

LA MALADIE DE WILSON

Rodolphe SOBESKY

Centre Hépatobiliaire

Hôpital Paul Brousse, Villejuif

GH-Paris Sud

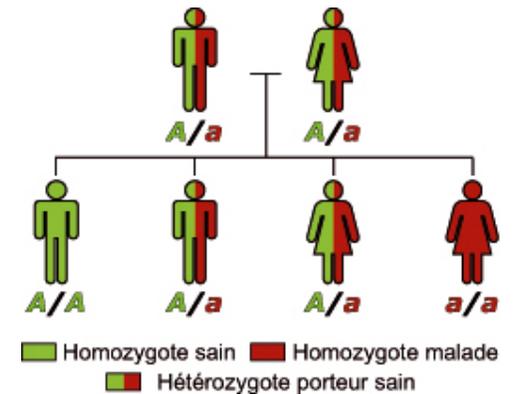
Conflits d'intérêt

- Orphalan

Introduction : une maladie...

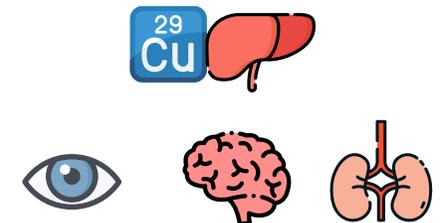
- **génétique**

- de transmission autosomique récessive
- liée à l'existence d'anomalies sur le gène ATP7B (13q14)
- le gène ATP7B produit une protéine qui permet le routage du cuivre (élément trace essentiel à la survie)



- **métabolique**

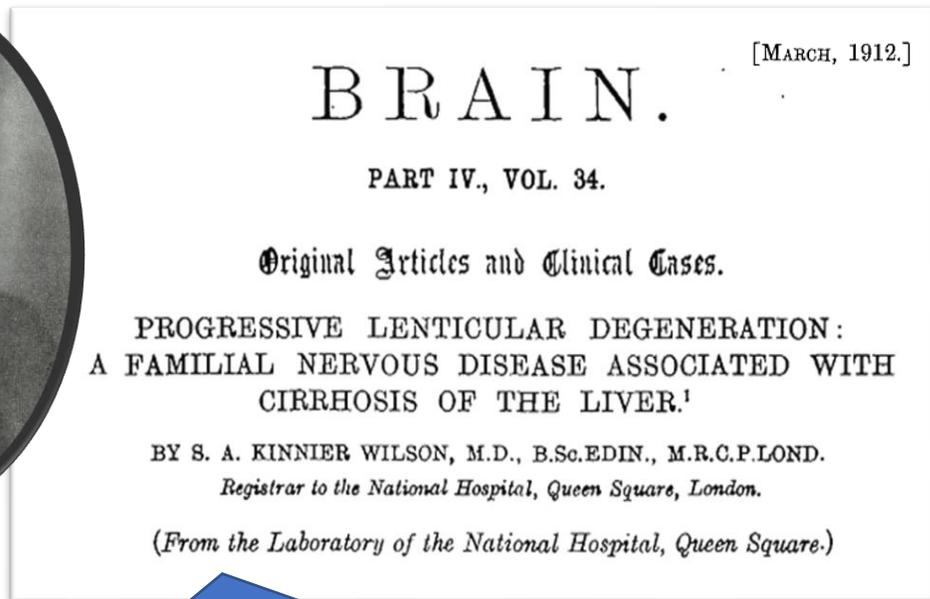
- à l'origine d'une accumulation toxique de Cuivre dans l'organisme
 - initialement dans le foie
 - puis en dehors du foie (cerveau, œil, reins etc...)



- **Pour laquelle des traitements sont disponibles**

1956: D Pénicillamine; 1961: sel de zinc; 1968: Trientine ...

Une maladie décrite il y a un siècle



“*progressive lenticular degeneration*”
(1912)

- Description : 4 patients (même famille) ayant des mouvements anormaux associés une cirrhose.
- Éléments clés de la maladie :
 - Touche les enfants et les adultes jeunes
 - Liens entre lésions du foie et lésions du cerveau
- Son hypothèse:
 - les anomalies cérébrales sont liées à un toxique généré par le foie cirrhotique.



