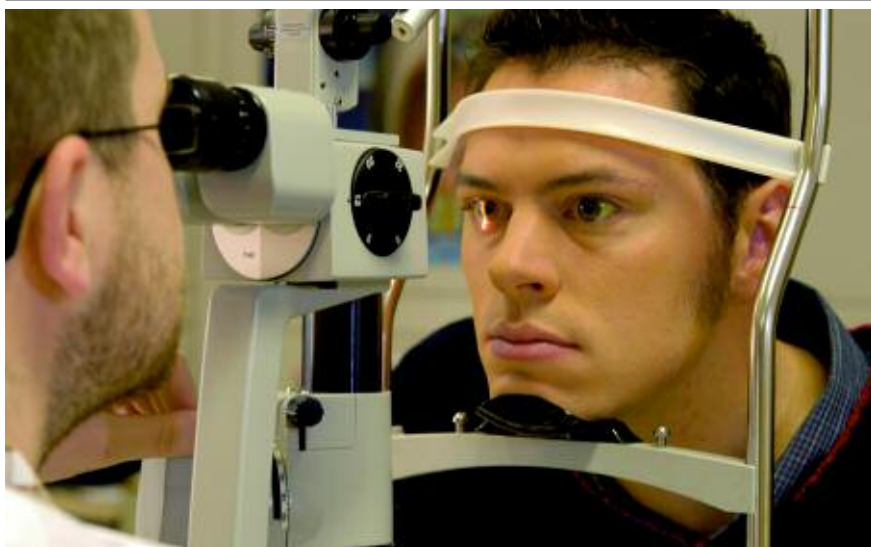


Maladie de Wilson

Qu'est-ce que la maladie de Wilson?

La maladie de Wilson est une affection génétique qui est mortelle si elle n'est pas détectée avant que ne débute un état grave dû à une accumulation excessive de cuivre dans les tissus de l'organisme. La teneur totale en cuivre de l'organisme est évaluée entre 50 et 100 mg, avec un apport quotidien de 1 à 2 mg. Le cuivre est un oligo-élément essentiel et un composant important des enzymes métaboliques ainsi que d'autres protéines de l'organisme humain. Les ions cuivre sont présents dans de nombreux aliments. Si l'apport en cuivre dépasse les besoins de l'organisme, celui-ci a les moyens d'en excréter le surplus.

En 1912, un neurologue anglais, Samuel Alexander Kinnier Wilson, a décrit pour la première fois une maladie familiale associée à des symptômes neurologiques et à une cirrhose. L'anomalie physiologique principale chez les patients atteints de la maladie de Wilson est un déficit de la synthèse de la céruloplasmine (protéine plasmatique porteuse du cuivre) et une excrétion anormale d'un excès de cuivre dans la bile. L'excès de cuivre agit comme un promoteur de la formation de radicaux libres et entraîne une oxydation des lipides et des protéines. Le cuivre commence à s'accumuler aussitôt après la naissance. L'excès de cuivre est stocké dans le foie et finalement, au fur



et à mesure de l'augmentation des taux de cuivre dans le foie, est libéré dans la circulation sanguine et déposé au niveau du système nerveux et d'autres organes, conduisant à une hépatite et à des symptômes psychiatriques et neurologiques.

Les symptômes commencent généralement à se manifester à la fin de l'adolescence. Ces symptômes sont les suivants: jaunisse, gonflement abdominal et douleurs abdominales ainsi que vomissements de sang. Chez 50 pour cent des patients atteints de la maladie de Wilson, le foie est le seul organe touché. Lors du développement de l'hépatite, on pense souvent que les patients présentent une hépatite virale ou une mononucléose infectieuse. Des anomalies des tests de la fonction hépatique devraient faire suspecter une maladie de Wilson.

Les patients peuvent avoir des tremblements, des difficultés à marcher et à avaler. Ils peuvent à des degrés divers développer une maladie mentale, y compris un comportement suicidaire, de la dépression et des conduites agressives. Les femmes peuvent avoir des irrégularités menstruelles, être stériles ou faire de nombreuses fausses-cou-

La maladie de Wilson survient lors d'une accumulation de cuivre dans l'organisme. Ses effets toxiques peuvent entraîner une lourde invalidité chez les patients. Les médicaments ont permis d'arrêter la progression de la maladie. Les recherches futures visent à améliorer le traitement.



