

La maladie de Wilson en 2018



Wilson's disease in 2018

A. Poujois
P. Chaîne
F. Woimant

Département de neurologie, centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, hôpital Lariboisière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

RÉSUMÉ

La maladie de Wilson (MW), qui entraîne une surcharge en cuivre, fait partie de ces maladies génétiques rares qui bénéficient de traitements efficaces ayant révolutionné leur pronostic. La mise en place d'un centre de référence en 2005, qui a été re-labélisé cette année, et l'inclusion des patients dans un registre national, nous permet de progresser dans la connaissance et la prise en charge de cette pathologie rare. La prévalence clinique de la MW en France a pu être estimée à 1,5/100 000, mais la prévalence génétique est bien plus élevée autour de 1/7000. Une pénétrance incomplète du gène ou la présence de gènes modificateurs expliquent probablement la différence de prévalence. Le spectre clinique de la MW apparaît plus large avec notamment des formes pauci-symptomatiques et un début tardif après 40 ans chez 6 % des patients. Si le diagnostic peut être évoqué devant une céruloplasminémie basse et une cuprurie/24 h élevée, une avancée diagnostique majeure a reposé sur la mise en place du dosage direct du cuivre libre toxique, appelé cuivre échangeable. Le REC correspondant au ratio (cuivre échangeable/cuivre total) permet un diagnostic certain de MW s'il est > 18,5 %. Par ailleurs, une valeur de cuivre échangeable > 2,08 $\mu\text{mol/L}$ au diagnostic est un marqueur de l'atteinte extra-hépatique (neurologique et cornéenne) et de sa sévérité. Le traitement de la MW repose sur une phase initiale de chélation active et prolongée par un chélateur (Trolovol[®] ou Trientine[®]) qui est suivie ensuite par une phase d'entretien par la Trientine[®] ou un sel de Zinc. Les principaux risques à surveiller sont l'aggravation neurologique lors de la phase initiale et la mauvaise observance médicamenteuse lors de la phase d'entretien. La greffe hépatique est indiquée dans les cas d'hépatite fulminante ou de décompensation de cirrhose ; elle doit être discutée rapidement dans les aggravations neurologiques pharmaco-résistantes. Le suivi clinique, biologique et échographique régulier est fondamental pour évaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement, mais aussi pour dépister l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire sur un foie cirrhotique. Le futur proche est prometteur avec l'arrivée, sur le marché, d'un nouveau chélateur le tetrathiomolybdate, qui entraîne moins d'aggravation neurologique initiale et le développement de la thérapie génique.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Wilson's disease (WD) is characterized by deleterious copper accumulation in the liver and the brain. It is one of those rare genetic disorders that benefits from effective treatments which have dramatically transformed the prognosis. The establishment of a national reference center in 2005 that was re-certified this year and the inclusion of patients in a national registry allowed us to progress in the knowledge and management of this rare disease. In France, the clinical prevalence is estimated to 1.5/100 000 but the genetic prevalence is higher around 1/7,000. An incomplete penetrance of the gene or the presence of modifier genes may account for the difference. The clinical spectrum of WD is wider as expected with pauci-symptomatic presentations and a late onset of the disease over the age of 40 in 6 % of patients. WD is suspected when ceruloplasminemia is low and 24h-urinary copper excretion is elevated. Recently, a major diagnostic advance has been reached with the implementation of the direct dosage of toxic free copper, called exchangeable copper. The ratio of exchangeable copper/total copper (REC) > 18.5 % provides the diagnostic of WD with high sensitivity and specificity. Moreover, copper exchangeable > 2.08 $\mu\text{mol/L}$ at diagnosis is indicative of the severity of the extra-hepatic (brain

MOTS CLÉS

Maladie de Wilson
ATP7B
Cuivre
Chélateurs
Greffe hépatique

KEYWORDS

Wilson's disease
ATP7B
Copper
Chelators
Liver transplant

Auteur correspondant :

A. Poujois,
Département de neurologie, centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, hôpital Lariboisière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 2, rue Ambroise-Paré, 75010, Paris, France.
Adresse e-mail : aurelia.poujois@aphp.fr

and retina) involvement. Treatment of WD is based on an initial active and prolonged chelating phase (by Trolovol[®] or Trientine[®]) followed by a maintenance phase with Trientine[®] or Zinc salt. The two major problems which may be encountered are neurological worsening during the initial phase and non-compliance to treatment during the maintenance phase. Liver transplantation is the recommended therapeutic option in WD with acute liver failure or end-stage liver cirrhosis; its indication should be considered when a rapid neurological worsening occurs despite effective chelation. Regular clinical, biological and liver ultrasound follow-up is essential to evaluate treatment efficacy, tolerance and adherence but also to detect the appearance of hepatocellular carcinoma on a cirrhotic liver. The near future is promising with the arrival of a new chelator, tetrathiomolybdate and with the development of gene therapy.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

INTRODUCTION

En juillet 2017, le centre national de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre vient d'être re-labelisé pour cinq ans. Il fait partie depuis 2016 de la filière Groupement des maladies héréditaires du métabolisme (G2M) et est constitué d'un centre coordonnateur (Lariboisière, Paris), d'un centre constitutif (hospices civils de Lyon) et de huit centres de compétence répartis sur l'ensemble du territoire français (Marseille, Lille, Besançon, Rennes, Toulouse, Bordeaux et Paris). Cette re-labelisation nous donne l'occasion de faire le point sur les actualités de la maladie de Wilson (MW), cette maladie de surcharge en cuivre qui fait collaborer neurologues, hépatologues et pédiatres.

