulaire des protéines de transport du cuivre CTR1, ATP7A et ATP7B dans un cerveau humain.	37
Figure 16 Photomicrographie représentant l'emplacement cellulaire des transporteurs de cuivre CTR1, ATP7A et ATP7B dans la pars compacta de la substance noire du cerveau humain	38
Figure 17 : Schéma illustrant les mécanismes proposés pour le transport du cuivre à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB) et la barrière sang-LCR (BCB)	39

Figure 18 : B, Courbe de phosphorylation en fonction du temps pour l'ATP7A (MNKP) et l'ATP7B(WNDP). C, courbe de déphosphorylation en fonction du temps pour l'ATP7A (MNKP) et l'ATP7B(WNDP)	41
Figure 19 : comparaison des courbes de phosphorylation de l'ATP7A (MNKP) et de l'ATP7B(WNDP) en présence d'ATP (A) et de cuivre (B)	42
Figure 20 Schéma illustrant les mécanismes proposés pour le transport du cuivre à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la barrière céphalorachidienne (BCB)	44
Figure 21 : Inactivation de l'ATP7B (WNDP) dans des souris <i>Atp7b</i> ^{-/-} induisant un changement dans l'expression de la céruloplasmine (CP) en passant des neurones de Purkinje à la glie de Bergmann	45
Figure 22 : Western blot analysant l'holo-céruloplasmine (Holo) et l'apo-céruloplasmine (Apo) dans le foie et le cervelet de souris de type sauvage par rapport à des souris <i>Atp7b</i> ^(-/-) . ..	46
Figure 23 : portrait d'une patiente de 24 ans, à noter l'état spasmodique des membres, la contracture, le faciès souriant spasmodique	48
Figure 24 : Tomodensitométrie cérébrale d'un patient ayant une maladie de Wilson (hyperdensité des noyaux gris centraux)	49
Figure 25 : présentations neurologiques typiques	50
Figure 26 : Premiers symptômes neurologiques, Lariboisière cohorte n=133	51
Figure 27 : Photo d'un anneau de Kayser-Fleischer dans une maladie de Wilson	52
Figure 28 : IRM d'un cerveau d'un patient wilsonien, montrant l'aspect caractéristique en "face de panda"	55
Figure 29: nodules hypoéchogène dans un foie hyperéchogène, poster "maladie de wilson : imagerie de l'atteinte hépatique"2013	56
Figure 30 : Cirrhose décompensée, poster "maladie de Wilson : imagerie de l'atteinte hépatique" ,2013	57
Figure 31 : Tests diagnostic pour les patients atteints de la maladie de Wilson au moment du diagnostic ou non compliant (groupe 1), patients Wilsoniens traités (groupe 2), adultes atteints de pathologies hépatiques non Wilsoniennes (groupe 3), enfants atteints de pathologies hépatiques non Wilsoniennes (groupe 4). (A) céruloplasmine sérique, (B) cuivre total sérique, (C) cuivre échangeable, (D) cuivre échangeable	62
Figure 32: Exons 1 à 21 du gène ATP7B, avec des longueurs relatives. Les lignes situées au-dessous de la lettre indiquent les régions fonctionnelles du transporteur de cuivre ATP7B. Cu, domaine de liaison au cuivre; Tm, domaine transmembranaire ; Ch, canal ionique; Ph, boucle de phosphorylation.	63
Figure 33 : Principales mutation et leur localisation dans le gène ATP7B.	63
Figure 34 : Méthode de séquençage NGS	65
Figure 35 : Méthode de séquençage capillaire par la méthode Sanger	66

Figure 36: molécule de 2,3-dimercapto-1-propanol.....	72
Figure 37 : molécule de D-pénicillamine.....	74
Figure 38: molécule de triéthylène tétramine.....	77
Figure 39 : molécule de tétrathiomolybdate.....	81
Figure 40 : Molécule de tétrathiomolybdate formant un complexe avec le cuivre.....	81
Figure 41 : Scores avant et après transplantation hépatique(TH). Les scores pré-TH sont représentés dans la colonne noire et les scores post-TH dans la colonne grise. Les scores pré-TH font référence au score le plus proche dans le temps de la TH (respectivement 3 mois, 4 mois et 1 mois avant la TH) Le score post-TH est le score obtenu lors du suivi à long terme post-TH (respectivement 4 ans et demi, 3 ans, 3 ans et 9 mois, 21 mois après la TH).	83
Figure 42 Evaluation Education Thérapeutique Patient	87
Figure 43 questionnaire de connaissance séance 1 EDU Wilson.....	94
Figure 44: Réseau français pour la maladie de Wilson,	102
Figure 45 Graphique représentant l'âge des patients atteints de la maladie de Wilson au moment du diagnostic pour la cohorte.	106
Figure 46 Répartition des différentes formes de la maladie de Wilson en fonction du sexe dans notre cohorte.	107
Figure 47 Les différents symptômes neurologiques et leurs fréquences dans la cohorte atteints de la forme neurologique de la maladie.	107
Figure 48 Résultats de l'IRM chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie de Wilson, et leur répartition en fonction de l'âge dans la cohorte.....	108
Figure 49 Résultats de l'IRM chez les patients Wilsoniens atteints des formes hépatiques et neurologiques de la cohorte.	109
Figure 50 Résultats de l'IRM chez les patients atteints de la forme hépatique de la maladie de Wilson, et leur répartition en fonction de l'âge dans la cohorte.....	109
Figure 51 Présence de l'anneau de Kayser-Fleisher chez les patients Wilsoniens atteints des formes hépatique et neurologique dans la cohorte.	110
Figure 52 Présence de l'anneau de Kayser-Fleisher chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie de Wilson et sa répartition en fonction des âges dans la cohorte.	111
Figure 53 Présence de l'anneau de Kayser-Fleisher chez les patients atteints de la forme hépatique de la maladie de Wilson et sa répartition en fonction de l'âge des patients de la cohorte.	111
Figure 54 Comparaison entre le taux de céruloplasmine en g/L chez les patients atteints de la forme hépatique et ceux atteints de la forme neurologique dans la cohorte.	112
Figure 55 Concentration de la céruloplasmine en fonction de l'âge des patients Wilsoniens de la cohorte.	113

Figure 56 Comparaison du cuivre libre calculé chez les patients Wilsoniens atteints des formes neurologique et hépatique dans la cohorte.	113
Figure 57 comparaison du cuivre échangeable chez les patients wilsoniens atteints des formes neurologique et hépatique dans la cohorte.	114
Figure 58 Comparaison du REC chez les patients atteints de forme hépatique de la maladie de Wilson et ceux atteints de la forme neurologique dans la cohorte.....	115
Figure 59 les différents symptômes et leur fréquence associés à la présence de la mutation p.[His1069] chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie dans la cohorte.	118
Figure 60 Traitements de première intention donnés chez les patients de la cohorte atteints de la maladie de Wilson.	122
Figure 61 Traitement de première intention chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie dans la cohorte.....	123

Index des tableaux

Tableau 1 : rôle du cuivre lié aux protéines dans différentes fonctions biologiques	21
Tableau 2 Constantes du taux d'absorption unidirectionnelle (Ki) du ⁶⁴ Cu libre dans les capillaires cérébraux, le parenchyme cérébral, le plexus choroïde et le LCR dans le cerveau de rat.	26
Tableau 3 Rôle et composition des différentes barrières cérébrales	27
Tableau 4 Récapitulatif des différentes protéines intervenants dans l'absorption, la distribution et l'élimination du cuivre dans le cerveau humain.	43
Tableau 5 : Bilan cuivrique normal et les anomalies observées dans la maladie de Wilson... ..	59
Tableau 6 : Les différentes approches de diagnostic génotypique : diagnostic direct et indirect.	66
Tableau 7 : Phénotype de la maladie de Wilson selon la répartition de la mutation H1069Q dans une population néerlandaise de patient Wilsonien.	67
Tableau 8 : Manifestation neurologique en fonction du génotypes chez des patients Wilsoniens atteints de la forme neurologique de la maladie au Brésil.	68
Tableau 9 : aliments autorisés ou non dans la maladie de Wilson, répartis en différentes catégories (autorisé, avec modération, exceptionnellement et à éviter) comprenant la concentration en cuivre dans chaque aliments.	70
Tableau 10 : les différentes thérapies dans la maladie de Wilson.	72
Tableau 11 Fréquence des formes hétérozygote, hétérozygote composite et homozygote chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie dans la cohorte.	115
Tableau 12 Les différentes mutations et leur fréquence retrouvées chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie dans la cohorte.	117
Tableau 13 Type de mutations et leur fréquence retrouvées chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie dans la cohorte.....	117
Tableau 15 Principales mutations associées à une IRM anormale chez les patients de la cohorte.	118
Tableau 16 Principales mutations associées à la présence d'un anneau de Kayser-Fleisher chez les patients de la cohorte.....	119
Tableau 17 Principales mutations retrouvées chez les patients présentant une céruloplasmine <0,08g/L.....	120
Tableau 18 Tableau récapitulatif des patients atteints de la forme neurologique de la maladie de Wilson et homozygotes pour les mutations c.1708-1G>A, p.[His1069Gln], p.[Lys1020Arg], ivs12+1G>A, ivs1+4A>T, p.[Gly591Asp], p.[Gln457fsX], p.[Ile1148Thr], p.[Ala553Glu] ou p.[Lys952Arg].....	121

INTRODUCTION

La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par des mutations portées par le chromosome 13 sur le gène *ATP7B* codant pour une protéine de transport du cuivre l'ATP7B. Elle induit un déséquilibre dans le métabolisme du cuivre, provoquant un excès de cet élément dans les tissus notamment le foie (pathogénicité primaire) mais aussi le cerveau.

Le cuivre (Cu) est un oligoélément essentiel, largement distribué dans les tissus biologiques, où il se présente sous forme de complexes organiques, dont plusieurs sont des métalloprotéines fonctionnant comme des enzymes. Le cuivre est impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques : utilisation de l'oxygène pour la respiration cellulaire ou l'énergie. Il intervient aussi dans la synthèse de composés indispensables jouant un rôle dans la fonction du tissu nerveux, mais il est aussi toxique à fortes doses. Son homéostasie doit donc être finement régulée.

La forte consommation d'oxygène dans le cerveau (20% de l'oxygène du corps), associée à un faible niveau d'antioxydants et d'enzymes antioxydantes, ainsi qu'un niveau élevé de métal, rend le cerveau particulièrement sensible au stress oxydatif induit par les espèces réactives oxygénées.

La maladie de Wilson est une des rares maladies génétiques où le pronostic est bon compte tenu des traitements efficaces (chélateurs du cuivre, sels de zinc) et lorsque le diagnostic est posé précocement. Cependant sans traitement, l'évolution spontanée de la maladie est toujours fatale. Or cette maladie reste encore mal connue, et trop souvent le diagnostic est porté tardivement après des semaines, des mois voire des années d'évolution notamment dans les formes neurologiques où un délai important persiste encore entre les premiers symptômes et le diagnostic, empêchant l'instauration d'un traitement et menant à des atteintes irréversibles.

L'objectif de ce travail est d'étudier la forme neurologique de la maladie de Wilson, dont la physiopathologie est encore mal connue, ainsi que l'étude du parcours de son diagnostic notamment par le dosage des éléments trace réalisé au Laboratoire d'Analyse de Trace et Métaux Toxique du Centre de Biologie Lyon Sud et de la génétique moléculaire réalisée au Centre de Biologie et de Pathologie Lyon Est , et enfin de sa prise en charge, plus particulièrement par l'éducation thérapeutique mise en place début 2017 par le Centre de Référence Maladies Rares Wilson de Lyon (Hôpital Femme Mère Enfant).

1 ETAT DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE DE WILSON

1.1 GENERALITES

1.1.1 DEFINITION

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépato-lenticulaire progressive, est décrite pour la première fois en 1912 par le Docteur Alexandre Kinnier Wilson. Cette pathologie rare est liée à une anomalie congénitale du métabolisme du cuivre. Elle est le résultat d'une affection génétique héréditaire, transmise selon un mode autosomique récessif, causé par des mutations sur le gène *ATP7B* porté par le bras long du chromosome 13q14.3. En conséquence, cela induit une perte de fonction d'une protéine intracellulaire ATPase de type P de transport du cuivre ; l'*ATP7B* (Frydman, 1985) et de ce fait, un déficit fonctionnel de céruloplasmine. Dans la maladie de Wilson le déficit fonctionnel de l'*ATP7B* et le déficit fonctionnel de synthèse de céruloplasmine entraîne un défaut d'élimination du cuivre dans la bile qui conduit à une accumulation toxique tissulaire de cuivre, ou « toxicose cuprique » essentiellement dans les hépatocytes puis dans les organes extra-hépatiques tels que le cerveau et la cornée. Ainsi la maladie de Wilson est initialement une affection hépatique. On estime entre 1000 et 1500 le nombre de cas atteints de cette pathologie en France.

1.1.2 HISTORIQUE

C'est dès 1860 que la maladie de Wilson est signalée par Frerichs puis rapporté dans sa forme tremblante (forme neurologique) par Westphal en 1883 et Strumpell en 1898 comme une « pseudo sclérose avec syndrome extrapyramidal » et ataxie cérébelleuse.

Le Dr Bernhard Kayser en 1902 et le Dr Bruno Fleisher en 1903 ont quant à eux mis en évidence pour ce tableau un anneau pigmenté péricornéen appelé anneau de « Kayser-Fleisher » encore utilisé pour le diagnostic aujourd'hui.

Mais c'est en 1912 que le Docteur Alexandre Kinnier Wilson (Figure 1), neurologue britannique décrit la maladie de Wilson comme une « dégénérescence lenticulaire progressive, une atteinte neurologique familiale associée à une hépatite chronique évoluant vers une cirrhose du foie » qui caractérise cette toxicose cuprique. (Cuming, 1951)



FIGURE 1 : PORTRAIT DU DOCTEUR ALEXANDRE KINNIER WILSON (1878-1937)

En 1912, Hall décrit une transmission génétique autosomique récessive et en 1929 Vogt démontre que cette maladie est liée à un excès de cuivre dans l'organisme.

La thérapeutique ne débute qu'en 1951 lorsque Cuming recommande l'utilisation d'un traitement chélateur par le British Anti lewisite (BAL). En 1956 le traitement par la D-pénicillamine est instauré par Walshe et en 1961 Schouwink propose celui par les sels de zinc. En 1973 des résultats concluants sont obtenus par la transplantation hépatique par Groth.

En 1985 le gène défectueux est localisé sur le chromosome 13 grâce à la biologie moléculaire (Frydman, 1985).

Le gène *ATP7B* sera identifié au cours de l'année 1993 (Bull, 1993) (Tanzi, 1993) (Yamaguchi, 1993). Cette découverte va permettre d'instaurer un diagnostic direct par mise en évidence des mutations du gène *ATP7B*, on compte actuellement plus de 720 mutations responsables de la maladie de Wilson.

Ces dernières années, un nouvel outil de diagnostic a été étudié, le REC (Relative Exchangeable Copper). Le REC est significativement plus élevé chez les patients atteints de la maladie de Wilson que chez les patients souffrant d'autres maladies hépatiques (Bost, 2018) ; ces résultats confirmant que la détermination du REC est un indicateur important pour le diagnostic de la maladie de Wilson.

1.1.3 EPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE

La prévalence de la maladie varie, en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants, en effet la prévalence est plus élevée dans les populations isolées à plus fort taux de consanguinité. La maladie de Wilson affecte aussi bien les hommes que les femmes. La fréquence du portage hétérozygote est évaluée à 1/90 (HAS, 2008), mais cette fréquence semble sous-estimée au vu des dernières études : portage hétérozygote évalué à 1 personne sur 41 (Coffrey, 2013), la réflexion se tourne vers un sous diagnostic de la maladie ou une pénétrance incomplète. Le nombre de cas de maladie de Wilson est estimé à environ 900 cas en 2013 (étude CNAMTS/CNR sur la base médico-administrative SNIIRAN).

Les registres français (cohorte de Juin 2016 incluant 550 patients) montrent que la maladie de Wilson n'est pas uniquement une maladie du sujet jeune même si la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 18 ans. Depuis la mise en place du réseau national (centre de référence et de compétence), le délai de diagnostic a diminué.

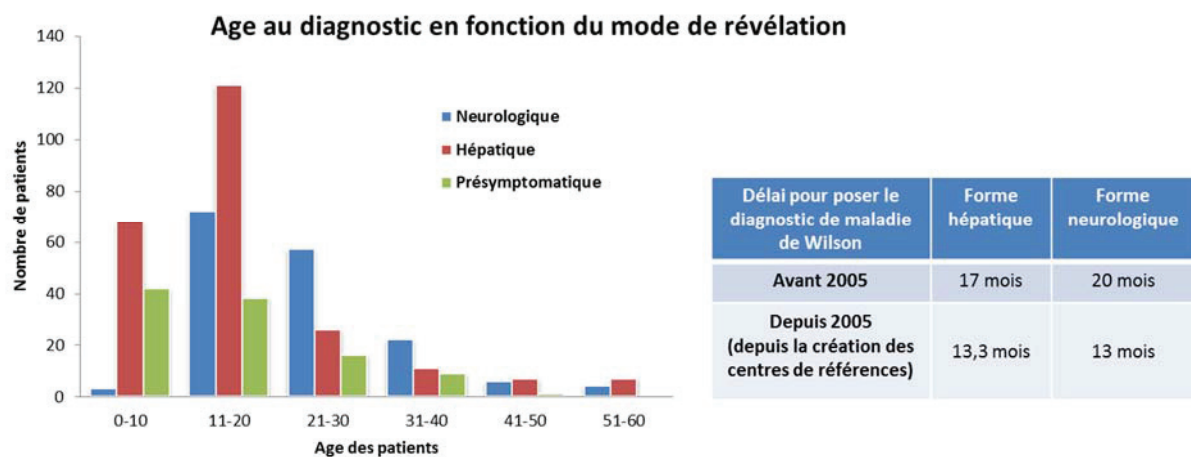


FIGURE 2 : GRAPHIQUE DE L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE WILSON, CENTRE NATIONAL DE REFERENCE, (LES REGISTRES, 2016)

1.2 FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILSON

1.2.1 PHYSIOPATHOLOGIE

1.2.1.1 RÔLE DU CUIVRE

Le cuivre compte parmi les oligo-éléments essentiels pour tous les organismes, des bactéries aux humains. Le corps humain contient environ 150mg de cuivre sous diverses formes, essentiellement trouvé dans le foie et le cerveau et les besoins quotidiens sont de l'ordre de 1 à 3mg pour une personne adulte selon l'OMS. Selon l'Institute of Medicine (IOM) de Washington, les apports nutritionnels recommandés sont, pour un adulte, de 0.9mg, avec une augmentation des apports de la naissance à l'âge adulte, de 1.0mg pour une femme enceinte et 1.3 mg pour une femme allaitante. Une très grande variété d'aliments contient de plus ou moins grandes quantités de cuivre, ce qui fait que la nourriture est la source essentielle d'approvisionnement en cuivre dont le corps humain a besoin journalièrement, les principales sources alimentaires de cuivre étant le foie de veau, les crustacés, le chocolat, les légumes verts et les fruits à coques.

Le cuivre est indispensable pour le développement normal et le fonctionnement du système nerveux central (SNC). La concentration en cuivre du cerveau adulte humain est significative, estimée à 7-10% du cuivre total du corps, semblable à celle du foie, l'organe principal qui régule l'état de cuivre du corps. La variance régionale dans les concentrations de cuivre cérébral reflète différentes exigences métaboliques pour le cuivre, qui changent au cours du développement.

Les ions cuivre subissent une chimie unique en raison de leur capacité à adopter des états redox distincts, soit oxydés Cu^{2+} , soit à l'état réduit Cu^{+} . L'utilité biologique du cuivre provient principalement de cette aptitude à transiter entre ses formes oxydées et réduites. Par conséquent, les ions cuivre servent de cofacteurs catalytiques importants dans la chimie pour les protéines qui mènent des fonctions biologiques fondamentales nécessaires à la croissance et au développement cérébral. (Pena, 1999)

Protéine liée au cuivre	Fonction biologique	Conséquence d'une déficience ou défaut
Cu/Zn SOD	Détoxification des radicaux libres	Domage oxydatif des composants cellulaires
Cytochrome c oxydase	Transport d'électrons dans la mitochondrie	Symptôme d'une déficience en ATP : myopathie, ataxie, trouble épileptique
Proteine β -amyloïde	Fonction normale actuellement inconnue	Maladie d'Alzheimer familiale
Dopamine β -hydroxylase	Production de catécholamine	Déséquilibre hypothalamique : hypothermie, hypotension, déshydratation, somnolence
Metallothioneine	Séquestration du cuivre	Toxicité du cuivre
Peptidylglycine Monooxygenase	Bioactivation d'hormones peptidiques	Effets généraux par dysfonctionnement de plusieurs hormones peptidiques
Céruloplasmine	Ferroxidase, transport du cuivre	Anémie, toxicité du cuivre
Facteur de coagulation V, VIII	Coagulation du sang	Tendance aux saignements, AVC...
Angiogenine	Induction de la formation des vaisseaux sanguins	Développement défectueux des vaisseaux sanguins

TABLEAU 1 : ROLE DU CUIVRE LIE AUX PROTEINES DANS DIFFERENTES FONCTIONS BIOLOGIQUES (PENA, 1999)

Le cuivre joue encore d'autres fonctions non enzymatiques supplémentaires dans l'angiogenèse, la myélinisation des nerfs et l'activité de l'endorphine. Il joue un rôle essentiel dans le développement du cerveau démontré par la présence de la démyélinisation et par la neurodégénérescence chez les patients atteints de la maladie de Menkes, la carence en cuivre congénitale la mieux documentée chez l'homme.

En raison de la chimie redox spéciale de cet ion métallique, semblable à celle du fer (Fe), le cuivre participe facilement aux réactions qui entraînent la production d'espèces d'oxygène hautement réactives tel que le radical hydroxyle (Halliwell, 1984). Ces radicaux hydroxyles sont responsables des dommages cellulaires dévastateurs qui incluent la peroxydation des lipides dans les membranes, l'oxydation directe des protéines et le clivage des molécules d'ADN et d'ARN. En effet, la génération et l'action des radicaux sont considérés comme des facteurs majeurs du développement du cancer, des maladies du système nerveux et du vieillissement (Halliwell, 1984). La consommation élevée d'oxygène dans le cerveau (20% de l'oxygène corporel total), associée à de faibles niveaux d'antioxydants et d'enzymes

antioxydantes, et à des niveaux élevés d'ions métalliques, signifie que le cerveau est particulièrement susceptible au stress oxydatif induit par les réactions d'oxydo-réduction. En plus de la génération d'espèces réactives, le cuivre peut manifester sa toxicité en déplaçant d'autres cofacteurs métalliques de leurs ligands naturels dans des protéines clés de signalisation cellulaire. Par exemple, le remplacement de Zn^{2+} par Cu^{2+} dans les domaines de liaison à l'ADN du doigt, ce qui pourrait potentiellement interférer avec son rôle dans la transduction de signal. Il est très probable que le cuivre soit capable de déplacer les ions métalliques dans un certain nombre de motifs catalytiques ou structurels dans de nombreuses protéines cellulaires. Étant donné que le cuivre est à la fois essentiel et toxique, les organismes doivent mettre en place des mécanismes d'absorption pour extraire du cuivre à partir de nutriments, transporter le cuivre à travers les membranes biologiques et les délivrer aux protéines nécessitant du cuivre.

1.2.1.2 DISTRIBUTION DU CUIVRE DANS LE CERVEAU

Les données de la concentration de cuivre dans le corps humain sont importantes pour estimer les quantités requises pour maintenir un bon équilibre ou pour trouver les liens avec la morbidité et la mortalité.

Une étude a permis d'évaluer la concentration de cuivre dans les tissus humains et les fluides corporels des sujets normaux en Pologne (Lech, 2007). Elle montre que la concentration en cuivre dans le cerveau est la plus importante après celle du foie (cerveau : $3.32 \pm 1.5 \mu\text{g Cu/g}$ de tissus, foie : $3.47 \pm 1.51 \mu\text{g Cu/g}$ de tissus).

La répartition normale du cuivre dans le cerveau est largement hétérogène. Chez l'homme, la distribution générale du cuivre n'est pas facile à déterminer avec des méthodes sensibles en raison de la taille du cerveau humain (Poujois, 2017). Ainsi, les études de concentration en cuivre reposent sur une comparaison des zones cérébrales au lieu d'une analyse globale. La plupart des études ont démontré que la concentration de cuivre dans le cerveau humain est en moyenne plus élevée dans la matière grise que dans la matière blanche (Cuming, 1948). Une étude d'autopsie réalisée chez 27 cerveaux humains normaux a examiné la teneur en cuivre de la matière grise cérébrale, de la matière blanche et des ganglions de base. Les auteurs ont trouvé un niveau moyen de $3,33 \mu\text{g/g}$ (allant de 1,1 à $7,2 \mu\text{g/g}$) pour la matière grise corticale et $3.06 \mu\text{g/g}$ poids sec pour la matière blanche. En ce qui concerne le cuivre dans les ganglions de la base examinés dans six cerveaux normaux, le globus pallidus a eu la concentration la plus élevée ($10.5-18.8 \mu\text{g/g}$), puis le putamen ($6.1-1.2 \mu\text{g/g}$), le noyau caudé ($3.4-9.4 \mu\text{g/g}$) et le thalamus ($3.1-12.4 \mu\text{g/g}$). De plus dans la substance noire et le noyau

denté, des fortes concentrations du métal ont été rapporté, souvent supérieur aux ganglions de la base (Krebs, 2014).

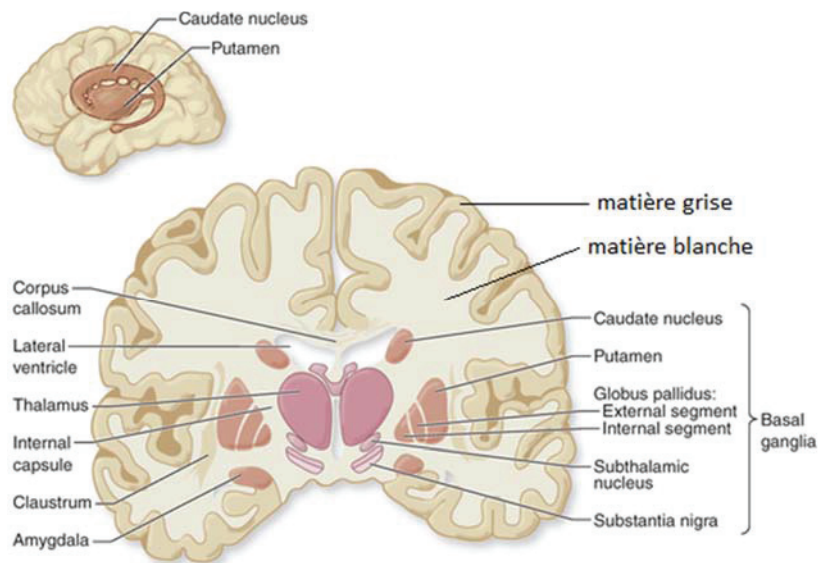


FIGURE 3: SCHEMA D'UNE COUPE DE CERVEAU HUMAIN ADULTE

Chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie de Wilson, les concentrations en cuivre dans le cerveau augmentent selon une répartition hétérogène.

1.2.1.3 HOMEOSTASIE DU CUIVRE ET PROTEINES INTERVENANT DANS LE CYCLE DU CUIVRE

25 à 50% du cuivre alimentaire est absorbé dans l'estomac et le duodénum puis transporté par la veine porte au foie. Le foie est au centre de l'homéostasie du cuivre et la majeure partie du cuivre nouvellement absorbée entre dans cet organe. Le cuivre hépatique est soit incorporé dans la céruloplasmine soit dans des enzymes endogènes, et l'excès de cuivre est sécrété dans la bile. Si l'apport alimentaire du cuivre augmente, le taux d'excrétion de cuivre biliaire augmente de manière correspondante, en maintenant le cuivre total du corps dans des niveaux acceptables. Les patients atteints de la maladie de Wilson ne peuvent pas éliminer de cuivre dans la bile, ni incorporer du cuivre dans la céruloplasmine. La fonction ATP7B défectueuse entraîne une accumulation de cuivre au niveau hépatique puis au niveau cérébral, conduisant à des caractéristiques hépatiques et neurologiques de la maladie de Wilson.

L'accumulation de cuivre peut durer plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, impliquant généralement le foie. Plus tard, le dépôt de cuivre dans des organes extra-hépatiques tient compte des symptômes neurologiques.

Les mécanismes de l'importation, de la distribution et des exportations du cuivre cérébral commencent maintenant à être élucidés. L'échange de cuivre entre la périphérie et le cerveau est fortement réglementé par les barrières cérébrales : la barrière hémato-encéphalique (BHE ou blood-brain barrier BBB) et la barrière sang-LCR (ou blood-CSF barrier BCB) composée des cellules du plexus choroïde.

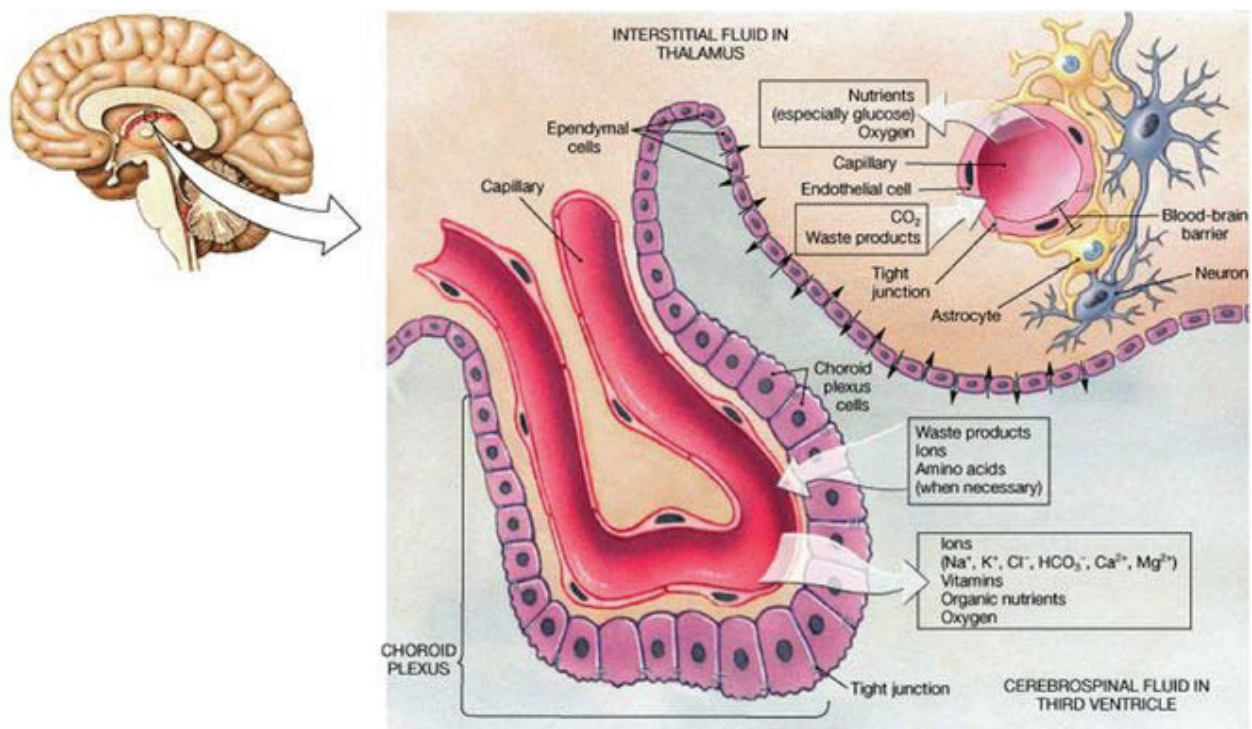


FIGURE 4 : SCHEMA RESUMANT LES BARRIERES CEREBRALES AINSI QUE LA DISPOSITION DES CELLULES DANS LE PLEXUS CHOROÏDE (LIEFF)

La concentration en cuivre du liquide céphalo-rachidien (LCR ou liquide cérébro-spinal) est jusqu'à 100 fois plus faible que celle du plasma (11-25 μM). Dans une étude de perfusion de cerveau de rat qui a comparé l'absorption de cuivre⁶⁴ dans les capillaires du cerveau, le parenchyme, le plexus choroïde et le LCR, l'ion Cu libre, non lié aux protéines, était l'espèce de cuivre prédominante qui est entrée dans le cerveau (Figure 5) à travers la barrière hémato-encéphalique et la Barrière sang-LCR (Choi, 2009). Quelle que soit l'espèce de Cu étudiée, l'absorption de Cu était la plus élevée dans le plexus choroïde, suivie par ordre décroissant des capillaires cérébraux, du parenchyme cérébral et du LCR.

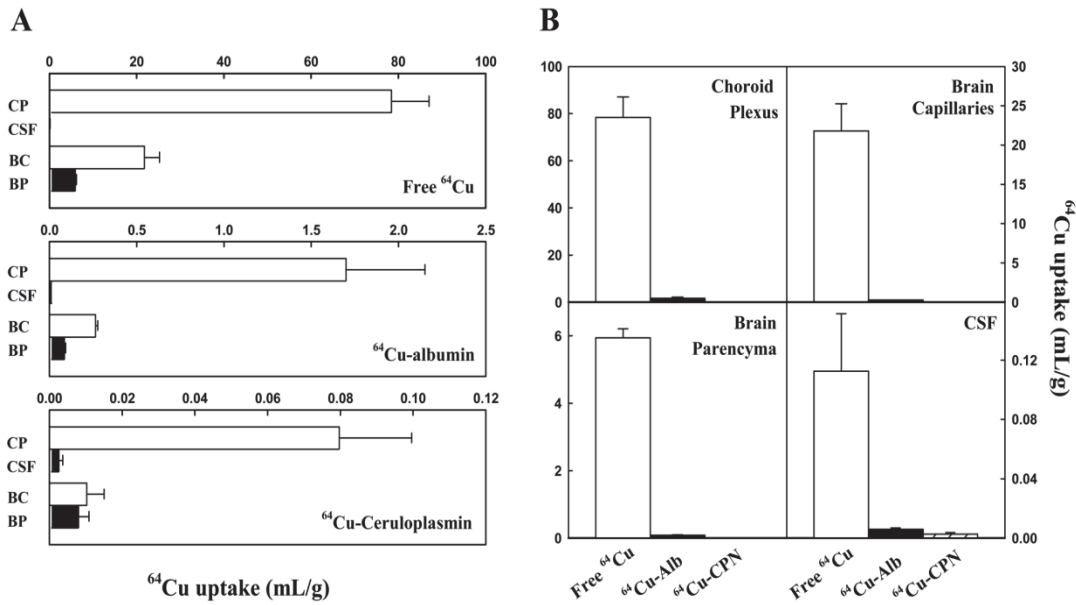


FIGURE 5 : ABSORPTION DU ⁶⁴Cu (EN VOLUME DE DISTRIBUTION, ML/G) DANS LE PLEXUS CHOROÏDE (CP), LE FLUIDE CEREBRO-SPINAL(CSF), LES CAPILLAIRES CEREBRAUX (BC) ET LE PARENCHYME (BP), APRES LA PERFUSION, DANS LE CERVEAU DE RAT, DE ⁶⁴ Cu LIBRE, ⁶⁴Cu-ALBUMIN (ALB) AND ⁶⁴Cu-CERULOPLASMIN (CPN) PENDANT 2 MIN (CHOI, 2009).

Lorsqu'on étudie la voie par laquelle le Cu est entré dans le cerveau, l'absorption de ⁶⁴ Cu par le plexus choroïde (PC) et le transport dans le LCR ont été linéaires jusqu'à 120 secondes (Figure 6). Les constantes de taux d'absorption, K_i , estimées à partir des pentes des courbes d'absorption (Tableau 2) indiquent que le taux de Cu entrant dans le Plexus choroïde était près de 1 300 fois supérieur au taux de Cu entrant dans le LCR. Cette observation suggère que le plexus choroïde était capable de séquestrer les ions Cu de la circulation sanguine. Une accumulation aussi remarquable de Cu dans la barrière sang-LCR n'a pas entraîné de transport important de Cu dans le LCR. Ainsi, le plexus choroïde semblait peu susceptible de constituer un site primaire pour que le Cu pénètre dans le liquide extracellulaire du cerveau. Cela peut indiquer que le plexus choroïde séquestre le Cu et régule ainsi étroitement le mouvement du Cu dans le LCR.

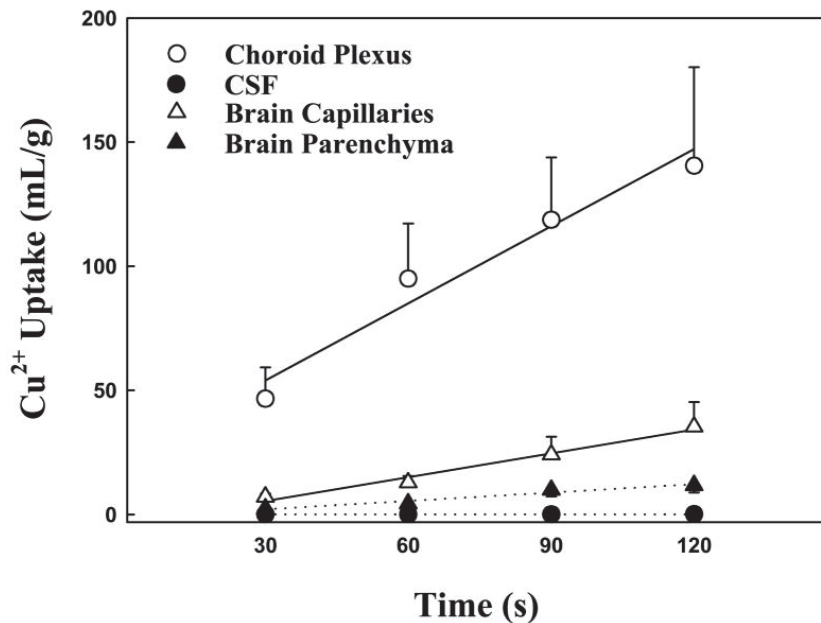


FIGURE 6 : EVOLUTION TEMPORELLE DE L'ABSORPTION DE ⁶⁴Cu DANS LE PLEXUS CHOROÏDE, LE LCR, LES CAPILLAIRES CEREBRAUX ET LE PARENCHYME CEREBRAL APRES PERFUSION DE ⁶⁴Cu LIBRE DANS LE CERVEAU DE RAT. (CHOI, 2009)

Régions du cerveau	Ki (μL/sec/g)
Plexus choroïde	1034,5 ± 369,1
LCR	0,8 ± 0,4
Capillaires	319,6 ± 89,5
Parenchymes	111,5 ± 28,7

TABLEAU 2 CONSTANTES DU TAUX D'ABSORPTION UNIDIRECTIONNELLE (Ki) DU ⁶⁴Cu LIBRE DANS LES CAPILLAIRES CEREBRAUX, LE PARENCHYME CEREBRAL, LE PLEXUS CHOROÏDE ET LE LCR DANS LE CERVEAU DE RAT. (CHOI, 2009)

L'absorption de ⁶⁴ Cu par les capillaires cérébraux et son transport dans le parenchyme cérébral dépourvu de capillaires étaient également linéaires pendant la durée de perfusion (Figure 6). Le Ki dans les capillaires cérébraux était environ 3 fois plus grand que celui dans les tissus cérébraux (Tableau 2). L'absorption rapide du Cu par les capillaires cérébraux (environ 320 μl/s/g) et le transport modéré du Cu dans le parenchyme cérébral (112 μl/s/g) suggéraient que les ions Cu libres étaient transportés par la barrière hémato-encéphalique de façon limitée. Cependant, les ions de cuivre acquis dans les capillaires cérébraux peuvent être plus facilement transportés vers le parenchyme que le cuivre du plexus choroïde dans le LCR.

Le transport plus important de Cu dans le parenchyme cérébral par rapport à son transport lent entre le PC et le LCR reflète la présence d'un gradient de concentration pour le Cu cérébral dans des conditions physiologiques. La barrière hémato-encéphalique semble être

une voie plus importante que la barrière sang-LCR dans le transport du Cu dans le parenchyme cérébral, où le Cu est utilisé puis hypothétiquement libéré dans le LCR via le liquide interstitiel. La barrière sang-LCR peut fonctionner comme un site de régulation pour maintenir l'homéostasie du Cu dans le liquide extracellulaire du cerveau.

Barrière	Composition	Fonction
Hémato-Encéphalique	Capillaire/cellules endothéliales	Entrée du cuivre dans le parenchyme cérébral où il sera utilisé.
Parenchyme-Liquide interstitiel	Ependymocyte	Libération, dans le liquide interstitiel, du cuivre utilisé dans le parenchyme.
Sang-LCR	Capillaires / cellules du plexus choroïde	Séquestre le cuivre et régule la concentration du cuivre dans le LCR. Voie d'élimination du cuivre en excès.