Prévalence de la maladie de Wilson

Maladie rare, orpheline, observée dans les 2 sexes, sur tous les continents

Europe

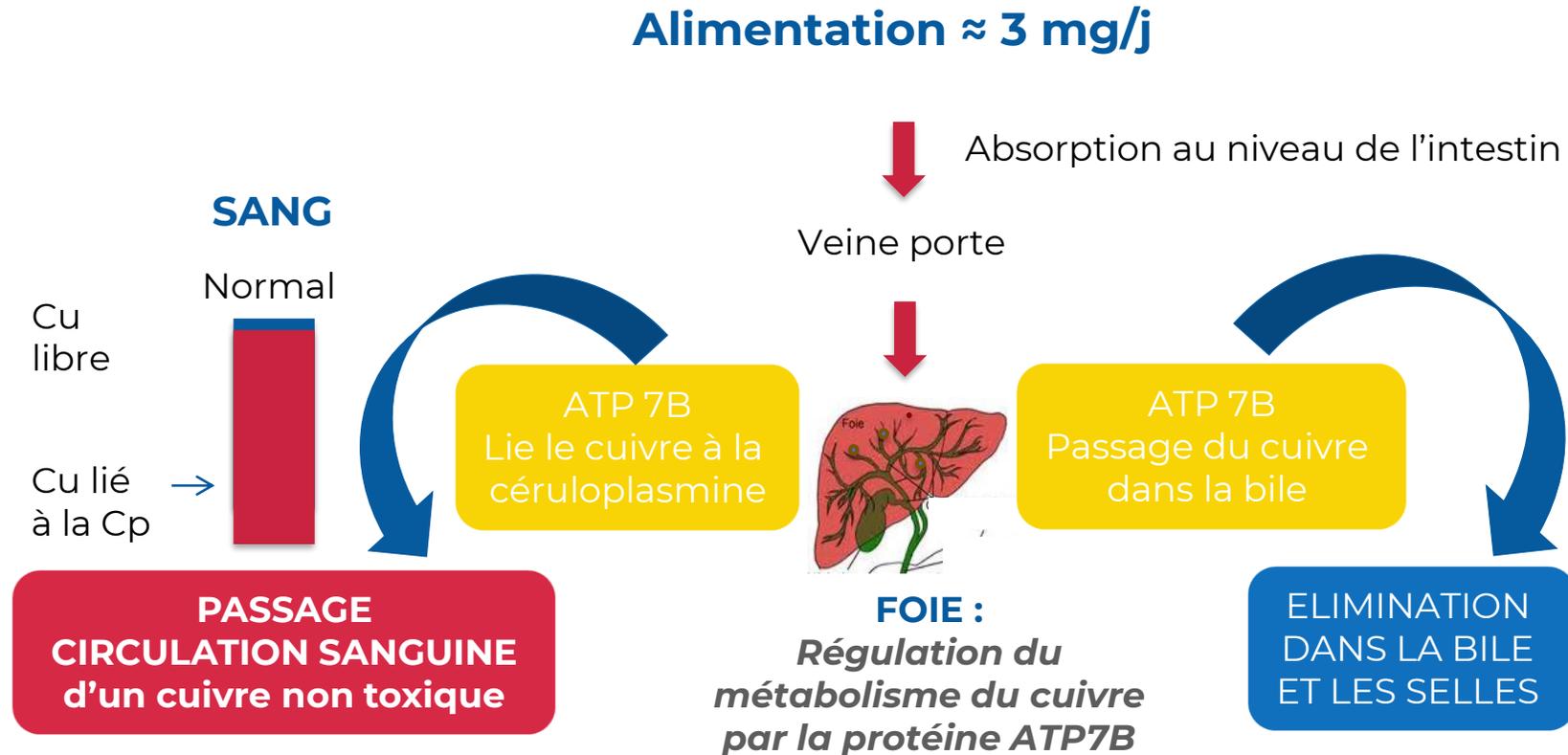
- $\simeq 1.2$ à $1.8 / 100\ 000$

France

- prévalence clinique :
 $1.5 / 100\ 000$
- Environ 1000 cas

Etude CNAMTS / CRMRWILSON : base médico-administrative
SNIIRAM (ALD17 maladie Wilson ou Hospitalisation court séjour 2011-
2013 : maladie de Wilson ou code ORPHANET Wilson)