La MW fait partie de ces maladies génétiques rares qui bénéficient de traitements efficaces ayant révolutionné leur pronostic [1]. Poser le diagnostic de MW n'est donc pas qu'une satisfaction intellectuelle, mais a un réel impact thérapeutique. Depuis sa première description clinique il y a plus d'un siècle par Sir SA Wilson, neurologue britannique [2], la connaissance de la MW continue à s'enrichir et sa prise en charge à évoluer. Cet article détaille les dernières avancées concernant l'épidémiologie, la génétique, la clinique, les moyens diagnostiques biologiques et d'imagerie, ainsi que les traitements. La dernière partie s'intéressera aux diagnostics différentiels à évoquer devant des anomalies du bilan cuprique.

RAPPELS DE PHYSIOPATHOLOGIE

La MW est une maladie monogénique de transmission autosomique récessive touchant un gène de 21 exons, l'ATP7B situé sur le chromosome 13. Ce gène code pour une ATPase transporteuse du cuivre, localisée préférentiellement dans le foie, mais aussi dans le cerveau. Cette protéine ATP7B intervient dans l'homéostasie du cuivre. Elle a deux actions : l'incorporation du cuivre à l'apocéruloplasmine au sein de l'hépatocyte pour former l'(holo) céruloplasmine qui est excrétée dans la circulation sanguine et l'élimination physiologique du cuivre dans la bile et les selles.

Son dysfonctionnement entraîne une accumulation de cuivre non lié à l'apocéruloplasmine dans le foie qui est ensuite libéré sous forme libre dans la circulation sanguine et une élimination urinaire plutôt que biliaire du cuivre. Le cuivre libre dit « échangeable » qui s'échappe du foie se dissémine alors dans l'organisme avec une préférence pour la cornée et le cerveau, y entraînant des dommages oxydatifs et une apoptose cellulaire. D'une maladie hépatique initiale, la MW devient alors multisystémique [3].

Bien que prédominant dans les hépatocytes, l'ATP7B est aussi présente dans différentes régions cérébrales, mais à un moindre degré qu'une autre ATPase, l'ATP7A. Sa contribution à l'homéostasie cérébrale du cuivre reste obscure. Par contre, les astrocytes semblent avoir un rôle clé lors de l'arrivée massive intracérébrale de cuivre libre par voie sanguine ou via le LCR [4].

AVANCÉES EN GÉNÉTIQUE ET EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Nouvelles techniques de séquençage

Les technologies de séquençage dites de « nouvelle génération », Next Generation Sequencing (NGS) sont utilisées depuis quelques années dans les laboratoires de génétique moléculaire et permettent de proposer pour les gènes de grandes tailles, un diagnostic moléculaire plus rapide et plus exhaustif que celui basé sur la méthode de référence de Sanger. À ce jour, plus de 600 mutations ont été décrites et concernent plus volontiers les régions centrales du gène avec une préférence pour les exons 8 et 14, notamment en Europe. En France, si le taux de positivité de l'analyse moléculaire est de l'ordre de 98 %, il en résulte que seulement 2 % des patients atteints d'une MW avérée présentent une seule mutation hétérozygote voire aucune mutation dans le gène *ATP7B*. En France, la mutation ayant une fréquence allélique la plus élevée (15 %) est la mutation faux-sens p.His1069Gln sur l'exon 14. En l'absence de mariage consanguin, la majorité des patients sont hétérozygotes composites avec une mutation différente sur chaque allèle. Néanmoins, un certain nombre de patients sont porteurs de trois mutations différentes [5]. Qu'il y ait deux ou trois mutations, les recherches de corrélations génotypes-phénotypes sont restées jusqu'à présent décevantes.

Pseudo-dominance et MW

Récemment, des cas de transmission parent-enfant ont été rapportés ce qui incite à proposer systématiquement un dépistage familial très large malgré le caractère autosomique récessif de la transmission [6–8]. Les recommandations proposent donc en plus du dépistage classique des frères et sœurs du cas index (risque de 25 %), celui de leurs enfants, parents, oncles, tantes et neveux. L'étude des parents du cas index permet aussi de confirmer que les mutations de ce dernier sont sur deux allèles différents.

Prévalence clinique et prévalence génétique

Jusqu'à présent une publication princeps faisait référence avec une prévalence clinique mondiale estimée à 30 par

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10215676>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10215676>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)