TABLEAU 3 ROLE ET COMPOSITION DES DIFFERENTES BARRIERES CEREBRALES

Les ions de cuivre libres étant apparemment la principale espèce franchissant les barrières cérébrales, il était donc nécessaire de comprendre l'abondance relative des transporteurs potentiels d'ions métalliques dans le système barrière, ce qui pourrait être responsable du transport de cuivre. On sait que Ctr1, DMT1, ATP7A et ATP7B sont associés au transport de Cu. Une R-PCR quantitative en temps réel a été utilisée pour qualifier les niveaux d'expression d'ARNm de ces transporteurs de Cu supposés dans les capillaires cérébraux, le parenchyme cérébral et le plexus choroïde. Les expressions des gènes de transporteurs de Cu étaient significativement plus élevées dans le capillaire cérébral et dans le plexus choroïde que dans le parenchyme cérébral ($p < 0,05$) (Figure 7), à l'exception de l'ATP7B, dont le niveau en parenchyme était proche de celui du plexus choroïde. Les données suggèrent que les barrières cérébrales expriment des niveaux élevés de transporteurs de cuivre.

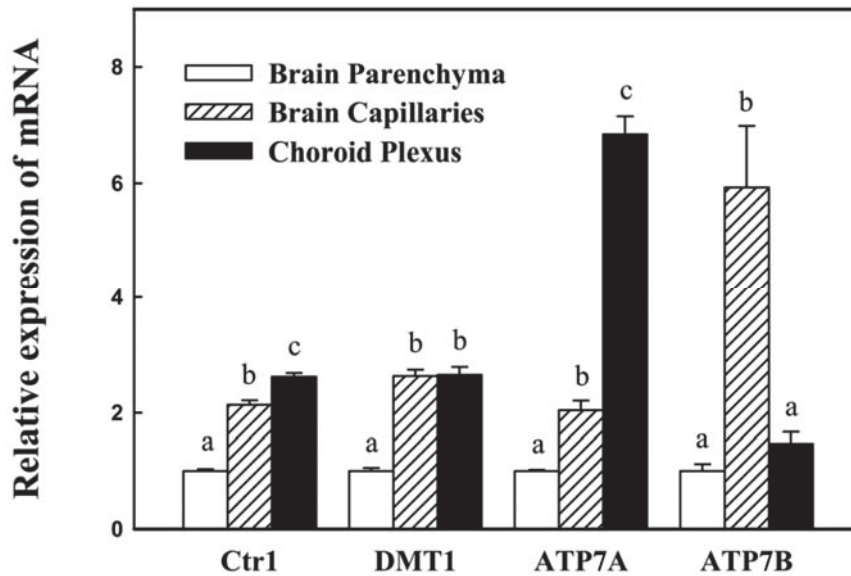


FIGURE 7 : EXPRESSION RELATIVE DE L'ARNM CODANT POUR LES TRANSPORTEURS DE CUIVRE (CTR1, DMT1, ATP7A, ATP7B) DANS LE PARENCHYME CEREBRAL, LES CAPILLAIRES ET LE PLEXUS CHOROIDE DE CERVEAU DE RAT PAR RT-PCR EN TEMPS REEL (CHOI, 2009).

Plus récemment en 2013, Davies et ses collaborateurs ont étudié la localisation du cuivre et de ces transporteurs dans le cerveau humain. Le Western blot a détecté Ctrl (28 kDa), Atox1 (7 kDa), ATP7A (173 kDa) et ATP7B (165 kDa) dans toutes les régions du cerveau.

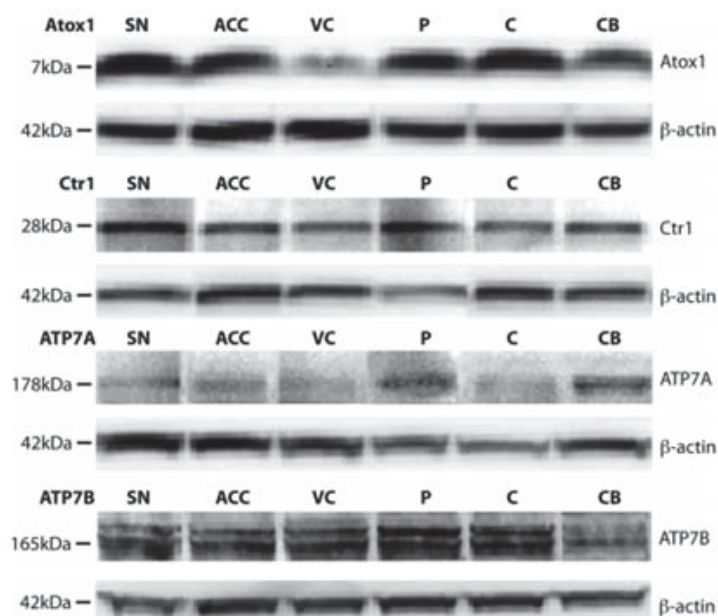


FIGURE 8 : WESTERN BLOT DEMONTRANT LA PRESENCE DES PRINCIPAUX TRANSPORTEURS DU CUIVRE (CTR1, ATOX1, ATP7A ET ATP7B) DANS DE MULTIPLES REGIONS DU CERVEAU HUMAIN, Y COMPRIS LA SUBSTANCE NOIRE (SN) ET LE CORTEX SINGULAIRE ANTERIEUR (ACC) (DAVIES, 2013).

1.2.1.3.1 PROTEINES INTERVENANT POUR L'ABSORPTION DU CUIVRE DANS LES CELLULES

On pense que la principale voie d'entrée de cuivre du sang dans les cellules se fait par le transporteur de cuivre CTR1. Le CTR1 a d'abord été découvert comme une protéine responsable de l'absorption de cuivre à haute affinité chez *Saccharomyces cerevisiae*. Le CTR1 est exprimé de façon omniprésente dans les tissus et est particulièrement abondant dans le plexus choroïde au niveau cérébral (Choi, 2009), les entérocytes, les tubules rénaux et dans les tissus conjonctifs de l'œil, des ovaires et des testicules (Kuo, 2001). CTR1 sert de médiateur au transport en cuivre indépendant de l'énergie avec un Km apparent de 2-5 μM . L'argent est un inhibiteur puissant du transport médié par CTR1, tandis que les ions métalliques divalents sont inefficaces, ce qui suggère que CTR1 transporte la forme réduite de cuivre, Cu^+ faisant suite à la réduction du Cu^{2+} par une métalloréductase à la surface de la cellule (Rees, 2007).

Le DMT1 fait aussi partie des transporteurs du cuivre pour l'absorption mais de façon non spécifique puisqu'il intervient dans l'absorption de métaux divalents, il est connu également pour son rôle dans l'import du fer.

Après avoir traversé la membrane plasmatique, le cuivre est livré au compartiment sécrétoire, aux mitochondries et aux enzymes cytosoliques par les protéines chaperonne du cuivre spécifique à la cible, Atox1, Cox 17, CCS.

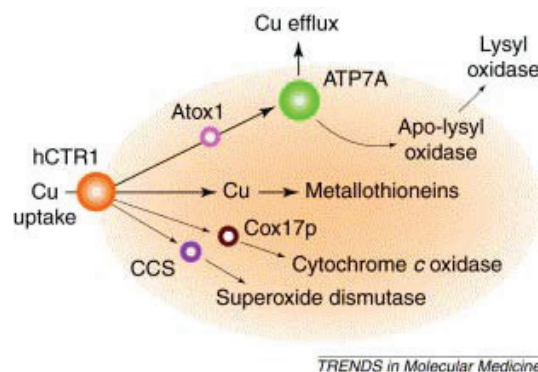


FIGURE 9 : VOIES CELLULAIRES DU CUIVRE DANS LA CELLULE (CHOI, 2009)

1.2.1.3.2 PROTEINE INTERVENANT DANS LE TRANSPORT DU CUIVRE DANS LA CELLULE

La molécule chaperonne du cuivre humain Atox1 (également connue sous le nom de HAH1) est une petite protéine cytosolique qui joue un rôle clé dans la distribution du cuivre dans la voie de la sécrétion cellulaire. Dans les cellules de mammifères, Atox1 a été proposé pour apporter du cuivre aux ATPases de transport de cuivre, ATP7A et ATP7B. La suppression du gène *Atox1* chez la souris conduit à l'accumulation intracellulaire de cuivre et à une

diminution de l'activité des enzymes sécrétées dépendantes du cuivre comme la tyrosinase, en soutenant le rôle proposé d'Atox1 en tant que donneur de métal pour les ATPases de transport de cuivre.

Une autre chaperonne (COX17) a un rôle dans la fourniture de cuivre aux mitochondries, pour l'incorporation dans la cytochrome c oxydase, enzyme de la chaîne respiratoire. Cette enzyme joue un rôle de protection des cellules vis-à-vis des radicaux superoxydes. La protéine CCS transporte du cuivre à la superoxyde dismutase de cuivre / zinc. Cette enzyme est retrouvée dans les érythrocytes, hépatocytes et dans le cerveau et protège l'intégrité cellulaire contre l'effet toxique des radicaux libres et de la peroxydation lipidique. Les gènes codant pour ces protéines ont été initialement identifiés dans la levure et la présence d'homologues de mammifères met l'accent sur la conservation des mécanismes homéostatiques du cuivre (Harrison, 1999)

1.2.1.3.3 PROTEINES INTERVENANT DANS LE STOCKAGE DU CUIVRE DANS LA CELLULE

Le Glutathion (GSH) est un petit peptide de trois acides aminés (Glu-Cys-Gly) omniprésent dans tous les types cellulaires. Son rôle est très important puisqu'il permet la chélation des métaux intracellulaires. C'est le réservoir de cuivre le plus important dans le cytosol, il forme des complexes avec de nombreux éléments mais surtout avec le cuivre. Il est aussi le principal antioxydant cellulaire. En plus du stockage, le glutathion aurait un rôle clef dans les échanges de cuivre dans la cellule, en présence du GSH le complexe Atox1-Cu⁺ forme un homodimère associé à 2 molécules de GSH. L'implication de ce ligand pourrait favoriser la sélectivité *in vivo* de l'Atox1 pour le cuivre⁺.

Les métallothionéines (MT) sont de petites protéines ubiquitaires de 6 à 7 kDa. Elles sont exprimées dans tous les types cellulaires dans un grand nombre d'organismes. Elles ont un contenu élevé en cystéine et peuvent former des liaisons avec des ions métalliques tels que le Zn, Cu, Ca, Hg grâce aux groupements SH des Cystéines, elles sont donc non spécifiques au cuivre. Les métallothionéines ont un rôle important dans la détoxification des métaux lourds mais aussi dans la régulation intracellulaire de leur métabolisme. Elles sont impliquées dans le transfert d'ions à des apométalloenzymes et permet de moduler leur activité. Les MT liant le zinc peuvent activer plusieurs enzymes dépendantes du zinc comme l'anhydrase carbonique, l'aldolase, la phosphatase alcaline, le même cas de figure est envisagé pour le cuivre.

1.2.1.3.4 PROTEINES INTERVENANT DANS LA DISTRIBUTION DU CUIVRE DANS L'ORGANISME

La céruloplasmine est une oxydase contenant du cuivre qui joue un rôle essentiel dans le transport du cuivre. Cette glycoprotéine peut fixer jusqu'à 7 atomes de cuivre. Elle est synthétisée dans les hépatocytes et sécrétée dans le plasma après l'incorporation des atomes de cuivre dans la voie sécrétoire pour permettre la distribution du cuivre dans les tissus. Le cuivre n'affecte pas le taux de synthèse ou de sécrétion de la céruloplasmine. Cependant, l'absence d'incorporation de ce métal pendant la synthèse entraîne la sécrétion d'une apoprotéine instable dépourvue d'activité oxydase et rapidement dégradée dans le plasma. L'incorporation du cuivre dans une apo-céruloplasmine (céruloplasmine dépourvue de cuivre) pour former l'holo-céruloplasmine (céruloplasmine liée au cuivre) se fait après le passage du cuivre à l'ATPases (ATP7B). Dans la maladie de Wilson, l'absence ou la faculté de fonctionner de l'ATPase de transport de cuivre perturbe le mouvement du cuivre dans la voie sécrétoire, entraînant une diminution de la céruloplasmine sérique observée chez les patients atteints, le cuivre va donc s'accumuler dans le foie et le cerveau. Le dosage de la céruloplasmine est donc l'un des éléments essentiels dans le diagnostic de la maladie de Wilson. Le rôle de cette protéine n'est pas seulement de transporter le cuivre vers les tissus, elle possède une activité ferroxidasique (maintien du fer à l'état Fe³⁺) et les activité superoxyde dismutase et antioxydante.

1.2.1.4 ATP7B ET ATP7A AU NIVEAU CEREBRAL

On sait que la maladie de Wilson provient d'une mutation du gène codant pour la protéine ATP7B la rendant inefficace. On pense que les Cu-ATPases, ATP7A et ATP7B, reçoivent du cuivre dans le cytosol à partir de la protéine chaperonne du cuivre soluble Atox1 puis transfèrent le cuivre dans les compartiments intracellulaires (soit le réseau trans-Golgi [TGN], soit les vésicules pour être excrété). L'homologie de séquence entre ATP7A et ATP7B est élevée (environ 60%), mais leurs propriétés fonctionnelles ne sont pas identiques. Il existe encore peu de données sur l'activité au niveau cérébral des protéines ATP7A et ATP7B, mais quelques études tendent à expliquer leur fonction et leur régulation.

1.2.1.4.1 STRUCTURE

Les mécanismes qui contrôlent l'homéostasie du cuivre ont été découverts il y a deux décennies avec l'identification des gènes codant pour les ATPases essentielles du transport du cuivre (Telianidis, 2013) : *ATP7A* et *ATP7B*.

Les mutations dans *ATP7A* et *ATP7B* sont responsables de la maladie de Menkes (MD) et de la maladie de Wilson (WD) respectivement. L'*ATP7A* est situé sur le chromosome

1.2.1.4.2 LOCALISATION

En 1999, des chercheurs se penchant sur le cerveau du rat ont étudié la distribution histochimique de l'ATP7B (Figure 11A) et la localisation de son ARNm (Figure 11B) (Saito, 1999).

Dans la section parasagittale latérale une immunoréactivité contre l'anticorps monoclonal ATP7B a été intensément détectée dans :

- Les cellules neuronales de la couche de cellules pyramidales de CA1 à CA4 et la couche cellulaire granulaire du gyrus denté dans la formation hippocampique (responsable des processus de mémorisation) ;
- La cellule glomérulaire couche cellulaire de l'ampoule olfactive.

Des signaux clairs de l'immunoréactivité ont également été détectés dans la couche de cellules granulaires du cervelet (responsable de la fonction motrice). Une intensité plus faible a été observée dans le cortex cérébral et le putamen caudé.

On a observé que l'expression de l'ARNm de l'ATP7B dans le transfert cérébral était localisée dans les mêmes régions où l'immunoréactivité de l'ATP7B était détectée.

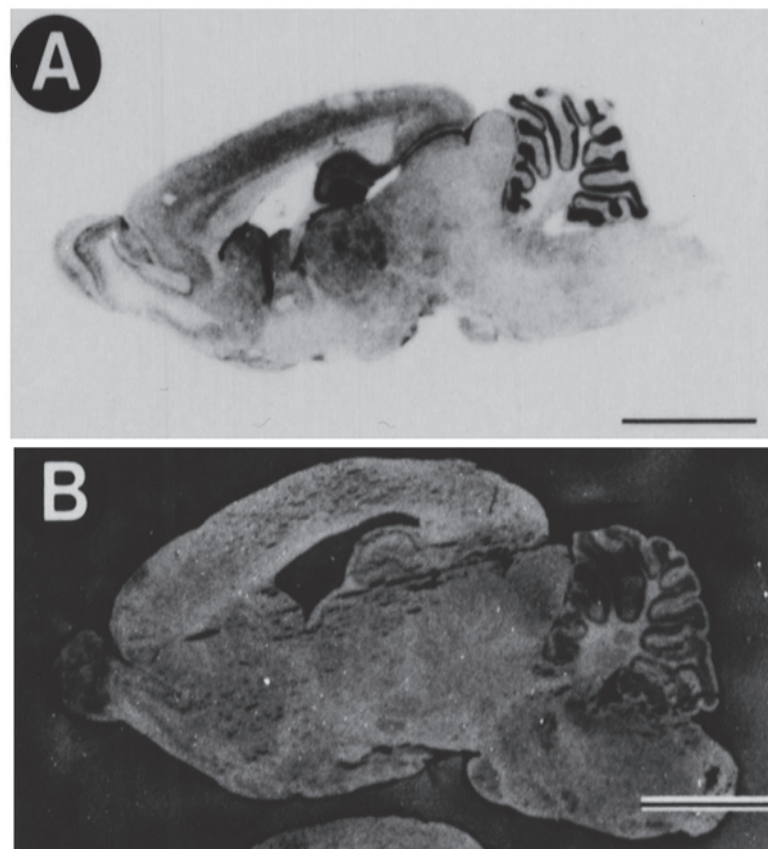


FIGURE 11 : DISTRIBUTION GLOBALE PAR IMMUNOHISTOCHEMIE DE L'ATP7B (A) ET EXPRESSION DE SON ARNm PAR HYBRIDATION IN SITU (B) DANS LE CERVEAU DU RAT LEA (SAITO, 1999).

La localisation obtenue de l'ARNm ATP7B dans le cerveau était en forte concordance avec celle de la protéine.

Comme le montre la figure 12, des quantités élevées de Cu ont également été détectées dans ces régions.

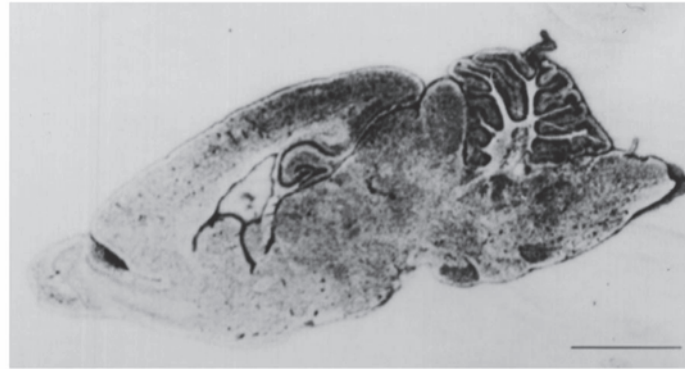


FIGURE 12 : DISTRIBUTION DU CUIVRE DANS UNE SECTION DE CERVEAU DE RAT LEA (SAITO, 1999)

En 2005, une équipe se penche surtout sur la localisation de l'ATP7A (MNKP) et de l'ATP7B (W NDP) dans le cervelet de souris en étudiant la distribution de leurs ARNm par l'hybridation *in situ* (Barnes, 2005):

- Pour l'ARNm de l'ATP7A, une coloration caractéristique a été observée dans les cellules gliales de Bergman (Figure 13A) ;
- Les signaux liés à l'ARNm de l'ATP7B étaient évidents dans les neurones de Purkinje, très distincts des cellules gliales de Bergman (Figure 13B) ;

On note donc une différence marquée entre les modèles d'ARNm de l'ATP7A et de l'ATP7B.

- L'anticorps anti-ATP7A a coloré des corps de petites cellules le long de la couche moléculaire, comme prévu pour les cellules gliales de Bergman (Figure 13C).
 - Ce schéma était également identique à l'immunocoloration du canal de potassium SK3, qui est largement limité à la glie de Bergman dans le cervelet et impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (Mpari, 2007).
- L'anticorps anti-ATP7B a produit une coloration dans les neurones de Purkinje
 - Identique au modèle d'ARNm de ATP7B (Figure 13 comparer B à D) et au modèle d'expression d'ARNm d'un marqueur des neurones de Purkinje, le transporteur de glutamate EAAT (Figure 13D).

Ainsi, dans le cervelet adulte, l'ATP7A est exprimé dans les cellules gliales de Bergman (astrocytes), alors que l'ATP7B est présent dans les neurones de Purkinje.

Lorsque l'on compare la distribution cérébelleuse de l'ATP7A et de l'ATP7B avec celle de la céruloplasmine, afin de déterminer laquelle des ATPases transportant le cuivre est impliquée dans la distribution du cuivre pour la biosynthèse de céruloplasmine, on montre que dans le cervelet, la céruloplasmine est exprimée principalement dans les neurones de Purkinje sans coloration détectable dans la glie de Bergman (Figure 13D).

La co-expression de l'ATP7B et de céruloplasmine suggère fortement que l'ATP7B participe à la biosynthèse de la céruloplasmine au niveau cérébral de la même façon qu'au niveau hépatique.

De plus il n'a été observé aucune co-localisation de l'ATP7A et de céruloplasmine, ce qui suggère que le rôle de l'ATP7A est distinct de l'ATP7B.

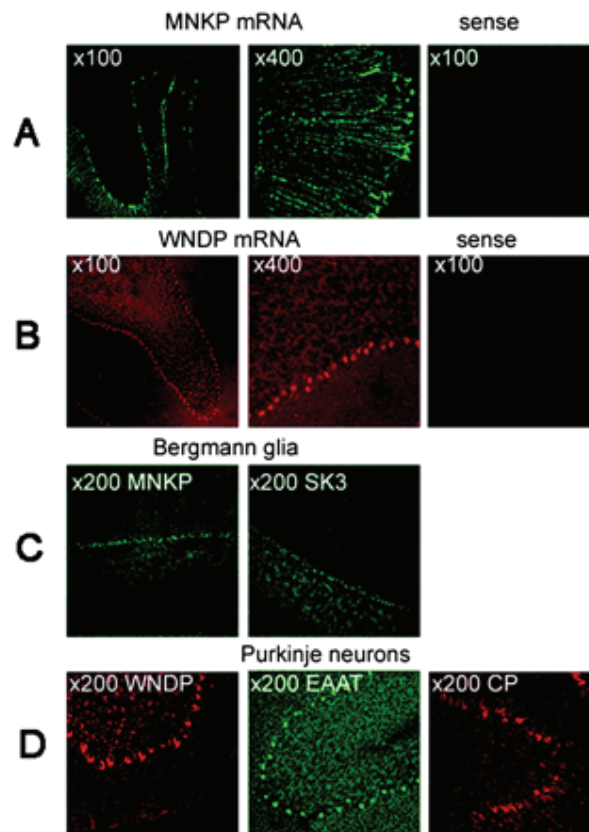
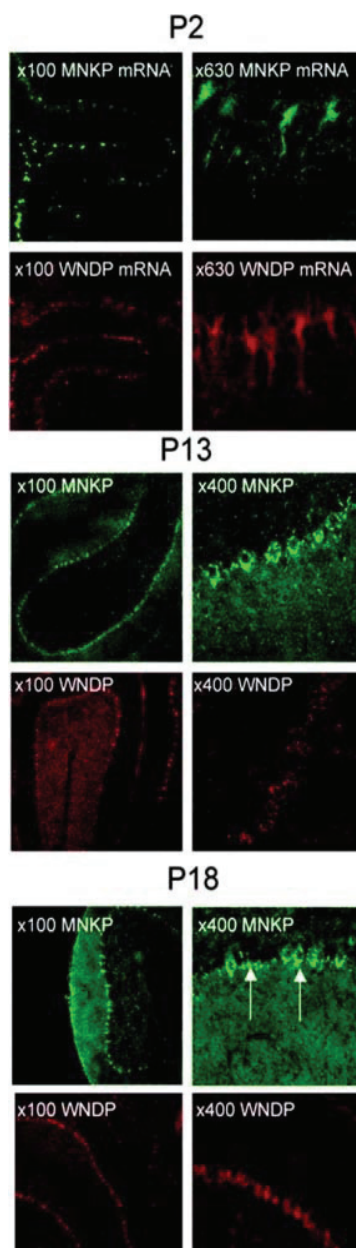


FIGURE 13 : DISTRIBUTION DE L'ATP7A (MNKP) ET ATP7B(W NDP) DANS LES CELLULES DU CERVELET D'UNE SOURIS ADULTE (BARNES, 2005)

Les études antérieures utilisant des souris de 13 jours ont montré l'expression de l'ATP7A dans les neurones de Purkinje (Murata, 1997), contrairement à la conclusion où l'ATP7A est restreinte à la glie de Bergman dans le cervelet de souris adultes. Cette disparité apparente pourrait être due aux changements de développement qui se produisent dans l'expression de l'ATP7A.

Pour tester cette possibilité l'équipe a examiné la localisation de l'ATP7A et ATP7B dans le cervelet au 2ème (P2), 13ème (P13), et 18ème (P18) jour de développement postnatal. On note alors une distribution différente de l'ARNm de l'ATP7A dans le cervelet en développement et à l'âge adulte, ainsi que des différences dans la régulation de l'expression de l'ATP7A et de l'ATP7B pendant le développement.



- A P2: l'ARNm de l'ATP7A est présent dans les neurones de Purkinje, où l'ATP7B est également exprimée ce qui suggère que la croissance et le développement précoces de ces cellules nécessitent le fonctionnement des deux ATPases transportant le cuivre.

- La localisation de l'ATP7A et de l'ATP7B dans les neurones de Purkinje est également détectée à P6 et P13.

- A P18: un changement marqué se produit dans l'expression de l'ATP7A.

- En plus des neurones de Purkinje, la coloration ATP7A apparaît dans la Glie de Bergman (flèche) et y est confinée exclusivement chez la souris adulte.

- En revanche, l'ATP7B est constamment présent dans les neurones de Purkinje tout au long du développement et le seul changement observé dans les modèles ATP7B pendant le développement est une diminution de l'intensité de la coloration dépendante de l'âge.

FIGURE 14: DISTRIBUTION DE L'ATP7A (MNKP) ET ATP7B(W NDP) DANS LES CELLULES DU CERVELET D'UNE SOURIS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT (BARNES, 2005)

Lorsqu'on visualise plus en détail la localisation cellulaire des transporteurs de cuivre au niveau cérébral chez l'homme, on observe une coloration membranaire et cytoplasmique de l'ATP7A dans les cellules épithéliales polarisées du plexus choroïde, plus concentrée à la surface basolatérale (Figure 15B) alors que la protéine ATP7B était exprimée principalement dans la membrane de ces cellules épithéliales et était la plus concentrée sur la surface apicale (Figure 15C) (Davies, 2013). La localisation observée pour l'ATP7A et l'ATP7B dans le cerveau humain et l'expression relative de leur ARNm dans le parenchyme cérébral, les capillaires et le plexus choroïde de cerveau de rat (Choi, 2009) (Figure 7) suggère un rôle pour l'ATP7A dans la médiation de l'efflux de cuivre à travers la membrane basolatérale dans les capillaires, et suggère que l'ATP7B pourrait induire le transfert de cuivre dans le LCR.

Dans toutes les autres régions du cerveau étudiées, le schéma de coloration pour l'ATP7A était très similaire à l'ATP7B. La coloration dans les cellules du cortex visuel et du cortex cingulaire antérieur (Figure 15E, F, H et I) a été localisée au cytoplasme.

Pour l'ATP7A et l'ATP7B, la coloration était nettement positive dans les striosomes du noyau caudé et du putamen (Figure 15 N et O).

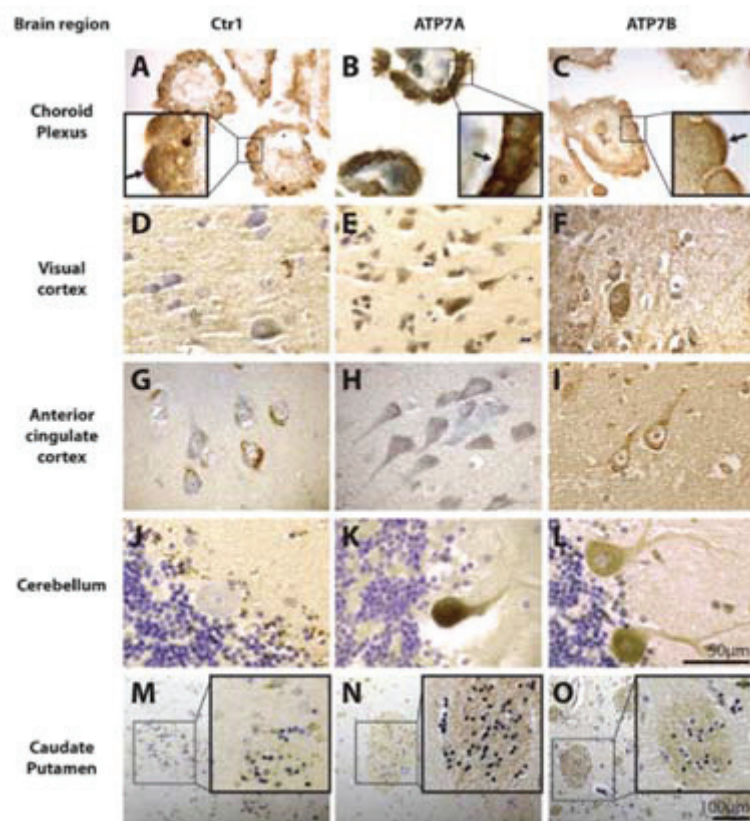


FIGURE 15 : LOCALISATION CELLULAIRE DES PROTÉINES DE TRANSPORT DU CUIVRE CTR1, ATP7A ET ATP7B DANS UN CERVEAU HUMAIN. (DAVIES, 2013)

De plus contrairement au Ctr1, la coloration pour l'ATP7A n'était pas spécifiquement localisée à la neuromélanine dans les cellules de la Substance Noire, mais était plus fortement exprimée dans le cytoplasme (Figure 16B).

L'ATP7B, elle, était présente dans le cytoplasme et associée à la neuromélanine (Figure 16C), ainsi elle pourrait réguler l'acquisition de cuivre par ce pigment comme Ctr1 (Figure 16A) mais rien n'est encore venu le prouver. Rappelons que la neuromélanine semble jouer un rôle protecteur vis-à-vis des neurones en empêchant la formation de radicaux libres due à l'action des ions fer, cuivre, manganèse, chrome, et de métaux toxiques. A l'inverse si elle se trouve débordée, elle peut devenir au contraire cytotoxique et pourrait contribuer à l'apparition de la maladie de Parkinson.

L'ATP7A et l'ATP7B n'étaient pas présentes dans le noyau ni les axones des neurones dopaminergiques de la substance noire (Figure 16 B et C).

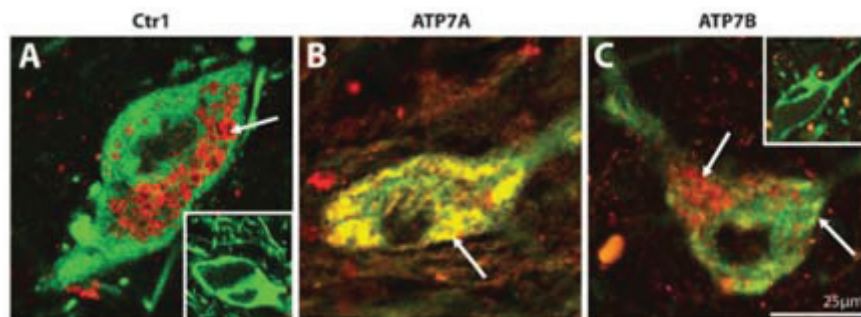


FIGURE 16 PHOTOMICROGRAPHIE REPRESENTANT L'EMPLACEMENT CELLULAIRE DES TRANSPORTEURS DE CUIVRE CTR1, ATP7A ET ATP7B DANS LA PARS COMPACTA DE LA SUBSTANCE NOIRE DU CERVEAU HUMAIN. (DAVIES, 2013)

En résumé, on trouve l'ATP7B dans des cellules neuronales de la formation hippocampique, des bulbes olfactifs, du cervelet, du cortex cérébral et des noyaux dans le tronc cérébral du cerveau du rat (Figure 11).

Des quantités élevées de Cu ont également été détectées dans ces régions (Figure 12).

Dans le cervelet adulte, l'ATP7A est exprimé dans les cellules gliales de Bergman, alors que l'ATP7B est présent dans les neurones de Purkinje (Figure 13).

La co-expression de l'ATP7B et de la Céruloplasmine suggèrent fortement que l'ATP7B participe à la biosynthèse de la Céruloplasmine (Figure 13).

L'expression d'ATP7A est régulée par le développement du cerveau, en revanche, l'ATP7B est constamment présente dans les neurones de Purkinje tout au long du

développement et le seul changement observé dans les modèles ATP7B pendant le développement est une diminution de l'intensité de la coloration dépendante de l'âge (Figure 14).

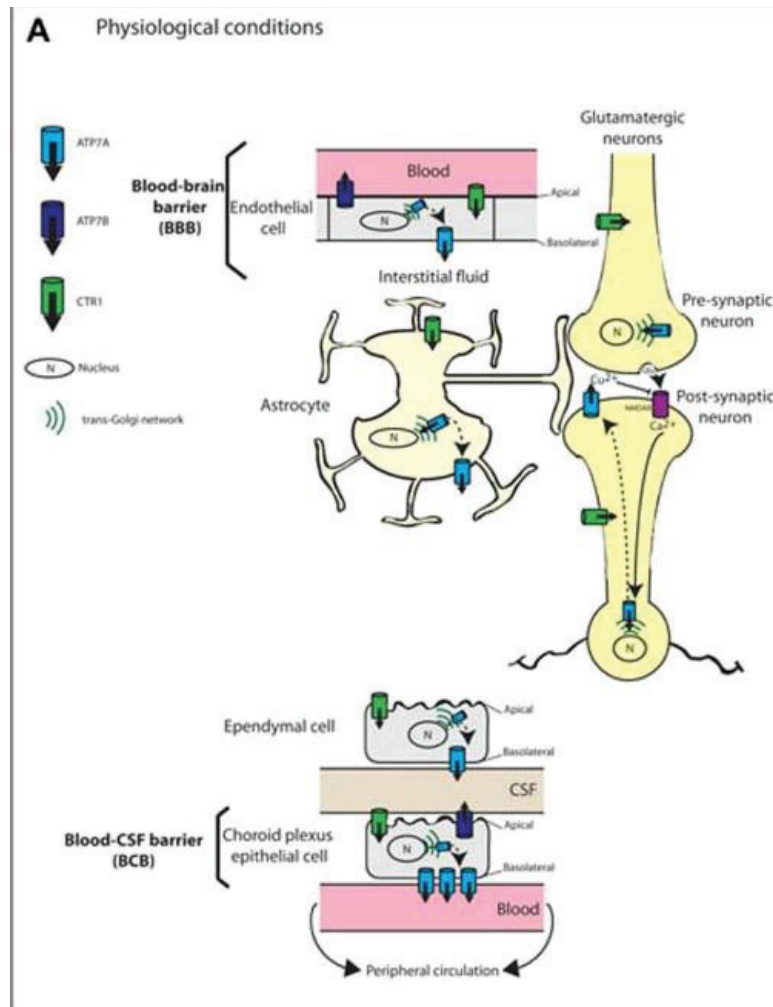


FIGURE 17 : SCHEMA ILLUSTRANT LES MECANISMES PROPOSES POUR LE TRANSPORT DU CUIVRE A TRAVERS LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE (BBB) ET LA BARRIERE SANG-LCR (BCB) (TELIANIDIS, 2013).

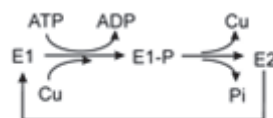
Sur ce schéma récapitulatif (Figure 17), on montre tout d'abord l'importation de cuivre dans les cellules s'effectuant *via* la principale protéine d'importation de cuivre CTR1. Les emplacements et l'orientation proposés pour ATP7A et ATP7B sont indiqués à la suite des différentes études de localisation de ces protéines (Telianidis, 2013). L'ATP7A est exprimée dans les cellules endothéliales cérébrovasculaires qui forme la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Qian, 1998) mais son expression est 3,4 fois plus élevée dans le plexus choroïde que dans les capillaires cérébraux (Figure 7) (Choi, 2009). Dans les cellules épithéliales du plexus choroïde et les cellules endothéliales capillaires du cerveau l'ATP7A se localise principalement à la membrane basolatérale. L'ATP7A facilite le transport du cuivre du sang à travers la BHE

jusqu'au parenchyme cérébral. Au niveau du plexus choroïde, l'ATP7A facilite l'élimination du cuivre en excès du cerveau dans le sang. Par conséquent, la barrière sang-LCR constitue la principale voie d'élimination du cuivre en excès du cerveau dans le sang. En revanche l'ATP7B est concentré au niveau apical de la membrane. Au niveau de la membrane apicale faisant face aux cellules épithéliales du plexus choroïde faisant face au LCR, l'ATP7B pourrait contribuer au transport du cuivre dans le LCR et à la séquestration du cuivre dans le plexus choroïde.

1.2.1.4.3 FONCTION ET REGULATION

L'ATP7A et l'ATP7B possèdent des fonctions doubles, fournissant du cuivre pour l'incorporation dans des enzymes dépendantes du cuivre, et l'élimination de l'excès de cuivre des cellules. Ces fonctions sont largement réglementées par leur localisation sous-cellulaire. L'ATP7A s'exprime de manière omniprésente dans les cellules et les tissus extra-hépatiques, ce qui explique les défauts systémiques causés par son absence ou son inactivation dans la maladie de Menkes et indique un rôle de maintien de l'ATP7A. L'ATP7B a un profil d'expression plus limité, avec le niveau d'expression le plus élevé dans le foie et des niveaux inférieurs dans le cerveau, le rein, le placenta, le cœur et les poumons. Cette expression restreinte suggère des fonctions plus spécialisées pour l'ATP7B dans la régulation de la physiologie du cuivre, comme l'excrétion biliaire du cuivre (Terada, 1999). L'ATP7B a également un rôle biosynthétique, fournissant du cuivre à des cuproenzymes comme la céruloplasmine. Dans les cellules où l'ATP7B est co-exprimé avec l'ATP7A, elle a souvent un rôle spécifique et distinct, par exemple dans la sécrétion de cuivre dans le lait pendant la lactation (Michalczyk, 2008) et dans le réglage de l'équilibre de cuivre intracellulaire dans le rein. L'expression des ATPases de type P de transport de cuivre dans le cerveau et les symptômes neurologiques sévères qui résultent d'une déficience de l'un ou l'autre transporteur suggèrent qu'ils jouent un rôle clé dans la régulation de l'homéostasie du cuivre cérébral.

Les étapes clés du cycle enzymatique de l'ATP7A et de l'ATP7B sont la phosphorylation transitoire qui va permettre la liaison du cuivre aux sites intramembranaires puis la déphosphorylation pour permettre la libération du cuivre aux sites intramembranaires.



Dans des conditions identiques, la phosphorylation de l'ATP7A (MNKP) est environ 6 fois plus rapide que la phosphorylation de l'ATP7B (W NDP) (Figure 18 B) et l'étape de

déphosphorylation est également beaucoup plus rapide pour l'ATP7A que pour l'ATP7B (Figure 18 C) (Barnes, 2005).

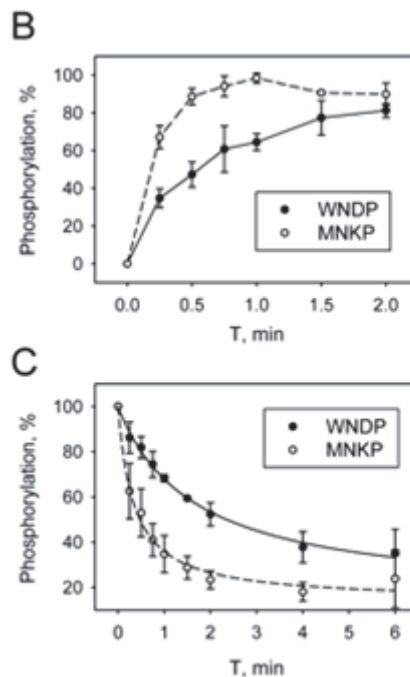


FIGURE 18 : B, COURBE DE PHOSPHORYLATION EN FONCTION DU TEMPS POUR L'ATP7A (MNKP) ET L'ATP7B(WNDP). C, COURBE DE DEPHOSPHORYLATION EN FONCTION DU TEMPS POUR L'ATP7A (MNKP) ET L'ATP7B(WNDP) (BARNES, 2005).

Ces résultats suggèrent un taux de renouvellement catalytique significativement plus élevé pour l'hydrolyse de l'ATP (et donc le transport du cuivre) par l'ATP7A.

Pour vérifier que les dépendances temporelles distinctes des réactions ne sont pas dues à des différences dans le repliement des protéines ATP7A et ATP7B recombinantes, l'étude s'est penchée sur la dépendance de la phosphorylation catalytique de ces deux protéines par l'ATP. Ces expériences ont révélé que le K_m apparent pour l'ATP est essentiellement identique pour l'ATP7A et l'ATP7B ce qui indique que l'ATP7A et l'ATP7B se lient aussi au substrat catalytique avec une affinité également élevée (Figure 19 A).

Il est intéressant de noter que le K_m pour le cuivre (substrat requis pour l'activation de la phosphorylation) est plus faible pour l'ATP7B que pour l'ATP7A ; l'ATP7B peut donc lier le cuivre plus efficacement que l'ATP7A (Figure 19 B) (Barnes, 2005).

