



Difficultés diagnostiques dans la Maladie de Wilson

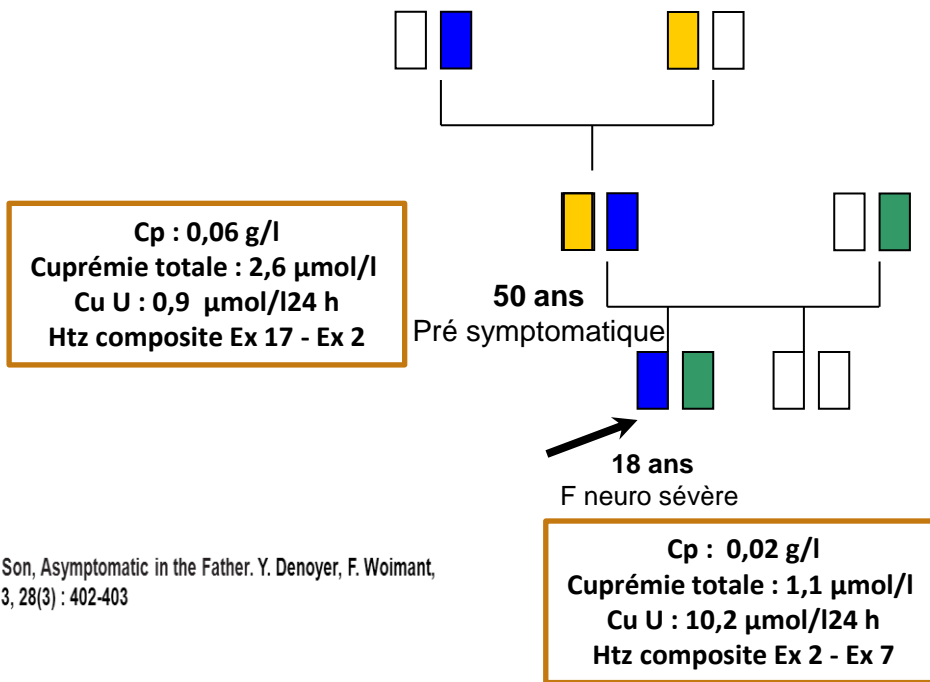
France Woimant

CRMR Maladie de Wilson
Hôpital Lariboisière

Formes présymptomatiques

Famille G

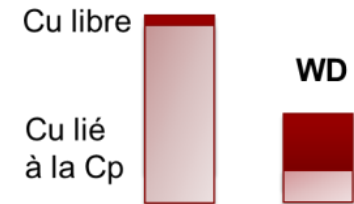
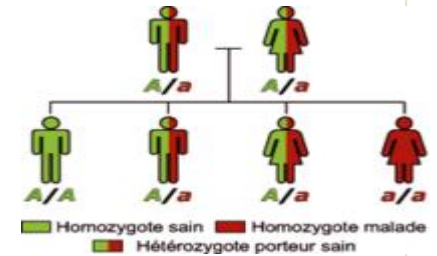
Importance
du
screening familial