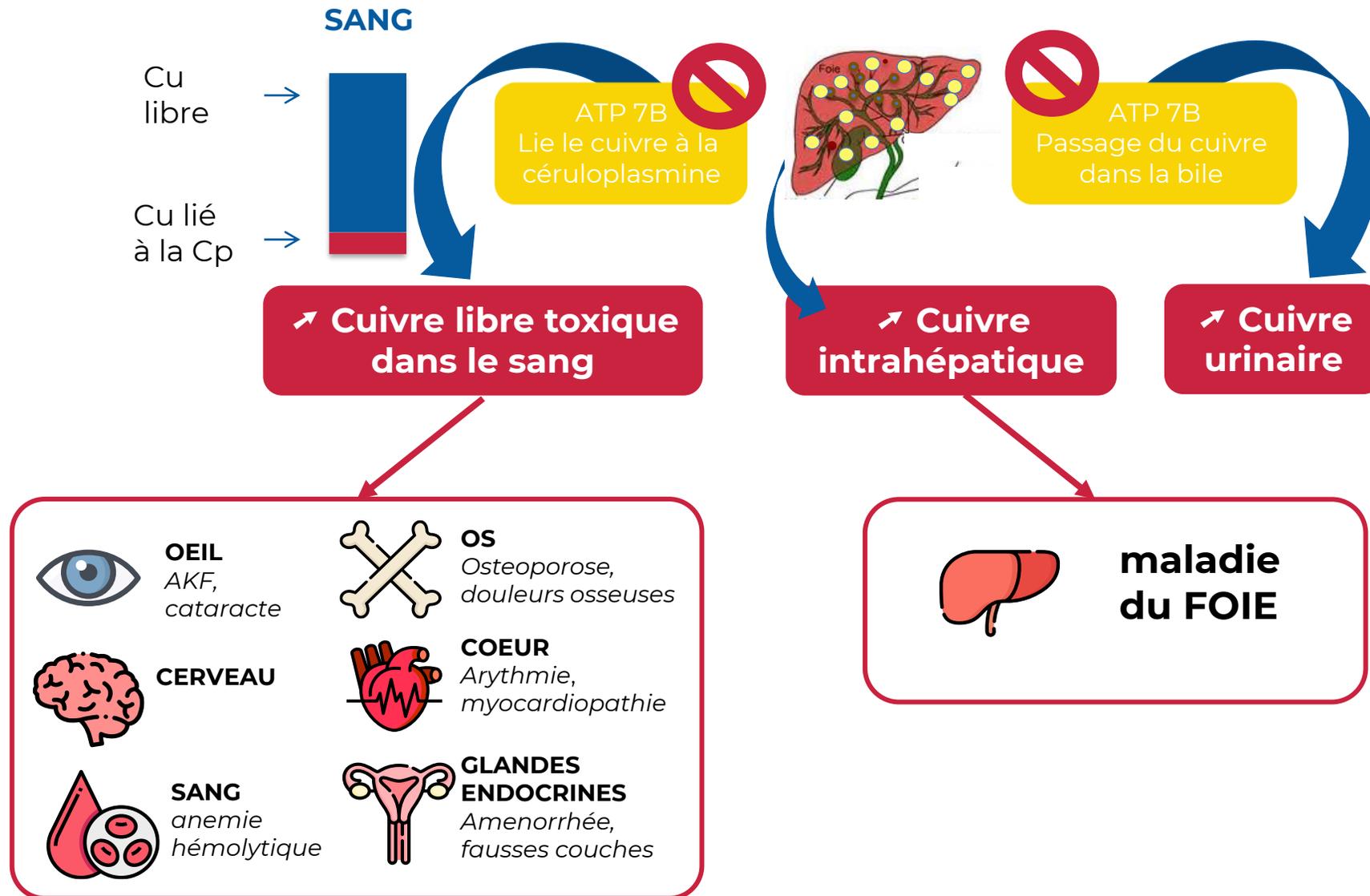
Métabolisme du cuivre



Cuivre indispensable :

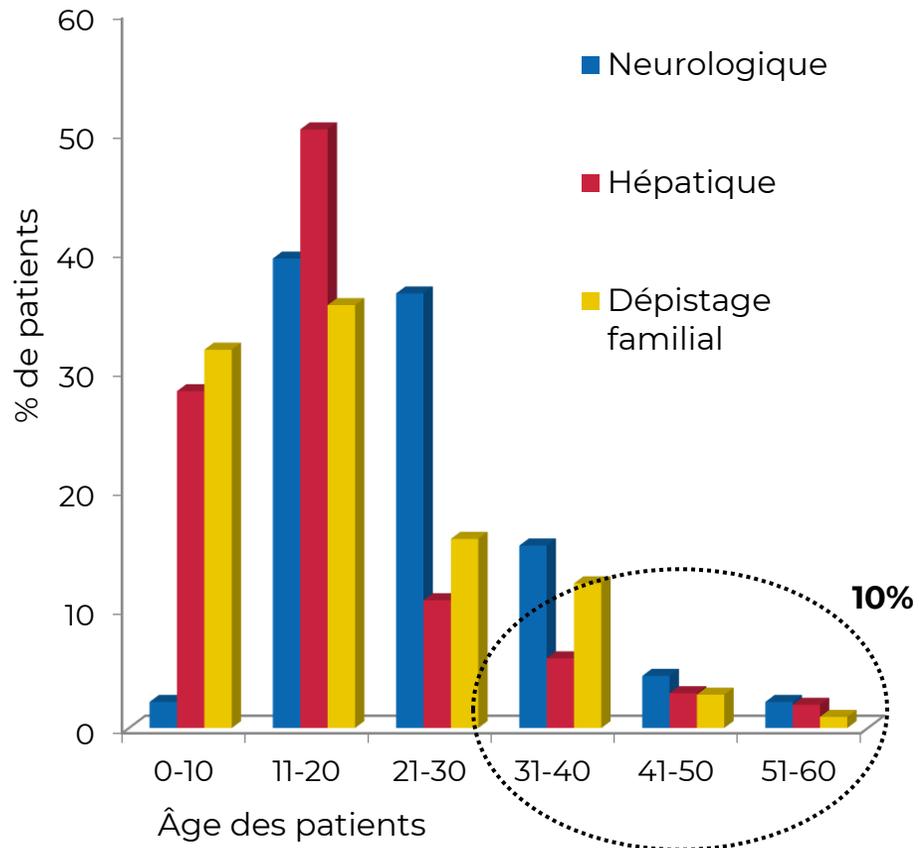
enzymes intervenant dans formation du tissu conjonctif, synthèse des neurotransmetteurs...

Dysfonctionnement de l'ATP7B



Mode et âge de révélation

Mode de Présentation polymorphe, isolé, ou associé



Registre France
619 patients (49.1% hommes)
diagnostiqués entre 1959 et 2017

Symptômes NEUROLOGIQUES

- Age moyen : 23.6 +/- 10,2 ans (min 4 – max 61)
- H: 54.2%
- 46% diagnostiqués < 20 ans

Symptômes HÉPATIQUES

- Age moyen : 16.8 +/- 11 ans (min 3 – max 64)
- F: 57.6%
- 70% diagnostiqués < 20 ans

Présentation hépatique

- Mode le plus fréquent de présentation initiale (40% - 61% selon études)

Âge de début : **5 à 35 ans** (6% > 60 ans)