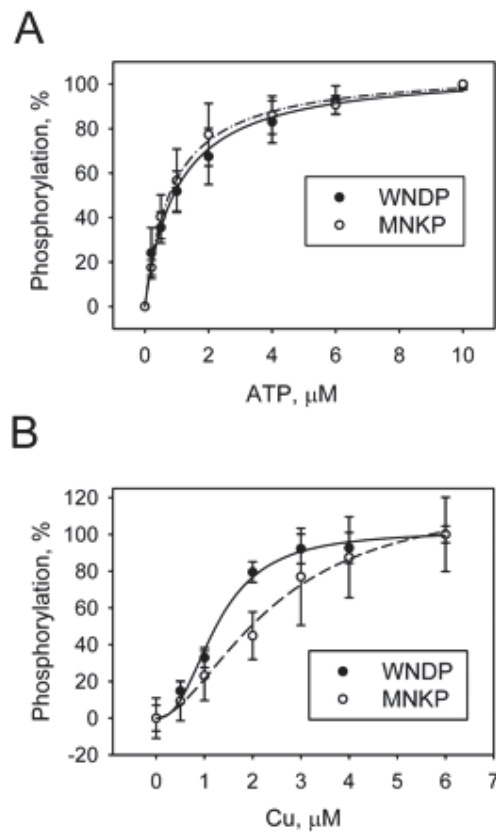


FIGURE 19 : COMPARAISON DES COURBES DE PHOSPHORYLATION DE L'ATP7A (MNKP) ET DE L'ATP7B(WNDP) EN PRESENCE D'ATP (A) ET DE CUIVRE (B) (BARNES, 2005)

La barrière hémato-encéphalique (BHE) et la barrière sang-LCR (BCB) régulent le mouvement du cuivre entre le cerveau et la circulation périphérique. Nous avons observé que chez les cellules épithéliales du plexus choroïde et les cellules endothéliales capillaires du cerveau, l'ATP7A se localise principalement dans la membrane basolatérale, ce qui correspond à son emplacement dans d'autres types de cellules épithéliales polarisées telles que les entérocytes intestinaux (Davies, 2013). En revanche, l'ATP7B est concentrée à la membrane apicale, toujours en cohérence avec sa localisation dans les hépatocytes polarisés (Davies, 2013). Cette localisation distincte de la membrane de l'ATP7A et de l'ATP7B combinée à leur cinétique enzymatique discrète, vu précédemment, peut être un mécanisme pour assurer un contrôle strict sur le transport du cuivre à travers le BCB et BHE (Barnes, 2005). L'ATP7B cinétiquement plus lent à la membrane apicale face au LCR des cellules épithéliales du plexus choroïde peut expliquer le taux plus lent de transport de cuivre dans le LCR par rapport au taux d'absorption du cuivre du plexus choroïde et peut contribuer à la séquestration du cuivre dans le plexus choroïde (Barnes, 2005) (Choi, 2009). En revanche, la localisation basolatérale de l'ATP7A cinétiquement plus rapide facilite l'élimination de l'excès de cuivre du cerveau dans

le sang (Davies, 2013). Cet arrangement des ATPases à cuivre est similaire à celui d'autres tissus tels que l'épithélium mammaire ou le rein où ATP7A sert à se protéger contre l'excès de cuivre alors que l'ATP7B a un rôle biosynthétique. Par conséquent, la BCB sert de voie principale pour éliminer l'excès de cuivre du cerveau (Figure 20).

Protéine	Localisation	Fonction
CTR1	Plexus choroïde > capillaires > parenchyme	Entrée de l'ion cuivre (Cu ⁺) dans la cellule à travers la membrane plasmique.
DMT1	Plexus choroïde > capillaires > parenchyme	Absorption du cuivre non spécifique dans la cellule.
Atox1		Protéine chaperonne du cuivre, transport du cuivre à l'ATP7A et ATP7B.
COX17		Fourni le cuivre aux mitochondries.
CCS		Transport du cuivre à la superoxyde dismutase de cuivre/zinc.
Gluthation (GSH)		Chélation des métaux.
Métallothionéines (MT)		Détoxification des métaux lourds.
ATP7A	Plexus choroïde (localisation membranaire concentré sur la surface basolatérale et localisation cytoplasmique) > capillaires > parenchyme <u>Dans le cervelet</u> : glie de Bergmann	<u>Au niveau de la BHE</u> : facilite l'entrée du cuivre dans le parenchyme. <u>Au niveau du plexus choroïde</u> : Facilite l'élimination du cuivre en excès du cerveau dans le sang
ATP7B	Capillaires > plexus choroïde (localisation membranaire concentré sur la surface apical) > parenchyme <u>Dans le cervelet</u> : neurones de Purkinje	Séquestration du cuivre dans le plexus choroïde. Transfert du cuivre dans le LCR. Biosynthèse de la céruloplasmine
Céruloplasmine	<u>Dans le cervelet</u> : neurones de Purkinje	Distribution du cuivre dans les tissus

TABLEAU 4 RECAPITULATIF DES DIFFERENTES PROTEINES INTERVENANTS DANS L'ABSORPTION, LA DISTRIBUTION ET L'ELIMINATION DU CUIVRE DANS LE CERVEAU HUMAIN.

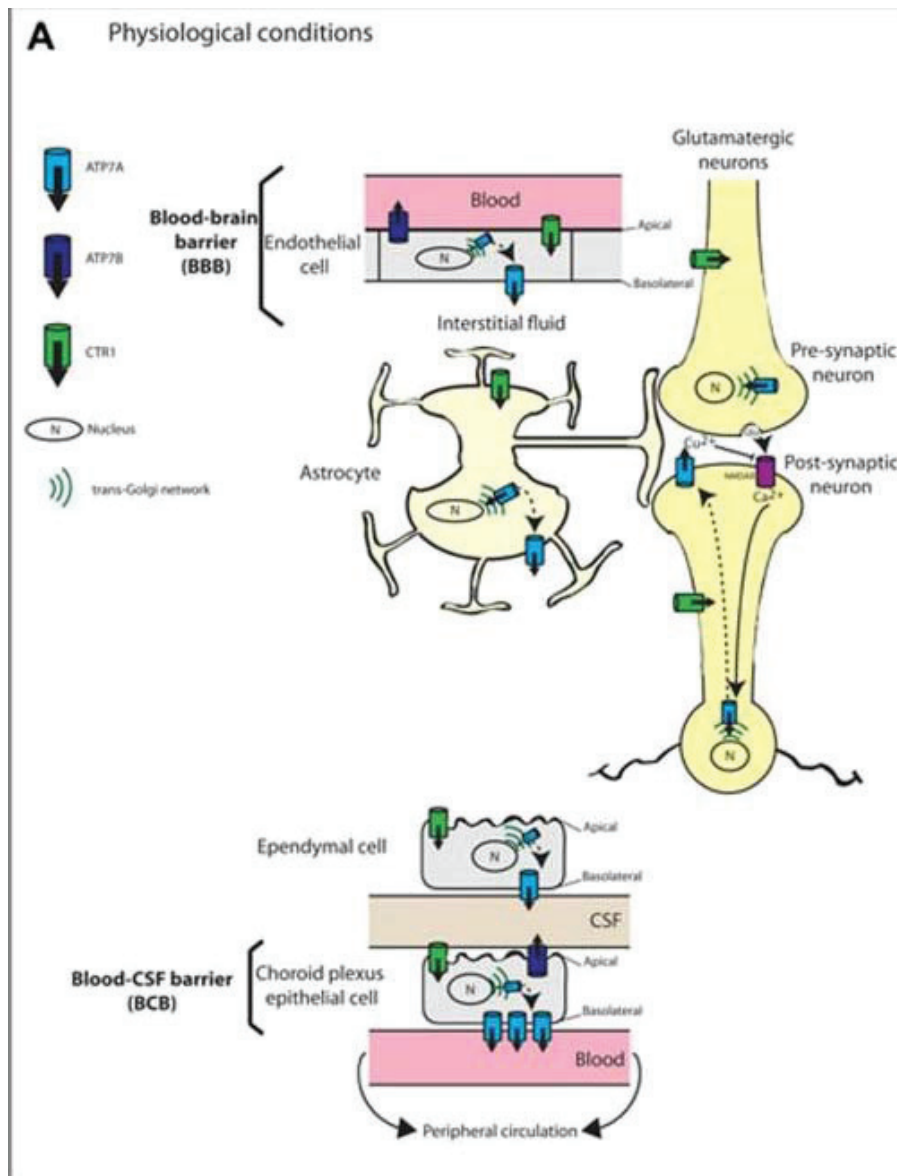


FIGURE 20 SCHEMA ILLUSTRANT LES MECANISMES PROPOSES POUR LE TRANSPORT DU CUIVRE A TRAVERS LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE (BHE) ET LA BARRIERE CEPHALORACHIDIENNE (BCB) (TELIANIDIS, 2013).

Pour expliquer plus précisément le fonctionnement de ces transporteurs de cuivre dans le cervelet, des chercheurs ont utilisé des souris *Atp7b* - / - knock-out (qui manquent d'ATP7B fonctionnelle) et ils ont émis l'hypothèse que l'inactivation de l'ATP7B perturberait la livraison de cuivre à la céruloplasmine dans les neurones de Purkinje pour restaurer la livraison du cuivre à la céruloplasmine ; l'ATP7A devrait être exprimée dans les neurones de Purkinje au lieu de (ou en plus) de la glie de Bergman.

Les expériences ont révélé que chez les souris adultes *Atp7b* - / -, l'ARNm de l'ATP7A reste restreint à la glie de Bergman (Figure 21).

En revanche, la répartition de la céruloplasmine est clairement modifiée. Contrairement à son expression dans les neurones de Purkinje de souris de type sauvage, la céruloplasmine est présente principalement dans la glie Bergman chez les souris *Atp7b* - / - ce qui suggère que l'expression de la céruloplasmine dépend de la présence d'une cuivre-ATPase fonctionnelle dans la cellule.

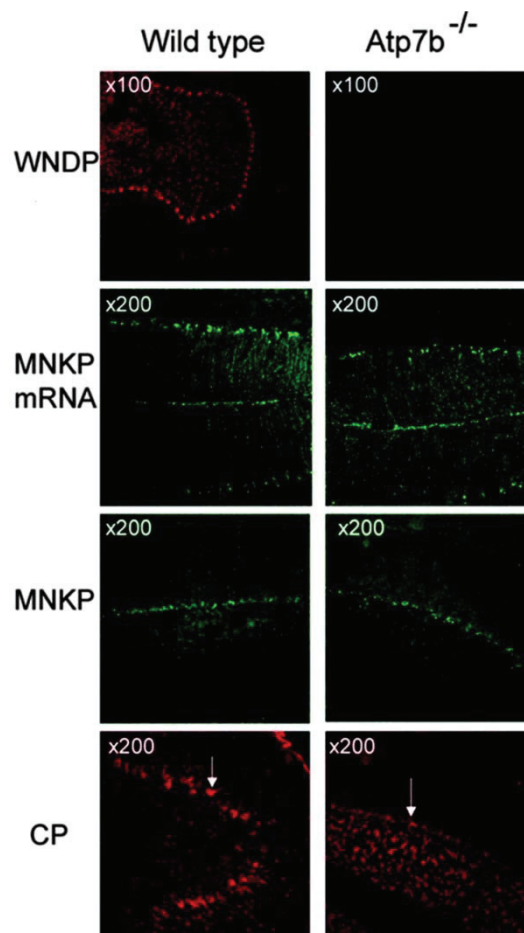


FIGURE 21 : INACTIVATION DE L'ATP7B (W NDP) DANS DES SOURIS *ATP7B*^{-/-} INDUISANT UN CHANGEMENT DANS L'EXPRESSION DE LA CERULOPLASMINE (CP) EN PASSANT DES NEURONES DE PURKINJE A LA GLIE DE BERGMANN (BARNES, 2005).

Aucune coloration dans les neurones de Purkinje n'a été mise en évidence, confirmant que l'absence d'activité de transport du cuivre par l'ATP7B, induit un changement dans l'expression de la céruloplasmine, des neurones de Purkinje à la glie de Bergman, où l'autre transporteur de cuivre ATP7A est actif.

Le changement dans l'expression de la céruloplasmine (des neurones déficients en ATP7B à la glie de Bergmann contenant l'ATP7A) rétablirait la délivrance du cuivre de la céruloplasmine *via* l'ATP7A, ce qui peut expliquer l'apparition plus tardive des symptômes neurologiques chez les patients Wilsoniens.

Pour confirmer cette hypothèse, les chercheurs ont utilisé la propriété connue de la céruloplasmine pour produire deux bandes de protéines correspondant aux formes liée (holo-céruloplasmine) et non liée (apo-céruloplasmine) au cuivre.

Dans le foie et le cervelet de souris sauvage (Atp7b+/+, wild type), l'holo-céruloplasmine et l'apo-céruloplasmine sont toutes deux clairement visibles (Figure 22). Dans le foie Atp7b - / - seule l'apo-céruloplasmine est détectée, car le transport du cuivre par l'ATP7B est inactivé et l'ATP7A n'est pas exprimée dans le foie. Dans le cervelet des souris Atp7b - / -, il y a peu de changement dans la quantité d'holo-céruloplasmine par rapport au type sauvage. Ainsi, malgré le manque d'ATP7B, le cuivre est livré à la céruloplasmine, le plus probablement *via* l'ATP7A.

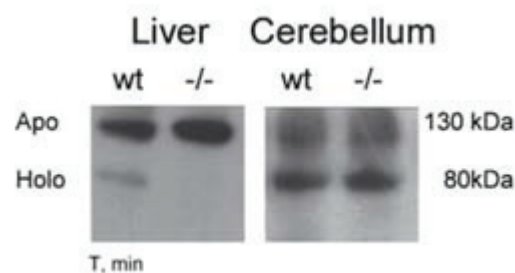


FIGURE 22 : WESTERN BLOT ANALYSANT L'HOLO-CÉRULOPLASMINE (HOLO) ET L'APO-CÉRULOPLASMINE (APO) DANS LE FOIE ET LE CERVELET DE SOURIS DE TYPE SAUVAGE PAR RAPPORT À DES SOURIS *ATP7B*/(-/-). (BARNES, 2005)

La prise en charge du cuivre en excès par l'ATP7A au niveau cérébral expliquerait l'apparition retardée de la forme neurologique de la maladie chez les patients Wilsonniens.

1.2.1.5 RÔLE CLEF DES ASTROCYTES

Les astrocytes, un sous-ensemble de cellules gliales, ont des fonctions essentielles dans le cerveau : elles ont un rôle clé dans l'homéostasie des ions extracellulaires, l'apport métabolique aux neurones, le maintien du BHE, la modulation de la transmission synaptique et la plasticité synaptique, la défense du cerveau contre le stress oxydatif et les toxines. En outre, leur position stratégique dans le cerveau, entre les cellules endothéliales des capillaires du cerveau et les neurones du parenchyme du cerveau, leur permettent d'être les premières cellules du cerveau à rencontrer des ions métalliques qui traversent la BHE. De nombreuses études sur les modèles de culture cellulaire ont démontré que les astrocytes sont des régulateurs clés dans l'homéostasie du cuivre, car ils absorbent efficacement, stockent et exportent ce métal dans le cerveau. Ils protègent d'autres cellules du cerveau contre la toxicité du cuivre, mais fournissent également du cuivre aux neurones et autres voisins.

1.2.1.6 TOXICITE DU CUIVRE AU NIVEAU CEREBRALE

Les dommages cellulaires au niveau cérébral dans la maladie de Wilson sont dus au dépôt de cuivre. Les lésions striatales sont les plus décrites dans la forme neurologique de la pathologie et sont représentées cliniquement par la présence de troubles du mouvement.

Une augmentation cellulaire est notée dans les lésions en raison de la prolifération d'astrocytes modifiés, nommés « cellules astrogliales de type Alzheimer » et les cellules spécifiques, appelées « cellules d'Opalski », caractéristiques de la maladie de Wilson.

Or, la teneur en cuivre cérébral n'est pas corrélée à la gravité des anomalies neuropathologiques ou à la symptomatologie neuropsychiatrique. Ce fait soulève la question de facteurs autres que la toxicité du cuivre qui peuvent contribuer à la pathogenèse des troubles neurologiques de la maladie de Wilson.

La toxicité du cuivre et le dysfonctionnement mitochondrial sont étroitement liés. La production d'énergie des mitochondries est perturbée. L'activité du complexe de la chaîne respiratoire I est augmentée dans les foies et les cerveaux des souris *ATP7B* - / - tandis que les activités complexes II, III et IV sont réduites. Les mitochondries ont le complexe de chaîne respiratoire I comme principale source de production de stress réactif. Il n'est toujours pas clair que le stress oxydatif provoqué par l'accumulation de cuivre entraîne un dysfonctionnement des mitochondries ou l'accumulation de cuivre dans les mitochondries entraîne la production de stress oxydatif. Il est probable que les deux mécanismes sont tout aussi importants. En raison de la lésion oxydative et du dysfonctionnement des mitochondries, l'apoptose se produit finalement. La dégénérescence des neurones est plus compliquée que l'apoptose dans le foie. Malgré la détection de l'autophagie des mitochondries, la lésion

oxydative seule ne peut pas expliquer pourquoi les neurones dopaminergiques sont plus vulnérables à la toxicité du cuivre.

1.2.2 SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DES FORMES NEUROLOGIQUES

Le début des manifestations cliniques est très rare avant 3 ans car le foie est capable de stocker jusque-là le cuivre en excès. Il existe trois formes cliniques pour la maladie de Wilson : la forme présymptomatique chez les patients pour qui la découverte de cette pathologie est due à un dépistage familial ou lors d'un examen de routine ; la forme hépatique, la plus courante et la forme extrahépatique dans laquelle on trouve principalement la forme neurologique. Quelle que soit la symptomatologie initiale, la majorité des patients Wilsoniens vont présenter des anomalies hépatiques sur biopsie du foie.

1.2.2.1 TROUBLES NEUROLOGIQUES

Les troubles neurologiques surviennent préférentiellement à un âge moyen de 18 à 23 ans ; au diagnostic de la maladie, c'est près de 35% des patients qui présentent une atteinte neurologique. (Gitlin, 2003). Les caractéristiques neurologiques, plus fréquentes dans la deuxième ou la troisième décennie, peuvent d'abord être subtiles comme un fin tremblement postural, des anomalies de la mimique (facies sardonique) ou des difficultés d'élocution, de la dysphagie, dysarthrie, modification de l'écriture (micrographie). Ces premiers symptômes apparaissent généralement progressivement.



FIGURE 23 : PORTRAIT D'UNE PATIENTE DE 24 ANS, A NOTER L'ETAT SPASMODIQUE DES MEMBRES, LA CONTRACTURE, LE FACIES SOURIAN SPASMODIQUE (WILSON, 1912)

Mais sans traitement, ces manifestations progresseront en second lieu par un syndrome ataxique associé à un tremblement postural et intentionnel, puis, pour les cas les plus atteints, vers des symptômes parkinsoniens (dyskinésie, hypertonie musculaire, tremblements de repos et intentionnels). Le patient peut alors montrer des signes de dystonie au niveau du facies, et notamment au niveau de la mâchoire (incapacité de fermeture) ce qui déclenche souvent une hypersialorrhée. Par extension aux extrémités, cou et dos, cela peut provoquer des douleurs ainsi qu'une posture anormale. Les patients ayant des troubles neurologiques ont souvent des anomalies tomodynamométriques à type d'hyperdensité des noyaux lenticulaires ainsi que sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM)(Figure 24).

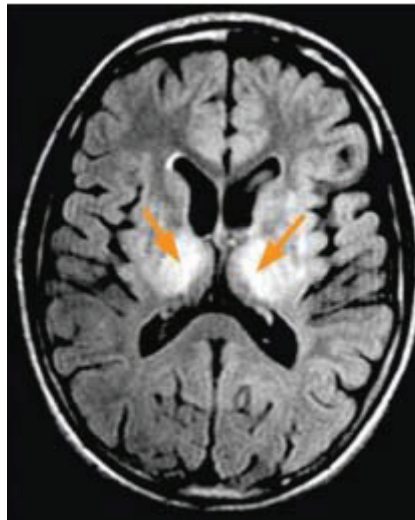
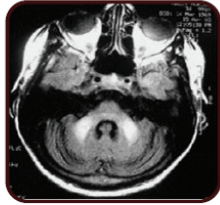


FIGURE 24 : TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE D'UN PATIENT AYANT UNE MALADIE DE WILSON (HYPERDENSITE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX) (2016)



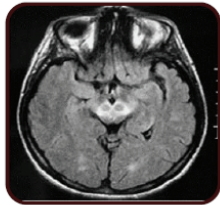
Syndrôme dystonique

- par atteinte des ganglions de la base



Tremblement

- par atteinte des voies cerebello-thalamiques



Syndrôme parkinsonien

- par atteinte des voies nigro-striatales

FIGURE 25 : PRESENTATIONS NEUROLOGIQUES TYPIQUES (2016)

Plus rarement on peut retrouver des mouvements hyperkinétiques pouvant mimer une chorée ou une atteinte cérébelleuse avec ataxie et dysmétrie ainsi que des signes extrapyramidaux (hyperréflexie, signe de Babinski). Plusieurs de ces symptômes sont souvent associés chez un même individu, traduisant l'extension multifocale des lésions. On observe aussi que plus l'âge de début est précoce plus la dystonie et l'hyperkinésie prédominent alors que les tremblements sont plus tardifs. On observe souvent l'anneau de Kayser Fleisher chez les patients présentant des troubles neurologiques. Son pronostic est plus sévère que l'atteinte hépatique.

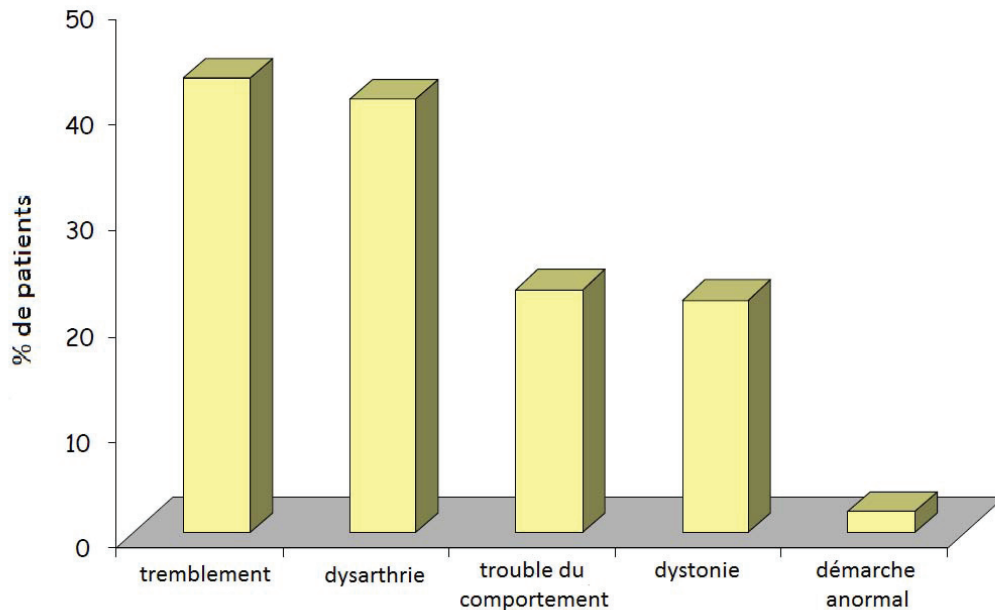


FIGURE 26 : PREMIERS SYMPTOMES NEUROLOGIQUES, LARIBOISIÈRE COHORTE N=133 (2016)

1.2.2.2 TROUBLES PSYCHIATRIQUES

On observe environ 10% des patients qui présentent, au moment du diagnostic, des manifestations psychiatriques, celles-ci étaient considérées comme une variante de l'atteinte neurologique de la maladie (Gitlin, 2003). Les symptômes peuvent inclure des troubles cognitifs (troubles mnésiques, troubles attentionnels, une performance réduite à l'école ou au travail) et des troubles du comportement (apathie, irritabilité, dépression, humeur très labile, exhibitionnisme sexuel, addiction) et la psychose franche. Le symptôme psychiatrique le plus fréquent est la dépression (Kitzberger, 2005).

Certains symptômes sont difficilement différenciables d'une schizophrénie, d'une psychose maniaco-dépressive ou d'une névrose classique. Il y a encore des lacunes au niveau des connaissances et de l'épidémiologie des troubles psychiatriques de cette maladie, d'où l'importance de l'expertise des psychiatres. La maladie psychiatrique apparaît à la suite des symptômes neurologiques.

Les perturbations émotionnelles et mentales résultent de l'effet toxique direct des dépôts de cuivre dans les centres cérébraux. Les manifestations psychiatriques caractéristiques indiquent que certains sites de fonction du SNC sont plus sensibles à la toxicité cuprique. La nécrose peut s'accompagner de lésions non spécifiques telles que l'apparition de cellules d'Olpaski et d'Alzheimer. La mort est secondaire à l'atteinte du SNC.

1.2.2.3 MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES

Au niveau oculaire, on observe fréquemment la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer de coloration grise ou dorée qui est la conséquence de dépôts de cuivre en périphérie de la cornée (Figure 27). L'anneau de Kayser-Fleischer complète la triade classique de la maladie de Wilson (symptômes hépatiques, neurologiques et psychiatriques). Cet anneau péri-cornéen est visualisé grâce à l'examen de la lampe à fente. Il ne modifie pas les capacités visuelles du patient et n'est pas spécifique de la maladie. C'est un bon indicateur de la progression de la maladie puisque sa présence est inconstante dans les formes hépatiques mais il est constamment présent dans les formes neurologiques ; lorsqu'il est présent on peut alors penser que le cuivre a atteint le système nerveux central.

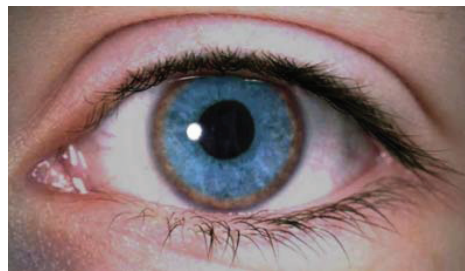


FIGURE 27 : PHOTO D'UN ANNEAU DE KAYSER-FLEISCHER DANS UNE MALADIE DE WILSON (2017)

Moins fréquent que l'anneau de Kayser-Fleischer, la cataracte en fleur de tournesol peut être observée. Cet autre signe oculaire, observable à la lumière à fente, correspond à un dépôt de sel de cuivre dans le cristallin (Roberts, 2003). Il n'entraîne pas de trouble de la vision et disparaît progressivement sous traitement comme l'anneau de Kayser-Fleischer. La cécité nocturne, le strabisme exotrope, la névrite optique sont des manifestations ophtalmologiques plus rares.

1.2.2.4 ATTEINTE HEPATIQUE

Toutes les formes d'affections hépatiques communes, allant de la transaminasémie asymptomatique, de l'hépatite aiguë ou chronique, de l'insuffisance hépatique fulminante et de la cirrhose peuvent être observées. En effet c'est près de 45% des patients atteints de la maladie de Wilson qui déclarent cette pathologie par des signes d'atteinte hépatique.

Les premières manifestations morphologiques sont classiquement des stéatoses hépatiques (micro et macrovésiculaire), allant jusqu'à la nécrose tissulaire ; provoquant une fibrose, puis cirrhose.

Les cas d'hépatite aiguë sont souvent retrouvés chez les enfants et se caractérisent par des asthénies, ictère, anorexie, douleurs abdominales. L'origine virale (hépatite ou

mononucléose infectieuse) est souvent mise en cause mais réfutée lorsque les marqueurs viraux sont négatifs. L'hépatite aiguë va le plus souvent régresser progressivement, mais il sera nécessaire d'exécuter un bilan étiologique complémentaire, afin de ne pas manquer une possible hépatite chronique. L'hépatite fulminante est plus rarement observée, le risque est l'insuffisance hépatocellulaire et rénale rapide pouvant provoquer une encéphalopathie hépatique mortelle ; une éventuelle transplantation hépatique sera à discuter.

1.2.2.5 FORMES ASYMPTOMATIQUE

La maladie de Wilson peut rester cachée pendant de nombreuses années, sans symptômes cliniques apparents, ni anomalies fonctionnelles.

1.3 DIAGNOSTIC

Même si les symptômes de la maladie de Wilson sont très polymorphes, devant toute atteinte hépatique ou neurologique, une enquête personnelle et familiale doit être menée, tant sur le plan clinique que biologique. Le diagnostic des formes neurologiques de maladie de Wilson est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (principalement la diminution de la céruloplasminémie et l'augmentation de la cuprurie), la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péricornéen) quasi constant dans ces formes et sur les anomalies en Imagerie par résonance magnétique (IRM). L'analyse moléculaire apporte une contribution importante au diagnostic et le dosage de cuivre hépatique lors d'une biopsie hépatique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic.

1.3.1 BILAN CLINIQUE

1.3.1.1 EXAMENS NEUROLOGIQUE

Cet examen repose sur plusieurs exercices afin d'analyser les capacités neurologiques du patient. L'analyse de la marche sur une courte distance est réalisée afin de détecter une possible dystonie, ataxie, chute... Des tests de mouvement seront aussi effectués pour observer les capacités des membres supérieurs (mouvement des mains, test doigt-nez). On observe aussi l'écriture qui permettra d'apprécier la coordination des mouvements (échelle, formes géométriques, spiral). L'observation du patient à l'état de repos permettra de déceler les symptômes extrapyramidaux de type parkinson (tremblement, rigidité, mouvements involontaires, akinésie) ou choréique, ainsi que l'hypersialorrhée, souvent observée chez les

patients Wilsoniens de forme neurologique et l'hypomimie (dystonie oro-mandibulaire) ou autre dystonie (cervical, du tronc...).

La parole et les capacités cognitives (capacité de communication, réflexion) vont être aussi analysées par des tests mnésiques, exécutifs et visuo-spatiaux. De plus « l'échelle NeuroWilson » va permettre d'évaluer l'autonomie du patient (faculté à effectuer les tâches quotidiennes, toilette, habillage, repas).

1.3.1.2 CONSULTATION PSYCHOLOGIQUE

La consultation du psychologue va permettre de mettre en évidence les troubles de l'humeur (dépression, manies, comportement), des troubles de la concentration et de l'attention chez les patients Wilsonien grâce à des séries de test et par de l'observation, notamment avec les résultats scolaires chez les enfants et l'appréciation des professeurs sur l'attitude en classe, la relation avec les autres élèves... il s'agit d'un examen long (environ 2h30 par séance) qui comprend un temps d'entretien et un temps de testing psychométrique. Il doit souvent être réalisé en plusieurs séances en fonction de l'état du patient. Il s'accompagne d'un temps de rédaction de compte rendu, de restitution au patient et son entourage familial, et de mise en lien avec les autres professionnels qui interviennent dans la prise en charge du patient (paramédicaux, équipe pédagogique, médecins, psychologues).

De plus, la maladie de Wilson étant une maladie chronique, il est important de suivre le patient sur le plan émotionnel tout au long de son parcours.

1.3.1.3 EXAMEN HEPATIQUE / PALPATION

La palpation est réalisée durant l'examen de l'état général du patient afin de détecter une spléno- ou hépatomégalie. Une augmentation diffuse ou limitée à un secteur ou lobe particulier peut faire penser à un cas de Wilson. L'hépatomégalie sera considérée homogène ou inhomogène selon l'aspect macroscopique.

1.3.2 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

1.3.2.1 IMAGERIE CEREBRALE : IRM, SCANNER

L'IRM est toujours anormale chez les patients ayant des symptômes neurologiques. L'IRM montre le plus souvent une atrophie cérébrale diffuse d'importance variable et des signaux en flair, T2 et en diffusion des noyaux lenticulaires, du mésencéphale et des noyaux dentelés du cervelet. L'aspect caractéristique en « face de panda géant » est parfois décrit sur les images IRM flair et T2 du mésencéphale.

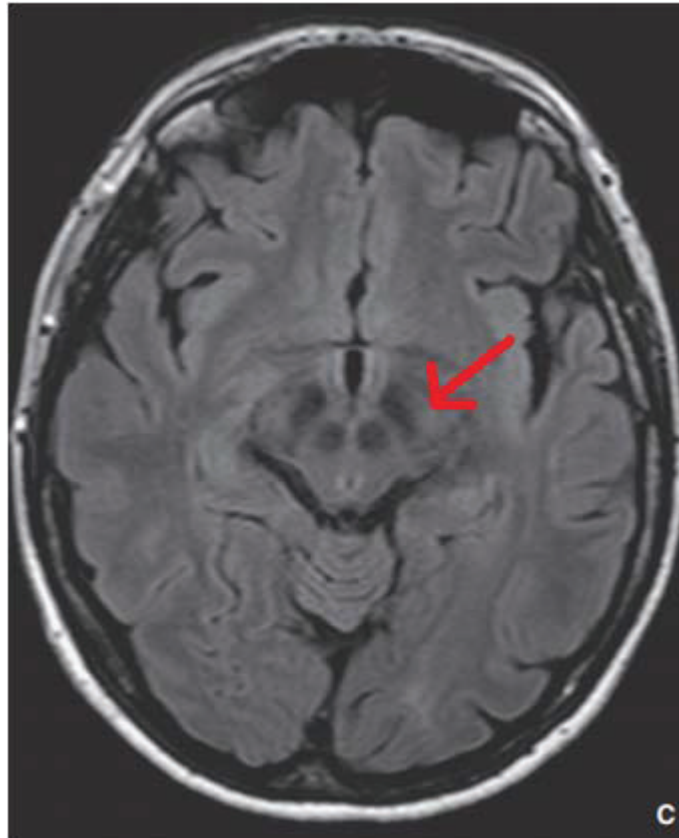


FIGURE 28 : IRM D'UN CERVEAU D'UN PATIENT WILSONIEN, MONTRANT L'ASPECT CARACTERISTIQUE EN "FACE DE PANDA" (WOIMANT, 2013)

De plus, presque 20 % des patients présymptomatique présentent ces anomalies.

1.3.2.2 RECHERCHE DE L'ANNEAU DE KAYSER-FLEISHER

L'examen au microscope de l'œil (biomicroscopie) est réalisé à l'aide d'un microscope et d'une fente lumineuse (appelé "lampe à fente") permettant la visualisation d'images en coupe optique de l'œil : on peut observer la partie antérieure de l'œil avec la cornée, l'iris, l'angle irido-cornéen et le cristallin, avant dilatation pupillaire et la partie postérieure après dilatation pupillaire avec le vitré, la rétine et le nerf optique.

Chez les patients neurologiques Wilsonniens on observe la présence d'un anneau de Kayser-Fleisher de coloration grise ou dorée qui est la conséquence de dépôts de cuivre en périphérie de la cornée.

1.3.2.3 ECHOGRAPHIE HEPATIQUE

L'échographie est l'élément de référence pour détecter une cirrhose et dépister des nodules et une hypertension portale, mais il est peu spécifique.

Les nodules décelés en échographie ne sont pas toujours visibles en Tomodensitométrie et IRM ; l'intérêt est notamment pour la surveillance du nombre, de la taille et des caractéristiques des nodules. Un suivi échographique doit être réalisé tous les 6 mois pour le dépistage d'une cirrhose.

A l'échographie, le foie apparaît hyperéchogène dans une majorité des cas ce qui permet d'évoquer le diagnostic en pédiatrie. Des nodules peuvent être visualisés et apparaissent souvent hypoéchogènes (Figure 29) (Jourjon, 2013).

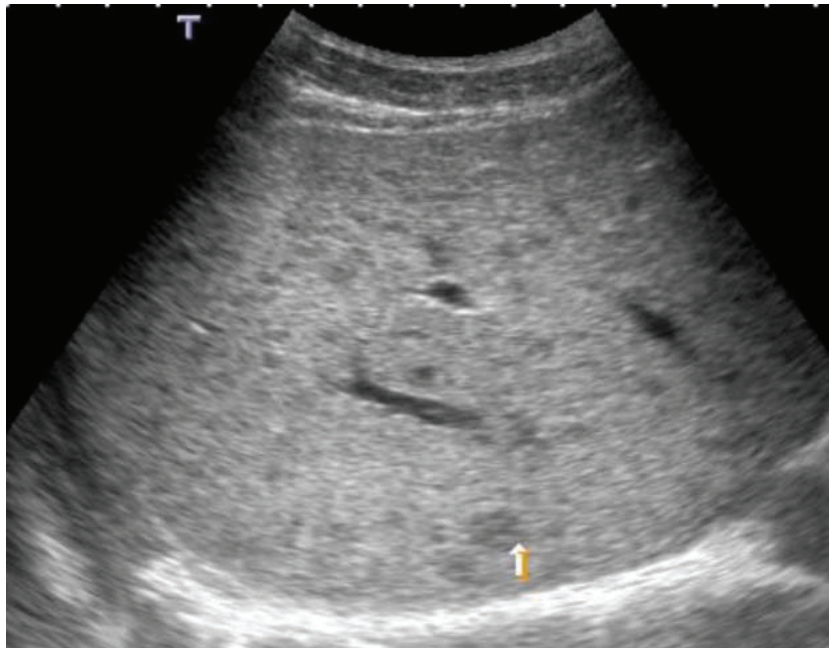


FIGURE 29: NODULES HYPOECHOGENE DANS UN FOIE HYPERECHOGENE, POSTER "MALADIE DE WILSON : IMAGERIE DE L'ATTEINTE HEPATIQUE"2013

On diagnostique souvent les patients Wilsoniens au stade de cirrhose décompensée avec hypertension portale, splénomégalie, ascite.

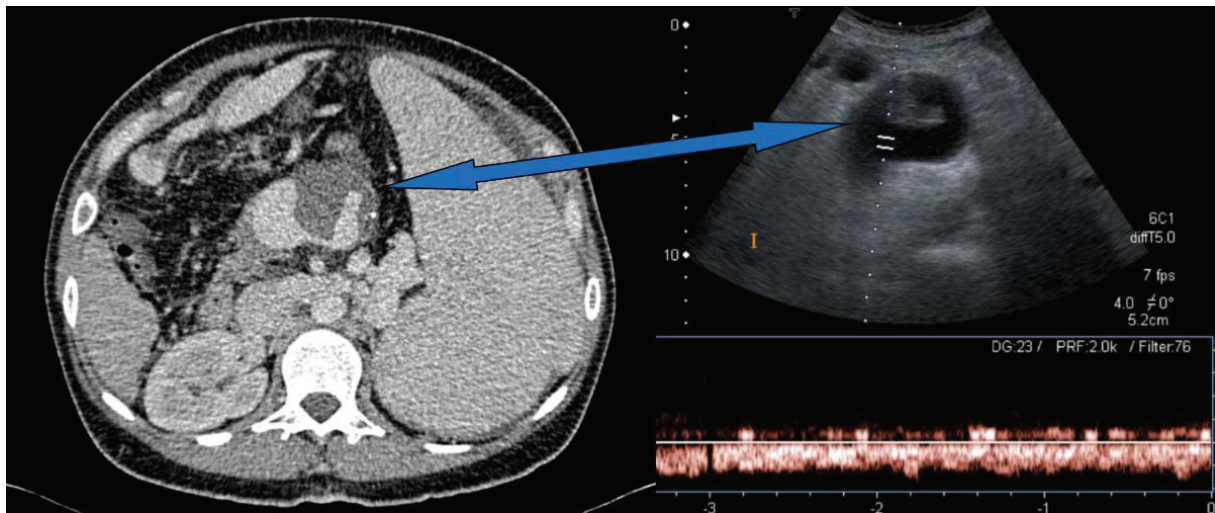


FIGURE 30 : CIRRHOSE DECOMPENSEE, POSTER "MALADIE DE WILSON : IMAGERIE DE L'ATTEINTE HEPATIQUE" ,2013

1.3.2.4 FIBROSCOPIE

La fibroscopie oeso-gastroduodénale (FOGD) est une endoscopie digestive. Elle a pour objectif d'étudier la muqueuse de l'œsophage, de l'estomac et de la première partie de l'intestin grêle, la partie proximale du duodénum. En fonction des anomalies visualisées, un traitement peut être proposé dans le même temps.

Lorsque cet examen est indiqué pour une évaluation diagnostique simple, il peut être réalisé sans ou avec anesthésie générale. En effet, sous anesthésie locale, cet examen est désagréable mais n'est pas douloureux et ne dure que quelques minutes. En cas d'échec de l'examen, une anesthésie générale est proposée et une consultation d'anesthésie est dans ce cas obligatoire.

1.3.2.5 FIBROSCAN

L'élastométrie (fibroskan) est un examen dont l'objectif est d'évaluer la fibrose hépatique.

La fibrose hépatique est à un tissu cicatriciel qui se forme à la suite d'une agression chronique du foie. Cette cicatrice ou fibrose est un processus continu dans le temps. On distingue 4 stades de 0 à 4 : F0 correspond à une absence de fibrose, jusqu'au stade F4 qui correspond à la cirrhose constituée.

