

Maladie de Wilson chez une femme de 19 ans

Stephanie E. Chan MD, Audrey M. Tran MD

■ *CMAJ* 2024 April 2;196:E421-4. doi : 10.1503/cmaj.231059-f

Citation : Veuillez citer la version originale anglaise, *CMAJ* 2024 January 16;196:E14-6. doi : 10.1503/cmaj.231059

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.231059

Une femme de 19 ans, auparavant en bonne santé, s'est présentée au service d'urgence après 3 semaines de nausées, de vomissements et de douleurs et de distension abdominales croissantes. Une semaine plus tôt, elle avait été prise en charge pour une infection urinaire par un traitement de 5 jours à la nitrofurantoïne. Elle avait aussi reçu des laxatifs pour une possible constipation, ce qui n'avait pas atténué ses symptômes. La patiente ne prenait pas de médicaments sur ordonnance, de plantes médicinales ou de suppléments alimentaires de façon régulière, et a rapporté une consommation peu fréquente d'alcool. Elle n'avait pas d'antécédents familiaux de maladie hépatique héréditaire.

À l'examen, la patiente était alerte et bien orientée. Ses signes vitaux étaient comme suit : tension artérielle de 132/88 mm Hg, fréquence cardiaque de 99 battements/min, saturation en oxygène de 100 % (air ambiant) et température de 36,9°C. Elle avait un ictère scléral et un ictère sans astérixis. Son abdomen était distendu et sensible dans les quadrants supérieurs bilatéraux. Une échographie au chevet a montré un faible volume de liquide libre dans l'abdomen. Son examen neurologique était normal.

Les résultats des analyses de son sang à l'admission sont présentés dans le tableau 1. Nous avons envisagé un vaste éventail de possibilités pour le diagnostic différentiel d'atteinte hépatique aiguë (tableau 2). Les sérologies virales pour les hépatites A, B, C et

Points clés

- La maladie de Wilson est un trouble génétique rare caractérisé par une excrétion biliaire du cuivre défectueuse, qui cause une accumulation de ce dernier dans les tissus, particulièrement ceux du cerveau et du foie; les personnes atteintes peuvent présenter des symptômes à tout âge.
- Le spectre clinique de l'atteinte hépatique peut aller de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique aiguë ou à la cirrhose; les adultes peuvent aussi présenter des manifestations psychiatriques ou neurologiques.
- La maladie de Wilson doit être envisagée chez les personnes présentant une atteinte hépatique aiguë d'origine inexpliquée.
- Les principales explorations comprennent l'examen à la lampe à fente pour détecter les anneaux de Kayser-Fleischer, ainsi que la quantification de la céruloplasmine sérique et de l'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures.

E, le cytomégalo virus et le virus d'Epstein-Barr étaient négatives, tout comme les dosages d'autoanticorps, mais le taux d'immunoglobuline G était élevé, à 19,17 (plage normale 6,00–16,00) g/L. Le test de grossesse urinaire, le dépistage de drogues dans l'urine et les tests de concentration d'acétaminophène et d'alcool étaient négatifs. La patiente ne présentait aucun

Tableau 1 : Analyses effectuées chez une femme de 19 ans atteinte de la maladie de Wilson

Analyse	8 mois avant l'admission	1 semaine avant l'admission	À l'admission	Jours après l'admission				Plage normale
				1	2	3	4	
Hémoglobine, g/L	127	121	108	98	106	97	103	115–155
Plaquettes, × 10 ⁹ /L	349	96	73	64	61	75	56	150–450
Bilirubine totale, µmol/L			63	59	71	61	64	0–17
AST, U/L			305	245	257	228	266	8–40
ALT, U/L		180	143	116	123	114	132	8–40
PA, U/L			158	114	97	92	100	48–110
Albumine, g/L			21			19	20	35–55
RIN			2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	0,9–1,2

Remarque : ALT = alanine aminotransférase, AST = aspartate aminotransférase, PA = phosphatase alcaline, RIN = rapport international normalisé.

Tableau 2 : Diagnostic différentiel pour un ou une jeune adulte présentant une atteinte hépatique aiguë

Diagnostic	Principales caractéristiques et explorations
Hépatite virale	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'aminotransférase pouvant dépasser 1000 U/L Sérologies virales positives (p. ex., virus des hépatites A–E, virus de l'herpès simplex, virus varicelle-zona, cytomégalovirus, virus d'Epstein–Barr)
Hépatite ischémique	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'aminotransférase pouvant dépasser 1000 U/L Souvent associée à un épisode de choc ou d'instabilité hémodynamique
Atteinte hépatique médicamenteuse	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents pharmaceutiques complets, y compris les médicaments prescrits et non prescrits, les champignons, les plantes médicinales et les suppléments alimentaires Taux d'acétaminophène et d'alcool élevés
Thrombose hépatique	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer les facteurs de risque prothrombotiques Échographie abdominale avec Doppler
Hépatite auto-immune	<ul style="list-style-type: none"> Beaucoup plus fréquente chez la femme Présence d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-muscles lisses, d'anticorps anti-rein et anti-foie Immunoglobuline G totale élevée
Maladie de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> Peut avoir des manifestations psychiatriques ou neurologiques Examen à la lampe à fente pour détecter les anneaux de Kayser–Fleischer, céruloplasmine sérique réduite et excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures élevée
Déficit en α -1 antitrypsine	<ul style="list-style-type: none"> Peut être associé à des manifestations pulmonaires (p. ex., emphysème d'apparition précoce) Taux d'α-1 antitrypsine sérique réduit
Troubles hypertensifs de la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> Caractéristiques du syndrome HELLP (pour hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets [hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et numération plaquettaire basse]) Hypertension grave avec dysfonctionnement hépatique moins prééminent, comme en présence du syndrome HELLP
Stéatose hépatique aiguë gravidique	<ul style="list-style-type: none"> Se présente généralement entre 30 et 38 semaines de grossesse Apparition rapide d'une insuffisance hépatique aiguë

symptôme de maladie pulmonaire qui évoquerait un déficit en α -1 antitrypsine. Une échographie abdominale a montré un débit normal dans les veines porte et hépatiques. Des tomodensitométries de l'abdomen et du pelvis ont montré une hépatosplénomégalie sans caractéristiques morphologiques de cirrhose.

Étant donné l'utilisation récente par la patiente de nitrofurantoïne, nous avons envisagé une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, mais l'examen du dossier a révélé un taux accru d'aminotransférase et une thrombopénie avant l'utilisation de ce médicament; nous avons donc jugé qu'il ne s'agissait pas d'un facteur contributif important à son état actuel. Nous avons commencé l'administration empirique par intraveineuse de *N*-acétylcystéine pour traiter une atteinte hépatique aiguë indifférenciée, ce qui n'a pas amélioré la fonction de synthèse. L'analyse pathologique initiale d'une biopsie du foie faite en urgence a décelé une hépatite aiguë sur fond chronique, avec inflammation lobulaire évolutive grave et cirrhose sous-jacente. La patiente ne présentait aucun signe de processus auto-immuns ou lymphoprolifératifs.

Étant donné l'âge de la patiente, son tableau clinique et l'absence de cause manifeste pour son atteinte hépatique aiguë, nous avons envisagé la maladie de Wilson. Nous avons consulté un ophtalmologiste, qui a observé des dépôts cornéens périphériques bilatéraux dans la membrane de Descemet, qui laissaient fortement soupçonner des anneaux de Kayser–Fleischer, à l'examen à la lampe à fente. Le lendemain, la coloration du cuivre à la rhodanine a donné un résultat fortement positif dans les hépatocytes (figure 1). Les analyses ont révélé un taux de

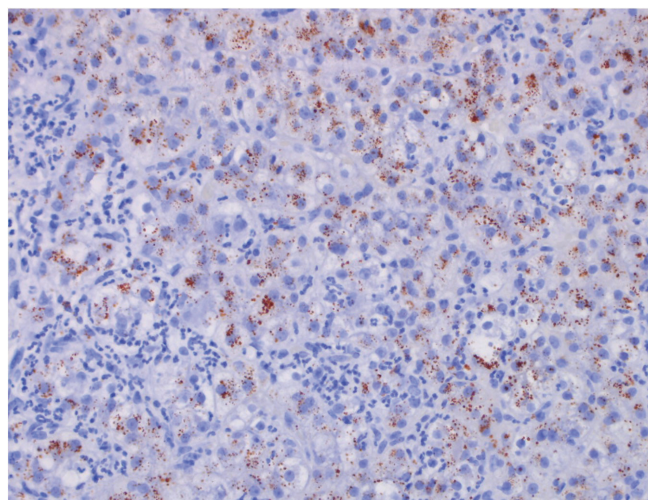


Figure 1 : Biopsie du foie d'une femme de 19 ans montrant un résultat positif à la coloration du cuivre à la rhodanine (coloration brun-rouge) dans les hépatocytes (grossissement 40 \times).

céruloplasmine de 0,13 (plage normale 0,15–0,55) g/L, une concentration quantitative du cuivre hépatique de 1907 (plage normale 10,0–35,0) μ g/g et une excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures de 32,80 (plage normale 0,06–0,28) μ mol/j.