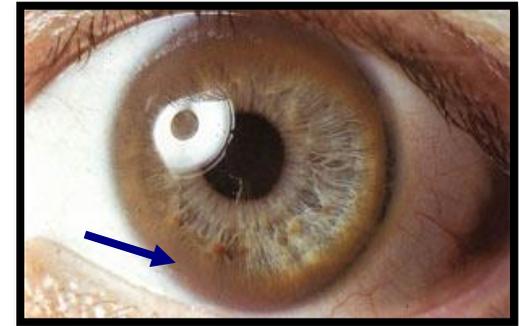
- Pas de symptômes spécifiques

- Hépatite chronique
- Décompensation de cirrhose
- Insuf. hépatite sévère
- Insuf. hép. fulminante

6 à 12 %
Prédominance féminine (4:1)

- Chez les patients neurologiques

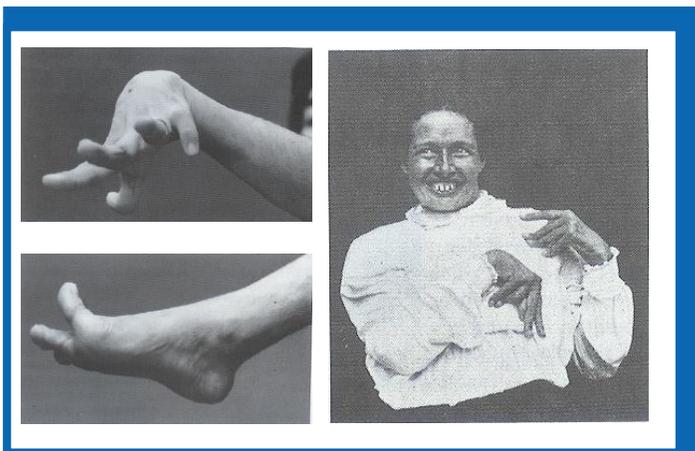
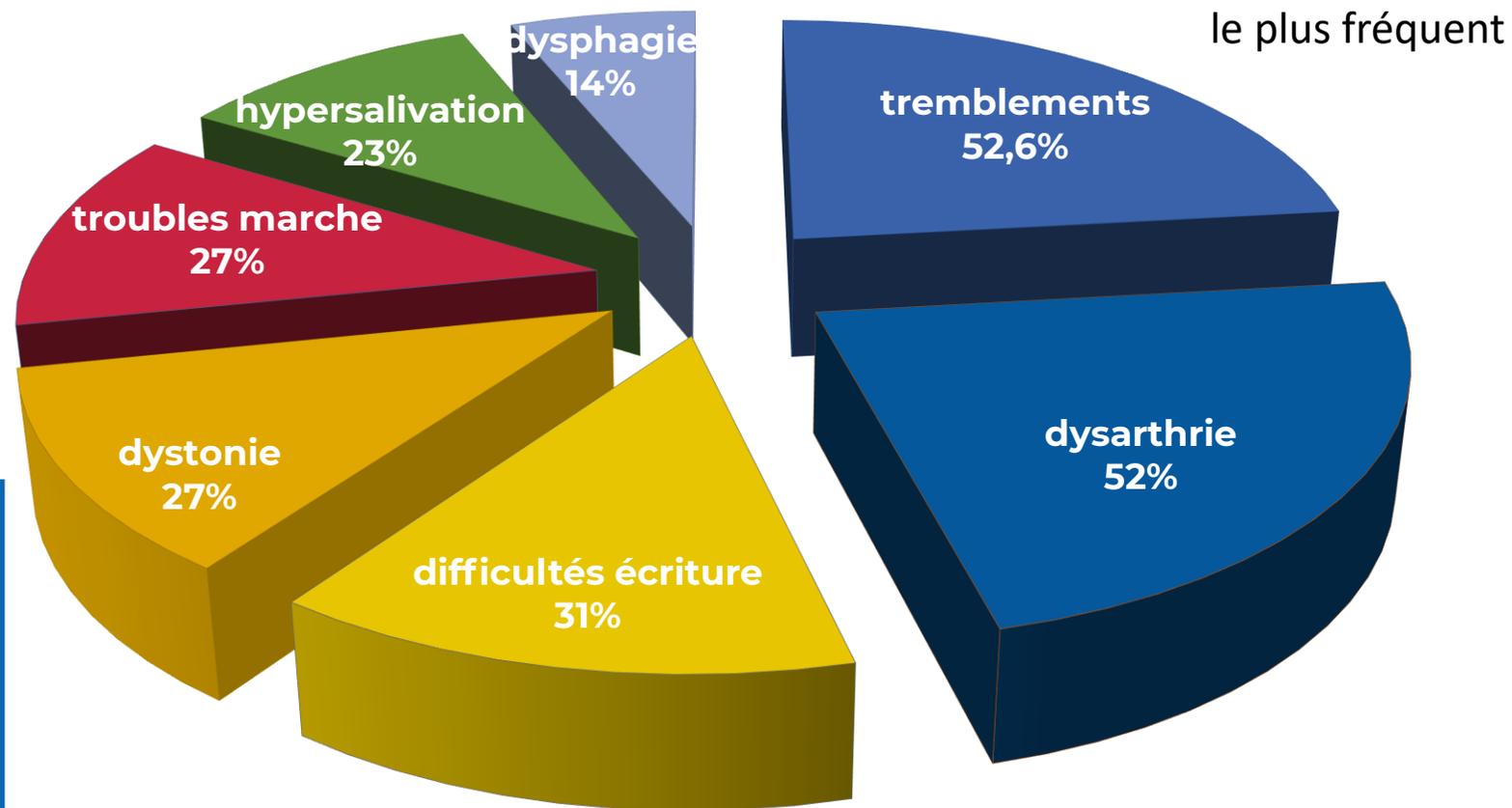
- 100% ont des signes de maladie chronique du foie
- > 50% ont une cirrhose