Il est très important de connaître le stade de fibrose au moment du diagnostic de la maladie car il permet d'établir un protocole de suivi, de prédire l'évolution de la maladie et parfois de poser l'indication d'un traitement. Il est également important d'avoir des notions

sur la progression de la fibrose au cours du temps, c'est le témoin de l'agressivité de la maladie.

L'examen de référence pour évaluer le stade de fibrose est l'analyse histologique (analyse au microscope du tissu et des cellules du foie) après le prélèvement d'un échantillon au cours d'une ponction-biopsie hépatique. Ce geste invasif peut cependant exposer le patient à des complications et il est difficile de le répéter au cours du temps. C'est pour cette raison que des outils de diagnostic de la fibrose non-invasifs ont été développés.

Le fibroscan est donc un outil de mesure de la fibrose. Il s'agit d'un examen non douloureux, facile à réaliser. Le patient est allongé sur une table. Un médecin ou une infirmière expérimentée réalisent l'examen en positionnant une petite sonde d'échographie entre les côtes. Cette sonde va émettre des vibrations ou ultrasons (même technique que l'échographie) qui vont traverser les tissus et rebondir sur eux pour revenir à cette même sonde. En fonction de la vitesse de retour de l'écho, l'appareil va mesurer l'élasticité du foie. En effet, plus il y a de fibrose dans le foie, plus le foie est dur. Le résultat est rendu en kiloPascal (kPa).

1.3.3 BILAN BIOLOGIQUE

Le diagnostic de la maladie de Wilson ne peut être effectué par un seul test : une combinaison de tests est toujours nécessaire.

Le diagnostic de la maladie de Wilson est établi dans la plupart des cas par des résultats biochimiques. Si on l'observe en combinaison avec de faibles niveaux de céruloplasmine, la présence d'anneaux Kayser-Fleisher est presque pathognomonique. Le diagnostic est confirmé par un test de génétique moléculaire.

1.3.3.1 BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

Au niveau hépatique :

- Dosage des ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine libre et conjuguée pour la recherche de possible cytolyse et cholestase,
- TP et Facteur V pour la recherche d'insuffisance hépatocellulaire,
- Dosage de l'alpha-Foetoprotéine pour le dépistage du carcinome hépato-cellulaire,
- Sérologie hépatite A/B/C.

Au niveau de l'hémogramme :

- Numération Formule Sanguine pour la recherche d'une anémie hémolytique, d'une leucopénie ou d'une thrombopénie (due à l'hypersplénisme).

Pour l'ionogramme sanguin :

-Dosage de l'urée et de la créatinine pour mesurer l'atteinte rénale.

Bilan pré thérapeutique :

- Bilan lipidique complet à jeun,
- Ac antinucléaires,
- amylase, lipase,
- BU, protéinurie des 24h.

1.3.3.2 BILAN CUPRIQUE

Le cuivre se fixe à 92 % à la céruloplasmine (Duclos-Vallée, 2006). Dans la maladie de Wilson, son dosage peut donner des informations en termes d'orientation. Un taux élevé de cuivre sérique avec une céruloplasmine circulante abaissée doit faire suspecter une augmentation du cuivre libre, signe péjoratif de la maladie.

Bilan cuivrique

	SUJET NORMAL	SUJETS AYANT LA MALADIE DE WILSON
■ Céruloplasmine sérum (g/L)	0,2 à 0,4	< 0,1g/L
■ Cuivre total sérum (µmol/L)	14 à 21	< 10
■ Cuivre libre sérum (µmol/L)	< 2,1	> 3
■ Cuivre sang total (µmol/L)	13 à 22	< 10
■ Cuivre urines (µmol/24h)	< 0,8	> 2
■ Cuivre foie (µmol/g tissu sec)	0,3 à 0,9	> 4

TABLEAU 5 : BILAN CUIVRIQUE NORMAL ET LES ANOMALIES OBSERVEES DANS LA MALADIE DE WILSON. (DUCLOS-VALLEE, 2006)

1.3.3.2.1 CUPREMIE ET CUIVRE LIBRE

La cuprémie est l'analyse du cuivre sérique total (cuivre libre et cuivre lié à la céruloplasmine). Seul le dosage de la cuprémie totale est disponible. Elle est en général basse, mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction non céruloplasminique du cuivre plasmatique ou cuivre libre.

Le cuivre libre est calculé sur la base du cuivre sérique total et de la céruloplasmine (cuivre en µmol/l ou cuivre en µg/l)

$$\text{Cuivre «libre» (µg/l)} = \text{Cuivre total (µg/l)} - [\text{céruloplasmine (g/l)} \times 3150] \text{ (norme } < 150 \text{ µg/l)}.$$

Le cuivre libre est, quant à lui, très élevé dans la maladie de Wilson.

Les faux positifs liés à des hépatites aiguës ou à une cholestase ainsi que les incertitudes liées aux techniques de mesure rendent ce taux moins fiable pour établir un diagnostic. Il reste très utile en tant que marqueur de suivi.

1.3.3.2.2 CUPRURIE

La cuprurie (dosage du cuivre urinaire) sur 24 heures est le reflet du cuivre « libre ». Il augmente parallèlement pour une normale inférieure à 0,6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$. Elle est utile dans le diagnostic et le suivi de traitement.

1.3.3.2.3 CERULOPLASMINE

Le taux de céruloplasmine sérique sera typiquement abaissé voire effondré à moins de 0,15 g/l. Mais pour 20% des patients atteints de la maladie de Wilson, la céruloplasmine peut se trouver dans des valeurs normales.

Étant une protéine de phase aiguë, elle peut être faussement normale dans les états inflammatoires. Au contraire, une céruloplasmine basse survient lors d'une insuffisance hépatique, dans les syndromes de malabsorption comme la maladie cœliaque ou lors de pertes protéiques par voie rénale ou entérique.

Les patients avec une acéruloplasminémie vont se présenter avec une céruloplasmine indétectable mais un métabolisme du cuivre conservé et une surcharge en fer, des troubles neurologiques et un diabète.

Chez les enfants, l'interprétation des résultats des tests nécessite une correction en fonction de l'âge ou des gammes de référence spécifiques à l'âge. Les nouveau-nés sains, par exemple, ont des concentrations sériques faibles en céruloplasmine. Les concentrations augmentent au cours des six premiers mois de vie et atteignent leur apogée vers deux ou trois ans.

1.3.3.2.4 CUIVRE HEPATIQUE

La mesure du taux de cuivre intrahépatique (par une biopsie) est un marqueur diagnostique si le taux est $> 250\ \mu\text{g}/\text{g}$. Le problème se pose pour des taux inférieurs en raison de l'hétérogénéité des dépôts de cuivre selon le stade d'évolution de la maladie. De plus, une surcharge hépatique en cuivre peut être présente lors de nombreuses maladies hépatiques chroniques cholestatiques telles que la cirrhose biliaire primitive.

1.3.3.2.5 CUIVRE ECHANGEABLE ET REC

Une étude de 2011 a montré l'intérêt du dosage du cuivre échangeable (CuEXC) obtenu par déplacement du Cu mobilisable par un chélateur avant ultrafiltration et du REC : rapport cuivre échangeable/cuivre total (El balkhi, 2011).

Une autre étude de 2017 a permis de déterminer que le CuEXC est un biomarqueur de la sévérité de la maladie et en particulier de l'atteinte neurologique (Poujois, 2017). Quarante-huit nouveaux patients atteints de la maladie de Wilson ont été évalués avec des scores hépatiques, neurologique, ophtalmologique et IRM. Les phénotypes pré-symptomatique, hépatique (H) et extra-hépatique (EH) ont été distinguées et le CuEXC a été évalué. Les patients du groupe extra-hépatique ont obtenu un CuEXC significativement plus élevé que ceux du groupe hépatique ($p < 0,0001$). Un CuEXC $> 2,08 \mu\text{mol/L}$ est associé à une atteinte EH (Se : 85,7 % ; Sp : 94,1 %). Le CuEXC est significativement corrélé à l'importance de l'anneau de Kayser-Fleischer ($p = 0,01$), au score neurologique UWDRS ($p = 0,001$) et à la diffusion des lésions sur l'IRM cérébrale ($p = 0,04$). Il reflète donc la sévérité de l'atteinte extra-hépatique. En revanche, le CuEXC n'est pas corrélé au score hépatique.

La détermination du cuivre échangeable relatif (REC), a une sensibilité et une spécificité de 100% pour le diagnostic de Wilson avec une valeur de $\text{REC} > 18,5\%$. Le REC a également montré son intérêt dans le dépistage familial, en particulier chez les sujets présentant des anomalies du cuivre ou une faible céruloplasminémie.

Plus récemment, à L'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon, une étude fut menée sur le REC dans différentes populations de patients Wilsoniens (patients nouvellement diagnostiqués ou non compliants et patients traités) et non Wilsoniens (adultes et enfants) présentant d'autres pathologies hépatiques (Guillaud, 2018)

Les auteurs ont pu observer une élévation du cuivre échangeable relatif moyen chez les patients Wilsoniens de respectivement $52,6 \pm 27,5\%$ (21,3 à 99) (Figure 31, D, groupe 1)

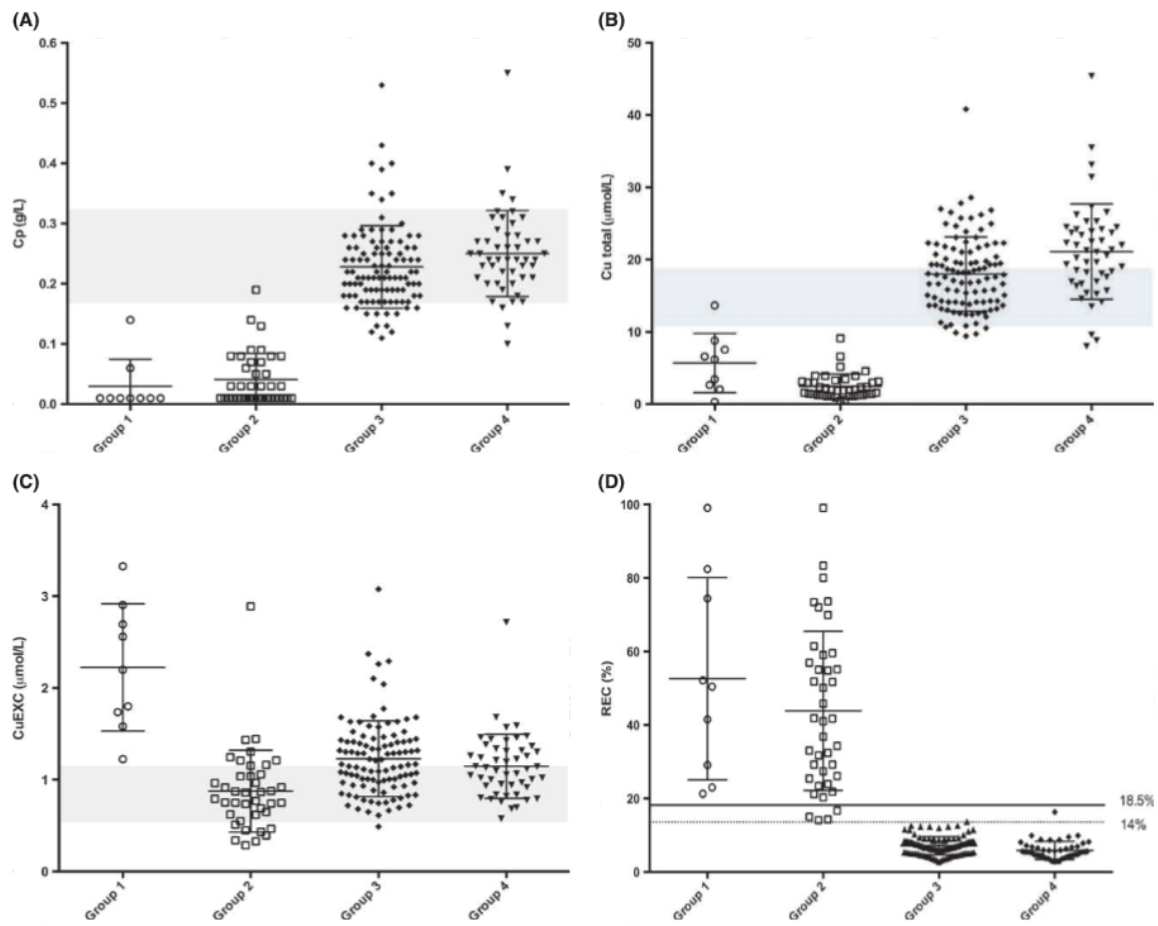


FIGURE 31 : TESTS DIAGNOSTIC POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE WILSON AU MOMENT DU DIAGNOSTIC OU NON COMPLIANT (GROUPE 1), PATIENTS WILSONIENS TRAITES (GROUPE 2), ADULTES ATTEINTS DE PATHOLOGIES HEPATIQUES NON WILSONIENNES (GROUPE 3), ENFANTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES HEPATIQUES NON WILSONIENNES (GROUPE 4). (A) CERULOPLASMIQUE SERIQUE, (B) CUIVRE TOTAL SERIQUE, (C) CUIVRE ECHANGEABLE, (D) CUIVRE ECHANGEABLE (GUILLAUD, 2018).

1.3.4 GENETIQUE MOLECULAIRE

Le diagnostic manqué de Wilson peut entraîner des occasions perdues pour une thérapie efficace contre la chélation du cuivre et le développement de complications pouvant être fatales. Les tests standard peuvent aussi donner des résultats faussement positifs chez les hétérozygotes et ceux atteints d'une maladie du foie non Wilsonienne ; dans certains cas, cela peut entraîner une administration inadéquate à vie des médicaments potentiellement toxiques et la stigmatisation génétique. Le diagnostic génétique a le potentiel de surmonter toutes ces limitations et, en plus, il peut fournir des informations pronostiques.

1.3.4.1 PRESENTATION DU GENE

Le gène *ATP7B* responsable de la maladie de Wilson a été découvert en 1993 et est situé sur le chromosome 13 en 13q14.3 (Tanzi, 1993). Ce gène de 21 exons, couvre environ 100 kb. Le cadre de lecture ouvert de 4,3 kb code pour une protéine de 1 465 acides aminés présentant les caractéristiques des ATPases de type P.

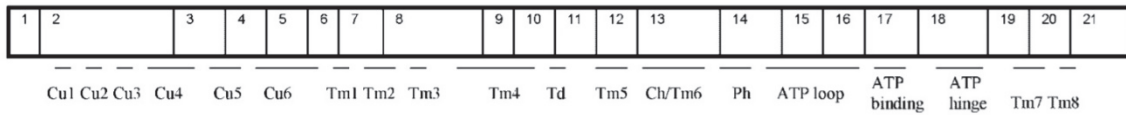


FIGURE 32 : EXONS 1 A 21 DU GENE *ATP7B*, AVEC DES LONGUEURS RELATIVES. LES LIGNES SITUÉES AU-DESSOUS DE LA LETTRE INDIQUENT LES REGIONS FONCTIONNELLES DU TRANSPORTEUR DE CUIVRE *ATP7B*. CU, DOMAINE DE LIAISON AU CUIVRE; TM, DOMAINE TRANSMEMBRANAIRE ; CH, CANAL IONIQUE; PH, BOUCLE DE PHOSPHORYLATION.

Des variantes du gène *ATP7B* ont été rapportées dans presque tous les exons. Plus de 780 variants du gène *ATP7B* ont été identifiés, parmi lesquels les mutations faux-sens et non-sens mononucléotidiques sont les plus courantes, suivies des mutations des insertions / délétions et des sites d'épissage. La plupart des patients sont des composés hétérozygotes, portant différentes mutations sur chaque copie du chromosome. La structure et la fréquence de ces mutations varient selon les régions géographiques et les groupes ethniques.

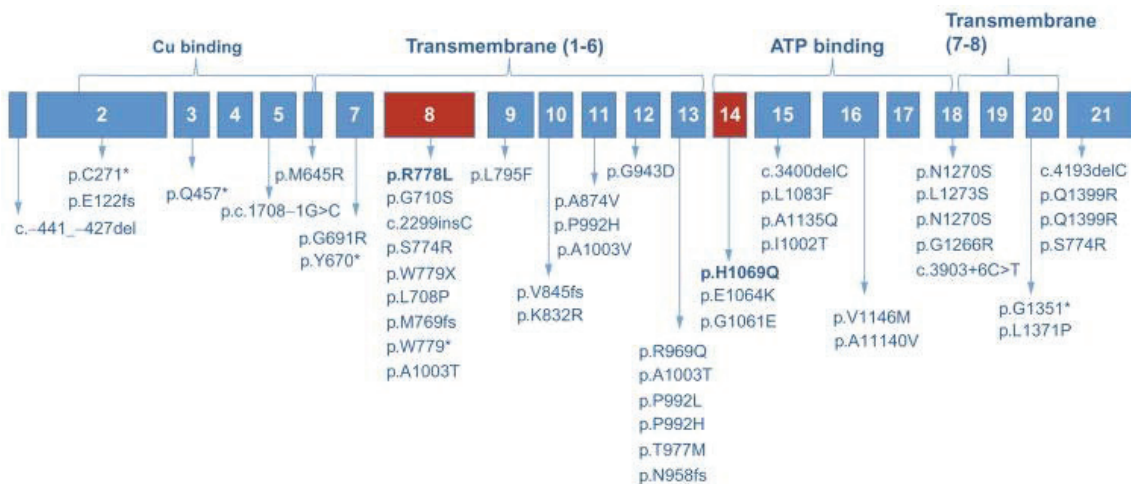


FIGURE 33 : PRINCIPALES MUTATION ET LEUR LOCALISATION DANS LE GENE *ATP7B*. (CHANG, ET AL., 2017)

Le diagnostic moléculaire de la maladie de Wilson repose sur l'identification de variants bialléliques pathogènes de l'*ATP7B* au moyen de tests génétiques moléculaires. Les approches de tests génétiques moléculaires peuvent inclure des tests sur un seul gène, l'utilisation d'un panel multigénique et des tests génomiques plus complets.

Les tests monogéniques reposent sur l'analyse de séquence de l'*ATP7B* en premier, suivie d'une analyse de délétion / duplication ciblée sur un gène si l'on ne trouve qu'un seul ou aucun variant pathogène.

L'analyse ciblée pour des variantes pathogènes spécifiques peut être réalisée en premier lieu chez des individus appartenant à des populations spécifiques car les mutations dans l'ATP7B sont dispersées dans le gène entier, mais certains points chauds varient selon les populations.

1.3.4.2 PREREQUIS A L'ANALYSE GENETIQUE

Les données de génétique constitutionnelle ont la particularité d'être définitives. Les résultats des tests génétiques ont des conséquences non seulement pour la personne testée mais aussi pour sa famille. Il est donc essentiel de définir le cadre permettant de garantir des soins de qualité afin de limiter l'errance diagnostique (Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle (Haute Autorité de Santé)).

L'individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs du diagnostic des maladies génétiques. C'est pourquoi, l'information, le consentement, et les modalités de rendu d'un résultat doivent tenir une place centrale dans la conduite de l'étude génétique.

Article 16-10 du code civil : « L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révoquant sans forme et à tout moment »

Des tests génétiques peuvent être prescrits à une personne symptomatique, asymptomatique qu'il s'agisse d'une personne majeure, majeure sous protection juridique ou mineure. Dans ces deux derniers cas, il y a des dispositions particulières.

L'analyse génétique ne sera effectuée qu'en présence d'arguments cliniques et biologiques favorables à la maladie de Wilson ou lors d'un contexte de dépistage familiale. L'analyse génétique n'est pas un examen de première intention.

La tâche est complexe quand on ne sait pas quelle mutation on cherche. Les techniques de criblage étendu peuvent être classées en deux groupes en fonction de leur objectif : la recherche de grand réarrangement de gènes ou de chromosome et la recherche d'une variation de séquence ou mutation. En effet dans le cas de recherche d'une variation de séquence ponctuelle (ou mutation), le séquençage est la technique de choix. La méthode Sanger, parfaitement adaptée au criblage des petits gènes a tendance à être remplacée par les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS).

1.3.4.3 DIAGNOSTIC DIRECT : RECHERCHE DE MUTATIONS PAR NGS PUIS VERIFICATION PAR TECHNIQUE SANGER

La méthode NGS (Next Generation Sequencing) est une méthode de séquençage à haut débit, simultanée pour de grande quantité de séquences. Les séquences d'intérêt sont sélectionnées, amplifiées puis séquencées. Le séquençage haut débit NGS permet, en effet, d'analyser simultanément un ensemble de gènes, impliqués dans une même pathologie (panel) ou tous les exons de tous les gènes (exome) ou tout le génome (génomique). Ces techniques sont coûteuses et produisent un volume conséquent de données qu'il faut ensuite analyser.

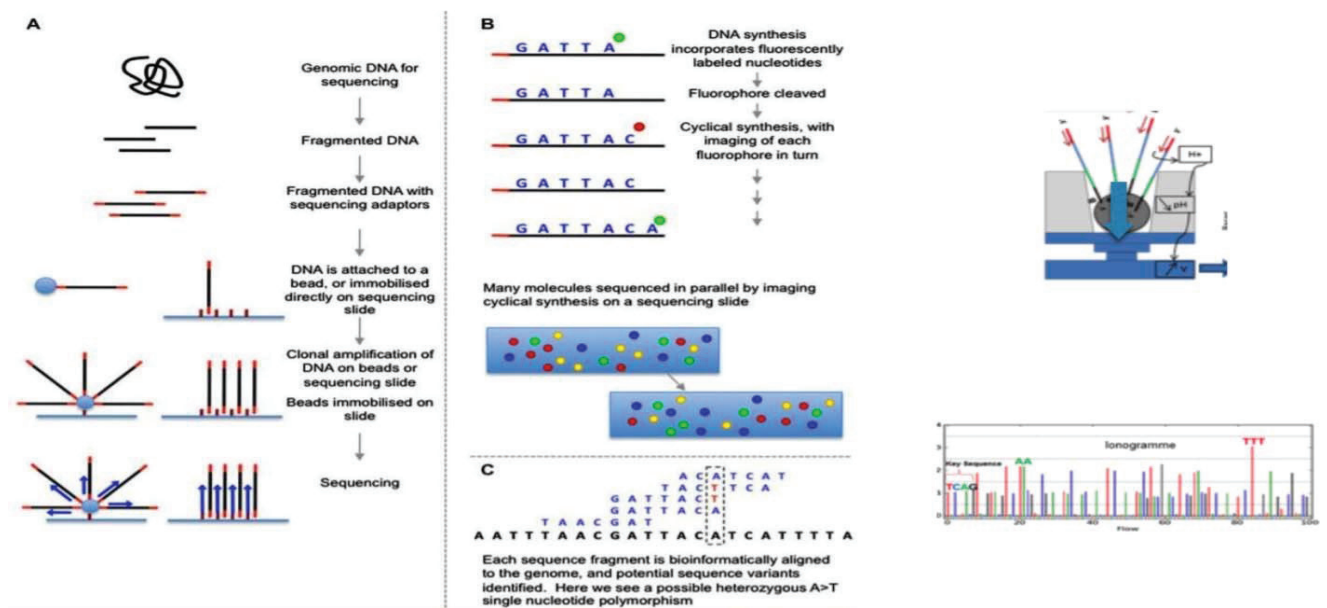


FIGURE 34 : METHODE DE SEQUENÇAGE NGS (LAURENT-PUIG)

La recherche d'une mutation inconnue par séquençage selon la méthode de Sanger est considérée comme relevant d'une méthode qualitative : il s'agit de détecter la présence d'une variation qualitative de séquence par rapport à une séquence de référence.

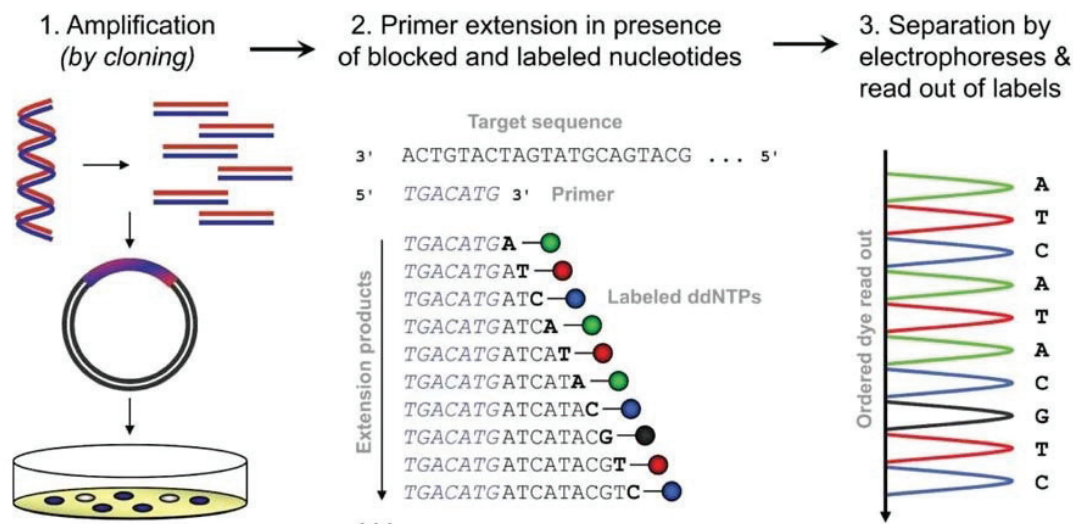


FIGURE 35 : METHODE DE SEQUENÇAGE CAPILLAIRE PAR LA METHODE SANGER

1.3.4.4 DIAGNOSTIC INDIRECT : ANALYSE D'HAPLOTYPES

Le diagnostic indirect utilisé pour l'analyse familiale, permet d'identifier l'allèle du gène qui porte la mutation familiale. Le recours à l'analyse d'haplotypes pour le diagnostic indirect a lieu quand une seule mutation ou aucune n'a été identifiée par le séquençage. L'approche indirecte consiste à repérer le chromosome associé à la maladie à l'aide de marqueurs ADN, non pathogènes en eux-mêmes, situés à proximité ou, au mieux, dans le gène de la maladie. Cette approche implique obligatoirement d'étudier un sujet atteint (appelé cas index).

Approches du diagnostic génotypique et leurs limites	
Diagnostic direct	Diagnostic indirect
Principe	Principe
Identification de(s) allèle(s) morbide(s) par mise en évidence de la (des) lésion(s) responsable(s) de la maladie	Identification de(s) allèle(s) morbide(s) par leur liaison à un (des) allèle(s) marqueur(s), en étudiant la cosegrégation, au sein de la famille, des allèles du (des) marqueur(s) avec la maladie
Seule approche possible dans certaines situations :	Cas index indispensable dans la grande majorité des situations
<ul style="list-style-type: none"> ● absence de cas index (décédé ou absent) ● diagnostic incertain ● hétérogénéité génétique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hétérogénéité génétique ● Informativité ● Néomutation, mosaïcisme germinale
Limites	Limites
<ul style="list-style-type: none"> ● Hétérogénéité moléculaire ● Anomalies plus ou moins connues ● Grand gène 	<ul style="list-style-type: none"> ● Recombinaison ● Fausse paternité
	Risques d'erreurs

TABLEAU 6 : LES DIFFERENTES APPROCHES DE DIAGNOSTIC GENOTYPIQUE : DIAGNOSTIC DIRECT ET INDIRECT. (GIRODON, 2001)

La stratégie consiste à faire appel à des marqueurs de type microsatellites juxta- ou intragéniques qui, amplifiés pour chacun des membres de la famille, permettent d'aboutir à un diagnostic de quasi-certitude.

1.3.4.5 PRINCIPALES MUTATIONS DU GENE *ATP7B* RETROUVEES DANS LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILSON

L'impact potentiel du génotype influençant l'hétérogénéité clinique de la WD est controversé et fait l'objet de débats en raison du nombre limité de personnes étudiées. La recherche de corrélations potentielles entre le génotype et le phénotype est entravée par la rareté de la maladie et le nombre élevé de mutations, souvent à l'état hétérozygote composé. Néanmoins, certaines mutations ont été rapportées à des fréquences plus élevées. La mutation H1069Q survient dans 35 à 45% des allèles de la maladie de Wilson en Europe (Riordan, 2001) et atteint jusqu'à 80% dans des zones distinctes de l'Europe de l'Est. Une méta-analyse de 2004 a suggéré une association entre cette mutation et une maladie neurologique d'apparition tardive (Stapelbroek, 2004).

Genotype, phenotype, age at presentation and male/female ratio in Dutch patients with WD

	<i>ATP7B</i> Genotype		
	H1069Q	H1069Q/non-H1069Q	non-H1069Q
Total number of patients	16	14	40
Neurological presentation (%)	10 (63%)	6 (43%)	6 (15%)
Hepatic presentation (%)	6 (37%)	8 (57%)	34 (85%)
Mean age at presentation (years ± SD)	20.9 ± 6.55	15.9 ± 5.32	12.6 ± 7.90
Median age at presentation (range)	19 (15–37)	15 (9–24)	9 (4–36)
Male/female ratio	6/10	11/3	22/18

TABLEAU 7 : PHENOTYPE DE LA MALADIE DE WILSON SELON LA REPARTITION DE LA MUTATION H1069Q DANS UNE POPULATION NEERLANDAISE DE PATIENT WILSONIEN. (STAPEL BROEK, 2004)

Comme le montre le Tableau 7, des différences marquées ont été notées entre les trois groupes de l'étude. Premièrement, les patients homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation H1069Q présentaient plus souvent des manifestations neurologiques que les patients ne présentant pas cette mutation (63%, 43% contre 15%), tendance qui s'est avérée hautement significative. Deuxièmement, les patients homozygotes H1069Q avaient un âge plus élevé au moment de la présentation que les patients hétérozygotes et les patients sans cette mutation. De plus, la distribution par sexe différait entre les trois groupes. Les femmes étaient surreprésentées dans le groupe de patients homozygotes pour H1069Q, tandis que le

groupe hétérozygote pour la mutation H1069Q révélait une prépondérance masculine. Dans le groupe des patients présentant d'autres mutations aux deux allèles, la répartition par sexe était approximativement égale. Dans le groupe de patients présentant une présentation hépatique, le nombre d'hommes et de femmes était essentiellement le même (23/25), tout comme la répartition par sexe chez les patients présentant une insuffisance hépatique fulminante (8/8). Aucun des patients homozygotes H1069Q n'a présenté d'insuffisance hépatique fulminante, alors que 3 patients hétérozygotes sur 8 présentant des symptômes hépatiques se sont présentés de cette façon.

Des chercheurs, en 2007, se sont penchés sur le spectre mutationnel de 41 patients souffrant de manifestations neurologiques appartenant à 39 familles brésiliennes non apparentées. L'origine ethnique entre donc en compte dans cette étude. Une évaluation phénotypique détaillée des manifestations neurologiques initiales a été réalisée pour l'ensemble des 41 patients. Vingt-trois mutations distinctes ont été détectées. Les mutations les plus fréquentes étaient le changement de cadre 3402delC, détecté chez 21 patients (31,7%) (6 homozygotes et 15 hétérozygotes) et la substitution L708P identifiée chez 9 patients (15,8%) (4 homozygotes et 5 hétérozygotes). Deux cas étaient des composés hétérozygotes 3402delC / L708P. La mutation européenne la plus fréquente, H1069Q, n'a été trouvée que dans trois cas. Le Tableau 8 illustre les caractéristiques neurologiques en fonction du génotype.

Neurological manifestations and genotype

Neurological manifestation	Number of patients (%)			Significance (<i>p</i>)
	Group 1: homozygous for 3402DelC (<i>n</i> = 6)	Group 2: heterozygous for 3402DelC (<i>n</i> = 15)	Group 3: other mutations (<i>n</i> = 20)	
Hypokinesia	5 (83)	7 (47)	11 (55)	0.307
Rigidity	5 (83)	8 (53)	9 (45)	0.256
Postural instability	4 (66)	9 (60)	8 (40)	0.36
Dystonia	5 (83)	8 (53)	12 (60)	0.441
Chorea	3 (50)	1 (7)	3 (15)	0.055
Postural tremor	3 (50)	7 (47)	11 (55)	0.886
Cerebelar manifestation	1 (17)	3 (20)	7 (35)	0.814
Dysarthria	6 (100)	15 (100)	20 (100)	–
Dysphagia	6 (100)	4 (27)	10 (50)	0.01
Gait abnormality	4 (66)	9 (60)	15 (75)	0.638
Risus sardonicus	6 (100)	13 (87)	16 (80)	0.47
Unusual neurological symptoms	2 (33)	2 (13)	1 (5)	0.175

TABLEAU 8 : MANIFESTATION NEUROLOGIQUE EN FONCTION DU GENOTYPES CHEZ DES PATIENTS WILSONIENS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE AU BRESIL. (MACHADO, 2008)

Les manifestations les plus courantes étaient les suivantes : dysarthrie, troubles de la marche, dystonie et parkinsonisme (hypokinésie, rigidité et instabilité posturale). Seule la dysphagie était associée à l'homozygotie 3402delC. Parmi les manifestations neurologiques inhabituelles, un patient était myoclonien, portant le génotype homozygote 3402delC /

3402delC. Deux patients présentant une incontinence urinaire avaient différents génotypes (l'un 3402delC / 3402delC et l'autre 3713delAA / 3713delAA). Un patient souffrant de crises hébergeait le génotype 3402delC / R1319X. Enfin, un patient qui avait eu une perturbation sensorielle et des crampes avait une mutation 3402delC détectée dans un seul allèle.

D'autres mutations ont été anciennement analysées et mises en corrélation avec la forme neurologique de la maladie de Wilson tel que la mutation H714Q en 1995 chez 38 patients néerlandais. Cette étude a mis en corrélation le résultat avec l'âge et les symptômes au moment de la présentation. Dix patients homozygotes pour la mutation H714Q ont présenté un âge moyen de 20,3 ans, avec des symptômes neurologiques ou un anneau de Kayser-Fleischer. Six patients porteurs d'une mutation H714Q dans un chromosome et d'une mutation inconnue dans l'autre chromosome se sont présentés à un âge moyen de 17,8 ans (ET 5,8), avec des symptômes soit neurologiques ou hépatiques. La différence d'âge au moment de la présentation entre le groupe H714Q / H714Q et les patients présentant une mutation inconnue était hautement significative. Ceci suggère que la mutation H714Q représente une mutation relativement légère, possiblement avec une fonction résiduelle dans la protéine transportant le cuivre, entraînant une accumulation plus lente de cuivre.

D'autres études ont comparé les homozygotes aux hétérozygotes composés de la même mutation afin d'établir des corrélations génotype – phénotype. Une étude portant sur 76 membres d'une grande famille libanaise consanguine a montré une association entre la mutation 2299insC et la maladie hépatique et entre la mutation p.Ala1003Thr et une maladie neurologique (Usta, 2014).

1.4 PRISE EN CHARGE DU PATIENT

1.4.1 TRAITEMENTS DES FORMES NEUROLOGIQUES

1.4.1.1 NUTRITION

Les apports en cuivre doivent être restreints sans exagération, en privilégiant les aliments pauvres en cuivre (crustacés, fruits secs, abats, chocolat noir..).











GROUPES	AUTORISÉ < 0,30 mg de cuivre/100 g	AVEC MODÉRATION 0,30 à 1 mg de cuivre/100 g	EXCEPTIONNELLEMENT 1 à 3 mg de cuivre/100 g	À ÉVITER ≥ 3 mg de cuivre/100 g
 BOISSONS	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les eaux minérales (Contrex® Volvic®, Evian®) et gazeuses Sodas : Ex : Coca cola®, Limonade, Schweppes® (*0,00 mg /100 ml) Jus et nectars de fruits : Ex : nectar orange pêche abricot U® (*0,24 mg/l), jus d'orange Bio carrefour® (*0,25 mg /l), jus à base de fraise (30 %) Granini 1L® (*0,12 mg/l) Café et thé : Ex : poudre pour café cappuccino (*0,01 mg /100 g), Lipton® infusion (*0,002 à 0,004 mg / 1 tasse de 150 ml) Boissons chocolatées : Ovomaltine® (*0,14 mg /1 cuillère à soupe = 20 g), Nesquick® (*0,20 mg /1 cuillère à soupe = 20 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Jus et nectars de fruits : jus de raisins Réa® (*0,48 mg/l) Boissons chocolatées : Poudre de chocolat Poulain® (*0,41 mg /1 cuillère à soupe = 20 g) 		<ul style="list-style-type: none"> Boissons chocolatées : Cacao Van Houten® (*4,8 mg / 100g)
 VIANDES, CHARCUTERIES & ABATS	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les viandes fraîches, surgelées au naturel, conserves ou au naturel, toutes les volailles sauf le canard, tous les gibiers, le lapin Charcuteries : salami, saucissons... 	<ul style="list-style-type: none"> Canard (0,46 mg/150 g) Rognons (0,68 mg /100 g), cœur (*0,33 mg à 0,66 mg /100 g) Foie gras (*0,38 mg /100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Foie de porc (2,5 mg / 100 g), gésiers de volaille (*1,15 mg / 100 g) Pâté de foie de volailles 	<ul style="list-style-type: none"> Foies de veau (*de 13 à 18 mg / 100 g, d'agneau (20,4 mg / 100 g), de volaille (*5,4 mg / 100 g), de bœuf (3,75 mg / 100 g)
 PRODUITS DE LA MER	<ul style="list-style-type: none"> Poissons maigres et gras, crevettes (0,25 mg /1 poignée =100 g), saumon fumé (*0,05 mg / 2 tranches = 80 g), thon naturel en conserve (*0,03 mg à 0,07 mg / 100 g), sardine à l'huile (*0,20 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Calmar (0,52 mg / 100 g), moules (0,40 mg / 200 g), langoustines (0,85 mg / 3 langoustines = 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Ecrevisses (2 mg / 100 g), crabe (1,8 mg / 100 g), bigorneaux (1,7 mg / 2 poignées = 100 g comestible), langouste et homard (1,35 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Coquille Saint-Jacques (10 mg / 3 = 100 g), palourdes (6,1 mg / 120 g), bulots (6 mg / 100 g), huîtres (4 mg / 6 à 10 huîtres)
 ŒUFS	<ul style="list-style-type: none"> Tous autorisés sous toutes les formes 			
 LÉGUMES & LÉGUMES SECS	<ul style="list-style-type: none"> Tous les légumes verts : frais, surgelés naturels, en conserve Ex : brocoli frais (*0,18 mg / 200g), Haricots verts frais (*0,26 mg / 200 g), Haricots verts conserve (*0,16 mg / 200 g), Petit pois (*0,30 mg/200 g), Maïs conserve (*0,05 mg / 100 g), Carottes (*0,04 mg / 100 g), Tomate (*0,02 mg à 0,15 mg / 100 g), coulis de tomates (*0,08 mg / 1 briquette 20 cl), Persil (*0,07 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Champignons frais (0,4 mg / 100 g), Soja cuit (0,32 mg / 100 g) Lentilles en conserve (*0,60 mg / 200 g) Lentilles cuites (0,66 mg / 200g) 		
 PAIN & FÉCULENTS	<ul style="list-style-type: none"> Pâtes, semoule, riz (sauf riz complet) Pommes de terre : ex : pommes de terre frites (0,11 mg / 100 g), Chips apéritifs (*0,026 mg / 10 chips soit 23 g) Pain : ex : pain blanc (*0,13 mg /100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Riz complet (*0,38 mg / 200 g) 		
 FRUITS & FRUITS SECS	<ul style="list-style-type: none"> Tous autorisés frais, en conserve, nature, surgelés : ex : raisin frais (0,39 mg/100 g), figue (0,15 mg/1 figue), banane moyenne (0,15 mg/banane), mûres fraîches (*0,10 mg / 100 g), ananas en boîte (* 0,05 mg / 100 g), mangue fraîche du Pérou (*0,03 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Fruits secs : pruneaux secs (* 0,33 mg / 5 pruneaux = 100 g), noix (0,44 mg /10 noix ou 1,34 mg / 100 g), noix de coco (0,56 mg / 100 g), pistaches (*0,66 mg /environ 65 pistaches = 100 g), beurre de cacahuètes (0,70 mg / 100 g ou 0,07 mg / 1 cuillère à café), pâte d'amande (0,50 mg / 100 g) Fruits frais : Groseilles (0,81 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Fruits secs : graines de tournesol (2,27 mg / 100 g), noix de cajou (2 mg / 2 poignées = 100 g), noix du Brésil (1,76 mg / 25 noix =100 g), graines de sésame (1,46 mg /100 g), pignons de pin (1,32 mg / 3 poignées = 100 g), noisettes (1,2 mg / environ 65 noisettes = 100 g), noix de Pécan (1,07 mg / 3 poignées =100 g), amandes (0,50 mg / 50 g), cacahuètes (1,02 mg / 3 poignées = 100 g) 	
 LAITAGES	<ul style="list-style-type: none"> Lait entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT, laitages préparés à base de soja, yaourts, suisses, fromages blancs... Tous les fromages sauf le parmesan : Ex. La vache qui rit® (*0,00 mg /portion), fromage pour croque-monsieur Tenery® (*0,00 mg /tranche). 	<ul style="list-style-type: none"> Parmesan (0,34 mg /40 g) 		
 SUCRE, DESSERTS & PRODUITS SUCRÉS	<ul style="list-style-type: none"> Chocolat : Ex : chocolat blanc, chocolat au lait (0,02 mg / 100 g), Lindt Pyrénéens au lait® (*0,019 mg / 1 chocolat = 7 g), Ferrero Rocher® (*0,080 mg / 1 chocolat = 12,5 g), Barres chocolatées : Ex : Mars® (*0,07 mg / 1 barre = 50 g), Milky Way® (0,03 mg / 1 barre), Desserts chocolat : Ex : Crème lactée au chocolat au lait (0,08 mg/pot), Mousse au chocolat au lait du commerce (0,07 mg / 1 pot), Dany au chocolat® (*0,13 mg / pot), sundae chocolat noisette (0,05 mg / 100 g), Céréales petit-déjeuner au chocolat : Ex : Choco pops® (*0,21 mg / 60 g) Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux sans chocolat ou chocolat au lait pour les gâteaux « maison » Glaces et sorbets sans chocolat Compotes, confitures par exemple : Compote pommes-fraises Vergers gourmand® (*0,04 mg / 100 g), Confiture de fraise (*0,03 mg / 100 g), Gelée de groseille Carrefour® (*0,02 mg / 100 g), Gelée de groseille Valade® (*0,03 mg / 100 g), crème de marron (*0,10 mg / 100 g), Compote de pomme (*0,04 mg / 100 g) Autres desserts : Crème dessert (sauf chocolat), semoule au lait Nestlé (*0,01 mg / 100 g), préparation pour crème anglaise (*0,01mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Chocolat : Crunch® (*0,45 mg / 100 g), Nutella® (*0,60 mg / 100 g soit 7 cuillères à café), Barres chocolatées : Ex : Bounty® (0,26 mg / 1 barre), Snikers® (0,24 mg / 1 barre), Kit Kat® (0,13 mg / 1 paquet de 4 barres), Smarties® (0,1 mg / 1 paquet = 40 g), Twix® (*0,22 mg /1 paquet de 2 barres), Milka® barre chocolatée (*0,10 mg / 1 barre de 30 g), Desserts chocolat : Ex : Profiteroles au chocolat (0,18 mg / 100 g) Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux : pain d'épices (*0,5 mg / 50 g soit 2 tranches), céréales petit-déjeuner blé soufflé (0,33 mg / 60 g), gaufrettes (0,39 mg / 100 g soit 4 gaufrettes) 	<ul style="list-style-type: none"> Chocolat : noir (0,65 mg / 2 carrés), chocolat noir Côte d'Or® 70 % (*0,27 mg / 2 carrés) Viennoiserie chocolat : Ex : pain au chocolat 	<ul style="list-style-type: none"> Chocolat : cacao Van Houten® (*4,81 mg / 100 g) (le cacao peut être utilisé à raison de 10 g dans une préparation)
 MATIÈRES GRASSES	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les huiles, beurre, margarine, crème fraîche 			

TABLEAU 9 : ALIMENTS AUTORISÉS OU NON DANS LA MALADIE DE WILSON, REPARTIS EN DIFFÉRENTES CATEGORIES (AUTORISÉ, AVEC MODÉRATION, EXCEPTIONNELLEMENT ET À ÉVITER) COMPRENANT LA CONCENTRATION EN CUIVRE DANS CHAQUE ALIMENTS.