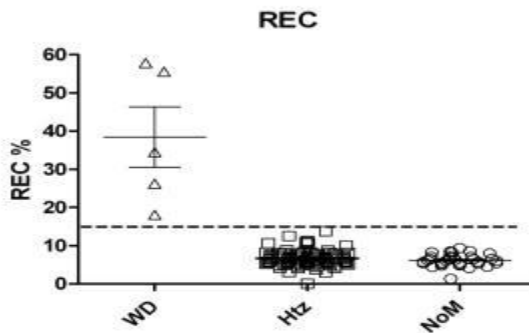
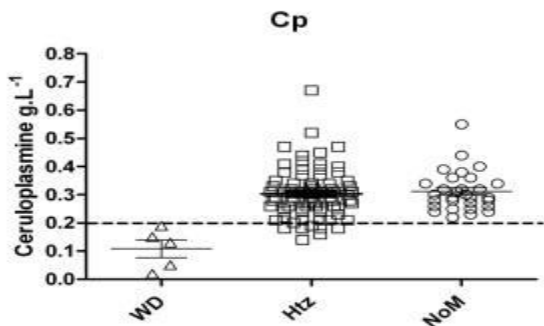
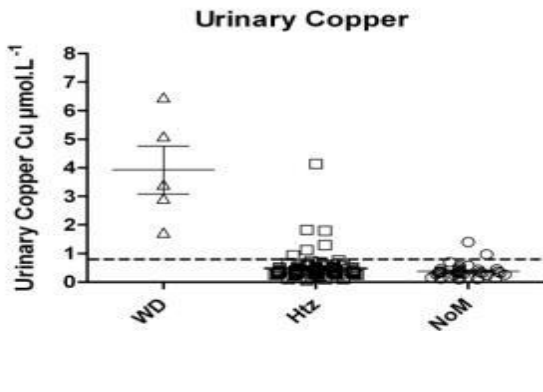
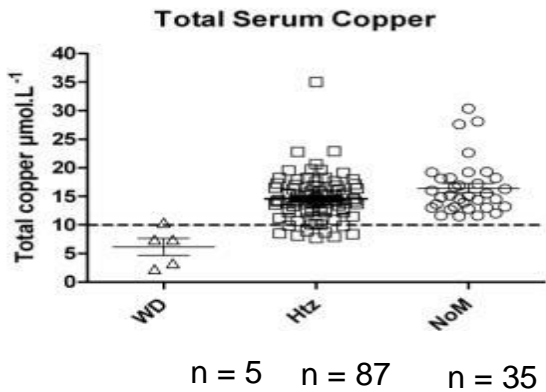
Neurological Wilson's Disease Lethal For the Son, Asymptomatic in the Father. Y. Denoyer, F. Woimant, M. Bost G. Edan, S. Drapier. Mov. Disord., 2013, 28(3) : 402-403

Différencier les hétérozygotes sains

- **Bilan cuivre « standard »: céruloplasmine , cuprémie, cuprurie**
 - ▶ anormal chez 16 % hétérozygotes porteurs sains
 - ▶ Hypocéruplasminémie,
 - ▶ Hypocuprémie,
 - ▶ Hypercuprurie
- **Biologie moléculaire**
 - **Peut être faussement « négative »**
 - ▶ > 500 mutations (substitutions, délétions, insertions ...) et 100 polymorphismes
 - ▶ Travail sur 237 familles MW : 6 % des familles : 1 seule mutation sur 1 allèle
 - ▶ **Recherche est longue**
- **Calcul du Cuivre libre**
 - Cuivre libre = Cuprémie - 0,047 X Ceruloplasminémie
 - Résultats non fiables
- **Nouveau marqueur : REC**
 - ▶ REC : rapport cuivre « libre » ou échangeable / cuivre total



REC et screening familial 127 sujets



Screening et dg MW:

REC

Cuprurie / 24 h

Céruloplasmine

NFS plaquettes

Bilan hépatique

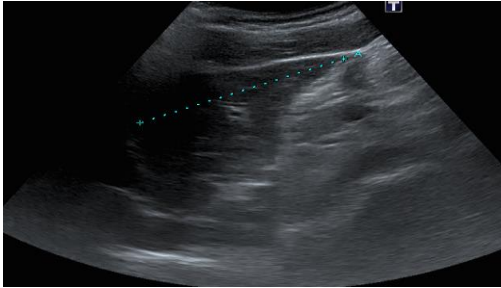
TP

Biologie moléculaire

Relative exchangeable copper: a useful tool for family screening in Wilson disease

J.-M. Trocello, S. El Balkhi, N. Girardot-Tinant, P. Chappuis, F. Woimant, J. Poupon. *Mov. Disord.*, 2014, 29(4) : 558-562