Anneau de
Kayser Fleischer :

Présent chez 50% des
patients avec une
atteinte hépatique

Premiers symptômes neurologiques



Un même patient peut présenter plusieurs symptômes

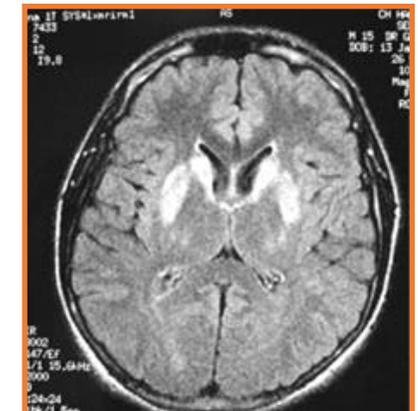
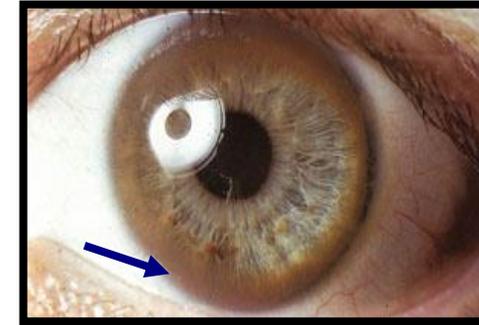
Registre France
619 patients (49.1% hommes)
diagnostiqués entre 1959 et 2017

- 30-63% au diagnostic
- Allongent le délai diagnostique (à 2,4 ans)
- 20% sont suivis par un psychiatre avant le diagnostic
- Symptômes variés : Dépression (30%), Troubles du comportement avec changement de personnalité (30%), Troubles attentionnels (28%), Irritabilité (22%)

Repose sur un faisceau d'arguments

- Clinique et histoire familiale
- Anneaux de Kayser-Fleischer
 - Tjs présent dans les formes neuro
- IRM cérébrale
 - Tjs anormale dans formes neuro
 - Peut être anormale dans les formes hépatiques
 - Hyper signal Flair et T2 (ganglions bas)
- Bilan cuprique
- Analyse génétique du gène ATP7B

- Biopsie hépatique (si diagnostic incertain)



Biopsie hépatique

- Réalisation parfois difficile... Faite si diagnostic non fait avec méthodes non invasives
- Lésions non spécifiques:
 - Précocement : stéatose minime (macro et microvésiculaire)
 - Nécrose focale
 - Aspect d' « hépatite chronique »
 - 50% avec cirrhose

Confusion possible avec
 NAFLD ou NASH
 Hép auto immune

Tests	Aspect typique	Faux négatifs	Faux positifs
Cu intra hépatique	Elevé > 4 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec Se = 96,5 Sp = 98,6	Erreur d'échantillonnage (18% entre 0,8 et 4)	Discrètement élevé si cholestase marquée ancienne
Coloration Rhodanine	Augmentation marquage	Expression très variable (surtout au stades précoces). Variable d'une zone à l'autre	Marquage si cholestase

Bilan du cuivre

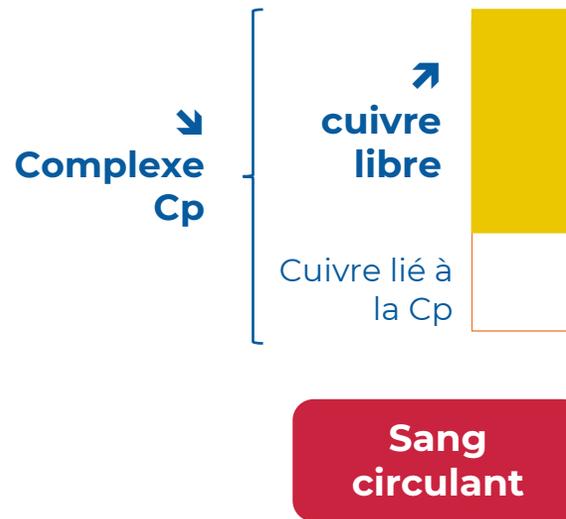
WILSON

PIÈGES



Céruleplasmine (CP)	Basse ou effondrée	Normale chez certains patients Abaissée : 20 % Hz, Menkès, acéruleplasminémie, carence, CDG...
Cuprémie totale (CuT)	Basse	Augmentée : inflammation, grossesse
Cuprurie des 24 heures	Augmentée > 1,60	Erreurs de recueil Fonction rénale Cytolyse importante
Cuivre intra hépatique	Augmenté > 4 umol/l	Prélèvement invasif (Tissu non homogène → Faux négatif)
Cuivre échangeable (CuEX)	Bas, normal ou élevé	CuEX élevé mais REC N Un CueX très élevé peut conduire à un CuT normal voire augmenté ! → Discordance CuT / Cp
CuEX relatif (REC) CuEX / CuT	> 18 %	Marqueur diagnostique Spécificité et sensibilité +++

Mesure du cuivre toxique



Pool de cuivre « libre »
cuiivre non lié à la Cp

CALCULÉ : NCC

$NCC = \text{cuivre total } (\mu\text{mol/L}) - [47 \times \text{ceruloplasmine } (\text{g/L})]$
 $NCC > 1.6 \mu\text{mol/L}$ chez MW
 mais 20% de valeurs négatives
 dues à la méthode de dosage immunologique de la Cp