Mais le régime n'est pas efficace à lui seul et doit obligatoirement être complété par un traitement médicamenteux (ou greffe). De plus il est proposé au patient de suivre un journal alimentaire afin de mieux connaître ses habitudes alimentaires et adapter la diététique au besoin de chacun, chaque patient étant suivi par une diététicienne.

1.4.1.2 TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ANTI-CUPRIQUE

Le traitement devrait idéalement commencer lors du diagnostic chez les sujets pré-symptomatiques (lorsque les tests sont effectués dans le cadre du dépistage des membres de

la famille affectés) ou chez des sujets symptomatiques, immédiatement après un diagnostic rapide. Si le traitement est initié opportunément, la détérioration peut être évitée et l'espérance de vie peut être comparable à celle des sujets sans maladie. Le pronostic pour les patients atteints de la maladie de Wilson est excellente étant donné que la conformité au traitement est adéquate. Au contraire, le cours naturel de la maladie se caractérise presque inévitablement par une détérioration progressive et implacable menant à la mort due à une maladie du foie ou maladie neurologique. L'interruption du traitement peut être catastrophique, en plaçant le patient à un risque élevé de recrudescence de la maladie et avec un risque élevé de mortalité, comme dans une étude où 8 des 11 patients qui ont subi un traitement ont disparu en moyenne 2,6 ans après la cessation du traitement (Scheinberg, 1987).

Les options de traitement de la maladie de Wilson sont des médicaments qui chélatent le cuivre et ceux qui empêchent l'absorption gastro-intestinale du cuivre. Dans l'ordre d'introduction, les chélateurs du cuivre disponibles sont : le dimercaprol, la pénicillamine, le dimercaptopropane sulfonate et la trientine. Le zinc administré sous forme de sels de zinc diminue l'absorption alimentaire de cuivre par l'intestin. Le tétrathiomolybdate d'ammonium (TTM) est un nouveau traitement prometteur qui chélate le cuivre et bloque l'absorption du cuivre dans l'intestin. Fait intéressant, tous ces médicaments ont été développés par des individus ou de petits groupes de recherche plutôt que par de grandes sociétés pharmaceutiques multinationales.

Drogue	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Durée potentielle du traitement
Anti-Lewisite britannique ou dimercaprol ¹	Chélation du cuivre	Injection intramusculaire profonde dans les fesses	Quelques semaines ou mois avec des intervalles sans médicament
Pénicillamine	Chélation du cuivre	Oral	Toute la vie
Trientine	Chélation du cuivre	Oral	Toute la vie
Sels de zinc	Diminue l'absorption gastro-intestinale du cuivre	Oral	Toute la vie
Tétrathiomolybdate ²	Chélation du cuivre + Diminution de l'absorption gastro-intestinale du cuivre	Oral	Quelques mois ² (voir texte)

¹ L'anti-Lewisite britannique n'est plus utilisé en pratique régulière car il nécessite des injections intramusculaires douloureuses et est associé à des effets indésirables graves et à la tachyphylaxie. Il est suggéré d'utiliser à court terme l'anti-Lewisite britannique chez les patients présentant une déficience neurologique grave (voir texte).

² En cours d'investigation clinique; non disponible dans le commerce.

TABLEAU 10 : LES DIFFÉRENTES THÉRAPIES DANS LA MALADIE DE WILSON. (AGGARWAL, 2018)

1.4.1.2.1 LE DIMERCAPROL (BAL)

Le dimercaprol (2,3-dimercapto-1-propanol) (Figure 36), ou anti-Lewisite britannique (BAL), a été mis au point en 1940 par Sir Rudolph Albert Peters à l'Université d'Oxford, au Royaume-Uni. Arme chimique arsenicale pendant la Seconde Guerre mondiale, le BAL est un alcool avec deux groupes sulfhydryle substitués (dithiol) qui forment un cycle à cinq chaînons, stable avec de l'arsenic trivalent et qui neutralisent sa toxicité. (Aggarwal, 2018)

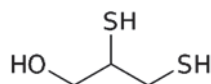


FIGURE 36: MOLECULE DE 2,3-DIMERCAPTO-1-PROPANOL

Le BAL a été choisi par rapport aux autres dithiols, car il pouvait être appliqué sans danger sur la peau humaine et était efficace. Le BAL a montré qu'il pouvait augmenter l'excrétion d'autres métaux tels que l'or, le mercure, l'argent et le cuivre. Il y avait également des preuves qui suggéraient que le BAL favorisait l'excrétion du cuivre par rapport aux autres métaux tels que le fer et le zinc (Denny-Brown, 1951).

Par conséquent, John Cumings, au National Hospital de Londres, et Derek E. Denny-Brown et Huntington Porter, au Boston City Hospital et à la Harvard Medical School de Boston, ont pensé, indépendamment, à utiliser le BAL dans la maladie de Wilson. Denny-Brown et Porter ont également montré une amélioration spectaculaire du comportement et des troubles du mouvement chez cinq patients.

Le BAL a été administré sous forme de plusieurs injections quotidiennes pendant plusieurs semaines. Ces injections intramusculaires étaient douloureuses et conduisaient souvent à des hématomes et à des abcès au site d'injection. Des effets indésirables ont été observés chez environ 50% des patients dont l'hypertension et la tachycardie qui étaient les plus fréquentes. On a également observé de l'anxiété, des agitations, des nausées et vomissements, des maux de tête, des paresthésies, des dysesthésies, une constriction thoracique, des bouffées vasomotrices, de la transpiration, une conjonctivite, des larmoiement, rhinorrhée et salivation. Le BAL étant constitué d'huile d'arachide, il était contre-indiqué chez les patients allergiques aux arachides.

Environ 30% des enfants ont développé une fièvre induite par le médicament (Vilensky, 2003). Une explication est que des injections répétées de BAL ont entraîné une induction des enzymes hépatiques et une auto-oxydation des deux groupes sulfhydryle responsables de la tolérance au médicament (Walshe, 1956).

Actuellement, le BAL a presque entièrement été remplacé en routine par les deux chélateurs de cuivre par voie orale, la pénicillamine et la trientine. Contrairement à ces deux molécules, le BAL est lipophile et a une bonne pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent, certains ont suggéré que le BAL pourrait être utile en tant que thérapie à court terme chez les patients présentant une incapacité neurologique sévère (Schenberg, 1995). Scheinberg et Sternlieb ont recommandé un traitement d'un mois de BAL en combinaison avec de la pénicillamine. Leurs recommandations sont : 1,5 ml (suspension à 10% dans l'huile d'arachide) de BAL, administré deux fois par jour sous forme d'injections intramusculaires profondes dans les fesses (en alternance entre la fesse droite et gauche), trois à cinq fois par semaine. Les injections doivent être effectuées dans le quadrant latéral supérieur de la fesse. S'il n'y a pas d'hématome musculaire, le traitement par BAL peut être prolongé jusqu'à un deuxième mois après une fenêtre thérapeutique de 1 à 2 semaines pour prévenir la tachyphylaxie (Schenberg, 1995). Aucun essai ou mise à jour récent de l'utilisation de BAL pour la Maladie de Wilson n'a été effectué.

En 1950, alors qu'il étudiait la sécrétion d'acides aminés dans les maladies du foie au laboratoire Charles Dent de l'University College Hospital de Londres, John Walshe identifia un nouvel acide aminé sulfuré (diméthylcystéine) dans l'urine d'un patient ayant eu une lobectomie hépatique récente et qui avait reçu un antibiotique à base de pénicilline. Plus tard, alors qu'il travaillait avec Charles Davidson au Thorndike Memorial Laboratory, au Boston City Hospital, il a vu un patient atteint de la maladie de Wilson, référé par Denny-Brown pour la prise en charge de l'insuffisance hépatique. Sur la base de son étude antérieure, Walshe a conceptualisé que la diméthylcystéine avait la structure requise pour chélater le cuivre. Comme prévu, le composé a entraîné une cupriurèse rapide chez le patient. Par la suite, travaillant à l'Université de Cambridge, Walshe a montré que la pénicillamine était un agent chélateur du cuivre oral efficace et sûr, présentant des avantages cliniques considérables et durables chez les patients atteints de la maladie de Wilson (Walshe, 2003).

La pénicillamine (D-pénicillamine, $\beta\beta$ -diméthyl-cystéine, thiovaline) est un groupe thiol avec un groupe sulfhydryle qui lie le cuivre et permet son excrétion dans l'urine tant chez les sujets normaux que chez les patients atteints de la maladie de Wilson (Walshe, 1956).

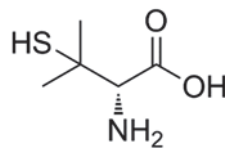


FIGURE 37 : MOLECULE DE D-PENICILLAMINE.

La D-pénicillamine est utilisée cliniquement (l'isomère L est toxique), sous le nom de Trolovol®.

Des doses quotidiennes de 1 à 2 g de pénicillamine par voie orale peuvent entraîner jusqu'à 9 mg de cuprurie par jour chez les patients. Le taux d'excrétion du cuivre par la pénicillamine est plus important qu'avec le BAL (Goldstein, 1969). Alors que le BAL double l'excrétion urinaire du cuivre chez deux patients atteints de la maladie de Wilson, chez les mêmes patients, la pénicillamine augmente l'excrétion urinaire de cuivre de 9 à 17 fois. Les réserves de cuivre et l'utilisation à long terme sont associées à la normalisation de l'équilibre du cuivre dans le corps. À mesure que les réserves de cuivre dans les tissus diminuent, l'excrétion de cuivre induite par la pénicillamine diminue, généralement en un an (Goldstein,

1969). Contrairement au BAL, la pénicillamine n'est pas associée à la tachyphylaxie (Walshe, 1999).

La pénicillamine est recommandée chez les patients symptomatiques pendant la phase initiale intensive du traitement et ultérieurement comme traitement d'entretien. Elle est également recommandée chez les patients présymptomatiques. La réponse thérapeutique est la meilleure d'un point de vue clinique. Le dysfonctionnement hépatique se stabilise généralement et l'amélioration histologique a été démontrée. L'invalidité neurologique s'inverse chez la majorité des patients (Walshe, 1999). Il existe une amélioration des troubles du mouvement ainsi que des problèmes cognitifs et comportementaux. Les patients présentant une déficience cognitive et physique grave peuvent également récupérer et reprendre une vie normale. Les anneaux de Kayser – Fleischer diminuent et disparaissent. Ce rétablissement clinique est associé à une réduction des anomalies de l'imagerie par résonance magnétique du cerveau (IRM).

Chez la plupart des patients, la pénicillamine peut être administrée en toute sécurité à long terme, avec une surveillance étroite des effets indésirables et de l'observance du traitement. S.F., le premier patient à avoir reçu de la pénicillamine, s'est rétabli d'une déficience neurologique grave et a retrouvé une vie normale. Selon le dernier rapport, elle prenait de la pénicillamine depuis 47 ans, avait élevé trois enfants et continuait à être normale (Walshe, 1999)

Chez les adultes symptomatiques, la dose d'entretien est généralement comprise entre 750 et 1 500 mg / jour, administrée en deux ou trois doses fractionnées. La posologie chez l'enfant est de 20 mg / kg / jour arrondie à 250 mg près et administrée en deux ou trois doses fractionnées. La dose peut être réduite à 500–750 mg par jour une fois que les patients se sont rétablis cliniquement, ce qui indique un équilibre normal du cuivre. Le traitement d'entretien doit être poursuivi tout au long de la vie pour éviter une nouvelle accumulation de cuivre dans l'organisme. La nourriture réduit l'absorption de la pénicillamine de plus de 50% ; par conséquent, le médicament doit être administré à jeun (le jeûne est conseillé, de préférence à jeun 3 à 4 heures avant et 2 à 4 heures après la prise du médicament). Séparer les doses de médicament des heures de repas est difficile et réalisable avec, au maximum, deux prises par jour (généralement tôt le matin et à mi-chemin entre le déjeuner et le dîner). La pénicillamine a un effet antipyridoxine. La plupart des cliniciens complètent donc avec de la pyridoxine (vitamine B6 à 25 à 50 mg / jour) chez tous les patients sous pénicillamine.

L'aggravation des symptômes neurologiques peu après le début du traitement par la pénicillamine est peut-être l'effet indésirable le plus préoccupant. La peur d'une telle aggravation conduit souvent à un sous-traitement préventif des patients. Une aggravation

neurologique est rapportée chez environ 10% des patients, bien qu'une prévalence beaucoup plus élevée ait également été décrite (Kalita, 2014). Une aggravation neurologique a également été rapportée avec d'autres traitements de la maladie de Wilson, dont la trientine, le zinc, l'ammonium et la transplantation hépatique. Certaines études récentes suggèrent que la fréquence pourrait être similaire pour la pénicillamine, la trientine et le zinc et inférieure à 10% (Litwin, 2015). Le mécanisme de l'aggravation neurologique n'est pas clair et il n'est pas encore possible de prédire quels patients pourraient s'aggraver avec la chélation du cuivre. Une hypothèse est que le traitement entraîne une mobilisation soudaine du cuivre du foie dans le sang et ensuite dans le cerveau. Ce cuivre libéré peut alors entraîner une lésion tissulaire induite par les radicaux libres (George, 1987). Dans une étude récente, la sévérité de l'invalidité neurologique initiale, l'utilisation concomitante d'agents antidopaminergiques et les lésions IRM du tronc cérébral et du thalamus étaient associées à un risque accru d'aggravation neurologique (Litwin, 2015). Dans d'autres, la pénicillamine devrait être interrompue et remplacée par un traitement alternatif. Dans de rares cas (1–3% ou moins), l'invalidité n'est pas réversible (European Association for Study of the liver, 2012). La tolérabilité de la D-pénicillamine peut être améliorée en commençant par des doses supplémentaires, de 125 à 250 mg / jour, augmentées de 250 mg tous les 4 à 7 jours jusqu'à un maximum de 1 000 à 1 500 mg / jour en 2 à 4 doses fractionnées. L'administration de doses égales ou supérieures à 1 500 mg par jour peut entraîner une détérioration neurologique rapide et souvent irréversible. La ré-administration rapide du traitement chez les patients qui l'ont arrêté plus longtemps peut également provoquer des signes neurologiques irréversibles. La pénicillamine est également associée à certains effets indésirables d'apparition précoce et tardive. Les premières réactions sont observées chez 10 à 20% des patients, généralement au cours des premières semaines d'utilisation du médicament, et comprennent la fièvre, les éruptions cutanées, les adénopathies et les cytopénies (Weiss, 2013). Il s'agit de réactions d'hypersensibilité à la pénicillamine, dose-dépendantes, qui diminuent avec une diminution de la posologie ou de brefs stéroïdes oraux. La pancytopenie précoce induite par la pénicillamine est rare et nécessite un sevrage médicamenteux. Contrairement à ces effets indésirables précoces, les réactions tardives sont rares et observées après des années et des décennies d'utilisation de pénicillamine. Bien que peu fréquentes, les réactions d'hypersensibilité tardives sont potentiellement mortelles. Ils comprennent le lupus d'origine médicamenteuse ou le syndrome néphrotique isolé, entraînant une insuffisance rénale transitoire ou progressive et, dans certains cas, une insuffisance rénale terminale. De rares cas de néphrite de Goodpasteur, de neuropathie optique, d'arthropathie ou de myasthénie médicamenteuse ont été rapportés. En cas de réactions légères, une réduction de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être envisagés en plus du traitement symptomatique. Cependant, en cas de réaction sévère, il peut être prudent de retirer

immédiatement la pénicillamine et de la remplacer par la trientine. Chez un petit sous-groupe de patients, des réactions similaires liées à une hypersensibilité apparaissent également lors de l'utilisation de trientine. De manière générale, la plupart des effets immunologiques induits par la pénicillamine peuvent être pris en charge par des stéroïdes concomitants.

1.4.1.2.3 LA TRIENTINE

La nécessité d'une alternative à la pénicillamine est apparue avec des cas de néphropathie induite par la pénicillamine et d'insuffisance rénale chez certains patients atteints de maladie de Wilson. La pénicillamine a dû être interrompue dans ces cas, ce qui a entraîné une aggravation de la maladie. D'autres traitements existants, y compris le BAL et le zinc, n'étaient pas bien tolérés et l'on craignait que les patients meurent de la pathologie sans chélation en cuivre. Hall Dixon, 77 ans, en poste au Département de biochimie de l'Université de Cambridge, a suggéré l'utilisation de triéthylène tétramine (un produit chimique industriel utilisé pour durcir l'époxyrésine). Il s'agit d'une amine de structure similaire à celle des amines, de la spermidine et de la spermine présentes à l'état naturel, et son utilisation était donc présumée sûre chez l'homme (Dixon, 1972).

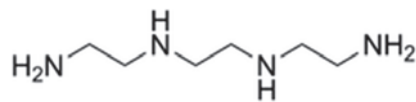
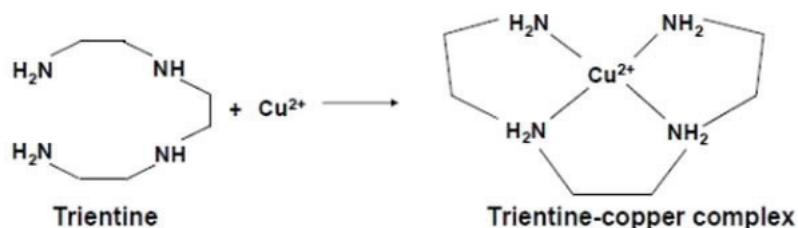


FIGURE 38: MOLECULE DE TRIETHYLENE TETRAMINE.

Cependant, la triéthylène tétramine est très alcalin avec un pH de 14 et la formulation industrielle disponible dans le commerce contenait environ 40% d'impuretés, y compris la triaminotriéthylamine, qui est probablement associée à une nécrose tubulaire aiguë. Dixon a neutralisé l'amine avec de l'acide chlorhydrique pour générer un sel cristallin, le dichlorhydrate de trientine. La trientine, est très hygroscopique et nécessite un stockage étanche à l'air.

Les quatre groupes amino de la trientine forment un complexe cyclique stable avec le cuivre et facilitent la cupriurèse.



Contrairement au BAL et à la pénicillamine, la trientine ne comporte pas de groupe sulfhydryle. Des études cliniques et radiomarquées sur le cuivre ont montré que la trientine

entraînait une excrétion urinaire rapide du cuivre (à un taux similaire à celui de la pénicillamine) chez les patients naïfs ou ayant reçu un traitement avec de la pénicillamine à court terme et donc avec un bilan de cuivre positif. En revanche, chez les patients ayant reçu un traitement à long terme par la pénicillamine et ne présentant donc pas de bilan en cuivre positif significatif, la trientine a entraîné un moindre degré de cupriurèse que la pénicillamine. On a ainsi émis l'hypothèse que les deux médicaments chélaient le cuivre provenant de différentes réserves du corps (une réserve de cuivre labile et une réserve de cuivre «plus fermement attachée aux protéines tissulaires») (Walshe, 1973).

La trientine a été développée et s'est avérée être une option thérapeutique vitale chez les patients chez qui la pénicillamine a dû être interrompue en raison d'effets indésirables. Par la suite, la trientine a été utilisée avec succès chez des patients présentant une insuffisance hépatique décompensée. La trientine est maintenant également utilisée comme traitement de première intention dans la phase initiale intensive et la phase d'entretien subséquente du traitement chez les patients symptomatiques. La trientine est également recommandée chez les patients asymptomatiques. Il peut être poursuivi en toute sécurité en tant que traitement à long terme.

Comme avec la pénicillamine, les doses de trientine doivent être prises à des moments différents des heures de repas. Les doses recommandées pour la chélation intensive initiale chez les patients symptomatiques adultes sont de 900 mg à 2 g, administrées en deux ou trois doses fractionnées. La dose peut être réduite à 600 à 900 mg par jour pour le traitement d'entretien chez les patients symptomatiques, et une dose similaire peut être utilisée chez les patients adultes asymptomatiques. Chez l'enfant, la dose recommandée de trientine est de 20 mg / kg / jour (arrondi à 300 mg près). Il a été suggéré qu'un traitement à base de trientine pourrait suffire comme traitement d'entretien.

La trientine, comme c'est le cas pour la pénicillamine, peut entraîner une détérioration neurologique. Dans des études récentes, le risque de détérioration neurologique avec la trientine est similaire à celui de la pénicillamine (Weiss, 2013). Les symptômes disparaissent généralement avec une réduction de la dose de médicament. Les réactions d'hypersensibilité précoce sont moins fréquentes avec la trientine qu'avec la pénicillamine. Parmi les réactions d'hypersensibilité à début tardif, on a observé des cas de lupus et de néphrite d'origine médicamenteuse (comme avec la pénicillamine) avec la trientine. La gestion implique une réduction de la dose et l'utilisation de stéroïdes. En cas de réaction sévère, il est préférable de remplacer la trientine par un traitement alternatif. La trientine peut former des complexes toxiques avec le fer et les deux ne doivent pas être administrés en même temps (Roberts, 2008).

Le traitement des patients pré-symptomatiques et la thérapie d'entretien de patients symptomatiques traités avec succès peuvent être accomplis avec les agents chélatants comme la pénicillamine ou trientine, ou avec du zinc. Le zinc interfère avec l'absorption intestinale du cuivre par deux mécanismes. Les deux métaux partagent le même transporteur dans les entérocytes et le prétraitement par le zinc fait basculer l'utilisation de ce transporteur du côté du zinc plutôt que celui du cuivre (avec une demi-vie d'environ 11 jours). Deuxièmement, le zinc induit la métallothionéine dans les entérocytes, qui agit comme un ligand de liaison intracellulaire, qui sont ensuite excrétés dans les fèces avec des cellules épithéliales desquamées. La métallothionéine induite par le zinc dans les entérocytes se lie donc préférentiellement au cuivre alimentaire et au cuivre sécrété dans l'intestin. Le cuivre lié à la métallothionéine est séquestré dans les cellules intestinales et son absorption dans le sang est stoppée.

Le zinc est recommandé comme traitement d'entretien chez les patients symptomatiques une fois que les symptômes ont régressé après un traitement par des chélateurs du cuivre par voie orale (Roberts, 2008). Il a également été administré en tant que traitement de première intention chez les patients asymptomatiques. Cependant, des cas de détérioration de la fonction hépatique ont été rapportés chez des patients asymptomatiques traités par zinc. Bien que le zinc soit bien toléré par les enfants atteints de la maladie de Wilson, certains chercheurs ont fait part de leurs inquiétudes quant aux conséquences à long terme de l'utilisation du zinc chez les enfants car, contrairement aux chélateurs de cuivre par voie orale, le zinc pourrait ne pas réduire la teneur en cuivre du foie et pourrait provoquer une carence en cuivre (Roberts, 2008).

Le zinc a également été utilisé dans certains centres comme traitement chez les patients présentant une maladie hépatique symptomatique et une maladie neurologique symptomatique. Certaines études indiquent que les patients atteints d'une maladie du foie pourraient être moins sensibles au zinc que les patients présentant une déficience neurologique (Linn, 2009). Des altérations hépatiques et neurologiques ont été rapportées chez certains patients symptomatiques traités au zinc. Actuellement, l'utilisation du zinc chez les patients symptomatiques n'est pas largement acceptée.

Le zinc est administré sous forme de sulfate, d'acétate ou de gluconate. Ces formes sont données à raison de 150 mg de zinc élémentaire chez l'adulte ou de 75 mg chez l'enfant, en deux à trois doses fractionnées par jour. Comme avec la pénicillamine et la trientine, les aliments entravent l'absorption du zinc et ne devraient donc pas être administrés au moment des repas. L'irritation gastrique induite par le zinc est courante et limite les doses de zinc. C'est la raison la plus courante d'arrêt du médicament chez les patients. La tolérance aux

médicaments peut être améliorée en passant à un autre sel de zinc ; en général, les sels d'acétate et de gluconate sont mieux tolérés que les sulfates. Une autre stratégie consiste à administrer le médicament au milieu de la matinée plutôt qu'avant le petit-déjeuner. L'ajout d'un petit repas protéiné peut atténuer davantage les symptômes gastriques. Le zinc peut être continué en toute sécurité pendant la grossesse.

À l'exception des symptômes gastriques, le zinc a peu d'effets indésirables. Le zinc peut entraîner une détérioration neurologique après le début du traitement. L'incidence de cette détérioration serait similaire à celle observée avec la pénicillamine et la trientine. Le mécanisme de la détérioration neurologique induite par le zinc n'est pas clair et est probablement différent de celui associé aux chélateurs oraux. Le zinc peut également entraîner une anémie et des augmentations isolées de la lipase et de l'amylase ont été décrites. Des cas isolés d'anémie, de neutropénie, de neuropathie sensorimotrice ou de myélopathie liés à une carence en cuivre se sont développés après une utilisation prolongée de zinc (pour le traitement de la maladie de Wilson ou d'autres maladies, ou en tant que complément médical en vente libre). Les caractéristiques biochimiques et cliniques de la carence en cuivre induite par le zinc s'améliorent généralement avec le remplacement du cuivre (aliments riches en cuivre) et la réduction des doses de zinc.

1.4.1.2.5 LE TETRATHIOMOLYBDATE

Le molybdène est un micronutriment essentiel présent dans les aliments. On sait depuis longtemps en médecine vétérinaire qu'en Australie, les moutons qui paissent dans des pâturages riches en soufre et contaminés au molybdène ont développé un syndrome de carence en cuivre (appelé « maladie des larmes »). Ces rapports ont suggéré l'utilisation de molybdate pour le traitement de la maladie de Wilson dans les années 1940, une fois qu'il a été reconnu que la maladie de Wilson était due à la toxicose du cuivre. Cependant, une étude précoce du molybdène n'a pas montré de bénéfice clinique ou biochimique chez les patients (Bickel, 1957). Une explication est que contrairement à l'abomasum ovin (quatrième estomac), la muqueuse gastrique humaine ne réduit pas le molybdate en Tétrathiomolybdate. Et contrairement au Tétrathiomolybdate, le molybdate n'a pas de propriétés anti-cuivre. Dans les années 1980, alors que Walshe et Stuart Laurie, un biochimiste inorganique de l'Université de Leicester, cherchaient un traitement alternatif de la maladie de Wilson, ils ont envisagé d'utiliser une forme réduite de molybdate, le Tétrathiomolybdate d'ammonium, pour le traitement.

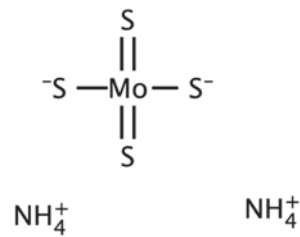


FIGURE 39 : MOLECULE DE TETRATHIOMOLYBDATE.

Pour vérifier d'éventuels effets indésirables, Walshe a pris le médicament lui-même pendant une semaine et, n'ayant subi aucun effet indésirable, l'a prescrit à son patient (Walshe, 2009). Ce patient qui était intolérant à la pénicillamine, à la trientine et au BAL, s'est amélioré neurologiquement avec une dose de 30 mg deux fois par jour de Tétrathiomolybdate d'ammonium. Et à la fin d'un an de traitement avec le médicament, son histologie hépatique s'était normalisée.

Les études ont montré que le Tétrathiomolybdate d'ammonium (communément appelé simplement tétrathiomolybdate ou TTM) administré par voie orale bloque presque complètement l'absorption alimentaire du cuivre en formant des complexes avec le cuivre et les protéines dans la lumière intestinale.

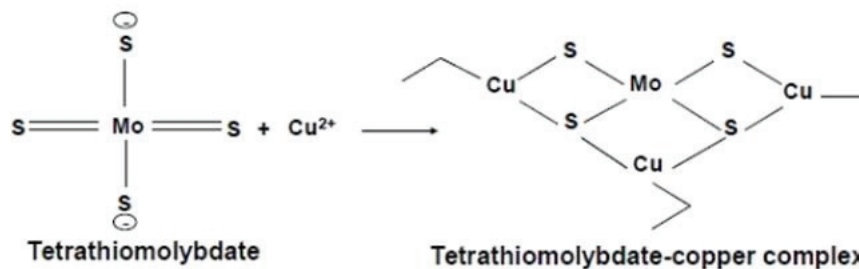


FIGURE 40 : MOLECULE DE TETRATHIOMOLYBDATE FORMANT UN COMPLEXE AVEC LE CUIVRE.

Ces complexes ne sont pas absorbés par les cellules intestinales et sont éliminés dans les fèces. Le TTM est plus efficace que le zinc dans la prévention de l'absorption alimentaire du cuivre et, contrairement au zinc, son action est immédiate. En plus d'empêcher l'absorption du cuivre, le TTM par voie parentérale et orale chélate le cuivre tissulaire en formant des complexes inertes avec le cuivre et les protéines. Un certain nombre de schémas posologiques ont été essayés pour le TTM, tous nécessitant des doses multiples du médicament par jour. Par exemple, six doses quotidiennes ont été utilisées, trois avec des repas pour empêcher l'absorption du cuivre par le régime alimentaire et trois repas intermédiaires pour chélater le cuivre des tissus.

L'innocuité et l'efficacité du TTM ont été étudiées en tant que traitement initial chez des patients présentant des symptômes neurologiques (Walter, 1997). Elles ont également été comparées à la trientine chez ces patients (Brewer, 2006). Les effets indésirables ont été rares et comprenaient une dépression réversible de la moelle osseuse, une hépatite aiguë, des taux de triglycérides et de cholestérol nettement élevés. Des cytopénies associées à une carence en cuivre induites par le TTM ont également été rapportées. Une aggravation neurologique d'origine médicamenteuse a été rapportée, mais elle est probablement moins fréquente que celle rapportée avec la trientine ou la pénicillamine.

Au cours des 35 dernières années, le TTM a été utilisé comme médicament expérimental dans des environnements de recherche étroitement surveillés. Le TTM à base d'ammonium et le TTM à base de choline plus récemment développés sont des traitements prometteurs pour les essais cliniques multinationaux de phase 2 et 3. Ils ne sont pas encore distribués commercialement.

1.4.1.3 TRANSPLANTATION HEPATIQUE

La transplantation hépatique (TH) est nécessaire pour l'insuffisance hépatique terminale et l'insuffisance hépatique (Guillaud, 2014). Il n'existe actuellement aucun traitement alternatif chez les patients présentant une déficience neurologique sévère lorsque les chélateurs du cuivre et / ou le traitement au zinc s'avèrent insuffisants (Lorincz, 2010).

Une récente étude française s'est penchée sur les avantages de la transplantation hépatique dans le traitement des symptômes neurologiques persistants chez 4 patients atteints de la maladie de Wilson (Laurencin, 2017). L'évaluation neurologique a montré une nette amélioration entre l'évaluation qui a immédiatement précédé la transplantation et la plus récente, 2 à 4 ans plus tôt (Figure 41).

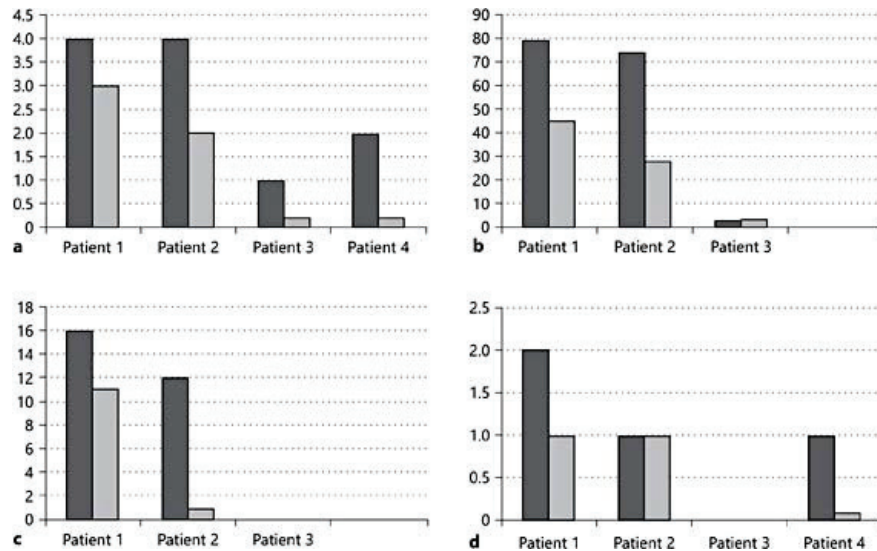


FIGURE 41 : SCORES AVANT ET APRES TRANSPLANTATION HEPATIQUE(TH). LES SCORES PRE-TH SONT REPRESENTES DANS LA COLONNE NOIRE ET LES SCORES POST-TH DANS LA COLONNE GRISE. LES SCORES PRE-TH FONT REFERENCE AU SCORE LE PLUS PROCHE DANS LE TEMPS DE LA TH (RESPECTIVEMENT 3 MOIS, 4 MOIS ET 1 MOIS AVANT LA TH) LE SCORE POST-TH EST LE SCORE OBTENU LORS DU SUIVI A LONG TERME POST-TH (RESPECTIVEMENT 4 ANS ET DEMI, 3 ANS, 3 ANS ET 9 MOIS, 21 MOIS APRES LA TH).

A) SCORE DE RANKIN CHEZ LES 4 PATIENTS. B) SCORE TOTAL UWDRS POUR LES PATIENTS 1, 2 ET 3 (NON DISPONIBLE POUR LE PATIENT 4). C) SOUS-SCORE D'AUTONOMIE UWDRS POUR LES PATIENTS 1, 2 ET 3 (NON DISPONIBLE POUR LE PATIENT 4). D) UWDRS DEMARCHE SOUS-SCORE (PATIENT 3 N'A JAMAIS EU D'ANOMALIES DE LA DEMARCHE). (LAURENCIN, 2017)

L'IRM cérébrale initiale du patient 1 a montré des hyperintensités sur les séquences de FLAIR dans le tronc cérébral, les noyaux de Pons et de Lentiforme. Les noyaux lentiformes étaient atrophiques. L'IRM cérébrale était inchangée après 7 mois de traitement au chélateur de cuivre. Deux ans et trois mois après la transplantation, une IRM révélait la disparition des anomalies FLAIR dans le tronc cérébral et la persistance des anomalies FLAIR dans les ganglions de la base.

Les IRM cérébrales pré et post-transplantation hépatique du patient 2 montraient une diminution de l'hypersignal T2 dans le noyau caudé, le tronc cérébral et le putamen. Les noyaux présentaient un aspect atrophique. Les hyperintensités discrètes de FLAIR dans le tronc cérébral ont disparu après la transplantation hépatique.

L'IRM cérébrale du patient 3 montrait des hyperintensités de la séquence FLAIR sur les noyaux caudés et le putamen avant la transplantation hépatique. Ces noyaux avaient un volume accru, compatible avec un œdème. Un mois après la transplantation hépatique, l'IRM montrait une image similaire pour les noyaux caudés et le putamen, accompagnée d'une détérioration neurologique. Elle a également révélé l'émergence d'hypersignaux T2 sur les pédoncules cérébelleux. Les IRM cérébrales subséquentes lors du suivi post- transplantation

hépatique montraient une nette amélioration, avec une régression des hypersignaux T2 et un œdème des pédoncules du putamen et du cervelet.

Chez le patient 4, l'IRM cérébrale avant la transplantation hépatique a révélé des anomalies d'hyperintensité T2 dans le striatum. L'IRM réalisée 9 mois après une transplantation hépatique n'a pas montré beaucoup de changement.

Ce rapport présente des preuves d'amélioration neurologique chez les patients Wilsonniens après transplantation hépatique. Des publications antérieures ont aussi décrit une disparition ou une régression des anomalies IRM ainsi qu'une amélioration des scores neurologiques après transplantation au fur et à mesure de l'amélioration de l'état clinique du patients (Yagci, 2015).

1.4.2 EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT ATTEINT DE FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILSON

1.4.2.1 DOSSIER D'AUTORISATION HAS

Afin de pouvoir mettre en place un programme d'éducation thérapeutique une demande d'autorisation doit être réalisé auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) Rhône Alpes.

Une fois la demande envoyée, la Directrice Générale de l'ARS dispose d'un délai de 2 mois à compter de la date de réception d'une demande complète pour se prononcer sur la demande d'autorisation. L'autorisation est réputée acquise au terme de ce délai et la décision d'autorisation est valable pour 4 ans.

Le programme intitulé : « Comprendre et vivre la maladie de Wilson » fut envoyé à l'ARS en avril 2015 pour une demande d'autorisation. La structure porteuse de ce programme est composée d'un représentant légal Alain Lachaux, Médecin pédiatre, chef du service de gastro-entérologie et nutrition pédiatrique et d'une équipe pluridisciplinaire comprenant un coordonnateur Hépato-pédiatre, Médecin coordonnateur du CMR Wilson, et d'intervenants : Psychologue, Infirmière diplômée d'état, Neuropsychologue et Psychologue. Tout éducateur doit ou devra avoir une formation de 40h sur l'éducation thérapeutique ou une expérience d'au moins deux ans dans un programme autorisé d'ETP.

Le programme a été co-construit avec une association de patients agréée : l'Association Bernard PEPIN représentée par son président.

Le programme d'ETP concerne les problèmes de santé suivant :

- Une des 30 affections de longue durée (ALD) dont 17 Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé : ici la maladie de Wilson.
- Une maladie rare : La maladie de Wilson.
- Une priorité régionale inscrite au Plan Régional Santé : Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques.
- Programme régional d'accès à la prévention et aux soins pour les personnes démunies.

Les modalités de coordination et d'information entre les intervenants au sein du programme sont envisagées avec des réunions de coordination interdisciplinaires « EDU-WILSON » qui sont organisées une fois par mois au sein du centre de référence. Elles donnent lieu à des comptes-rendus envoyés à tous les membres de l'équipe éducative.