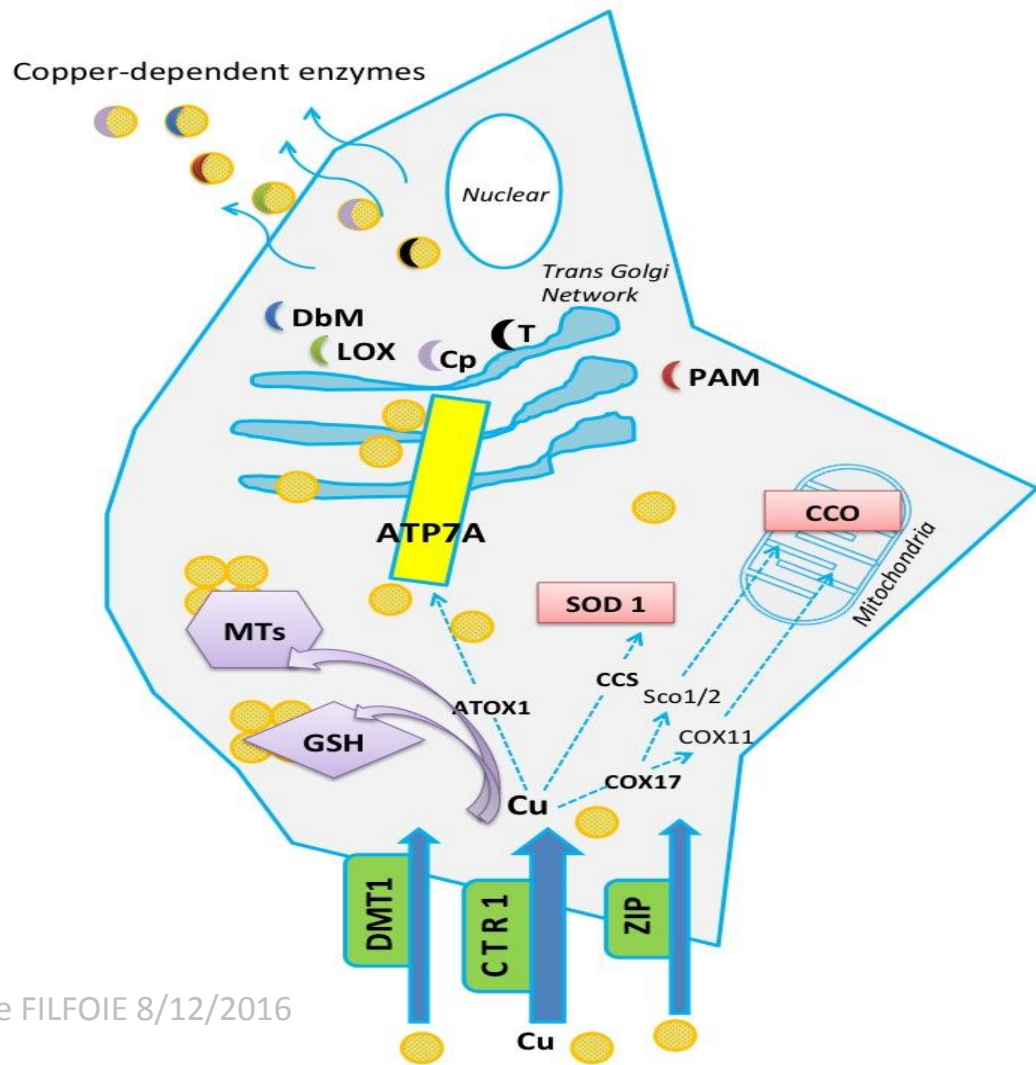
Forme neurologique de MW ou hépato neurologique ?



- **Difficultés à excréter le cuivre dans la bile**
=> d'abord une accumulation de Cu dans le foie
=> puis, une fois les capacités de stockage hépatique "dépassées" accumulation en extra-hépatique : cornée, cerveau
- **Présentation hépatique** : mode de présentation initiale le plus fréquent : 40-50%
- **Présentation neurologique** : les patients nouvellement dgés
 - **ont tous des signes échographiques de maladie hépatique**
 - ✧ **la cirrhose est présente chez 47.8 %** (Przbylkowski, 2014)

Le métabolisme du cuivre dans les astrocytes

Le métabolisme du cuivre dans les astrocytes est très proche de celui des autres cellules neuronales (Dringen et al., 2013)





Mr SCH. né en 1990

Contexte

Pas antécédents personnels ou familiaux

Histoire médicale

- 2012 (21 ans) : apparition lentement progressive d'un tremblement des 2 mains
- IRM cérébrale : "normale".
- Neurologue: diagnostic => tremblement essentiel => traitement: Propranolol
- Petite amélioration sur qqes mois puis apparition tremblement de membres inférieurs
- Janvier 2015 (24 ans): adressé en consultation mouvements anormaux à Lariboisière



Mr SCH. né en 1990

Il se plaint :

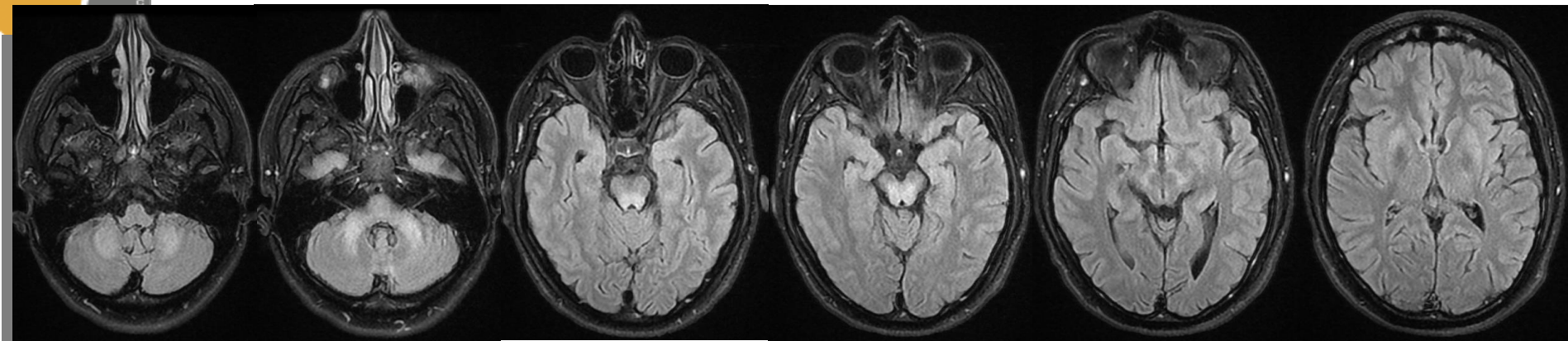
Tremblement bilatéral des mains (écrire, boire, se raser)

Tremblement des membres inférieurs avec instabilité

A l'examen (2015)

- Tremblement d'action et d'attitude asymétrique des 2 MS avec tremblement en battement d'ailes
- Tremblement orthostatique
- Ataxie cérébelleuse
- Stéréotypies de la main

=> Et l'IRM de 2013 ?



IRM cérébrale initiale – séquences FLAIR :
hypersignaux symétriques dans le cervelet , Tronc cérébral et les ganglions de la base