Autres mesures du NCC

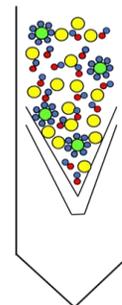
NCC-Sp (speciation)
 dNCC (direct)

MESURÉ : CUIVRE Exchangeable

2009: Nouvelle technique de dosage direct du cuivre libre, indépendamment du dosage de la Cp :

- 3 étapes :
- Incubation serum/chelateur
 - Ultrafiltration
 - Mesure directe du cuivre dans l'ultrafiltrat

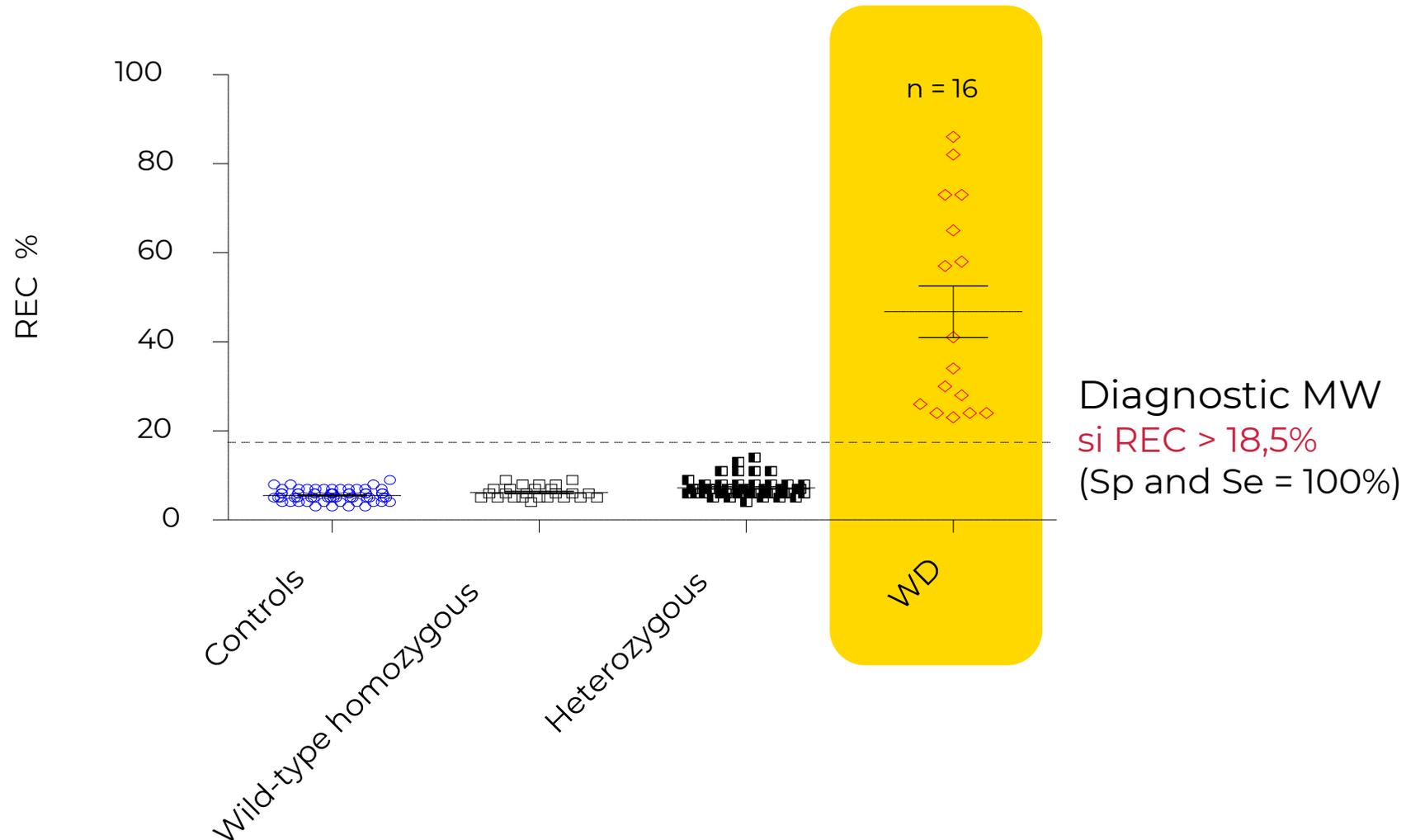
• Cu • Alb
 • EDTA • Holo Cp



Cuivre échangeable relatif (REC) : intérêts

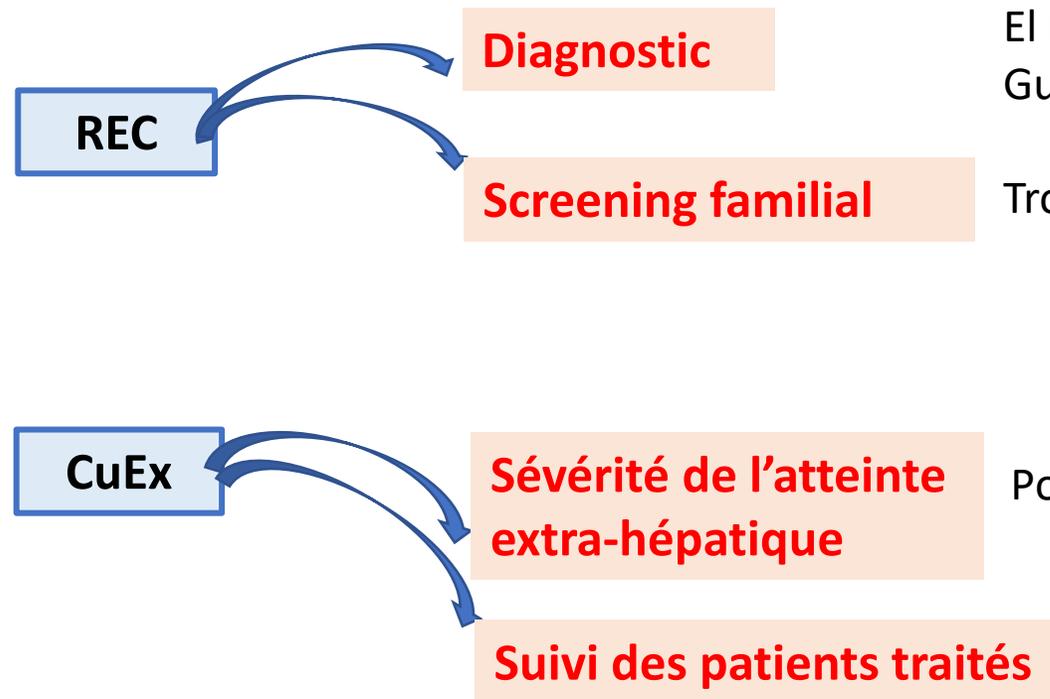
$$\text{REC} = \frac{\text{CuEX}}{\text{Cu Total}}$$