Anneau dit de Kayser-Fleischer

ches. Le dernier stade de la maladie de Wilson se caractérise par une insuffisance hépatique, une démence sévère et enfin la mort.

Le diagnostic est confirmé par le dosage du taux sérique de céruloplasmine qui est bas, par le taux d'excrétion urinaire de cuivre et par une biopsie hépatique qui permet de déterminer la teneur hépatique en cuivre. Au niveau oculaire, on peut observer la présence d'un anneau dit de Kayser-Fleischer qui correspond à du cuivre précipité. Ces tests aident à diagnostiquer la maladie à la fois chez les patients symptomatiques et asymptomatiques.

Qui est atteint de la maladie de Wilson?

L'incidence mondiale de la maladie est comprise entre un cas pour 30 000 nouveau-nés vivant au Japon à un cas pour 100 000 en Australie. Cette augmentation de l'incidence dans certains pays est due à des taux de consanguinité plus élevés. Dans l'Union Européenne, l'incidence annuelle est évaluée à 12 000 cas. Au niveau mondial, on pense que le nombre de cas est compris entre 10 et 30 millions.

La maladie de Wilson est une affection héréditaire transmise sur le mode autosomal récessif, ce qui signifie qu'elle survient en nombre égal chez les hommes et les femmes. Mais le développement subit de la maladie est quatre fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Pour en hériter, les deux parents de l'enfant doivent être porteurs d'une délétion du gène responsable ATP7B qui est situé sur le bras du chromosome 13q. Le gène de la maladie de Wilson a été identifié en 1993. Il a été montré que le défaut atteint le gène de l'ATP-ase transportant le cuivre qui est fortement exprimé dans le foie, le rein et le placenta et à un degré moindre dans le cœur, le cerveau, les poumons, les muscles et le pancréas. Les personnes ayant un gène anormal sont dites porteuses. Elles ne deviennent pas malades et ne nécessitent pas de traitement.

La plupart des patients n'ont pas d'antécédents familiaux de maladie de Wilson; une grande partie de ces cas sont donc dus à des mutations spontanées du gène. Jusqu'ici, plus de 70 mutations différentes ont été identifiées. Aussi, a-t-il été difficile de concevoir un test de dépistage génétique simple. Néanmoins, dans une famille donnée, si une mutation précise est identifiée, il est possible d'effectuer un diagnostic génétique. Il permet de détecter au sein d'une famille des personnes ne présentant pas de symptômes afin de les traiter avant qu'elles ne tombent malades ou ne deviennent handicapées.

Quels sont les traitements actuels?

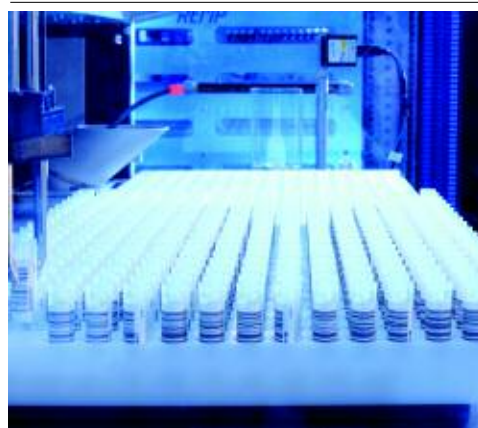
Le traitement médical a pour but de supprimer l'excès de cuivre accumulé et d'empêcher toute nouvelle accumulation. Avec un traitement correct, la progression de la maladie peut être arrêtée et on observe souvent une amélioration des symptômes. Le traitement doit donc être poursuivi la vie durant. Les patients atteints de la maladie de Wilson doivent de manière générale éviter de manger des aliments contenant des concentrations élevées de cuivre comme le foie, le chocolat, les noix, les champignons, les légumes tels que les brocolis et les coquillages. Au lieu de boire de l'eau potable dont l'origine n'est pas connue, il conviendra de boire à la place de l'eau purifiée, si la teneur en cuivre est supérieure à 0,2 parties par million.

Les médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Wilson contiennent un produit de dégradation de la pénicilline à base de soufre et de la tétramine. Ces deux produits sont pris par voie orale et agissent en chélatant ou en se liant au cuivre, ce qui conduit à la formation de complexes pouvant être excrétés par les reins.