A l'issue de chaque séance d'éducation thérapeutique, un compte-rendu rédigé par l'équipe ainsi qu'une fiche d'évaluation individuelle proposée au patient sont produits et figurent dans le dossier éducatif.

L'envoi d'un courrier au médecin traitant (conditionné à l'accord du patient) est aussi prévu pour l'informer des objectifs du bilan éducatif partagé ainsi que des conclusions de l'évaluation. Le programme d'éducation thérapeutique peut aussi permettre de créer et maintenir une étroite collaboration avec les médecins traitants des patients en favorisant les échanges autour de la gestion de la maladie au quotidien.

L'ensemble des membres de l'équipe éducative doit signer la charte de déontologie ainsi que la charte de confidentialité et d'engagement moral. Ces chartes sont communes à toutes les équipes éducatives au sein des Hospices Civils de Lyon.

Chaque patient devra de plus signer un formulaire de consentement pour participer au programme d'éducation thérapeutique.

L'ensemble des données relatives au programme d'éducation thérapeutique ne seront accessibles qu'aux personnes participant au programme. Certaines de ces données (Compte-rendu des bilans éducatifs partagés, Compte-rendu des évaluations sommatives) pourront être transmises aux praticiens hospitaliers ou aux partenaires extérieurs intervenant dans la prise en charge de la maladie de Wilson, avec l'accord du patient concerné. Chaque patient

participant au programme recevra et signera une fiche d'information ainsi qu'une fiche de consentement.

L'évaluation annuelle du programme sera réalisée et comportera une dimension qualitative et quantitative.

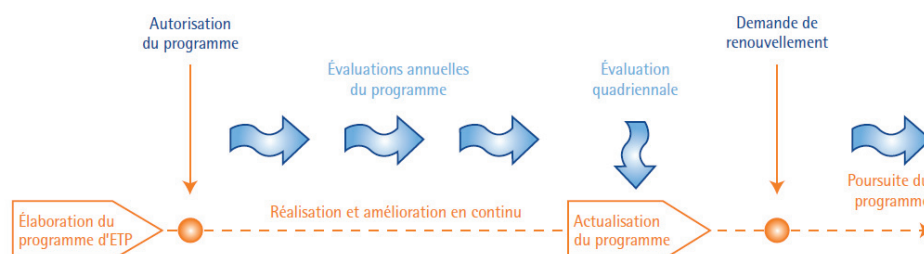
Une évaluation quadriennale se fera à partir des évaluations annuelles et des adaptations apportées chaque année au programme.

Le principe d'une évaluation annuelle et d'une évaluation quadriennale de chaque programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) est prévu dans le cahier des charges national (Figure 42). La HAS en a produit les guides méthodologies téléchargeables sur le site de la HAS.

Les évaluations d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP)

La loi « Hôpital, patients, santé et territoires » a inscrit l'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans le parcours de soins des patients et préconise sa mise en œuvre sous forme de programmes d'éducation thérapeutique conformes à un cahier des charges national. Ce dernier prévoit sur la période d'autorisation une évaluation annuelle et une évaluation quadriennale de chaque programme.

Toute équipe dont le programme est autorisé par une agence régionale de santé est donc engagée dans une dynamique collective d'amélioration continue de la qualité.



Principes de l'évaluation annuelle

Conduite sous la forme d'une auto-évaluation, l'évaluation annuelle s'appuie sur :

- la liberté d'adaptation de la démarche et des outils de recueil des données qualitatives et quantitatives ;
- le choix des objets d'évaluation en fonction de l'expérience de mise en œuvre du programme et dans l'évaluation.

L'évaluation annuelle met en évidence les points forts du programme d'ETP et les améliorations à y apporter pour ajuster son contenu et renforcer la qualité des pratiques.

- La première année de mise en œuvre du programme d'ETP, l'évaluation annuelle permet d'analyser l'activité globale et de débiter l'analyse du processus.
- Les deuxième et troisième années, l'évaluation annuelle permet d'approfondir l'analyse du processus et d'élargir progressivement l'analyse à celle des effets du programme d'ETP.

Les évaluations annuelles qui suivent le renouvellement de l'autorisation du programme d'ETP poursuivent la réflexion menée lors des précédentes évaluations (annuelles et quadriennale), permettant ainsi l'amélioration en continu du programme et son ajustement tout au long de sa mise en œuvre.

Principes de l'évaluation quadriennale

Conduite sous la forme d'une auto-évaluation, l'évaluation quadriennale permet à l'équipe de :

- dresser le bilan des 3 années de fonctionnement et de mise en œuvre du programme d'ETP ;
- prendre une décision sur les changements et les conditions nécessaires à la poursuite du programme d'ETP.

Suite logique des évaluations annuelles, elle est indispensable à la préparation de la demande de renouvellement de l'autorisation. Elle intervient au cours de la 4^e année qui suit l'autorisation de mise en œuvre du programme et est orientée sur l'analyse systématique à la fois :

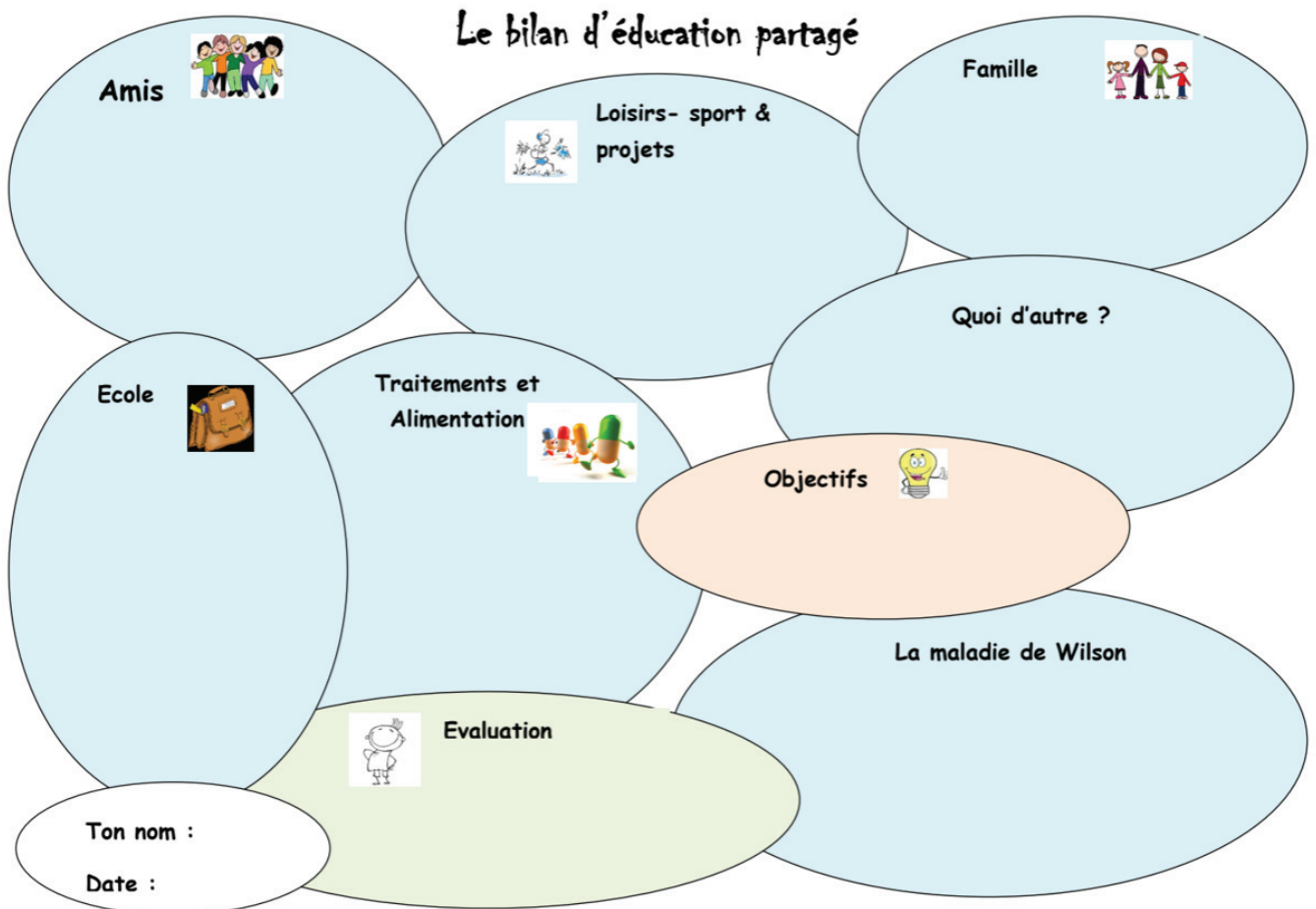
- des effets spécifiques du programme d'ETP (à distinguer des résultats de l'ensemble de la stratégie thérapeutique intégrant une ETP sur l'état de santé d'un patient et le recours aux soins, que l'évaluation quadriennale n'aborde pas) ;
- et des évolutions du programme d'ETP dans son contexte de mise en œuvre.

1.4.2.2 DIAGNOSTIC EDUCATIF

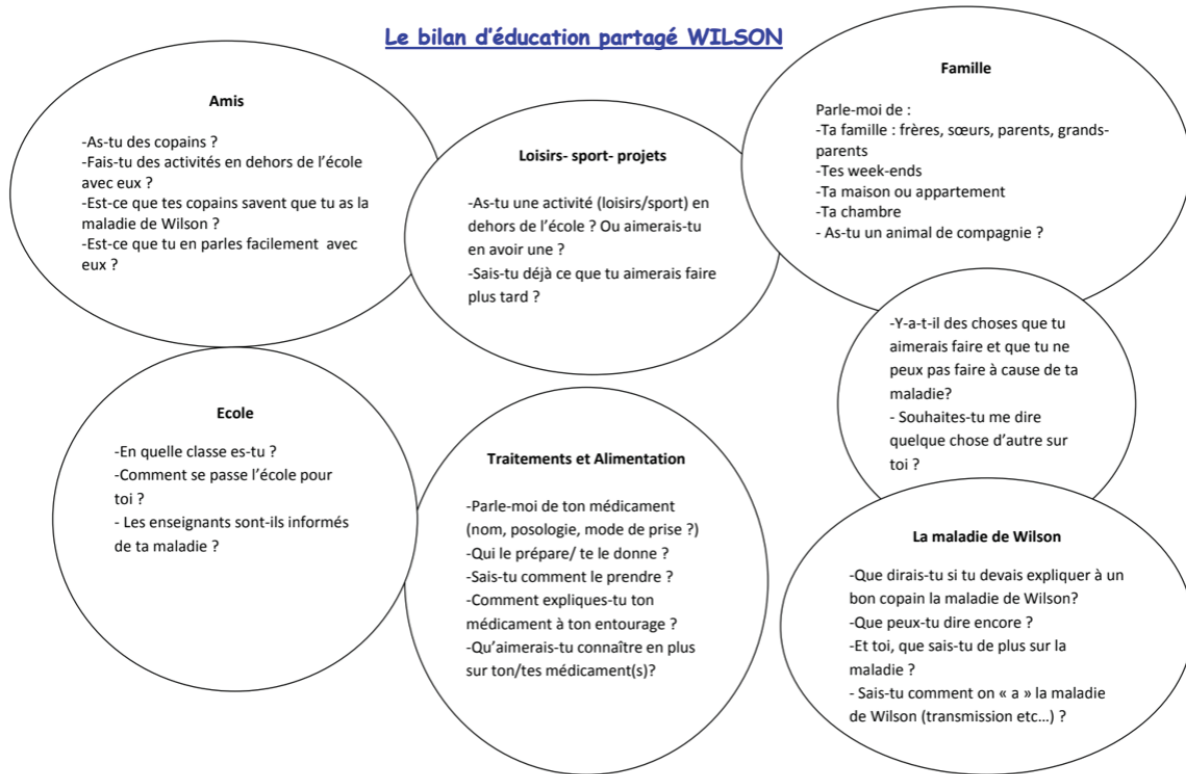
Le diagnostic éducatif va permettre tout d'abord de poser le cadre de ces entretiens, expliquer les objectifs, dresser un bilan depuis l'annonce de la maladie pour ainsi personnaliser l'accompagnement de chaque patient.

1.4.2.2.1 CHEZ L'ENFANT

Chez l'enfant et l'adolescent, ce bilan éducatif va passer par des bulles à remplir



Le bilan d'éducation partagé WILSON



1.4.2.2.2 CHEZ L'ADULTE

Chez l'adulte ce bilan éducatif passe par une série de questions durant l'entretien, tout d'abord pour connaître le patient lui-même (l'âge, la profession, si la personne est en couple, avec des enfants, ses loisirs...), puis vient l'histoire de la maladie (le contexte de découverte de la pathologie, le vécu de l'annonce, les connaissances sur la maladie, les questions que le patient se pose...). Le traitement va ensuite être abordé (la connaissance du traitement, s'il lui arrive d'oublier le médicament, que fait-il dans ces cas-là, quels sont les examens qu'il doit faire, que signifient-ils, comment gère-t-il son alimentation...). L'éducateur va aussi poser des questions sur l'entourage (comment ses proches ont réagi à l'annonce, comment le patient a expliqué sa maladie à son entourage, son traitement, quelles sont ses aides ...). Une synthèse va être réalisée pour ensuite dresser les besoins du patient. Quels thèmes veut-il aborder, si le patient va préférer des séances individuelles ou collectives, s'il a des questions...

On va donc dresser l'objectif pédagogique avec le patient.

1.4.2.3 DEROULEMENT DES SEANCES

Chaque séance peut se dérouler de façon individuelle ou bien collective (de 3 à 6 patients). Ces séances seront animées par un médecin, une IDE ou co-animé avec une neuro/psychologue et dure environ 1 à 2h, s'ajoute à cela un débriefing de 30 minutes entre les éducateurs. Les fins de séances seront évaluées par un questionnaire.

1.4.2.3.1 SEANCE 1. COMPRENDRE CE QU'EST LA MALADIE DE WILSON

L'objectif de cette séance est de comprendre les origines et les manifestations de la maladie de Wilson.

Le but est d'expliquer la maladie, décliner les différentes formes de la maladie, les différents niveaux de gravité et l'évolution ainsi que d'identifier les troubles neuro cognitifs en lien avec la maladie.

Les messages clefs seront : le rôle du foie dans le corps humain ; le cuivre issu de l'alimentation ; les perturbations du métabolisme du cuivre dans la maladie de Wilson ; appréhender les possibilités de troubles neurocognitifs ; l'accumulation du cuivre dans le cerveau et l'importance des traitements à vie.

Avec les enfants, les éducateurs présentent « Sam, un gentil extraterrestre venu d'ailleurs. Il ne sait pas comment fonctionne le corps humain mais il a beaucoup de questions sur la maladie de Wilson. Pouvez-vous l'aider à y répondre ? »

Ils donnent à chacun des enfants un carton rouge et un carton vert permettant de répondre aux questions, en expliquant leur utilisation.

Ils posent les questions du quizz en s'aidant du support, dans l'ordre proposé.

Exemple :



Sam se demande...

Est-ce que le foie est comme une machine qui aide à trier ce qui est bon et mauvais pour le corps ?

Oui, le foie est un organe qui fait beaucoup de choses importantes dans ton corps. Il aide à transformer la nourriture en énergie pour grandir et être en bonne santé. Il fait disparaître les éléments comme le cuivre qui sont en trop grande quantité et dont le corps n'a pas besoin

Après chaque question, les éducateurs demandent aux enfants d'expliquer leur réponse et apportent les informations complémentaires ou corrections nécessaires. Les éducateurs répondent à toutes les questions annexes des enfants.

Pour les adolescents (à partir de 14 ans) et adultes, les questions sont posées directement et répondent par vrai ou faux. Les patients expliquent leur choix de réponse, des questions ouvertes peuvent être posées pour débattre.

Le foie est un organe qui sert à détruire les éléments toxiques (toxines) et à transformer les aliments digérés en nutriments utiles pour le corps.

Vrai, le foie est un organe qui a de nombreuses fonctions métaboliques et de synthèse. Il fabrique les facteurs de coagulations. Il aide à transformer la nourriture en nutriments selon nos besoins énergétiques. Il élimine les éléments comme le cuivre qui sont en trop grande quantité et dont le corps n'a pas besoin.

La deuxième partie de séance concerne le mécanisme de la transmission génétique de la maladie de Wilson. Le but est la compréhension du principe de la transmission autosomique récessive.

Chez les enfants, cette notion est abordée avec « Sam l'extraterrestre a entendu dire que la maladie de Wilson est une maladie génétique. Sais-tu ce que cela veut dire ? »

Ils présentent la famille poisson et demandent de distribuer un gène du papa et un gène de la maman à chaque enfant.

Les éducateurs demandent ensuite quels sont les enfants malades et ceux qui ne le sont pas ; ils apportent les corrections nécessaires.

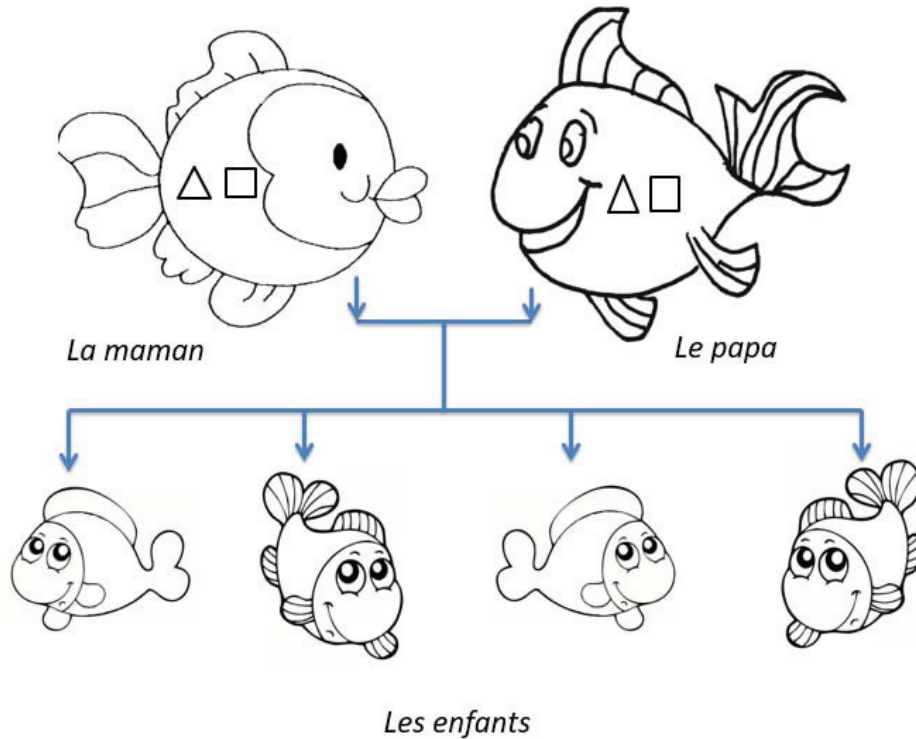


Sam l'extraterrestre a entendu dire que la maladie de Wilson est une maladie génétique. Sais-tu ce que cela veut dire ?

- « Quand on fait des enfants, le papa et la maman donnent un petit peu de leurs caractéristiques à chaque enfant. Par exemple : la couleur des yeux, la couleur des cheveux, la taille,...
- Regarde cette famille poisson :
- Maman : Rouge et Gris
- Papa : Bleu et Jaune
- Bébé 1 : Rouge et bleu
- Bébé 2 : Rouge et Jaune
- Bébé 3 : Gris et Bleu
- Bébé 4 : Gris et Jaune
- La couleur est transmise aux enfants par les gènes, ce sont des informations qui sont présentes dans nos cellules. La Maladie de Wilson est une maladie génétique, elle est donc transmise aux enfants par les gènes.
- Les gènes du papa et de la maman peuvent dire la même chose (que les yeux sont bleus par exemple) ou alors ils peuvent dire des choses différentes (le papa a les yeux marrons et la maman a les yeux bleus). »
- Prends les poissons et distribue un gène du papa à chaque enfant et un gène de la maman à chacun.
- « Ici, le papa a 2 gènes qui disent des choses différentes chez lui : l'un a la marque de la maladie de Wilson et l'autre non. Si le poisson n'a qu'une marque alors il n'est pas malade mais simplement « porteur ». Pour la maman c'est pareil, elle est porteuse de la maladie car elle a un gène avec la marque et un gène sans la marque.
- Quand tu as la maladie de Wilson c'est que tes 2 gènes ont la marque de la maladie. »
- Peux-tu me dire pour chaque bébé poisson s'il est porteur de la maladie ou s'il a la maladie de Wilson ou s'il n'a rien du tout.

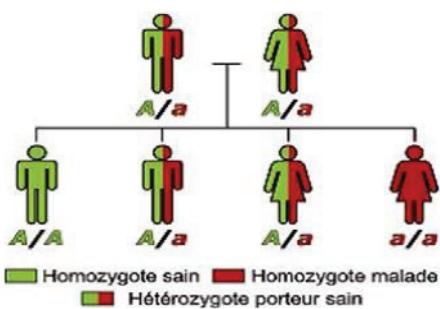


Pour mieux comprendre la génétique de la maladie de Wilson, Sam rencontre la famille Poisson !



Chez les adultes, les éducateurs présentent la famille Willy et demandent de distribuer un gène du père et un gène de la mère à chaque membre de la fratrie.

Les patients identifient les membres de la famille malade, ceux qui sont porteurs d'un gène malade et ceux qui ne le sont pas.



La séance se termine par un questionnaire de fin de séance sur les connaissances ainsi qu'un questionnaire de satisfaction.

	Propositions	Vrai	Faux	Très peu sûr(e)	Peu sûr(e)	Plutôt sûr(e)	Très sûr(e)
1	Dans la maladie Wilson, c'est le foie qui est malade.						
2	Quand on a la maladie de Wilson, il faut prendre des médicaments tous les jours, toute sa vie (même quand on est grand).						
3	La maladie de Wilson empêche de bien travailler à l'école.						
4	Quand on a la maladie de Wilson, il faut tout le temps faire des prises de sang et pipi dans un pot pour le docteur.						
5	si j'ai la maladie de Wilson, mon papa, ma maman et mes frères et sœurs sont malades aussi.						
6	On a la maladie de Wilson car on mange trop de cuivre.						

FIGURE 43 QUESTIONNAIRE DE CONNAISSANCE SEANCE 1 EDU WILSON

1.4.2.3.2 SEANCE 2. COMPRENDRE LE SUIVI BIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE LA MALADIE

L'objectif de cette séance est de comprendre le fonctionnement du Centre de Référence de la Maladie de Wilson (Professionnels rencontrés, examens pratiqués...) et interpréter de façon succincte les résultats des différents bilans afin d'optimiser le suivi de la maladie.

Le but va être d'identifier les différents professionnels de la prise en charge de la maladie de Wilson et leurs rôles respectifs.

Les éducateurs introduisent cette section avec Sam pour les enfants :



Quand Sam va à l'hôpital dans le Centre Wilson, il rencontre beaucoup de monde mais il ne sait pas qui sont tous ces gens ni ce qu'ils font. Peux-tu l'aider ?

Ophthalmologue
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Hépatologue
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Généticien
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Neurologue
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Psychologue
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Biologiste
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

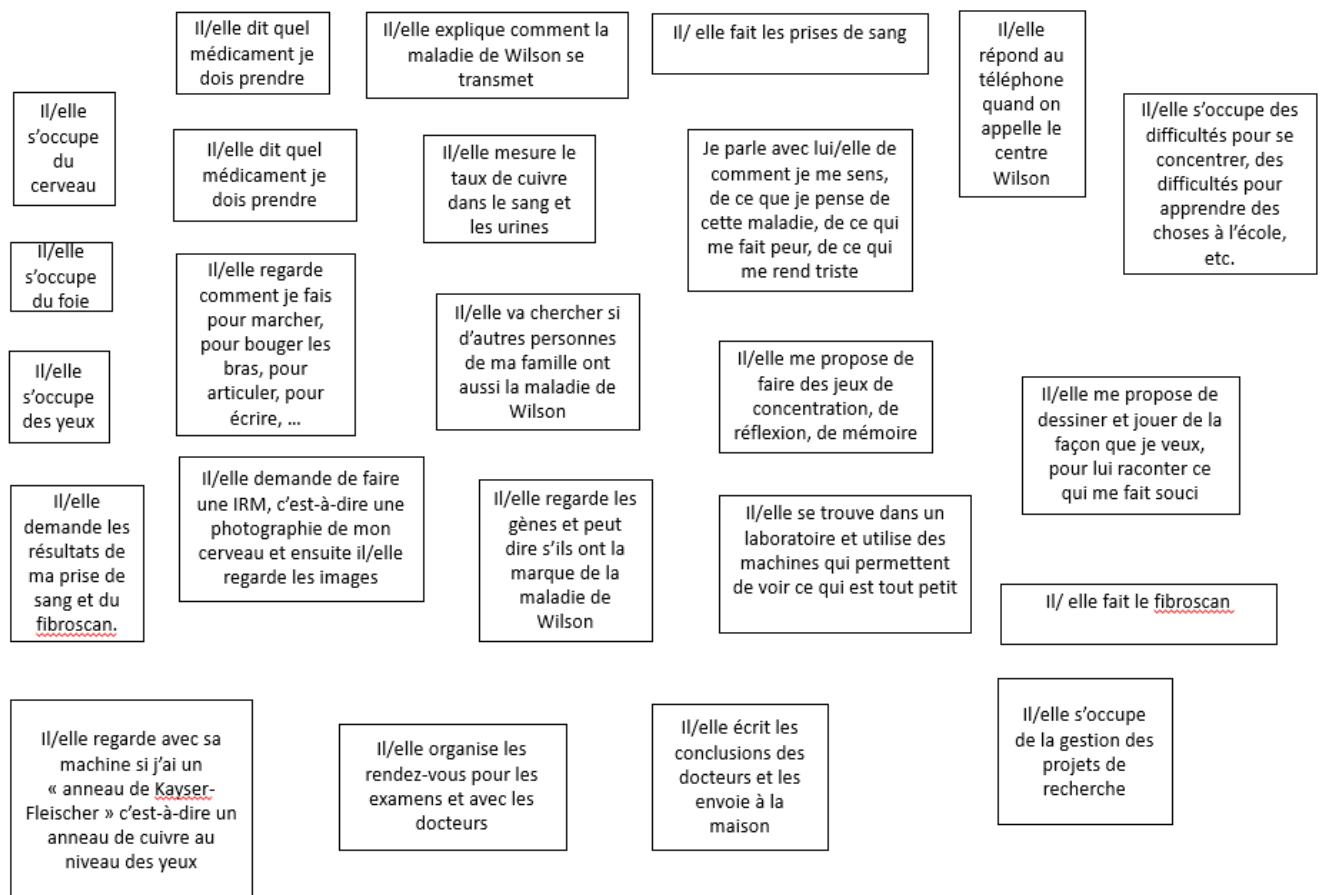
Secrétaire
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Infirmier
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Psychiatre
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Neuropsychologue
Comment s'appelle-t-il/elle ?
De quoi s'occupe-t-il/elle ?
Comment cela se passe-t-il quand je vais lui/la voir ?

Ils distribuent aux enfants une série d'étiquettes contenant le nom, le rôle, et les examens pratiqués par chacun des professionnels.



Pour les adultes, les éducateurs proposent aux patients de repérer et d'identifier les différents professionnels rencontrés lors du suivi de leur maladie grâce à un poster.

La deuxième partie de la séance va être d'expliquer les différents types de bilans biologiques et d'examen pratiqués dans le suivi, reconnaître les différents examens pratiqués savoir à quoi ils correspondent, comprendre leur intérêt dans le cadre du suivi de la maladie de Wilson ; puis de repérer les paramètres du suivi biologique hépatique, les comprendre et identifier lorsqu'il faut alerter. Cette partie concerne surtout les patients adultes ou les parents des enfants concernés.

Cette séance se termine comme la première avec un questionnaire de connaissance et un questionnaire de satisfaction.

1.4.2.3.3 SEANCE 3. GERER SON TRAITEMENT

Cette 3^{ème} séance a pour but de comprendre son propre traitement et citer les différents traitements de la maladie de Wilson, les dosages, les modalités de prises, de conservation et de délivrance. Les éducateurs introduisent cette séance en demandant le traitement et la posologie de chaque patient puis un débat sur les modalités de chaque traitement est initié. Un travail en sous-groupe est possible avec manipulation de boîtes de médicament.

La deuxième partie de cette séance a pour but de reconnaître les effets indésirables et mettre en œuvre une conduite à tenir et alerter à bon escient afin de dédramatiser la survenue d'effets indésirables. Une ronde des décisions sur les effets indésirables et les conduites à tenir est réalisé.

Les patients réfléchissent ensuite sur « comment organiser son traitement dans son quotidien ». Quels sont les astuces pour ne pas oublier son traitement, proposé un plan type de prise de traitement pour chaque patient...

Il est nécessaire que ces patients identifient l'intérêt de ne pas interrompre leurs traitements, adapter le traitement en fonction des circonstances de la vie quotidienne. Les éducateurs proposent aux patients de piocher une carte situation issue du jeu créé à cet effet.

Exemple :



Les éducateurs écoutent les solutions proposées par les patients et questionnent le reste du groupe afin de chercher ensemble de façon dynamique des stratégies d'adaptation à la situation évoquée.

Un questionnaire sur les connaissances et un questionnaire de satisfaction seront réalisés en fin de séance.

1.4.2.3.4 SEANCE 4. ENVISAGER UNE CONTRACEPTION, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

L'objectif ici sera d'appréhender les différents moyens de contraception compatibles avec la maladie de Wilson pour les patients adultes, préparer une grossesse, envisager l'allaitement maternel. Le message clef sera notamment d'avertir les professionnels impliqués dans le suivi de la maladie. Une ronde des décisions sera réalisée avec des supports photos (contraception, situations...).

Comme pour les autres séances, celle-ci sera clôturée par un questionnaire de connaissance et de satisfaction.

1.4.2.3.5 SEANCE 5. CONNAITRE SES DROITS AFIN DE CONCILIER LA SCOLARITE ET/OU L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE AVEC LA MALADIE

Cette séance va se porter sur la loi du 11 février 2005 et la notion de handicap. Elle se dirige pour des patients âgés de 6 ans à adultes (le contenu pédagogique sera adapté en fonction de l'âge et de la demande du patient).

Pour les séances collectives, il sera préférable de faire des groupes d'âges homogènes (enfants – adolescents – adultes).

Les messages clefs seront qu'un handicap n'est pas forcément moteur ou visible, que les altérations sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, peuvent aussi être sources de handicap et se répercuter sur la vie en société et qu'un handicap donne « droit à la compensation ».

Les éducateurs vont durant la séance encourager les patients à expliquer ce qu'est pour eux un handicap afin de créer une définition grâce à un Brain Storming avec paper board.

La deuxième partie de séance portera sur « comment expliquer ses troubles neurocognitifs à son entourage, en milieu scolaire ou socio-professionnel ». Les éducateurs et patients réaliseront des jeux de rôles. Un premier acteur joue un patient qui présente des troubles neurocognitifs préalablement expliqués au groupe. Un second acteur joue un professeur, un employeur, etc... qui posent des questions aux patients sur ses difficultés.

La suite de la séance permettra au patient d'identifier les adaptations/compensations possibles pour la scolarisation ou l'activité professionnelle. Des adaptations scolaires ou professionnelles sont possibles (tiers-temps, aménagements des horaires, etc...) et il existe des dispositifs et structures adaptés (ULIS, IME, ESAT, etc...).

Les éducateurs distribuent 4 « cartes situation » résumant chacune la situation d'une personne présentant un handicap. Ensuite, ils distribuent 4 « cartes adaptation » décrivant chacune un projet d'aménagement de la scolarité ou de l'activité professionnelle.

Lorsque les patients ont pu associer chaque « carte situation » à la « carte adaptation » correspondante, les éducateurs donnent et expliquent les réponses. Ils répondent aussi aux questions annexes des patients.

Cette séance va aussi permettre au patient d'identifier les personnes et lieux ressources en fonction de son handicap et de son âge. La mise en place de suivis auprès de personnes ressources est possible (orthophonistes, ergothérapeutes, etc...).

Il existe des personnes structures dont la mission est de favoriser l'insertion scolaire ou professionnelle et sociale (médecin/infirmière scolaire, AS hôpital, AS de secteur, MDPH, Service de la médecine du travail, Service social de la Sécu, Cap Emploi...).

La fin de la séance va porter sur la mise en œuvre de ses droits pour la scolarisation ou l'activité professionnelle. Des adaptations peuvent être mises en place sans l'intervention de la MDPH (maison départementale des personnes handicapées). La MDPH permet d'obtenir une reconnaissance du handicap et des aménagements plus importants.

Il sera remis aux participants une fiche récapitulative des différentes instances et personnes ressources examinées pendant la séance.

1.4.2.3.6 SEANCE 6 ALIMENTATION ET HYGIENE DE VIE.

L'objectif général est pour cette séance de comprendre les effets du cuivre et des autres facteurs « toxiques » pour le foie afin d'adapter son alimentation et son hygiène de vie.

Le but initial sera d'identifier les aliments très riches en cuivre, les adaptations diététiques nécessaires dans la prise en charge de la maladie de Wilson ainsi que leurs degrés d'importance (effet du cuivre sur le foie, les différentes sources de cuivre dans l'alimentation, les évictions alimentaires dans le cadre du Wilson). Les soignants disposent des affiches affirmations « Wilson et alimentation » et invitent le(s) participant(s) à se positionner en accord /en désaccord puis à justifier leur choix, exemple : « le nutella est interdit quand on a la maladie de Wilson ».

Viendra ensuite la question de l'alcool : quel est son effet sur le foie ? L'importante d'une bonne hydratation. Et enfin reconnaître les autres facteurs potentiellement aggravants pour la maladie (surpoids, hépatites virales, cigarette et cannabis).

Comme pour les autres séances, celle-ci sera clôturée par un questionnaire de connaissance et de satisfaction.

1.4.2.3.7 SEANCE 7. DEVELOPPER DES COMPETENCES D'ADAPTATION PSYCHOSOCIALES FACE A LA MALADIE

L'objectif général de cette séance sera de s'exprimer sur ses représentations et de son vécu autour de la maladie.

Le public concerné constitué par les patients adolescents de 13 à 18 ans, les parents d'enfants, d'adolescents ou d'adultes malades de Wilson et les adultes malades de Wilson. Cette séance se déroule de façon collective pour apprendre à s'exprimer sur la maladie.

On utilise ici un jeu de photo langage ou des photos sont disposées sur une table autour de laquelle les patients pourront circuler librement. Les patients sont ensuite invités à venir, dans un premier temps observer silencieusement les photos. Puis les éducateurs invitent les patients à choisir la/les choix de leurs choix.

Les patients retournent s'asseoir dans le groupe. Chacun à son tour, ils prennent la parole individuellement et s'expriment sur le choix de leur(s) photo(s).

Les éducateurs ont ici un rôle facilitateur dans la prise de parole des patients et dans l'émergence des remarques ou d'interventions du reste du groupe.

Ils peuvent aider le patient à exprimer ses idées en encourageant ou en reformulant ses propos. Ils peuvent également l'aider à synthétiser sa pensée. Enfin, ils peuvent relancer le reste du groupe sur la/les thématiques abordées par chaque patient.

1.4.3 ASSOCIATION BERNARD PEPIN

L'Association Bernard Pépin (ABPWilson) fut créée en 1989, en souvenir du Professeur Bernard Pépin (1927-1989) un neurologue français, spécialiste de la Maladie de Wilson.

L'ABPWilson est une association française qui apporte une aide pratique, des conseils et du réconfort moral aux malades atteints de la maladie de Wilson ainsi qu'à leurs proches. Cette association compte actuellement 200 membres. L'ABPWilson travaille en étroite collaboration avec le Centre National de Référence pour la Maladie de Wilson (CNR Wilson) pour garantir une prise en charge optimale des patients. Elle soutient également la recherche scientifique sur cette maladie génétique rare du métabolisme du cuivre et son traitement.

2 OBJECTIF DU TRAVAIL

La forme neurologique de la maladie de Wilson est encore peu décrite du fait du faible nombre de patients atteints de cette forme.

L'intérêt de ce travail est tout d'abord de comprendre la physiopathologie de la forme neurologique de la maladie de Wilson qui est encore floue et de voir les différents outils diagnostic qui entrent en jeu.

Il paraissait intéressant en premier lieu de mettre en comparaison les données cliniques (âge au moment du diagnostic, sexe), les données fonctionnelles (IRM, ophtalmologie) et les données biologiques (céruloplasmine, cuivre libre, cuivre échangeable, REC) des patients atteints de forme hépatique et celles des patients atteints de forme neurologique. Est-il possible de connaître l'atteinte neurologique des patients Wilsoniens grâce aux différents outils diagnostic (IRM, bilan cuprique, génétique) utilisés séparément ?

Par la suite, les données extraites des patients atteints de la forme neurologiques ont été analysées plus en détail, notamment par la mise en corrélation de la clinique et la génétique. Le but est de savoir si certaines mutations sont plus fréquemment associées à une forme neurologique de la maladie de Wilson et quels sont les symptômes cliniques associés à ces mutations.

Pour finir, une analyse des traitements de première et deuxième intentions a été réalisée, afin de déterminer quelle est la prise en charge la mieux adaptée et quelles sont les effets indésirables nécessitant le changement de traitement.

3 METHODOLOGIE

3.1 RECRUTEMENT DES PATIENTS

Les données de l'étude proviennent d'une cohorte de 260 patients, suivis en grande partie à Lyon au CMR Wilson à l'hôpital Femme-Mère-Enfant (puis à Toulouse, Marseille, Bordeaux, Grenoble et St Etienne).

L'ensemble de ces données a pu être recueilli grâce au Centre National de Référence de la maladie de Wilson qui a pour but l'amélioration de la prise en charge des patients Wilsoniens ; il associe des équipes pluridisciplinaires aux compétences complémentaires pour une prise en charge optimale de l'enfant à l'adulte.

Etabli à Paris, dans le service neurologique de l'Hôpital Lariboisière, il a été labellisé par le Ministère de la Santé et des Solidarités, en Octobre 2005. Et depuis Juin 2017 il a été relabellisé et renommé « Centre national Maladie Rare Wilson et autre maladies rare liées au cuivre » (CMR). Il fait partie de la filière G2M : Groupement des Maladies Héritaires du Métabolisme.

Le CMR Wilson est constitué d'un site coordonnateur à l'hôpital Lariboisière à Paris, de 2 sites constitutifs Hôpital Lariboisière et l'Hôpital-Femme-Mère-Enfant de Lyon et de 6 centres de compétence à Besançon, Bordeaux, Lille, Marseille, Rennes et Toulouse.

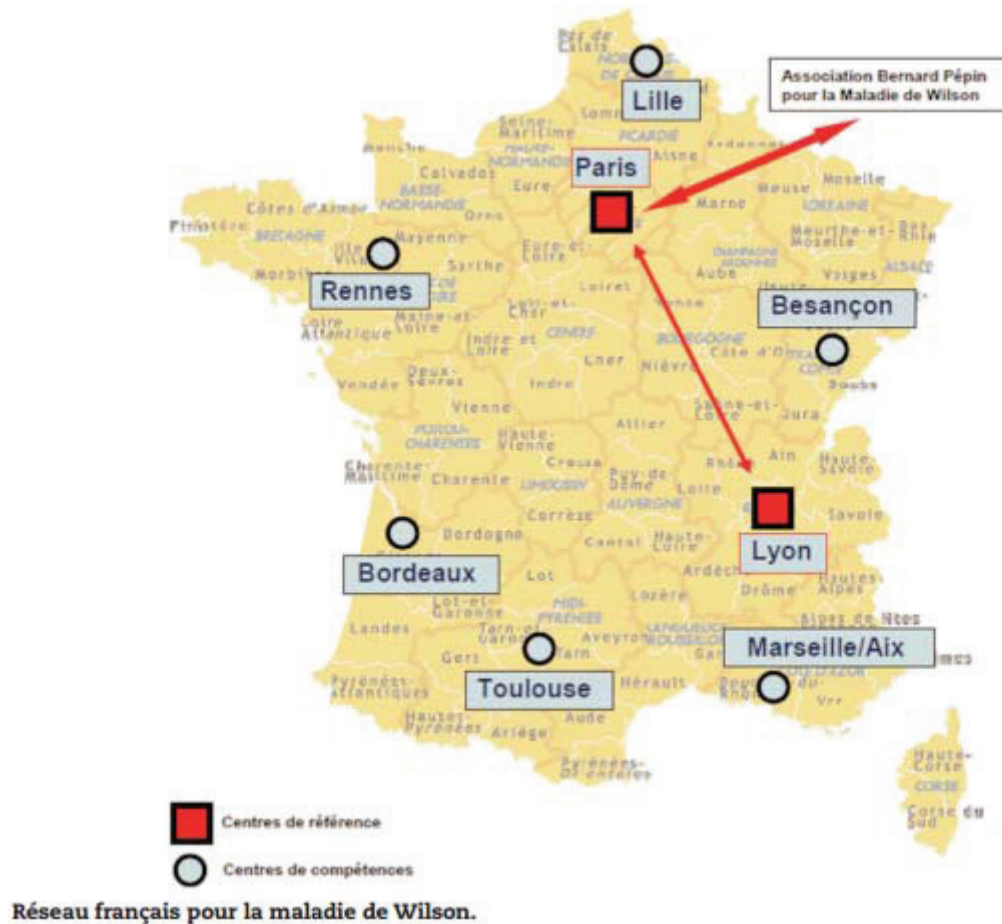


FIGURE 44: RESEAU FRANÇAIS POUR LA MALADIE DE WILSON, (LES REGISTRES 2016)

Les missions du CMR Wilson sont : structurer l'offre de soins, coordonner la prise en charge du patient, prendre en charge les patients car le diagnostic et le traitement sont particulièrement complexes, organiser les consultations multidisciplinaires, définir les référentiels et protocoles thérapeutiques, informer et former les professionnels, coordonner les activités de recherche et assurer la veille épidémiologique et le suivi des patients.