- Le REC est un outil important :
 - Au diagnostic



10 ans d'expérience de CuEx / REC

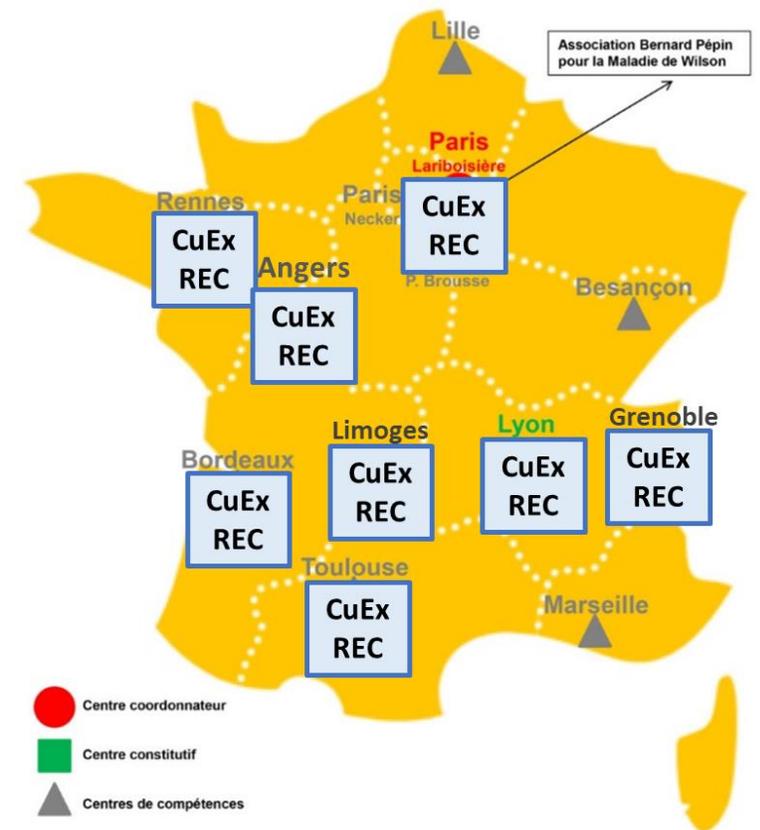
Introduction de ces outils dans la pratique courante



El Balkhi S. Clin. Chim. Acta, 2011
 Guillaud O. Liver Int 2018

Trocello JM. Mov Disord 2014

Poujois A,. Eur J Neurol 2017



Mesure directe de la protéine ATP7B

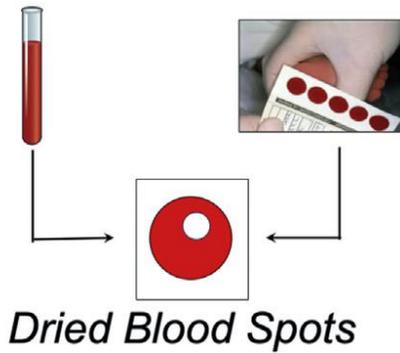
ATP7B Peptide Analysis Identifies Wilson Disease Patients



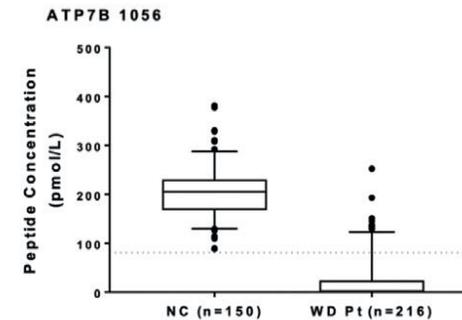
216 WD Patients
(130 Unique Variants)