=> Hypothèse de Maladie de Wilson

Confirmation du diagnostic

⇒ **Forme hépato-neurologique de MW :**

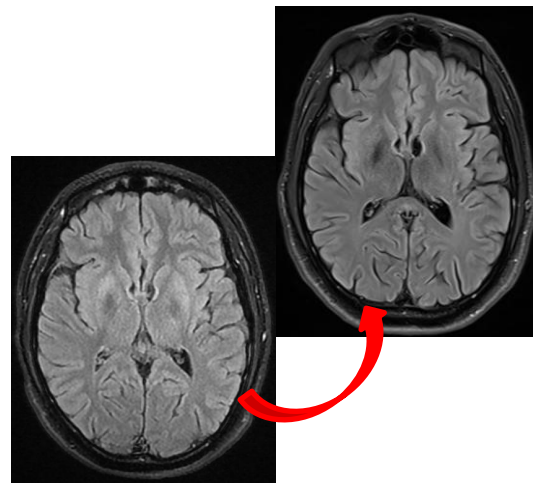
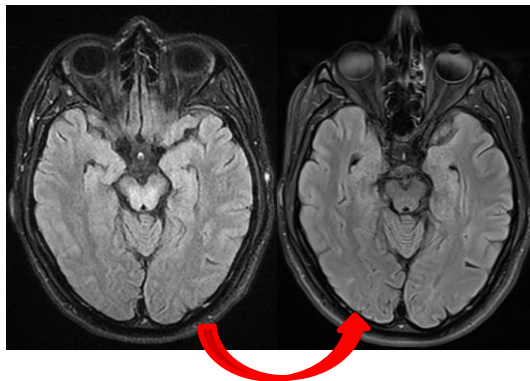
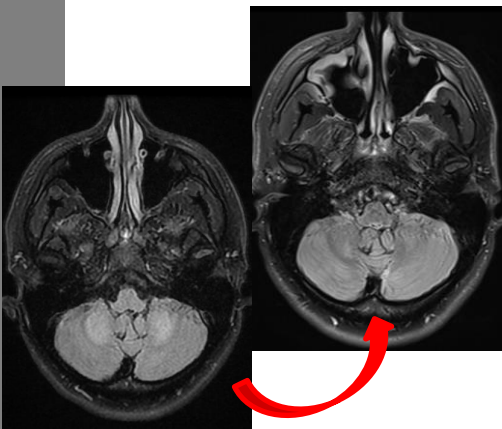
- **Anneaux de Kayser-Fleischer bilatéraux**
- **Bilan cuprique :**
 - **Céruloplasmine : 0.07g/l** (N>0.20)
 - **Cuprémie totale: 5.40 $\mu\text{mol/l}$** (12.7-22)
 - **Cuprurie : 4.91 $\mu\text{mol/l}$** (0.02-0.40)
 - **Cuivre échangeable : 2.90 $\mu\text{mol/l}$** (0.62-1.15) – **REC: 46%** (3.4-8)
- **Bilan hépatique** : normal (ASAT: 22UI/l; ALAT:22UI/l ; PAL: 71 ; Gamma GT: 28; TP:77%, FactV:98%)
- **NFS**: GR et GB normaux , **plaquettes: 124 000/mm³**
- **Echographie hépatique** : hépatomégalie, parenchyme hétérogène (foie bosselé), splénomégalie modérée
- **Test génétique** (ATP7B): Htz composite : Int2 – Ex 10



Suivi du patient

Après 18 mois de traitement (900 mg de Trientine/ 24 h)

- Reprise des activités professionnelles
- Récupération neurologique quasi complète
- Stabilité de l'échographie hépatique et de la thrombopénie
- Bilan cuprique : CuEXC (0,72 $\mu\text{mol/l}$) + Ucu (7,56 $\mu\text{mol/l}$)
- Diminution des anneaux. Amélioration de l'IRM cérébrale



Messages

Dans les formes neurologiques, le bilan hépatique peut être normal

Taux de cuivre échangeable est

- Corrélié avec l'importance de l'anneau de KF ($p=0.01$)
- Corrélié avec le score neurologique (WDRS) ($p=0.01$)
- Corrélié avec l'atteinte IRM cérébrale ($p=0.04$)
- Non corrélié avec la sévérité de l'atteinte hépatique

Un cuivre échangeable $> 2.08 \mu\text{mol/l}$ associé à une atteinte extra-hépatique (Se: 85.7%; Sp: 94.1%)

- = > faire un bilan neurologique

Attention à l'interprétation de l'IRM cérébrale

Importance de reconnaître une atteinte extra hépatique pour décider de la vitesse d'institution du traitement