Le CMR travaille ainsi en collaboration avec le réseau européen de professionnels et d'associations de patients impliqués dans cette maladie : EUROWILSON, et en relation directe avec l'association Française Bernard Pépín (association de patients pour la Maladie de Wilson).

Le site constitutif de Lyon, où les données ont été extraites, à l'hôpital Femme-Mère-Enfant se situe dans le service Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique et est

dirigé par le Professeur Alain Lachaux, responsable et un médecin hépatologue coordonnateur. Les patients atteints de la maladie de Wilson peuvent y être suivis par des hépatologues (pour enfant et adulte), neurologues (pour enfant et adulte), un généticien, une biologiste, une psychologue et une infirmière, attachée de recherche clinique mais aussi par un psychiatre, une diététicienne, un orthophoniste, une assistante sociale, un dermatologue et un ophtalmologue.

Tous les patients atteints de la maladie de Wilson, qu'elle soit de forme hépatique, neurologique ou pré-symptomatique (patients atteints mais sans signes cliniques apparents) ont été inclus. Tous les participants ont donné leur consentement écrit en connaissance de cause.

Les 260 cas de la cohorte représentent 212 familles différentes, comprenant 129 hommes (49,6%) et 131 femmes (50,4%), âgées au moment du diagnostic de 3 à 64 ans.

3.2 DONNEES CLINIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE FORME NEUROLOGIQUE

Les patients ont été évalués par des neurologues, hépatologues, généticiens, pédiatres et les dossiers médicaux ont été examinés pour obtenir les données cliniques suivantes : âge au moment du diagnostic, sexe, forme de la maladie (hépatique, neurologique, mixte, pré-symptomatique).

Le diagnostic de la maladie de Wilson a été posé selon les critères qui reposent sur les manifestations cliniques associées à la présence d'anneaux de Kayser-Fleischer, des résultats de l'IRM, du taux de céruloplasmine dans le sérum et de taux de cuivre dans le sérum comme dans l'urine ainsi que par la génétique.

Les données des patients atteints de la forme neurologique de la maladie de Wilson ont été extraites afin de les analyser plus en détail. Les anomalies neurologiques ont été recueillies et classées en 6 catégories : tremblement, dysarthrie, trouble du comportement, dystonie, démarche anormale, hypersialorrhée.

3.3 EXPLORATION FONCTIONNELLE

L'IRM a été réalisée au moment du diagnostic pour 163 patients comme pour la recherche de l'anneau de Kayser-Fleisher. Des lésions visibles en pondération T2 comme des foyers hyperintenses et en diffusion du mésencéphale, des noyaux lenticulaires, et des noyaux dentelés du cervelet, ont été répertoriées. Les patients présentant ces anomalies ont été désignés avec une IRM anormale.

3.4 CERULOPLASMINE

Le dosage de la céruloplasmine a été réalisé au moment du diagnostic chez 210 patients. Le dosage se réalise sur sang veineux par immunoturbidimétrie en 8h. La céruloplasmine est donnée en gramme par litre. La concentration de céruloplasmine retenue dans l'étude pour chaque patient est réalisée au moment du diagnostic. Dans la maladie de Wilson, le taux de céruloplasmine est généralement inférieur à 0,15g/L.

3.5 CUIVRE LIBRE

Le cuivre libre a été obtenu au moment du diagnostic chez 210 patients. Dans la maladie de Wilson le cuivre libre est calculé sur la base du cuivre sérique et de la céruloplasmine et est en règle générale augmenté (> 150µg/L). Un taux augmenté peut se retrouver dans d'autres pathologies hépatiques (cholestase, hépatite aigue...), il ne permet donc pas à lui seul d'établir le diagnostic de la maladie de Wilson mais il est très utile en tant que marqueur de suivi.

3.6 CUIVRE ECHANGEABLE

La détermination du cuivre échangeable a été réalisée sur 134 patients au moment du diagnostic. Le prélèvement pour le dosage se fait sur tube sec ; il est ensuite analysé par spectrométrie d'émission en plasma induit (ICP) couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS). Le principe est le déplacement du cuivre mobilisable par un chélateur avant ultrafiltration. Le cuivre échangeable est ici donné en µg/L.

3.7 REC

La détermination du REC (Relative Exchange Copper), calculé sur la base du cuivre échangeable et du cuivre sérique, a une sensibilité et spécificité de 100% pour le diagnostic de la maladie de Wilson pour une valeur de REC >18,5 % pour la population française. En ce qui concerne le pôle de Lyon, les études antérieures ont trouvé une valeur seuil de 14 % pour le diagnostic de la maladie de Wilson, c'est donc cette valeur que nous utiliserons pour la cohorte.

Le dosage du cuivre échangeable ainsi que le calcul du REC n'a été mis en place qu'en 2012. Les patients diagnostiqués avant 2012 n'ont donc pas de valeur de REC au moment du diagnostic. Le premier REC calculé est donc celui qu'on utilisera dans la cohorte pour les patients diagnostiqués avant 2012. Nous avons obtenu le REC pour 134 patients.

Le REC se détermine grâce à deux échantillons de sang (un pour le dosage du cuivre échangeable et un pour le dosage du cuivre total).

3.8 GENETIQUE

L'analyse génétique est réalisée au Laboratoire de Biologie Médicale Multi Sites du CHU de Lyon au Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et Pathologie Est. L'étude génétique est encadrée par l'Article 16-11 du Code civil et articles L 1131-1 et L 1131-3 DU Code de la Santé Publique, modifiés selon la Loi de Bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004, décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

L'analyse nécessite le consentement écrit du patient.

Le prélèvement de sang se fait sur EDTA (4 tubes de 5mL ou 3 tubes de 7ml).

Le prélèvement sanguin doit être accompagné d'un courrier médical précisant les renseignements suivants : un arbre généalogique ou contexte familial (préciser s'il y a consanguinité des parents), les signes cliniques des patients atteints (forme hépatique, neurologique, psychiatrique), les résultats biologiques (taux des enzymes hépatiques, bilan cuprique), la présence de l'anneau de Kayser-Fleischer, les résultats de l'IRM cérébrale.

Les techniques utilisées pour la détection des mutations sur les 21 exons du gène *ATP7B* sont : le séquençage (Sanger Didéoxynucléotides ou NGS), la MLPA et l'étude de microsatellites (analyse d'haplotypes).

4 RESULTATS ET INTERPRETATION

4.1 PRESENTATION DE LA COHORTE DE PATIENTS

Comme attendu la maladie de Wilson n'est pas uniquement une maladie du sujet jeune, même si l'âge moyen au moment du diagnostic pour cette cohorte se situe vers 15 ans (Figure 45).

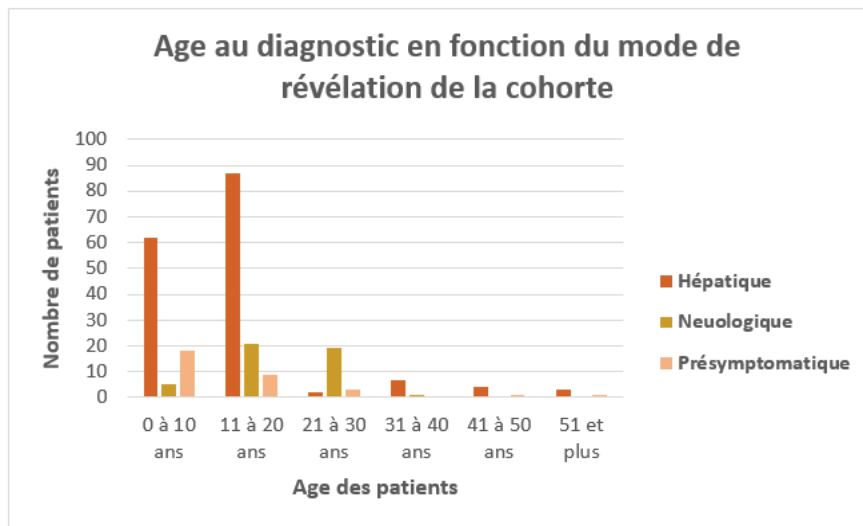


FIGURE 45 GRAPHIQUE REPRESENTANT L'AGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE WILSON AU MOMENT DU DIAGNOSTIC POUR LA COHORTE.

Les patients atteints de forme hépatique (signes cliniques, IRM et données biologiques en faveur d'une forme hépatique sans atteinte neurologique), neurologique (signes cliniques, IRM et données biologiques en faveur d'une forme mixte ou neurologique seule) et pré-symptomatique (patients atteints sans signe clinique) ont été inclus afin de pouvoir comparer les données entre les principales formes. La part de patients atteints de forme neurologique s'élève à 26,6%.

L'âge au moment du diagnostic s'avère plus tardif chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie puisqu'il se situe vers 18 ans dans la cohorte. Des études antérieures ont déjà mis en évidence ce retard de diagnostic pour les formes neurologiques de la maladie de Wilson.

De plus, notre cohorte confirme que la maladie de Wilson affecte aussi bien les hommes que les femmes (129 hommes pour 131 femmes), avec une légère disparité dans les formes (plus de femmes pour les formes hépatiques et plus d'hommes pour les formes neurologiques) (Figure 46).

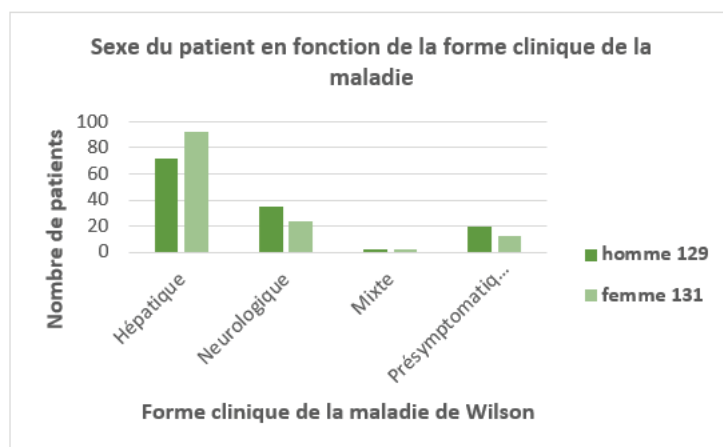


FIGURE 46 REPARTITION DES DIFFERENTES FORMES DE LA MALADIE DE WILSON EN FONCTION DU SEXE DANS NOTRE COHORTE.

4.2 PRESENTATION CLINIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE

Les caractéristiques neurologiques les plus fréquentes dans notre population neurologique pour la maladie de Wilson sont les dysarthries avec presque $\frac{1}{4}$ des patients touchés, suivies par les dystonies (notamment au niveau du facies) (Figure 47). Ces données diffèrent des études cliniques des registres nationaux de 2016 qui indiquait une majorité de tremblements suivi des dysarthries et des troubles du comportement. Aucune corrélation entre l'âge et ces différents symptômes n'a été trouvée.

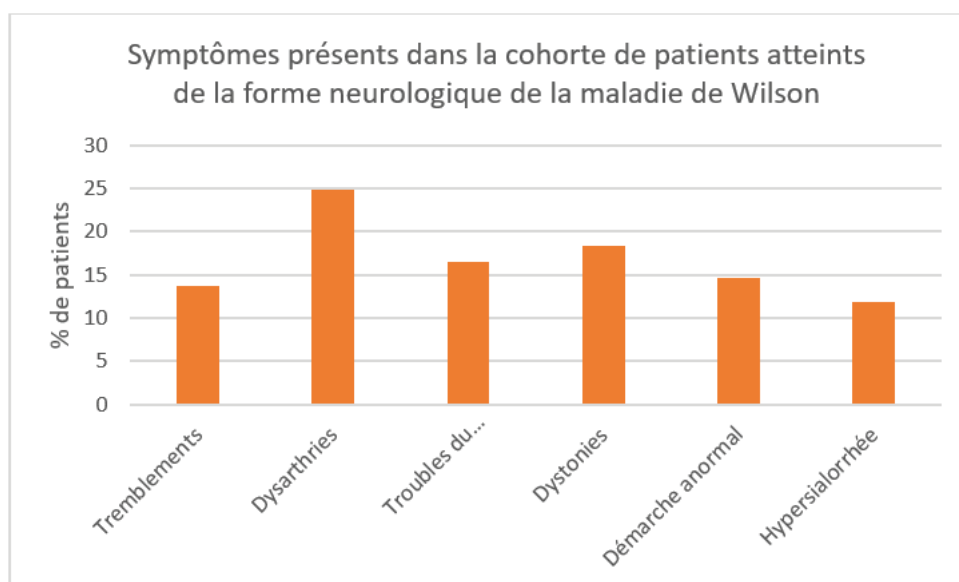


FIGURE 47 LES DIFFERENTS SYMPTOMES NEUROLOGIQUES ET LEURS FREQUENCES DANS LA COHORTE ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE.

4.3 EXPLORATION FONCTIONNELLE

4.3.1 IMAGERIE

On sait que dans les formes neurologiques de la maladie de Wilson, l'IRM réalisée est en règle générale anormale. L'étude de notre cohorte confirme donc ce point puisque dans notre population atteinte de la forme neurologique de la maladie, 90% des patients (ayant réalisé une IRM) présentent une IRM anormale (Figure 48).

On peut observer, chez les enfants de moins de 10 ans touchés par la forme neurologique de la maladie, que le nombre de cas présentant une IRM anormale est assez semblable au nombre de cas présentant une IRM normale, on note tout de même que le cerveau de ces enfants peut être endommagé malgré leur jeune âge. La présence d'une IRM anormale à cet âge précoce peut être prédictive d'une forme agressive de la maladie. La plupart des patients ayant une IRM anormale se situe entre 10 et 30 ans avec une moyenne de 19 ans, ce qui va de pair avec l'âge moyen au moment du diagnostic des formes neurologiques. On note chez les patients diagnostiqués à plus de 30 ans que l'IRM n'est pas plus fréquemment anormale, mais le faible nombre de personnes diagnostiquées à cet âge ne nous permet pas d'en tirer une conclusion. La répartition homme/femme en fonction de l'âge au moment du diagnostic et de l'IRM ne montre pas de disparité.

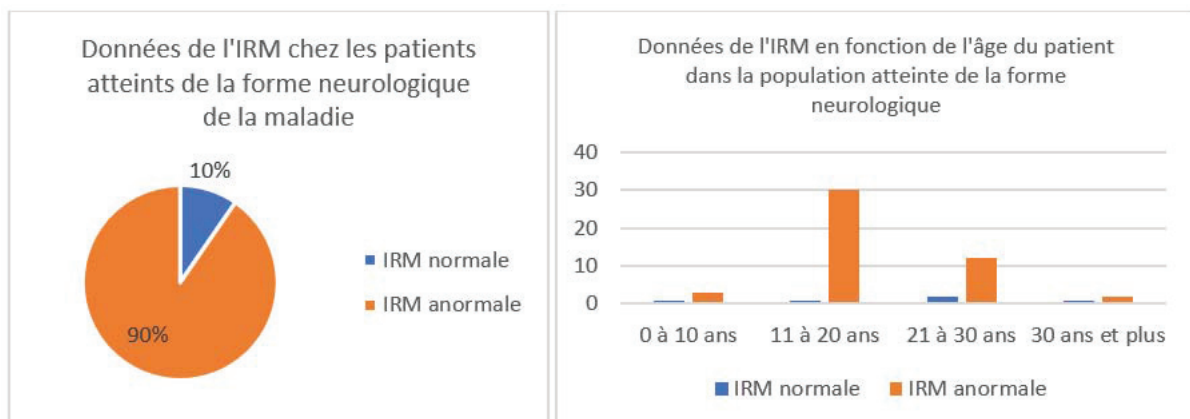


FIGURE 48 RESULTATS DE L'IRM CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILSON, ET LEUR REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE DANS LA COHORTE.

Dans la cohorte toutes formes confondues (hépatique et neurologique), on observe que la présence d'une IRM anormale témoigne le plus souvent d'une atteinte neurologique alors qu'une IRM normale exclut en grande partie les formes neurologiques (Figure 49). L'IRM est un bon outil diagnostique dans la détermination de la forme de la maladie de Wilson.

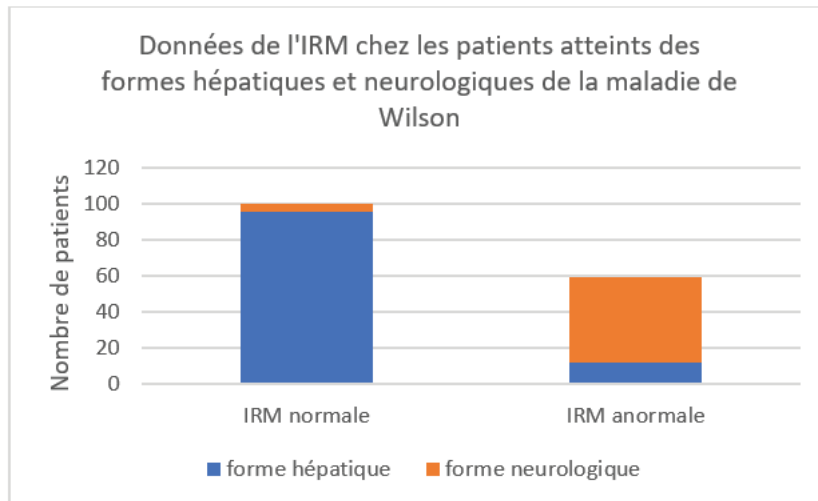


FIGURE 49 RESULTATS DE L'IRM CHEZ LES PATIENTS WILSONIENS ATTEINTS DES FORMES HEPATIQUES ET NEUROLOGIQUES DE LA COHORTE.

Chez les patients atteints de la forme hépatique, on note tout de même 11% des cas avec une IRM anormale malgré l'absence de symptômes cliniques neurologiques (Figure 50). Chez ces patients (avec IRM anormale), l'âge au moment du diagnostic (et de l'imagerie) se situe entre 0 et 20 ans avec une moyenne de 11 ans. On peut penser que ces patients auraient potentiellement déclaré une forme neurologique si le diagnostic n'avait pas été posé. On observe qu'il est rare de trouver une IRM anormale chez les patients diagnostiqués à plus de 20 ans et de forme hépatique. On peut penser que ces patients présentent une forme légère de la maladie puisque, d'une part, le diagnostic a été établi tardivement et que, d'autre part, malgré l'âge avancé aucune atteinte neurologique n'a été trouvée.

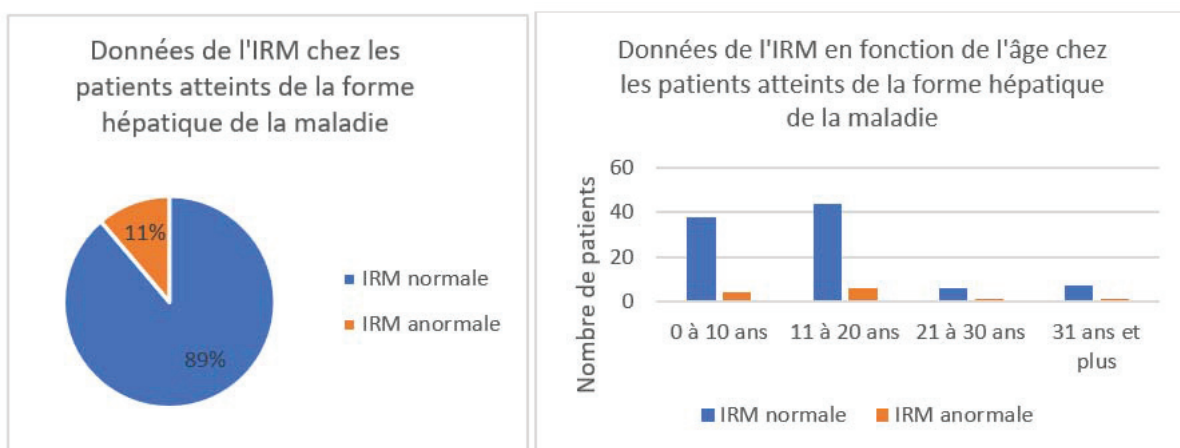


FIGURE 50 RESULTATS DE L'IRM CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME HEPATIQUE DE LA MALADIE DE WILSON, ET LEUR REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE DANS LA COHORTE.

4.3.2 RECHERCHE DE L'ANNEAU DE KAYSER-FLEISHER

La présence de l'anneau de Kayser-Fleisher n'est pas un marqueur diagnostique de la maladie de Wilson puisqu'il peut être présent dans d'autres pathologies touchant le métabolisme du cuivre ; mais c'est un bon indicateur concernant la gravité de la toxicose cuprique. En effet, l'anneau de Kayser-Fleisher est souvent retrouvé dans les formes graves de la maladie de Wilson.

Dans la cohorte, contrairement à une IRM anormale, la présence de l'anneau de Kayser-Fleisher ne peut pas déterminer à elle seule la forme de la maladie, puisqu'il est aussi bien présent dans la forme hépatique que dans la forme neurologique. Mais son absence fait penser qu'il n'y a pas d'atteinte neurologique (Figure 51).

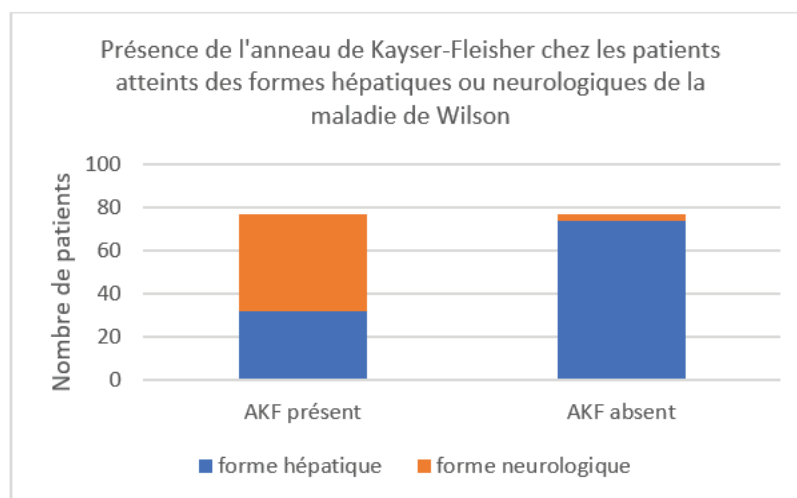


FIGURE 51 PRESENCE DE L'ANNEAU DE KAYSER-FLEISHER CHEZ LES PATIENTS WILSONIENS ATTEINTS DES FORMES HEPATIQUE ET NEUROLOGIQUE DANS LA COHORTE.

Chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie de Wilson, 94% des patients (ayant réalisé l'examen au microscope de l'œil) présentent l'anneau de Kayser-Fleisher (Figure 52). Sa présence est associée à 95% à une IRM anormale (réciproquement une IRM anormale est associée à 65% à la présence d'un anneau de Kayser-Fleisher). On peut donc déduire que la présence d'un anneau de Kayser-Fleisher chez les patients présentant des symptômes neurologiques peut conduire à des troubles à l'IRM. On observe la présence de l'anneau le plus souvent chez les patients de plus de 10 ans, en relation avec l'âge moyen au moment du diagnostic.

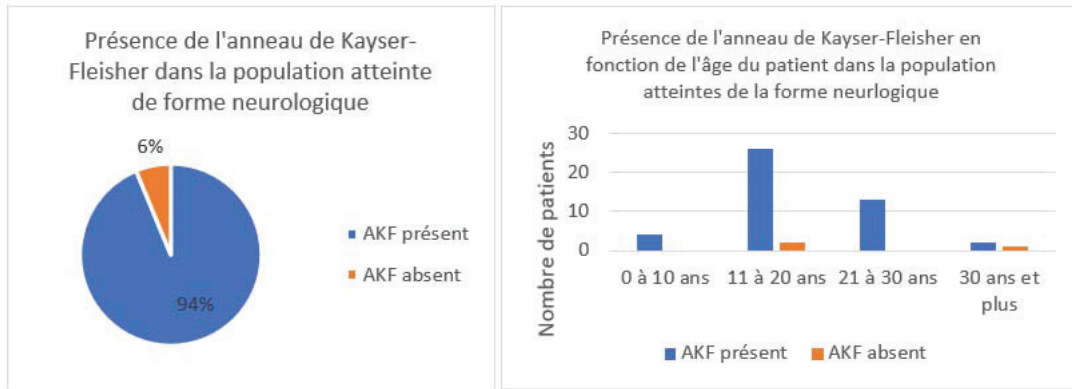


FIGURE 52 PRESENCE DE L'ANNEAU DE KAYSER-FLEISHER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILSON ET SA REPARTITION EN FONCTION DES AGES DANS LA COHORTE.

Chez les patients atteints de la forme hépatique, seuls 30 % présentent un anneau de Kayser-Fleisher (Figure 53), il est associé à une IRM anormale dans seulement 18% des cas chez ces patients. De plus on note chez seulement 5% des patients sans anneau de Kayser-Fleisher, des troubles à l'IRM.

L'association anneau de Kayser-Fleisher et IRM anormale peut nous donner une bonne indication quant à la forme attendue de la pathologie.

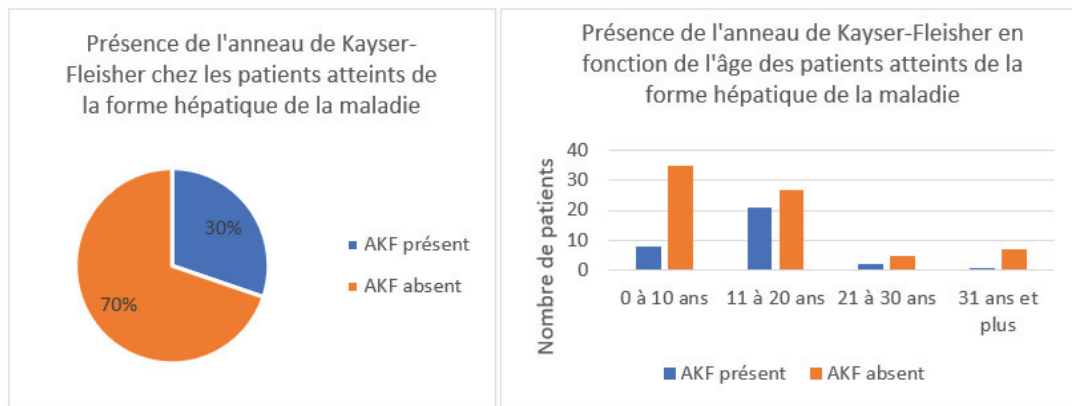


FIGURE 53 PRESENCE DE L'ANNEAU DE KAYSER-FLEISHER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME HEPATIQUE DE LA MALADIE DE WILSON ET SA REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE DES PATIENTS DE LA COHORTE.

4.4 BILAN CUPRIQUE

4.4.1 CERULOPLASMINE

Dans la maladie de Wilson, le dosage de la céruloplasmine nous donne des informations importantes en termes d'orientation puisque chez les sujets atteints, on note une diminution voire un effondrement de cette protéine. Il peut être intéressant de comparer la céruloplasmine dans la population atteinte de forme hépatique et celle atteinte de forme neurologique.

En effet, on peut observer, dans la Figure 54, un taux de céruloplasmine, pour la plupart des patients Wilsoniens (toute forme confondue), inférieur à 0,15g/ comme attendu. On note tout de même environ 18 % de patients avec une céruloplasmine se situant dans les valeurs normales.

Pour les patients atteints de la forme neurologique, on obtient une céruloplasmine moyenne à 0,056g/L avec 80% des patients en dessous de 0,080g/L contrairement aux patients atteints de la forme hépatique de la maladie qui obtiennent une céruloplasmine moyenne à 0,090g/L avec 58% des patients en dessous de 0,080g/L. Le taux de céruloplasmine peut donc nous donner un indice sur la gravité de la pathologie.

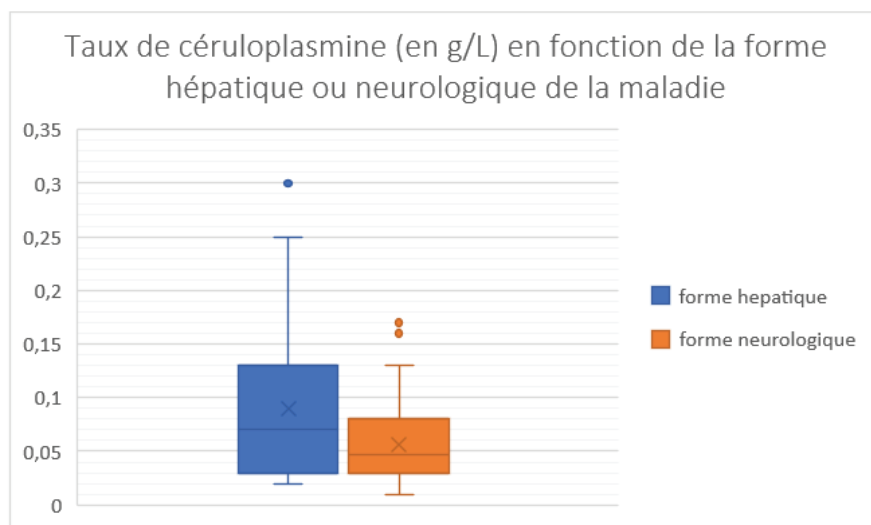


FIGURE 54 COMPARAISON ENTRE LE TAUX DE CERULOPLASMINE EN G/L CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME HEPATIQUE ET CEUX ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DANS LA COHORTE.

Lorsqu'on met en relation la concentration en céruloplasmine en fonction de l'âge du patient, on peut voir qu'en règle générale la céruloplasmine a tendance à s'effondrer chez les patients diagnostiqués à plus de 30 ans puisque la plupart de ces patients obtiennent une

céruleplasmine inférieure à 0,080 g/L (Figure 55). Or il existe aussi une diminution physiologique de céruleplasmine en fonction de l'âge.

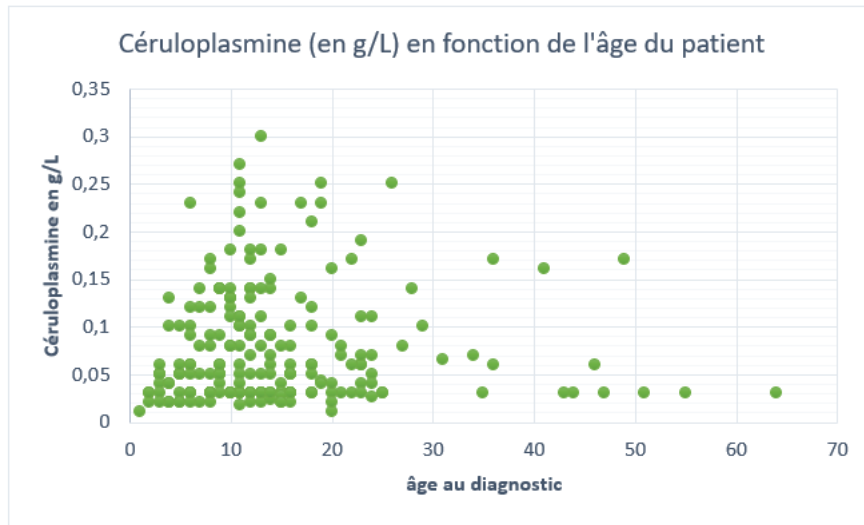


FIGURE 55 CONCENTRATION DE LA CERULOPLASMIN EN FONCTION DE L'AGE DES PATIENTS WILSONIENS DE LA COHORTE.

4.4.2 CUIVRE LIBRE

Lorsqu'on compare le cuivre libre chez les patients atteints de la forme neurologique de la maladie et chez ceux atteints de la forme hépatique, on note un taux nettement supérieur dans les cas de forme neurologique avec un taux de cuivre libre moyen de 303 μ g/L pour les formes neurologiques et un cuivre libre moyen de 196 μ g/L pour les formes hépatiques.

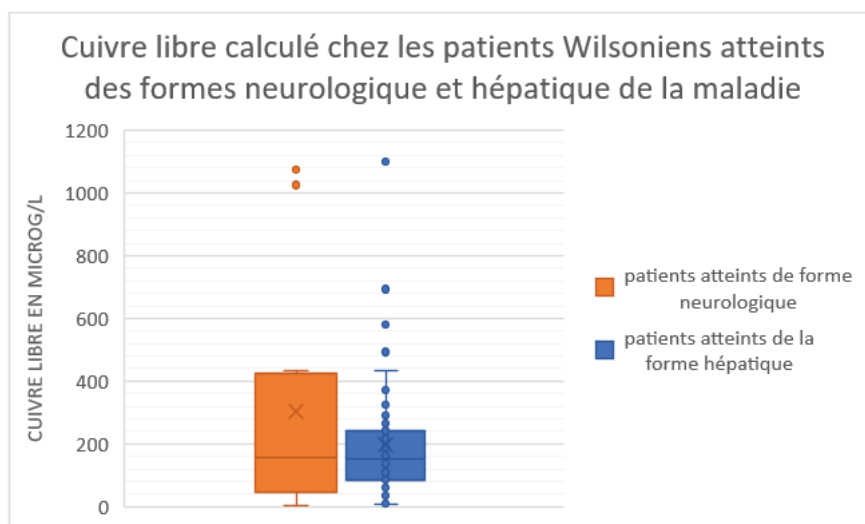


FIGURE 56 COMPARAISON DU CUIVRE LIBRE CALCULE CHEZ LES PATIENTS WILSONIENS ATTEINTS DES FORMES NEUROLOGIQUE ET HEPATIQUE DANS LA COHORTE.

En analysant le cuivre sérique des patients wilsoniens atteints de formes neurologique et de forme hépatique, aucune différence significative n'a été démontrée.

4.4.3 CUIVRE ECHANGEABLE

Contrairement à l'étude de 2017 (Poujois, 2017), portant sur le cuivre échangeable, aucune différence n'a été observée entre le cuivre échangeable des patients atteints de forme neurologique et celui des patients atteints de forme hépatique.

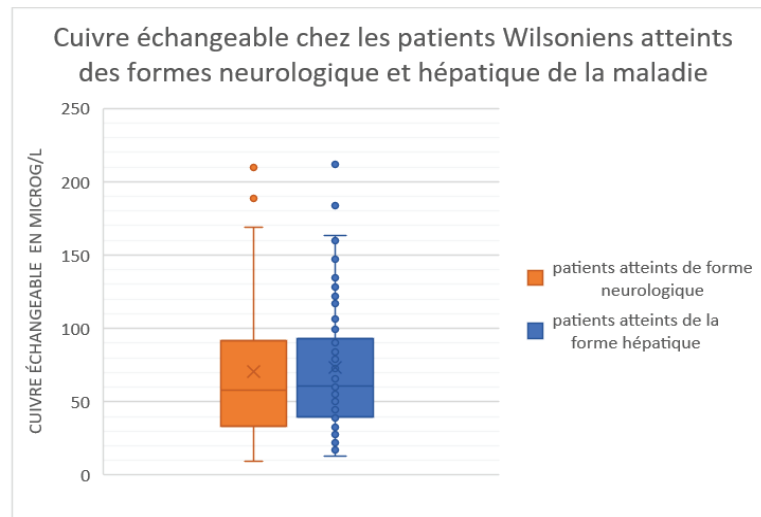


FIGURE 57 COMPARAISON DU CUIVRE ECHANGEABLE CHEZ LES PATIENTS WILSONIENS ATTEINTS DES FORMES NEUROLOGIQUE ET HEPATIQUE DANS LA COHORTE.

4.4.4 REC

Nous avons obtenu les données des REC pour 134 patients. Comme attendu, les patients Wilsoniens (toute forme confondue) obtenaient en majorité (85% des cas) un REC supérieur à 14%. Les 15 % (soit 19 patients), ayant obtenu un REC inférieur à 14 %, étaient le plus souvent, soit traités par chélateurs du cuivre depuis de nombreuses années, soit avaient reçus une greffe hépatique, bien avant la mise en place du REC, ce qui peut donc jouer sur cette valeur et expliquer des valeurs de REC en dessous du seuil diagnostique.

Après comparaison de REC chez les patients atteints de forme hépatique de la maladie et ceux atteints de forme neurologique, on observe un REC moyen légèrement supérieur pour les patients atteints de la forme neurologique (REC moyen de 32,6% pour la forme neurologique contre un REC moyen de 29,8% pour la forme hépatique) (Figure 58).

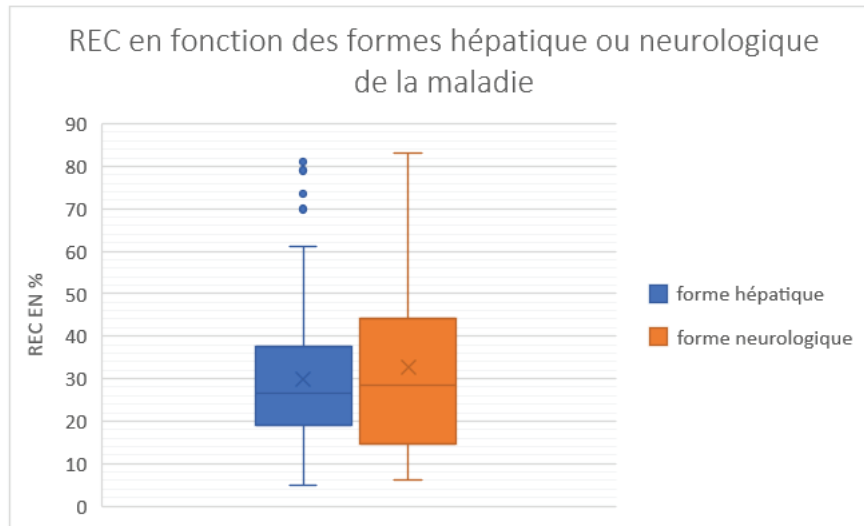


FIGURE 58 COMPARAISON DU REC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE FORME HEPATIQUE DE LA MALADIE DE WILSON ET CEUX ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DANS LA COHORTE.

4.5 GENETIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE N=41

Étiquettes de lignes	
Patients wilsoniens avec une seule mutation	6
Hétérozygote composite pour la maladie	25
Homozygote pour une mutation	10
Total général	41

TABLEAU 11 FREQUENCE DES FORMES HETEROZYGOTE, HETEROZYGOTE COMPOSITE ET HOMOZYGOTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DANS LA COHORTE.

L'étude de la cohorte de patients atteints de la forme neurologique montre 15% de patients ne présentant qu'une mutation contre 85% de cas ayant 2 mutations avec 71% de forme hétérozygote composite pour 29% de forme homozygote.

Chez les patients atteints de la forme neurologique, 49 mutations distinctes ont été détectées et répertoriées dans le Tableau 12.