Nous avons diagnostiqué la maladie de Wilson en raison de la présence d'anneaux de Kayser–Fleischer, des hépatocytes positifs à la rhodanine, du cuivre urinaire élevé sur 24 heures, de la concentration quantitative élevée du cuivre hépatique et de la

céruleoplasmine sérique réduite. Vu les signes de cirrhose et de dysfonctionnement de la synthèse hépatique, nous avons communiqué avec un centre de transplantation, qui a jugé qu'une greffe était indiquée. Quatre jours après sa consultation initiale, la patiente a été transférée dans un centre de transplantation, où elle a reçu, la semaine suivante, le foie d'une personne donneuse décédée. Son traitement postopératoire a été compliqué par une hypoxémie peropératoire et une perte sanguine postopératoire nécessitant un court séjour aux soins intensifs, mais elle a reçu son congé 1 mois après la transplantation.

Discussion

L'atteinte hépatique aiguë peut être causée par un tableau différentiel comportant une longue liste de diagnostics. Bien que la plupart des causes courantes chez les adultes soient des maladies virales, des médicaments ou l'ischémie, l'atteinte hépatique aiguë chez une ou un jeune adulte nécessite aussi la prise en compte de causes métaboliques, génétiques et gestationnelles (tableau 2).

La maladie de Wilson touche 1 naissance vivante sur 30 000¹, et la patientèle peut présenter des symptômes à tout âge, même si la majorité des cas sont diagnostiqués avant 55 ans². La plupart des patientes et patients pédiatriques présentent des manifestations hépatiques, alors que les adultes ont des manifestations hépatiques accompagnées ou non de manifestations psychiatriques ou neurologiques.

Dans la maladie de Wilson, l'éventail des troubles hépatiques à la consultation initiale peut aller des anomalies biochimiques légères à l'insuffisance hépatique aiguë ou à la cirrhose. Les symptômes neurologiques courants comprennent la dystonie, les tremblements ou l'ataxie, alors que les symptômes psychiatriques peuvent s'apparenter à la paranoïa, à la dépression ou à la schizophrénie³. Les anneaux de Kayser-Fleischer, qui représentent des dépôts de cuivre dans la membrane de Descemet, dans la cornée, sont une observation pathognomonique de la maladie de Wilson³. Cependant, ils peuvent être absents chez environ 50 % des personnes touchées³. La maladie de Wilson devrait être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas d'atteinte hépatique aiguë d'origine inexpliquée et doit être exclue chez les personnes ayant une affection hépatique accompagnée de troubles neurologiques ou psychiatriques. La maladie de Wilson peut ressembler à une hépatite auto-immune sur les plans clinique et histologique (biopsie du foie). Les 2 affections peuvent s'accompagner d'une élévation des immunoglobulines sériques et des autoanticorps non spécifiques, comme chez notre patiente. Les enfants qui consultent pour ce qui ressemble à une hépatite auto-immune ou les adultes qui consultent pour ce qui ressemble à une hépatite auto-immune ne répondant pas au traitement doivent être évalués pour la maladie de Wilson⁴.

La maladie de Wilson est causée par des variations séquentielles du gène *ATP7B* producteur de protéines de transport des cellules hépatiques, qui empêche l'excrétion biliaire du cuivre et mène à une accumulation de ce dernier dans les tissus. On a confirmé au moins 380 variations causant la maladie de Wilson symptomatique⁵. Un gène *ATP7B* défectueux altère aussi la liaison du cuivre à sa principale protéine de transport, la céruleoplasmine. Les tests