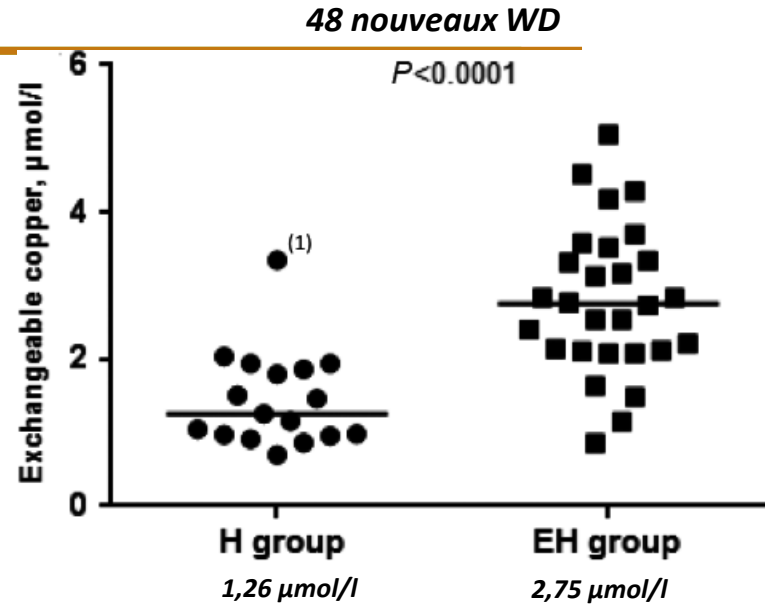


Figure 1 Distribution of exchangeable copper values in the hepatic (H) and extra-hepatic (EH) groups. The normal reference range for exchangeable copper is 0.62–1.15 $\mu\text{mol/l}$.

(1) Corresponds to the only hepatic patient with haemolytic anaemia.

Cu Echangeable est un marqueur de la sévérité de l'atteinte extra-hépatique

Poujois et al . Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease . European Journal of Neurology 2016



Om. STER., née en 1999

Contexte familial:

Mère: maladie bipolaire sévère avec suicide en 2014

1 frère: maladie bipolaire; 1 sœur en bonne santé

Contexte personnel:

Pas d'antécédent

Elève brillante en 1^{ère} S, équitation, natation synchronisée

Anamnèse

- **Sept 2014:** Syndrome dépressif secondairement au décès de sa mère. Changement comportemental. Suivi psychologique
- **Début 2015:** Difficultés d'articulation en fin de journée => Orthophonie
- **Sept 2015:**
 - Crampe douloureuse de la main et cervicalgies => Kinésithérapie
 - Continue à « accrocher » sur certains mots => orthophonie
- **Oct 2015:** aménorrhée secondaire => Bilan exhaustif en gynécologie

=> Réassurance et poursuite de la prise en charge « multidisciplinaire »



Om. STER., née en 1999

Anamnèse (suite)

- **Janvier 2016:** fatigue, diminue ses activités sportives, majoration de la gêne MS. Résultats scolaires parfaits
- **Mai 2016:** consultation en neurologie pour majoration de la crampe de la main et de la gêne du MSD

Om. STER., née en 1999

Bilan cuprique

- Céruloplasmine basse: 0,07 g/l (N> 20)
- Cuprémie basse: 5,83 $\mu\text{mol/l}$ (12,7-22)
- Cuprurie élevée: 7,41 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (0,02-0,40)
- Cuivre échangeable élevé: 2,44 $\mu\text{mol/l}$ (0,62-1,15)
- REC élevé: 42% (3,4-8)