Mutations	Nombre d'allèles	Type	Domaine	Exon
c.1708-1G>A	2	épissage	Cu6	5
c.1946+6T>C	1	épissage	Cu6/TM1	6
c.2122-8T>G	2	épissage	TM2	8
c.3061-12T>A	1	épissage	Ph	14
c.51+4A>T	2	épissage	Cu1	1
ivs1+4A>T	2			
ivs12+1G>A	2			12
lvs9+1G>T	1		TM4/td	9
p.[Ala1003Pro]	1	faux sens	TM6/Ph	13
p.[Ala1003Val]	1	faux sens	TM6/Ph	13
p.[Ala1063Val]	2	faux sens	boucle ATP	14
p.[Ala1278Gly]	1	faux sens	charnière ATP	18/19
p.[Ala553Glu]	2	faux sens	Cu5	4
p.[Asn1270Ser]	1	faux sens	charnière ATP	18/19
p.[Asp196ThrfsX6]	1			
p.[Gln111fsX]	2	non sens	Cu1	2
p.[Gln457X]	1	non sens	Cu4/Cu5	3
p.[Glu624AsnfsX130]	1		Cu6	6
p.[Gly1099Ser]	1	faux sens	boucle ATP	15
p.[Gly1281Asp]	1	faux sens	charnière ATP	18/19
p.[Gly379AlafsX2]	1	premstop	Cu4	2
p.[Gly591Asp]	3	faux sens	Cu6	5
p.[Gly710Ser]	2	faux sens	TM2	8
p.[Gly836Glu]	1			10/11
p.[Gly881fsX]	1	non sens	TM4/td	10/11
p.[His1069Gln]	12	faux sens	boucle ATP	14
p.[Ile1148Thr]	4	faux sens	boucle ATP	16
p.[Leu1333Pro]	1			18/19
p.[Leu641Ser]	1	faux sens	Cu6/TM1	6
p.[Lys1020Arg]	2	faux sens	TM6/ph	13
p.[Met645Arg]	1	faux sens	Cu6/TM1	6
p.[Met769HisfsX26]	2			10/11
p.[Ser1365CysfsX12]	1	premstop	TM8	20
p.[Ser921Arg]	2	faux sens	TM5	13
p.[Thr1232Pro]	1	faux sens	liaison ATP	17
p.[Thr977Met]	2	faux sens	TM6	13
p.[Thr991Ala]	2	faux sens	TM6	13
p.[Val1216Met]	1	faux sens	liaison ATP	17
p.[Val1217_Leu1218del]	1	délétion	boucle ATP	17
p.[Val845SerfsX28]	1			
p.[Lys952Arg]	1	faux sens	TM5/TM6	12

p.[Gln355fsX]	1 non sens	Cu3/Cu4	2
p.[Gln289fsX]	1 non sens	Cu3	2
p.[Met769ThrfsX26]	1		
p.[Gln457fsX]	1 non sens	Cu3/Cu4	3
p.[Val1140Ala]	1 faux sens	boucle ATP	16
Total général	76		

TABLEAU 12 LES DIFFERENTES MUTATIONS ET LEUR FREQUENCE RETROUVEES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DANS LA COHORTE.

La plupart des mutations étaient des mutations faux sens et touchaient le plus fréquemment les domaines de la boucle ATP, le domaine Cu6/TM1 et le domaine TM6. Les exons les plus touchés étaient les exon 6, 13 et 18/19.

Type	Effectif
délétion	1
faux sens	22
non-sens	6
prem stop	2
splice	5

TABLEAU 13 TYPE DE MUTATIONS ET LEUR FREQUENCE RETROUVEES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DANS LA COHORTE.

La mutation la plus fréquente était p.[His1069Gln] (fréquence : 16%), comme attendu dans une population européenne, avec un portage principalement hétérozygote. A la différence de l'étude de Stapelbroek en 2004, aucune association entre cette mutation et une maladie neurologique d'apparition tardive n'a été détectée, même pour l'individu homozygote pour cette mutation. De plus, la répartition par sexe était approximativement égale pour cette mutation.

La mutation p.[Ile1148Thr] a aussi été retrouvée chez plusieurs patients (fréquence 5,3%). Dans la mutation p.[Ile1148Thr] un résidu non polaire est remplacé par un résidu polaire neutre plus petit. Cette mutation se produit dans la boucle ATP, qui forme une structure secondaire spécifique, et devrait altérer la fonction de la protéine ATP7B en modifiant la structure secondaire de la boucle ATP. Cette mutation a été décrite dans quelques études concernant des patients grecques, taiwanais, coréens et chinois.

Les patients homozygotes portaient les mutations c.1708-1G>A, p.[His1069Gln], p.[Lys1020Arg], ivs12+1G>A, ivs1+4A>T, p.[Gly591Asp], p.[Gln457fsX], p.[Ile1148Thr], p.[Ala553Glu] ou p.[Lys952Arg].

4.5.1.1 MUTATIONS ET SYMPTOMATOLOGIE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE

En ce qui concerne les symptômes neurologiques, la mutation p.[His1069Gln] était associée le plus souvent à une démarche anormale (26%) et une dysarthrie (26%) (Figure 59). Les patients homozygotes pour cette mutation présentaient justement ces deux symptômes ainsi qu'une dystonie.

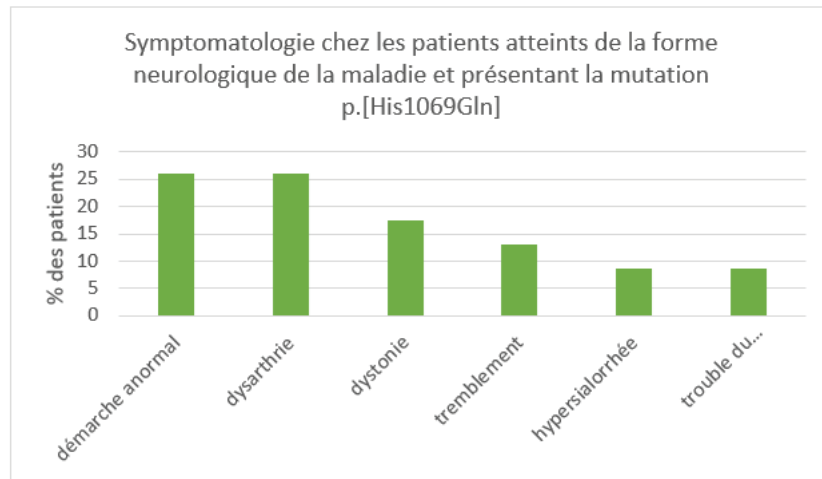


FIGURE 59 LES DIFFERENTS SYMPTOMES ET LEUR FREQUENCE ASSOCIES A LA PRESENCE DE LA MUTATION P.[His1069] CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DANS LA COHORTE.

Tandis que la mutation p.[Ile1148Thr] était plus souvent associée au tremblement, à une dysarthrie et à une hypersialorrhée, le patient homozygote pour cette mutation présentait ces trois symptômes.

4.6 MUTATIONS ET IRM CEREBRALE

Les mutations les plus fréquemment retrouvées pour les patients ayant des troubles à l'IRM (toutes formes confondues) sont répertoriées dans le tableau 15.

Mutations	Nombre de patients avec une IRM anormale
p.[His1069Gln]	11
p.[Ile1148Thr]	4
p.[Val845SerfsX28]	4

TABEAU 14 PRINCIPALES MUTATIONS ASSOCIEES A UNE IRM ANORMALE CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE.

La mutation p.[His1069Gln] est souvent retrouvée chez les patients ayant une IRM anormale mais elle était associée à autant d'IRM normale, cette mutation ne peut pas être prédictive d'un trouble de l'IRM.

La mutation p.[Ile1148Thr], plus fréquente dans les formes neurologiques, était associée, dans 4/5 des cas à une IRM anormale. Seul un patient, présentant l'association mutation p.[Ile1148Thr] et IRM anormale, avait une forme hépatique de la maladie de Wilson, les autres patients étaient tous de forme neurologique. Cette mutation, qui donne déjà un indice sur la forme de l'atteinte, peut, de plus, donner une indication de la présence de trouble à l'IRM.

4.7 MUTATIONS ET ANNEAU DE KAYSER-FLEISHER

Les mutations les plus fréquemment retrouvées pour les patients présentant un anneau de Kayser-Fleisher sont répertoriées dans le tableau 16.

Mutations	Présence de l'anneau de Kayser-Fleisher
c.1708-1G>A	3
p.[His1069Gln]	13
p.[Ile1148Thr]	3

TABLEAU 15 PRINCIPALES MUTATIONS ASSOCIEES A LA PRESENCE D'UN ANNEAU DE KAYSER-FLEISHER CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE.

La mutation p.[His1069Gln] était aussi souvent retrouvée chez les patients présentant un anneau de Kayser-Fleisher que chez ceux qui n'en avait pas, elle ne peut donc pas être prédictive de la présence de l'anneau.

La mutation p.[Ile1148Thr] était, quant à elle, associée à 3/5 à la présence d'un anneau de Kayser-Fleisher. Tous les patients qui portaient cette mutation avec la présence d'un anneau de Kayser-Fleisher étaient atteints d'une forme neurologique de la maladie.

4.8 MUTATIONS ET BILAN BIOLOGIQUE

4.8.1 CERULOPLASMINE <0,08G/L

Les mutations les plus fréquemment retrouvées chez les patients présentant une céruloplasmine basse sont répertoriées dans le tableau 17.

Mutation	Nombre de patients présentant la mutation
p.[His1069Gln]	8
p.[Ile1148Thr]	4
p.[Met769HisfsX26]	6
p.[Val845SerfsX28]	4

TABLEAU 16 PRINCIPALES MUTATIONS RETROUVEES CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE CERULOPLASMINE <0,08G/L.

La mutation p.[Ile1148Thr] était, de plus, toujours associée à une céruloplasmine <0,05g/L contrairement aux autres mutations.

4.8.2 CUIVRE LIBRE, CUIVRE SERIQUE ET CUIVRE ECHANGEABLE

Il n'y avait pas de corrélation entre les mutations et les taux de cuivre libre, cuivre sérique et cuivre échangeable.

4.8.3 PATIENTS AYANT UN REC TRES ELEVE

Il n'y avait pas de corrélation entre un REC très élevé et les mutations.

La mutation p.[Ile1148Thr] était cependant toujours associée à un REC > 20% avec un REC max de 69,9% pour un patient atteint de forme hépatique et homozygote pour cette mutation.

4.8.4 PATIENTS AYANT UN REC EN DESSOUS DE 14% N=19

Les patients ayant un REC en dessous du seuil diagnostic sont 79% à avoir été traités (ou ont subi une transplantation hépatique) de nombreuses années avant l'apparition de cet outils diagnostic ce qui pourrait expliquer un REC faible.

Les 21% restant sont essentiellement de forme hépatique. Seul un patient présentant un REC< 14% était atteint d'une forme neurologique de la maladie. Il présentait les mutations suivantes : p.[Ser921Arg] et p.[Thr991Ala]. Ces mutations sont des mutations faux sens touchant l'exon 13 pour les deux mutations, elles impliquent respectivement les domaines transmembranaires 5 et 6. Ces mutations, touchant des exons plutôt en fin de gène, pourrait se traduire en protéine en partie fonctionnelle, ce qui pourrait expliquer un REC faible. De

plus, un autre patient présentant ces mêmes mutations (même fratrie), a obtenu un REC légèrement supérieur au seuil de 14 % (14,7% exactement).

4.8.5 PATIENTS ATTEINTS DE FORME NEUROLOGIQUE ET HOMOZYGOTES POUR UNE MUTATION

Les patients homozygotes pour une mutation sont représentés dans le tableau 18.

Patients homozygotes pour les mutations suivantes :	Symptômes neurologiques						IRM	Anneau de K-F	CP (g/L)	Cuivre échangeable (µg/L)	REC (%)
	Tremblements	Dysarthries	Trouble du comportement	Dystonie	Démarche anormal	Hypersialorrhée					
c.1708-1G>A		✓	✓	✓		✓	Anormale	Présent	0,1	158	27,7
p.[His1069Gln]		✓		✓	✓		Anormale	Présent	0,03	Sans donnée	Sans donnée
p.[Lys1020Arg]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Anormale	Présent	0,05	65,92	6,2
ivs12+1G>A		✓		✓	✓		Anormale	Sans donnée	0,018	17,54	11
ivs1+4A>T		✓	✓	✓	✓		Sans donnée	Présent	0,05	Sans donnée	Sans donnée
p.[Gly591Asp]	✓				✓	✓	Anormale	Sans donnée	0,06	74	56,9
p.[Gln457fsX]				✓			Sans donnée	Présent	Sans donnée	Sans donnée	Sans donnée
p.[Ile1148Thr]	✓	✓				✓	Anormale	Présent	Sans donnée	24	21
p.[Ala553Glu]		✓		✓		✓	Anormale	Présent	0,02	25,08	41,8
p.[Lys952Arg]			✓		✓		Anormale	Présent	0,09	Sans donnée	Sans donnée

TABLEAU 17 TABLEAU RECAPITULATIF DES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILSON ET HOMOZYGOTES POUR LES MUTATIONS C.1708-1G>A, P.[HIS1069GLN], P.[LYS1020ARG], IVS12+1G>A, IVS1+4A>T, P.[GLY591ASP], P.[GLN457FSX], P.[ILE1148THR], P.[ALA553GLU] OU P.[LYS952ARG].

Ces patients ont une IRM toujours anormale avec la présence constante de l’anneau de Kayser-Fleisher.

4.9 TRAITEMENT

Le traitement donné en première intention dans notre cohorte (toutes formes confondues) est principalement le Trolovol[®] (D-pénicillamine) comme indiqué dans les recommandations (Figure 60).

Le Wilzin[®], Rubozinc[®] et Galzin[®] (zinc) sont indiqués pour les formes légères de la maladie de Wilson ou pré-symptomatique. Dans notre cohorte, 32% des patients sous Wilzin[®], Rubozinc[®] et Galzin[®] sont de forme pré-symptomatique.

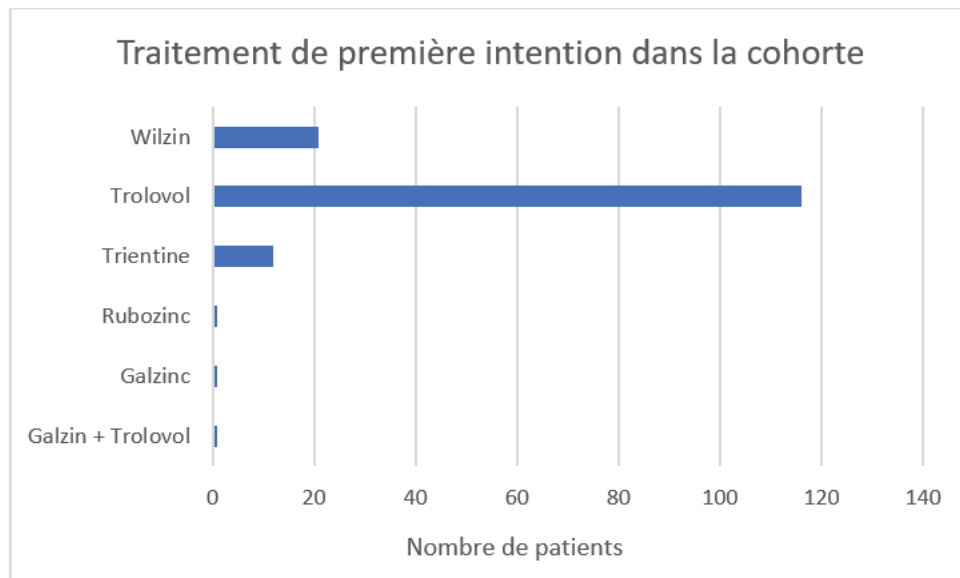


FIGURE 60 TRAITEMENTS DE PREMIERE INTENTION DONNES CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE ATTEINTS DE LA MALADIE DE WILSON.

Pour les patients atteints de la forme neurologique de la maladie de Wilson, on observe aussi que le traitement de première intention est le Trolovol[®] dans la cohorte (Figure 61). Le Wilzin[®], le Rubozinc[®] et le Galzinc[®] sont moins fréquents puisque l'on considère que les formes neurologiques sont des formes sévères. Les patients traités avec ces trois molécules ont un bilan biologique plutôt bon ; seul un patient sous Wilzin[®] présente un bilan biologique en faveur d'une forme grave. Celui-ci a été, dans un premier temps, traité par du zinc, puis, après deux mois, est passé sous Trolovol[®].

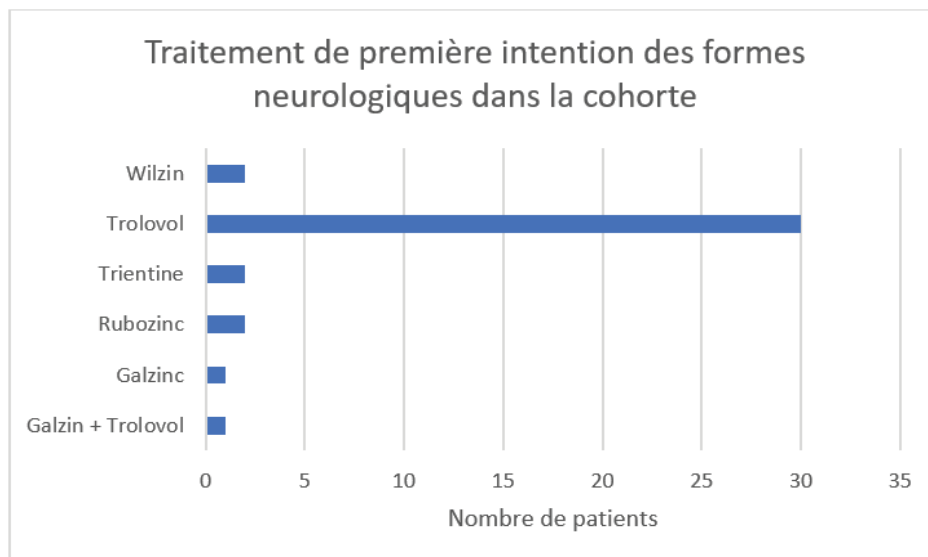


FIGURE 61 TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DANS LA COHORTE.

Dans la cohorte (toutes formes confondues), 67% des patients traités restent sous le traitement de première intention.

Parmi les patients ayant changé de traitement, 42% se sont stabilisés et sont donc passés à un traitement d'entretien à base de zinc ; 37% sont passés du Trolovol® à la Trientine® de par la présence d'effets indésirables (intolérance rénale, neutroleucopénie, thrombopénie, eczéma) ou d'autre part d'une faible efficacité (ou mauvaise observance) ; 19% sont passés sous Trolovol® et était initialement pour 60% des cas sous Trientine® (changement dû à une faible efficacité et/ou mauvaise observance) et pour 40% des cas sous zinc (changement dû à une efficacité non suffisante).

Seulement deux patients atteints de la forme neurologique ont présenté une aggravation neurologique après la mise sous traitement (Trolovol® et Trientine®), les doses de ces molécules ont été diminuées puis réaugmentées progressivement après amélioration des symptômes.

5 DISCUSSION

Nous observons que le délai de diagnostic pour le CMR Wilson de Lyon est inférieur au délai de diagnostic national puisque les registres de la base France du CMR Wilson de 2016 indiquaient un âge moyen au moment du diagnostic (toutes formes confondues) de 18 ans. Cette amélioration du délai de diagnostic peut être due à la découverte de nouveaux outils diagnostic lors de ces dernières années, ainsi qu'une meilleure connaissance de la maladie. L'âge au moment du diagnostic des formes neurologiques est toujours plus tardif comme le suggérait de nombreuses études.

Les résultats des données à l'IRM confirment qu'elle est un bon outil de diagnostic des formes neurologiques et que des anomalies peuvent être présentes dès l'enfance. Il existe tout de même des cas de patients Wilsoniens de forme hépatique qui présentent des IRM anormales. Ces patients étant jeunes, il semble probable que, sans prise en charge, une forme neurologique pourrait être déclarée. L'anneau de Kayser-Fleisher, *a contrario*, ne semble pas être un outil diagnostic des formes neurologiques pris isolément, conformément aux études antérieures, mais son absence indiquerait une forme hépatique seule.

La céruloplasmine est significativement abaissée dans les formes neurologiques. Une céruloplasmine supérieur à 0,080g/L semble exclure une forme neurologique (sensibilité 80%), mais le faible nombre de patients atteints de forme neurologique ne permet pas d'établir une règle.

L'analyse du cuivre libre et sérique n'a pas donné de résultats concluants, en effet ces taux sont fortement influencés par l'atteinte hépatique (cholestase, hépatite aigue).

Le cuivre échangeable et le REC ne semble pas corrélés avec le type d'atteinte (hépatique ou extra-hépatique) contrairement à l'étude de 2017 (Poujois, 2017) qui suggère une atteinte de la cornée et du cerveau pour des valeurs de cuivre échangeable $>2,08 \mu\text{mol/L}$ (Se = 86%, Sp = 94%). Il existe un biais de mesure dans notre cohorte, car le dosage du cuivre échangeable et le calcul du REC n'a été mis en place qu'en 2012 or une grande partie des patients ont été diagnostiqués avant cette date. Ainsi les résultats de cuivre échangeable et de REC ont été établis après, parfois, de nombreuses années de traitement. Le faible nombre de patients atteints de forme neurologique diagnostiqué après 2012 ne nous aurait pas permis de conclure sur les données de cuivre échangeable et de REC. Il serait intéressant de suivre les données du cuivre échangeable et du REC au fil des années en fonction des différents traitements chez les patients afin de déterminer le lien entre une possible amélioration de ces valeurs et les traitements.

Deux mutations semblent ressortir de l'analyse des patients wilsoniens de forme neurologique, la mutation p.[His1069], la plus fréquente dans la population européenne et la mutation p.[Ile1148Thr], plus fréquente dans les populations asiatiques. La mutation p.[His1069] n'était pas plus fréquente dans les formes neurologiques. La mutation p.[Ile1148Thr] semblait plus spécifique d'une atteinte neurologique avec IRM anormale et présence de l'Anneau de Kayser-Fleisher mais le faible nombre de patients ne permet pas d'en faire une généralité.

Le traitement des patients atteints de la forme neurologique dans la cohorte est majoritairement la D-penicillamine, comme indiqué dans les recommandations, malgré la possibilité d'aggravation neurologique. La mise en place de ce traitement doit être finement régulée avec une augmentation progressive des doses pour limiter l'apparition de cet effet indésirable grave.

6 CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR • M. QUESADA Coralie.....

Les mécanismes physiopathologiques de la forme neurologique de la maladie de Wilson tendent peu à peu à être expliqués.

L'analyse bibliographique nous a montré l'importance des barrières cérébrales, d'une part grâce à leur capacité à transporter le cuivre des capillaires cérébraux au parenchyme et d'autre part grâce à la séquestration du cuivre dans le plexus choroïde, régulant ainsi étroitement les échanges de cuivre au niveau cérébral. Il était primordial de comprendre l'implication des facteurs connus tels que la protéine ATP7B, avec une localisation correspondant aux symptômes neurologiques lorsque la protéine n'est plus fonctionnelle (mémoire, apprentissage, fonction motrice), et la céruloplasmine, mais aussi le rôle non attendu de l'ATP7A. Cette protéine peut prendre le relais de la protéine ATP7B non fonctionnelle grâce au changement de localisation de la céruloplasmine ce qui peut expliquer une apparition tardive des symptômes neurologiques. Il serait intéressant de pouvoir observer cette protéine et possiblement des mutations sur le gène *ATP7A* chez les patients Wilsoniens ayant une forme neurologique précoce. Une autre hypothèse serait le rôle de la neuromélanine, associé à l'ATP7B dans le cytoplasme des cellules, ce pigment notamment retrouvé dans les neurones dopaminergiques de la substance noire. Nous savons qu'ils sont particulièrement touchés dans la maladie de Wilson mais nous n'expliquons toujours pas pourquoi ces neurones sont plus vulnérables à la toxicité du cuivre.


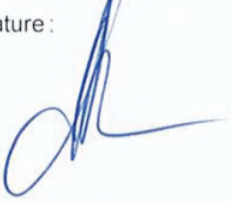

Les outils de diagnostic de la maladie de Wilson permettent de diagnostiquer plus de cas et plus précocement, ce qui donne une prise en charge de meilleure qualité. L'étude d'une cohorte Lyonnaise de 260 patients a permis de rassembler les données cliniques, biologiques et génétiques au moment du diagnostic et ainsi d'enrichir la base de données Maladies Rares Wilson, en particulier pour les formes neurologiques.

La génétique est un élément clef du diagnostic, elle permet de confirmer un cas de Wilson mais aussi de dépister des potentiels cas pré-symptomatique dans la famille d'un cas index. L'analyse génétique est un point essentiel du dépistage familial mais aussi de la prédictivité de la maladie et de la réponse thérapeutique. La mutation p.[His1069Gln] est la mutation la plus fréquemment retrouvée dans la population européenne et des études tendent à penser qu'elle est surtout présente chez les patients atteints de forme neurologique de la maladie. L'analyse de notre cohorte de patients atteints de la forme neurologique de la maladie de

Wilson a montré un effectif important de patients présentant cette mutation, mais sans spécificité pour la forme neurologique.

La thérapie médicamenteuse pour la maladie de Wilson donne de bons résultats ; associée à un régime pauvre en cuivre, elle permet d'obtenir une espérance de vie semblable aux personnes non atteintes. Il est possible d'inverser l'invalidité neurologique pour la plupart des patients si les dommages ne sont pas irréversibles (pas de dégénérescence neuronale). Plusieurs molécules sont disponibles, avec des chélateurs ou des molécules empêchant l'absorption du cuivre ; un nouveau traitement est en cours d'essai avec des résultats prometteurs le tétrathiomolybdate. Il existe malheureusement une aggravation des symptômes neurologiques pour 10% des patients à l'instauration du traitement, ce qui peut potentiellement être dû à un relargage massif et rapide des stocks de cuivre induisant un effet toxique, mais ce mécanisme est encore flou. Il serait intéressant d'étudier cette population et de mettre en relation cet effet indésirable avec la génétique.

La prise en charge pluridisciplinaire et la mise en place de séances d'éducation thérapeutique depuis 2017 par le Centre Maladies Rares de Référence Wilson de Lyon aux hôpitaux Est (HFME), permet une gestion complète de la maladie dès le plus jeune âge. Le patient devient acteur et comprend sa pathologie ainsi que l'importance de l'observance. Il est aidé et guidé dans la vie de tous les jours, et peut ainsi faire face aux changements que la maladie peut apporter. La forme neurologique de la maladie de Wilson est ainsi traitée dans sa globalité, aussi bien par des traitements médicamenteux que par une hygiène de vie et un suivi psychologique.

<p>Président de la thèse, Nom : </p> <p>Signature : </p>	<p>Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 18 OCT, 2019 Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie</p> <p>Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,  Professeure C. VINCIGUERRA</p>
--	--

Bibliographie

Aggarwal Bhatt Advances in Treatment of Wilson Disease. [Revue] // Tremor Other Hyperkinet Movement. - 2018. - Vol. 8. - p. 525.

Barnes Tsivkovskii, Tsivkovskaia, Lutsenko The Copper-transporting ATPases, Menkes and Wilson Disease Proteins, Have Distinct Roles in Adult and Developing Cerebellum. [Revue] // The Journal of Biological Chemistry. - 2005. - Vol. 280. - pp. 9640-45.

Bickel H, Neale FC et Hall G A clinical and biochemical study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). [Revue] // Q J Med. - octobre 1957. - 104 : Vol. 26. - pp. 527-558.

Bost Guillaud, Brunet, Mallet Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. [Article] // liver international. - 2018. - 2 : Vol. 38. - pp. 350-357.

Brewer GJ [et al.] Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. [Revue] // Arch Neurol. - avril 2006. - 4 : Vol. 63. - pp. 521-527.

Brewer GJ [et al.] Treatment of Wilson's disease with zinc. VI. Initial treatment studies. [Revue] // the journal of laboratory and clinical medicine. - Decembre 1989. - 6 : Vol. 144. - pp. 633-638.

Bull Thomas , Rommens , Forbes , Cox . The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to Menkes's gene [Revue] // Nat Genet. - 1993. - 5. - pp. 327-337.

Centre national de Référence, les registres [En ligne] // Centre national de Référence Bernard Pépin. - 2016. - <http://www.cnrwilson.com/registres/>.

Chang Irene et Hahn Si houn The genetics of Wilson disease. [Revue] // Handb Clin Neurol. - 2017. - 142. - pp. 19-34.

Choi Zheng Copper transport to the brain by the blood–brain barrier and blood–CSF barrier. [Revue] // Brain Research. - 2009. - Vol. 1248. - pp. 14-21.

Coffrey Durkie , Hague , McLay , Emmerson , Lo , Klaffke , Joyce , Dhawan , Hadzic , Mieli-Vergani , Kirk , Elizabeth Allen , Nicholl , Wong , Griffiths , Smithson , Giffin , Taha , Connolly , Gillett , Tanner , Bonham A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. [Revue] // Brain. - 2013. - 5 : Vol. 136. - pp. 1476-87.

Cuming The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. [Revue] // Brain. - 1948. - Vol. 71. - pp. 410-415.

Cuming The effect of BAL in hepatolenticular degeneration. [Revue] // Brain. - 1951. - 74. - pp. 10-22.

Davies Hare, Cottam, Chen, Hilgers, Halliday, Mercer, Double Localization of copper and copper transporters in the human brain. [Revue] // Metallomics. - 2013. - 1 : Vol. 5. - pp. 43-51.

Denny-Brown Porter The effect of BAL (2,3-dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) [Revue] // Transactions of American Neurological Association. - 1951. - Vol. 56. - pp. 79-84.

Dixon Gibbs, Walshe Preparation of triethylenetetramine dihydrochloride for the treatment of Wilson's disease. [Revue] // Lancet. - 1972. - 7755 : Vol. 1. - p. 853.

Duclos-Vallée La maladie de Wilson. Encyclopédie Orphanet [En ligne]. - Mars 2006. - <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-Wilson.pdf>.

El balkhi Trocello, Poupon, Chappuis, Massicot, Girardot-tinant, Woimant Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis [Revue] // Clinical Chimica Acta. - 2011. - 23-24 : Vol. 412. - pp. 2254-2260.

European Association for Study of the liver EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. [Revue] // Journal of Hepatology. - mars 2012. - Vol. 56. - pp. 671-685.

Frydman Bonné-Tamir , Farrer , Conneally , Magazanik , Ashbel , Goldwitch . Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. [Revue] // Proc Natl Acad Sci USA. - 1985. - Vol. 82. - pp. 1819-821.

George Brewer, Terry, Aisen Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. [Revue] // Arch Neurol. - 1987. - 5 : Vol. 44. - pp. 490-493.

Girodon Emmanuelle Du gène au test. [Revue] // adsp. - mars 2001. - 34. - pp. 25-27.

Gitlin Jonathan Wilson Disease [Revue] // Gastroenterology. - 2003. - 6 : Vol. 125. - pp. 1868-77.

Goldstein Randall, Gross, Rosevear, McGuckin Treatment of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) with D-penicillamine and low copper diet [Revue] // Transactions of the american neurological association. - 1969. - Vol. 94. - pp. 34-37.

Guillaud [et al.] Relative exchangeable copper: a valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. [Revue] // Liver Int. - 2018. - pp. 350-357.

Guillaud O [et al.] Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. [Revue] // journal of hepatology. - Mars 2014. - 3 : Vol. 60. - pp. 579-589.

Halliwell Gutteridge Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease [Revue] = 1 // Biochemical journal. - 1984. - 219. - pp. 1-14.

Harrison Jones , Dameron . Copper chaperones: function, structure and copper-binding properties [Revue] // Journal of Biological Inorganic Chemistry.. - 1999. - 2 : Vol. 4. - pp. 145-153.

HAS Guide ALD. Maladie de Wilson; protocole national de diagnostic et de Soins [Revue]. - 2008.

Haute Autorité de Santé Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle [En ligne] // HAS. - https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf.

Jourjon Rébecca maladie de wilson: imagerie de l'atteinte hépatique [En ligne]. - 2013. - <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2013/1/13f80d56-5c02-4f29-b869-e862e49c9f70.pdf>.

Kalita Kumar, Chandra, Kumar, Misra Worsening of Wilson disease following penicillamine therapy. [Revue] // european neurology. - 2014. - Vol. 71. - pp. 126-131.

Kitzberger Madl, Ferenci Wilson disease [Revue] // Metabolic Brain Disease. - 2005. - 4 : Vol. 20. - pp. 295-302.

Krebs Langkammer, Goessler, Ropele, Fazekas, Yen, Scheurer Assessment of trace elements in human brain using inductively coupled plasma mass spectrometry. [Revue] // Journal of Trace Element in Medicine and Biology. - 2014. - 1 : Vol. 28. - pp. 1-7.

Kuo Zhou , Cosco , Gitschier The copper transporter CTR1 provides an essential function in mammalian embryonic development. [Revue] // Proceedings of the National Academy of Sciences in USA. - 2001. - 12 : Vol. 98. - pp. 6836-41.

Laurencin C [et al.] Liver Transplantation in Wilson's Disease with Neurological Impairment: Evaluation in 4 Patients. [Revue] // european neurology. - 2017. - Vol. 77. - pp. 5-15.

Laurent-Puig Pierre Le passage du NGS en diagnostic..

Lech Sadlik Copper Concentration in Body Tissues and Fluids in Normal Subjects of Southern Poland [Revue] // Biological Trace Element Research. - 2007. - 1 : Vol. 118. - pp. 10-15.

Lieff Searching for the Mind [En ligne]. - <http://jonlieffmd.com/blog/the-very-intelligent-choroid-plexus-epithelial-cell>.

Linn FH [et al.] Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. [Revue] // Hepatology. - Novembre 2009. - 5 : Vol. 50. - pp. 1442-52.

Litwin Dzieżyc, Karliński, Chabik, Czepielb, Członkowska Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. [Revue] // Journal of the neurological sciences. - 2015. - Vol. 355. - pp. 162-167.

Lorincz MT Neurologic Wilson's disease. [Revue] // ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES. - Janvier 2010. - Vol. 1184. - pp. 173-87.

Machadoa Degutib, Genschel, Caçado, Bochow, Schmidt, Barbosa Neurological manifestations and ATP7B mutations in Wilson's disease. [Revue] // Parkinsonism and Related Disorders. - 2008. - 13 : Vol. 14. - pp. 246-249.

Michalczyk Bastow, Greenough, Camakaris, Freestone, Taylor, Lider, Mercer, Ackland ATP7B expression in human breast epithelial cells is mediated by lactational hormones. [Revue] // The journal of cytochemistry and histochemistry. - 2008. - 4 : Vol. 56. - pp. 389-99.

minds of malady [En ligne]. - 2017. - <http://www.mindsofmalady.com/2015/03/wilsons-disease.html>.

Mpari Implication des canaux potassium dépendant du calcium et de faible conductance au cours des processus mnésiques chez le rat: approche comportementale, pharmacologique, biochimique et biomoléculaire. - 2007.

Murata Kodama, Ishida, Nishimura, Levinson, Gitschier, Packman Mutation analysis and expression of the mottled gene in the macular mouse model of Menkesdisease. [Revue] // Pediatr Research. - 1997. - 4 : Vol. 42. - pp. 436-42.

Pena Lee, Thiele A Delicate Balance: Homeostatic Control of Copper Uptake and Distribution [Revue] // The American society for nutritional science. - 1999. - 7 : Vol. 129. - pp. 1251-60.

Poujois A, Djebrani-Oussedik N et F Fluchere Cuivre échangeable dans la maladie de Wilson : un biomarqueur de la sévérité de l'atteinte neurologique [Revue] // Revue Neurologique. - 2017. - 2 : Vol. 173. - p. 142.

Poujois Mikol, Woimant Wilson disease: brain pathology [Revue] // Handbook of clinical neurology. - 2017. - Vol. 142. - pp. 77-89.

Qian Tiffany-castiglioni, Welsh, Harris Copper efflux from murine microvascular cells requires expression of the menkes disease Cu-ATPase. [Revue] // The Journal of Nutrition. - 1998. - 8 : Vol. 128. - pp. 1276-82.

Rees Thiele identification of a vacuole-associated metalloredutase and its role in Ctr2-mediated intracellular copper mobilization [Revue] // The Journal of biological chemistry. - 2007. - 30 : Vol. 282. - pp. 21629-38.

Riordan Stephen, Williams, Roger The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. [Revue] // Journal of Hepatology. - 2001. - 1 : Vol. 34. - pp. 165-171.

Roberts A practice guideline on Wilson's disease. [Revue] // Hepatology. - 2003. - 6 : Vol. 37. - pp. 1475-1492.

Roberts Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. [Revue] // Hepatology. - 2008. - 6 : Vol. 47. - pp. 2098-111.

Saito Okabe, Hosokawa, Kurasaki, Hata, Endo Immunohistochemical determination of the Wilson copper-transporting P-type ATPase in the brain tissues of the rat. [Revue] // Neuroscience Letters. - 1999. - 1 : Vol. 266. - pp. 13-16.

Scheinberg Jaffe, Sternlieb The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. [Revue] // The New England Journal of Medicin. - 1987. - 4 : Vol. 317. - pp. 209-13.

Schenberg Sternlieb Treatment of the neurologic manifestations of Wilson's disease. [Revue] // arch neurol. - 1995. - 4 : Vol. 52. - pp. 339-40.

Stapelbroek Janneke, Bollen, van Amstel, van Erpecum, van Hattum, van den Berg, Klomp, Houwen The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic [Revue] // Journal of Hepatology. - 2004. - 5 : Vol. 41. - pp. 758-763.

Tanzi Petrukhin , Chernov , Pellequer , Wasco , Ross , Romano , Parano , Pavone , Brzustowicz The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene [Revue] // Nature Genetics. - 1993. - 4 : Vol. 5. - pp. 344-350.

Telianidis Hung, Materia, La Fontaine Role of the P-Type ATPases, ATP7A and ATP7B in brain copper homeostasis [Revue] // Frontiers in Aging Neuroscience. - 2013. - Vol. 5. - p. 44.

Terada Aiba, Yang, Lida, Nakai, Miura, Sugiyama Biliary excretion of copper in LEC rat after introduction of copper transporting P-type ATPase, ATP7B. [Revue]. - 1999. - 1 : Vol. 448. - pp. 53-5.

Vilensky Redman British anti-Lewisite (dimercaprol): an amazing history. [Revue] // annals of emergency medicine. - 2003. - 3 : Vol. 41. - pp. 378-83.

Walsh Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. [Revue] // Am J Med. - 1956. - 21. - pp. 487-495.

Walshe Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. [Revue] // An International Journal of Medicine. - 1973. - 167 : Vol. 42. - pp. 441-52.

Walshe penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. [Revue] // The American Journal of medicine. - 1956. - 4 : Vol. 21. - pp. 487-95.

Walshe Penicillamine: the treatment of first choice for patients with Wilson's disease [Revue] // Movement disorder. - 1999. - 4 : Vol. 14. - pp. 545-550.

Walshe The conquest of Wilson's disease. [Revue] // brain. - aout 2009. - Vol. 132. - pp. 2289-95.

Walshe The story of penicillamine: a difficult birth. [Revue] // Movement Disorders. - 2003. - 8 : Vol. 18. - pp. 853-9.

Walter G et Lyndon B Depression in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). [Revue] // Aust NZJ Psychiatry. - decembre 1997. - 6 : Vol. 31. - pp. 880-882.

Weiss Thurik, Gotthardt, Schäfer, Teufel, Wiegand, Merle, Ferenci-Foerster, Stauber, Zoller, Schmidt, Reuner, Hefter, Trocello, Houwen, Ferenci, Stremmel Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. [Revue] // clinical gastroenterology and hepatology. - 2013. - 8 : Vol. 11. - pp. 1028-1035.

Wilson Progressive lenticular degeneration : a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. [Revue] // Brain. - 1912. - Vol. 34. - pp. 295-509.

woimant Trocello, Girardot-tinant maladie de wilson [Revue] // EMC neurologie. - avril 2013. - 2 : Vol. 10. - pp. 1-14.

Yamaguchi Heiny , Gitlin isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. [Revue] // Biochem Biophys res Commun. - 1993. - 197. - pp. 271-277.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

QUESADA Coralie

Forme neurologique de la maladie de Wilson : physiopathologie, diagnostic et prise en charge du patient.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2019, 134 pages

La maladie de Wilson est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par des mutations sur le gène *ATP7B* (chromosome 13), codant pour une protéine de transport du cuivre l'*ATP7B*, qui diminuent l'excrétion biliaire du cuivre et la synthèse de la céruloplasmine. Elle induit un déséquilibre dans le métabolisme du cuivre, provoquant un excès de cuivre dans les tissus notamment le foie (pathogénicité primaire) mais aussi le cerveau.

Le diagnostic des formes neurologiques de la maladie de Wilson est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (principalement la diminution de la céruloplasminémie et l'augmentation de la cuprurie), la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péricornéen) quasi constant dans ces formes et sur les anomalies en Imagerie par résonance magnétique (IRM). L'analyse moléculaire apporte une contribution importante au diagnostic.

Ces dernières années, un nouvel outil de diagnostic a été étudié, le REC (Relative Exchangeable Copper) rapport du cuivre échangeable et du cuivre sérique total. Le REC était significativement plus élevé chez les patients atteints de la maladie de Wilson que chez les patients souffrant d'autres maladies hépatiques (Bost, 2018). Le cuivre échangeable était quant à lui significativement plus élevé dans la forme neurologique de la maladie de Wilson (Poujois, 2017). Ce qui confirme que la détermination du cuivre échangeable avec le calcul du REC sont des indicateurs importants pour le diagnostic de la maladie de Wilson.

L'objectif de ce travail est d'étudier la forme neurologique de la maladie de Wilson dans sa globalité, d'une part sa physiopathologie, encore mal connue, et d'autre part sa prise en charge, plus particulièrement par l'éducation thérapeutique mise en place début 2017 par le Centre Maladies Rares de Référence Wilson de Lyon aux hôpitaux Est (HFME). L'étude d'une cohorte de 260 patients a permis de rassembler les données cliniques, biologiques et génétiques au moment du diagnostic et d'enrichir la base de données Maladies Rares Wilson, en particulier pour la forme neurologique.

MOTS CLES

Wilson
Neurologie
ATP7B

JURY

M. GUITTON Jérôme, Professeur
Mme BOST Muriel, Maître de Conférences
M. LAURENCIN Chloé, Neurologue

DATE DE SOUTENANCE 21 novembre 2019