spécifiques comprennent le dosage de la céruleoplasmine sérique, qui est généralement réduite en présence de la maladie en raison de la demi-vie raccourcie de la céruleoplasmine non liée à du cuivre, et la mesure de l'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures, qui est universellement accrue chez la patientèle non traitée. Les autres examens initiaux comprennent des analyses biochimiques du foie, une formule sanguine complète, le dosage de la céruleoplasmine sérique, un test d'excrétion urinaire de cuivre sur 24 heures et un examen à la lampe à fente pour détecter les anneaux de Kayser-Fleischer. Si l'évaluation neurologique de départ est anormale, une imagerie par résonance magnétique doit être envisagée pour détecter des anomalies de signal et exclure d'autres causes potentielles. Une biopsie du foie peut faciliter le diagnostic par la quantification du dépôt hépatique de cuivre et l'évaluation du stade de l'atteinte hépatique. Enfin, un dépistage génétique des variations du gène *ATP7B* peut fournir une confirmation du diagnostic si les analyses biochimiques ne sont pas définitives². L'American Association for the Study of Liver Diseases fournit un algorithme pour faciliter le diagnostic de la maladie de Wilson symptomatique, lequel peut être utilisé en combinaison avec les systèmes de notation comme le score de Leipzig modifié pour déterminer si d'autres tests sont requis. Un score supérieur à 4 permet de présumer une maladie de Wilson probable³; notre patiente avait un score de 7.

Le traitement initial pour la maladie de Wilson symptomatique stable repose sur un chélateur du cuivre comme la D-pénicillamine ou la trientine. Nous n'avons pas traité notre patiente avec des chélateurs du cuivre, qui n'auraient pas été efficaces, vu la gravité de la cirrhose avec dysfonctionnement de la synthèse hépatique. La patientèle asymptomatique peut être traitée par l'administration d'une faible dose de chélateurs du cuivre ou de sels de zinc qui diminuent l'absorption intestinale du cuivre. Un traitement d'entretien et une surveillance clinique à vie sont requis quand la personne est prise en charge avec ces produits. Il a été démontré que le score New Wilson Index (score de Nazer modifié) est plus efficace pour prédire le risque de décès que le score Model for End-Stage Liver Disease (MELD) dans le cas de la maladie de Wilson². Un score de 11 ou plus est un fort prédicteur de décès en l'absence de transplantation hépatique²; le score de notre patiente était de 11. Chez la patientèle qui a une atteinte hépatique aiguë, la transplantation est curative, puisqu'elle corrige le défaut métabolique sous-jacent. Les parents directs des personnes atteintes devraient subir soit un dépistage génétique, si des mutations propres à la maladie sont décelées chez le cas index, soit une évaluation clinique et biochimique, à la recherche de signes et symptômes de la maladie de Wilson².

Conclusion

Nous présentons un cas de maladie de Wilson avec le tableau clinique classique chez une jeune patiente ayant une atteinte hépatique aiguë, une céruleoplasmine sérique réduite et des anneaux de Kayser-Fleischer détectables. Ce cas met en évidence l'importance de maintenir un soupçon clinique de maladie de Wilson chez les jeunes adultes ayant une atteinte hépatique d'origine inexpliquée, surtout quand les causes courantes d'atteinte hépatique aiguë sont exclues.

Références

1. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:531-9.
2. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2023;77:1428-55.
3. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
4. Dara N, Imanzadeh F, Sayyari AA, et al. Simultaneous presentation of Wilson's disease and autoimmune hepatitis; a case report and review of literature. *Hepat Mon* 2015;15:e29043.
5. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet* 2017;10:9-19.

Intérêts concurrents : Aucun déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement de la patiente.

Affiliation : Département de médecine, Université Queen's, Kingston, Ont.

Collaborateurs : Les 2 auteures ont contribué à l'élaboration et à la conception des travaux. Stephanie Chan a rédigé le manuscrit. Les 2 auteures ont révisé de façon cri-

tique le contenu intellectuel important du manuscrit; elles ont donné leur approbation définitive pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée,

que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Remerciements : Les auteures remercient la D^{re} Andrea Grin et le Département de pathologie de l'Université Queen's pour avoir interprété les lamelles d'histologie, fourni les images et aidé au diagnostic.

Correspondance : Stephanie Chan, 0sec8@queensu.ca

La section Études de cas présente de brefs rapports de cas à partir desquels des leçons claires et pratiques peuvent être tirées. Les rapports portant sur des cas typiques de problèmes importants, mais rares ou sur des cas atypiques importants de problèmes courants sont privilégiés. Chaque article commence par la présentation du cas (500 mots maximum), laquelle est suivie d'une discussion sur l'affection sous-jacente (1000 mots maximum). La soumission d'éléments visuels (p. ex., tableaux des diagnostics différentiels, des caractéristiques cliniques ou de la méthode diagnostique) est encouragée. Le consentement des patients doit impérativement être obtenu pour la publication de leur cas. Renseignements destinés aux auteurs : www.cmaj.ca