Bilan hépatique, NFS: normaux

Echographie abdominale: foie hétérogène

Examen LAF: Anneau de Kayser-Flescher bilatéral

Score UWDRS: 57

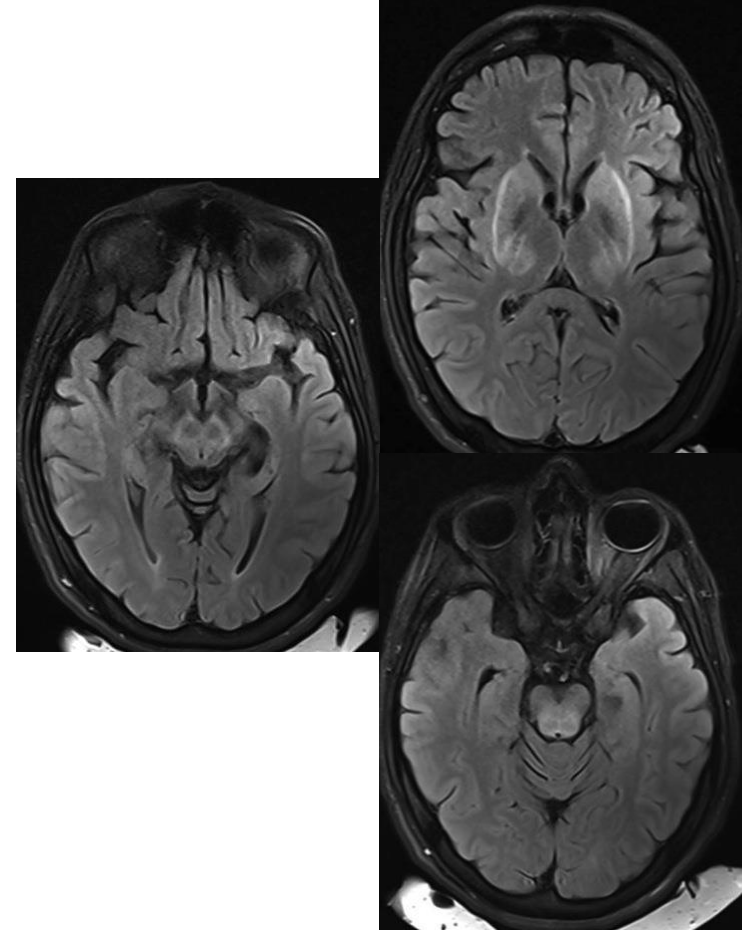
Etude génétique ATP 7B : Htz composite : Int 7 – Ex 14

⇒ **Maladie de Wilson hépato – neurologique**

Traitement : Traitement par TRIENTINE

Augmentation lente et progressive => 300 mg x 3/j

Surveillance Clinique + Contrôle Cuprurie et Cuivre échangeable



FLAIR: hypersignal bilatéral et symétrique:
putamen, thalamus, diencephale et
mésencéphale,



Evolution

- **Aggravation très rapide de l'état neurologique**
- **= > Transplantation hépatique le 28 juin 2016**

Fin juin 2016

Septembre 2016

Messages

- **Délai diagnostic important dans les formes révélées par des symptômes psychiatriques**
- **Très souvent signes neurologiques associés**
- **Hépatopathie à rechercher**
- **Aménorrhée et avortements spontanés répétés :**
 - **souvent premier symptôme chez la femme**

Mr Gui , 81 ans

- 1942 (7 ans) hospitalisation pour ictère
- 1993 (58 ans) : gêne à l'écriture et tremblement
- 1995 (60 ans) : fatigue
bilan hépatique perturbé = > maladie Wilson
- Dg MW :
 - Etude génétique ATP 7B : Htz composite : Ex 4– Ex 8
 - Trolovol de 1993 à 1999 : éruption
 - => sulfate de zinc puis Wilzin
- Screening familial
 - fratrie de 10 (6 frères et 4 sœurs)
 - Dg chez 1 frère et 2 sœurs : âge au dg entre 54 et 61 ans

Courrier de l'hépatologue (date : 20/06/2013)

- **Bonjour**
- Je suis hépatologue à ...et vous présenterai un dossier lors de votre prochaine venue à
- Il concerne un homme dont le diagnostic de maladie de Wilson a été porté tardivement (60 ans) devant un tremblement qui évoluait depuis de nombreuses années. Il a présenté une éruption généralisée sous Trolovol et je lui avais prescrit du Zn que j'ai fait préparer par son pharmacien pendant quelques années jusqu'à la mise sur le marché du Wilzin.
- Sous ce traitement tout est allé très bien avec une régression du tremblement.
- Récemment est apparue une polynévrite sensitivo-motrice bilatérale des membres inférieurs ; faut-il le mettre à la Trientine rapidement ?

Mr Gui , 81 ans

A l'examen (2013)

- troubles sensitifs profonds (apallesthésie aux membres inférieurs et anomalie de position des gros orteils) => marche ataxique
- troubles sensitifs superficiels à type d'hypoesthésie en chaussette.
- Réflexes ostéotendineux sont tous présents plutôt vifs et les cutané-plantaires sont en flexion.

S'agit il d'une manifestation de la maladie de Wilson chez un patient qui prend très consciencieusement son traitement ?