Teneur en cuivre dans les aliments

Aliment	teneur en cuivre (µg/g humide)	taille d'une portion type (g)	Cuivre/portion (mg)
Viandes			
Poisson	0,61	120	0,07
Poulet	0,34	120	0,04
Steak	1,20	120	0,14
Produits laitiers			
Œufs	0,8	40	0,03
Portion unitaire de fromage	0,43	120	0,05
Pain			
Pain blanc	1,07	30	0,03
Coquillages			
Coquilles			
Saint Jacques	0,27	120	0,03
Palourdes	6,08	120	0,73
Huitres	2,89	120	0,35
Huitres fumées	15,00	120	1,80
Moules	4,75	120	0,57
Homard	36,60	120	4,39
Chocolat			
Sirop	43,36	15	0,65
Barres	1,18	15	0,02
Au lait	0,33	120	0,04
Légumes			
Pois	2,38	120	0,29
Haricots blancs	3,95	120	0,47
Fruits			
Compote de pomme (boîte)	0,20	120	0,02
Avocat	1,68	120	0,20
Raisins	1,68	30	0,05
Soupes			
Oignon	1,49	15	0,02
Boissons			
Thé	0,025	120	0,03
Cola (bouteille)	0,001	356	0,00

En 2004, un avis positif a été donné pour utiliser un médicament orphelin dans le traitement de la maladie de Wilson. La démonstration de son efficacité était basée sur 15 années d'expérience clinique. Le produit agit en diminuant lentement le cuivre en excès de l'organisme, maintenant ainsi des taux sub-toxiques chez les patients atteints de la maladie de Wilson pré-symptomatiques. Ce médicament empêche également une réaccumulation du cuivre et le cuivre d'être toxique chez les patients atteints de la maladie de Wilson symptomatiques. Il agit via l'action du zinc, sous forme de cation qui bloque l'absorption intestinale du cuivre provenant de l'alimentation et la réabsorption du cuivre sécrété endogène. Un avantage important d'un traitement par le zinc réside dans son profil de tolérance qui permet de le poursuivre au cours de la grossesse.



La maladie hépatique sévère est traitée par échange plasmatique et transfusion d'échange ainsi que par dialyse péritonéale. Des perfusions intraveineuses de composés chélateurs et se liant au cuivre peuvent également être administrées. Ces patients devront subir une greffe du foie.

Quels sont les traitements en développement?

Un produit contenant du molybdène est en cours d'étude dans le traitement initial de la maladie de Wilson avec l'espoir qu'il n'entraînera pas de détérioration neurologique. Il est utilisé actuellement en traitement initial de patients présentant des manifestations neurologiques ou psychiatriques. Ce médicament agit à la fois comme agent chélateur et comme un inhibiteur de l'absorption du cuivre à partir de l'appareil digestif. Le profil de ses effets indésirables n'a toujours pas été établi.

Des groupes de recherche étudient l'efficacité d'un nouveau test de dépistage en pédiatrie, permettant d'identifier les individus atteints de la maladie de Wilson et d'instaurer un traitement avant l'apparition de symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Ce test s'effectue en prélevant du sang au niveau de le doigt de l'enfant et en le recueillant sur un papier filtre.

Depuis le mois de juin 2005, une base européenne de données cliniques destinée à recueillir des informations sur tous les nouveaux cas se présentant chaque année est opérationnelle. On attribue aux patients un numéro d'identification unique lors du diagnostic initial. Ils sont ensuite suivis annuellement. A ce jour, près de 60 coordinateurs de pays ont été enregistrés dans la base de données EuroWilson.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Une approche plus générale dans l'avenir sera d'isoler des cellules souches pouvant générer diverses sortes de tissus. Dans la maladie de Wilson, le produit du gène est une protéine contenant 1 411 acides aminés dont les niveaux d'expression les plus élevés sont situés dans le foie, les reins et le placenta. Le traitement devrait comprendre l'insertion d'un gène capable de corriger le déficit initial afin de rendre les cellules atteintes capables de produire la molécule manquante et de la transférer au patient.

Un autre projet à long terme est un test génétique susceptible d'aider au diagnostic prénatal.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loecx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat