

En Bref

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépatolenticulaire acquise, est une [maladie rare du métabolisme du cuivre](#). C'est une maladie génétique autosomale récessive.

Le cuivre est un nutriment essentiel à de nombreux processus métaboliques. En excès, il provoque des effets délétères graves. Dans des conditions physiologiques normales suite à son absorption intestinale, le cuivre est sécrété dans la circulation portale sous forme de Cu^{2+} . Dans le cytoplasme de l'hépatocyte, la protéine ATP7B assure le passage du Cu^{2+} dans l'appareil de Golgi. En cas de mutation de l'ATP7B, le cuivre n'est plus éliminé dans la bile et il forme un dépôt toxique dans le foie : c'est la maladie de Wilson.

[Cette pathologie de l'enfant et du jeune adulte se présente sous plusieurs formes cliniques](#) - hépatiques, neurologiques et psychiatriques, mixtes - de sévérités variables ; son apparition est soit progressive soit brutale.

L'anneau cornéen de Kayser-Fleischer est un élément essentiel du [diagnostic](#). Les arguments cliniques pour le diagnostic sont très schématiquement hépatiques, neurologiques, psychiatriques, ophtalmologiques, néphrologiques, cardiovasculaires, rhumatologiques et endocrinologiques.

Les outils diagnostiques sont aussi radiologiques (IRM cérébrale, échographie hépatique, fibroscopie oesophagienne) et biologiques : bilan hépatique, hémogramme, bilan cuprique.

La recherche moléculaire de la mutation est le plus souvent réalisée chez le cas index et un dépistage familial doit être systématiquement proposé à la fratrie d'un malade.

[Sa prise en charge](#) est essentiellement médicamenteuse, associée à un régime diététique. Actuellement, trois médicaments sont utilisés en France, seuls ou en association :

* deux sont des chélateurs du cuivre : la D-pénicillamine TROLOVOL®, actuellement médicament de référence dans les formes symptomatiques ; et la Trientine, qui existe sous forme de 2 sels : le dichlorhydrate importé du Royaume Uni et disponible en France avec ATU nominative, et le tétrachlorhydrate, ancienne préparation hospitalière de l'AGEPS AP-HP dont la fabrication a été arrêtée mais qui pourrait être reprise du fait de son utilisation plus aisée (conservation à température ambiante);

* les sels de zinc (acétate : WILZIN®, sulfate : préparation magistrale hospitalière) utilisés dans les formes a- ou présymptomatiques de la maladie.

[L'efficacité satisfaisante et la bonne tolérance de la Trientine](#) observées dans les études cliniques ouvre la discussion sur sa place en 1ère intention dans les formes symptomatiques de la maladie.

En cas de bon diagnostic et de traitement précoce et chronique, l'évolution est favorable et les malades mènent une vie généralement normale. En revanche en l'absence de traitement, l'issue est toujours fatale (hépatites fulminantes).

[Quelques perspectives](#) existent : le tétrathiomolybdate d'ammonium, le BAL ou dimercaptol, la vitamine E ou les thérapies géniques.

Mots-clés : Cuivre, D-pénicillamine, maladie rare, médicament orphelin, Trientine, Wilson maladie, Zinc acétate.

Abstract

Wilson's disease or acquired hepatolenticular degeneration, is a rare disorder of copper metabolism. This is an autosomal recessive genetic disease.

Copper is an essential nutrient for many metabolic processes. In excess, it causes severe deleterious effects. Under normal physiological conditions due to its intestinal absorption, copper is secreted into the portal circulation as Cu^{2+} . In the cytoplasm of hepatocytes, the protein ATP7B ensures passage of Cu^{2+} in the Golgi apparatus. In case of a mutation of ATP7B, copper is not eliminated in the bile and form toxic deposits in the liver: this is the Wilson disease.

This disease of the child and young adult could have many clinical forms - hepatic, neurological and psychiatric, mixed - more or less severe; the occurrence of the disease is gradual or sudden.

The corneal ring Kayser-Fleischer is an essential element of diagnosis. Clinical evidence for the diagnosis are schematically hepatic, neurological, psychiatric, ophthalmologic, nephrologic, cardiovascular, rheumatologic and endocrinologic.

Diagnostic tools are also radiological and biological (hepatic parameters, cupric balance).

Molecular research of the mutation is most often performed in the index case and family screening should be routinely offered to siblings of a patient.

Its management is essentially drug combined with a healthy diet. Currently, three drugs are used in France, alone or in combination:

* Two are chelating copper : D-penicillamine TROLOVOL ®, currently reference drug in the symptomatic forms, and Trientine, which exists as two salts: the dihydrochloride imported from the UK and available in France with ATU nominative and tetrahydrochloride, hospital preparation of the AP-HP AGEPS whose production was stopped but could be resumed because of its easier conservation (room temperature storage);

* Zinc salts (acetate: WILZIN®, sulfate: Hospital compounding) used in a- or pre-symptomatic

disease.

The satisfactory efficacy and tolerability of Trientine observed in clinical studies opened the discussion on its place in the first line treatment in symptomatic forms of Wilson's disease.

In case of proper diagnosis and early and chronic treatment the evolution is favorable and patients lead a normal life generally. In contrast, in the absence of treatment, the outcome is always fatal (fulminant hepatitis).

Few opportunities exist: ammonium tetrathiomolybdate, BAL or dimercaptol, vitamin E or gene therapy.

Key words: Copper, D-penicillamine, Orphan drug, rare disorder, Trientine, Wilson's disease, Zinc acetate.