Cuprémie totale : 1.33 $\mu\text{mol/l}$ (12,7-22)

Cuivre échangeable : : 0.39 $\mu\text{mol/l}$ (0,62-1,15)

Cuprurie : 0.47 $\mu\text{mol/l}$.

=> Carence en cuivre

Messages

- **Penser à la maladie de Wilson à tout âge**
- **Les formes du sujet âgé sont probablement sous diagnostiquées**
 - **Prévalence clinique :**
 - 1,2 et 1,8 / 100 000
 - en France 1,5/100 000 (étude CNAMTS)
 - **Prévalence génétique :UK study** (*Coffey AJ. Brain 2013;136:1476-87*)
 - ▶ 1 000 sujets « contrôle » séquençage ATP7B
 - ▶ Prévalence : 1/7026 soit 14 / 100 000
- ▶ **Dans ces formes tardives :**
 - ▶ Adapter le traitement sur la biologie (cuivre échangeable et cuprurie) et attention à la carence en cuivre



Au total

- **Penser à la maladie de Wilson à tout âge**
 - Y compris chez les plus de 50 ans
- **Bilan cuivre « classique » et biologie moléculaire pas toujours concluants**
 - Intérêt du REC
- **Si cuivre échangeable > 2.08 $\mu\text{mol/l}$ lors du dg de MW**
 - rechercher une atteinte extra hépatique
 - Attention à l'interprétation de l'IRM cérébrale
 - Importance de la collaboration entre hépatologues et neurologues

- **Centres de référence**

- Site coordonnateur : Lariboisière
- Sites constitutifs:
 - Bicêtre , P Brousse
 - Lyon

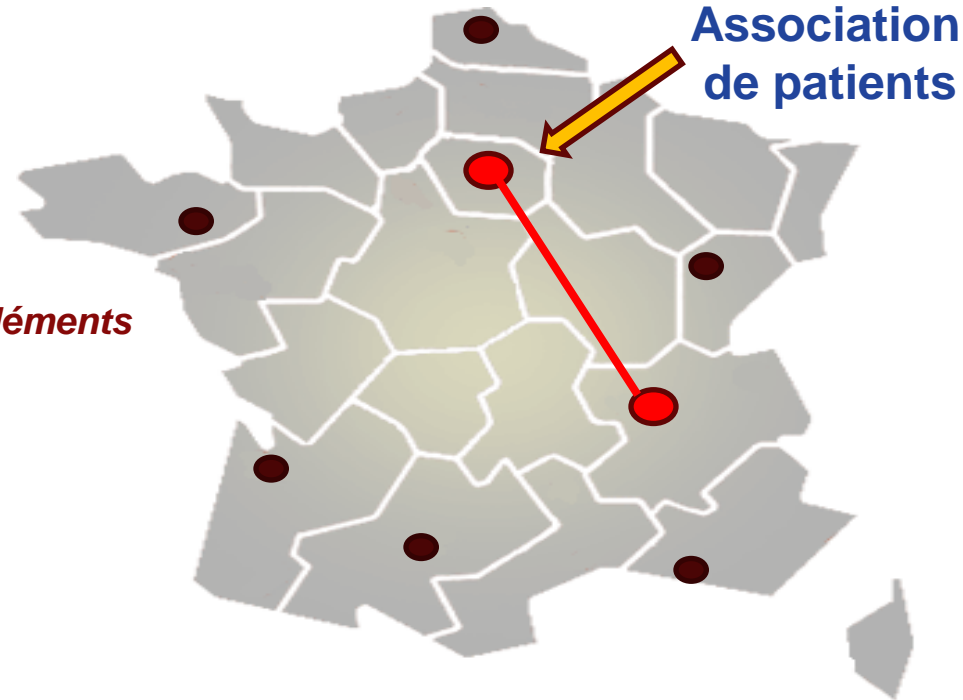
- *Laboratoires de Biologie Moléculaire*

- *Laboratoires de toxicologie , métaux et trace éléments*

- **Centres de compétences**

- Lille
- Besançon
- Marseille/Aix
- Toulouse
- Bordeaux
- Rennes

- **Association de patients**



Equipe multidisciplinaire