211 With Genetic Results

- 143 (68%) genetically confirmed
- 68 (32%) genetically ambiguous




Antibody-Mediated
Enrichment
of ATP7B Peptides



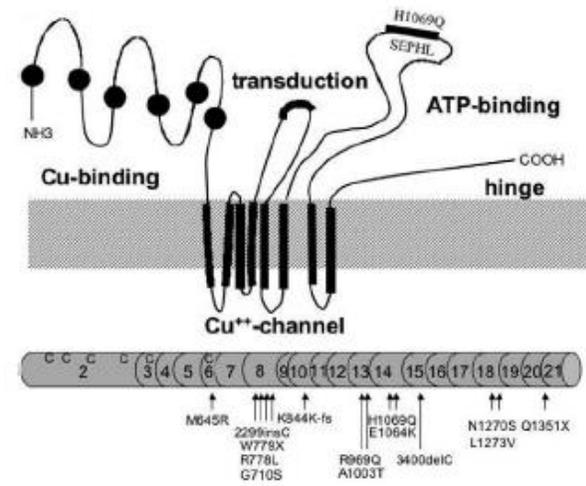
ATP7B peptide deficient in:

- 199/216 (92%) of all patients
- 64/68 (94%) genetically ambiguous
- 130/143 (91%) genetically confirmed
- 14/16 (88%) with normal ceruloplasmin

Gastroenterology

Etude génétique du gène ATP7B

- Gène Wilson (Chromosome 13, 20 exons (+ promoteur))
- Différentes méthodes d'analyse
- Hétérozygotes composites plus fréquents que homozygotes
 - Mutations : > 900
 - 205 mutations dans la cohorte française, 50 nouvelles
 - Mutation faux-sens (83%), insertion (13%) ...



	hétérozygote composite	homozygote	une seule mutation (ou délétion ..)	pas de mutation trouvée
418 index cases	65 %	26.5 %	6.2 %	2.4 %

- Analyse ne permet pas toujours de confirmer le diagnostic

Traitements

- **Grandes règles : Traitement à vie...** (problèmes compliance...)

Même pendant la grossesse

Suivi avec surveillance efficacité

- **2 familles de traitement : chélateurs et zinc**

- **Chélateurs**

- D-Penicillamine (AMM): TROLOVOL[®]
 - Traitement de première intention dans les formes symptomatiques
 - Nombreux effets secondaires (jusqu'à 30 % arrêt de traitement)

- Sels de Trientine

TETA2HCL (sous ATU jusqu'en juin 20):

TRIENTINE[®] puis CUFENCE[®] 200

Conservation à 4°C

TETA 4HCL:

CUPRIOR[®] 150

Conservation à température ambiante

Expérience étude CHELATE (EASL 2021)

Efficacité?

Examen, Tests hép.
Cuprurie (augmentée)
CuEx, NCC?

- **Acétate de zinc (AMM): WILZIN[®]**

- Traitement de première intention dans les formes asymptomatiques
- Recommandé dès l'âge de 2-3 ans (screening familial)

Examen, Tests hép.
Cuprurie (basse)
CuEx, NCC?

Transplantation hépatique

- Pour les formes sévères d'hépatopathie

Score pronostic
(modifié par Dhawan et al.)

	1*	2*	3*	4*
Serum bilirubin (µmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
AST (U/L)	100-150	151-300	301-400	>400
INR	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
WBC [10 ⁹ /L]	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Albumin [g/L]	34-44	25-33	21-24	<21

Score ≥ 11 => probabilité élevé de décès

- Insuffisance hépatique sévère sans réponse au traitement
- Cirrhose décompensée (mauvaise observance du traitement?)
- Insuffisance hépatique fulminante



**Transplantation
hépatique**

Indications validées

Bons résultats (87% survie à 15 ans)
(Guillaud et al. J Hepatol 2014)

Ferenci et al. APT 2004; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012

- Pour les formes neurologiques sévères sans réponse au traitement

(Discussion au cas par cas)

- Nouveaux outils biologiques pour le diagnostic et le suivi
- Nouveaux chélateurs
 - Tétrathiomolybdate bis choline:
 - puissant chélateur, réduit l'absorption intestinale du Cu et forme dans le sang un complexe Cu-Albumine (étude internationale en cours)
 - Chélateur du Cu agissant au sein de l'hépatocyte avec excrétion du complexe dans la bile. Délivrance via nanovecteur (CEA Grenoble ; Monestier et al. Metallomics, 2020; Delangle et Mintz (Dalton Trans 2012))
- **Thérapie génique**
 - Transduction d'un nouvel ATP7B via un un parvovirus
 - **Premières études chez l'animal prometteuses** : expression du transgène dans les hépatocytes, une réduction du Cu intra-hépatocytaire, une amélioration de la fibrose et de la cytolyse
 - **Essais de phase I/II /III** débutés (Vivet Therapeutics).

- Liée à un trouble du métabolisme du cuivre
- Initialement hépatique qui peut devenir multisystémique
- De diagnostic souvent difficile et au potentiel évolutif très variable
- Maladie génétique pour laquelle on dispose :
 - D'un traitement : d'autant plus efficace que débutée précocement
 - D'outils biologiques pour arriver plus rapidement au diagnostic
- Maladie chronique
 - Suivi du patient toute la vie ++
 - Observance du traitement
 - Dépister les complications (liées à la maladie elle-même et liées au traitement)
- Interrogations en suspens

PNDS Maladie de Wilson : Site HAS

Centre de référence de la maladie de **Wilson** et autres maladies rares liées au cuivre. Novembre 2021