



## Stratégie diagnostique de la maladie de Wilson au CHU Mustapha Bacha

Mezine M., Hallal S., Abbaci M., Tarafi A N., L.Yargui  
 Laboratoire centrale de biochimie CHU Mustapha Bacha

### Introduction

La maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire est une affection génétique rare de transmission autosomique récessive .Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. Cette maladie monogénique résulte de mutations dans le gène ATP7B porté par le chromosome 13. Dès 1956, les patients bénéficient d'un traitement efficace, D-pénicillamine, agent chélateur du cuivre limitant les conséquences de la maladie. Toutefois, tout retard de diagnostic expose le patient à des atteintes irréversibles.

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 6 mois au niveau de notre laboratoire pour le diagnostic biologique de la maladie de Wilson.

### Matériels et méthodes

Notre démarche d'investigation reposait tout d'abord sur un bilan biologique avec dosage de la céruloplasmine sérique, de la cuprurie des 24 heures et de la cuprémie totale.

Par la suite une étude génétique a la recherche des mutations causales dans le gène ATP7B (locus 13q14.3.).

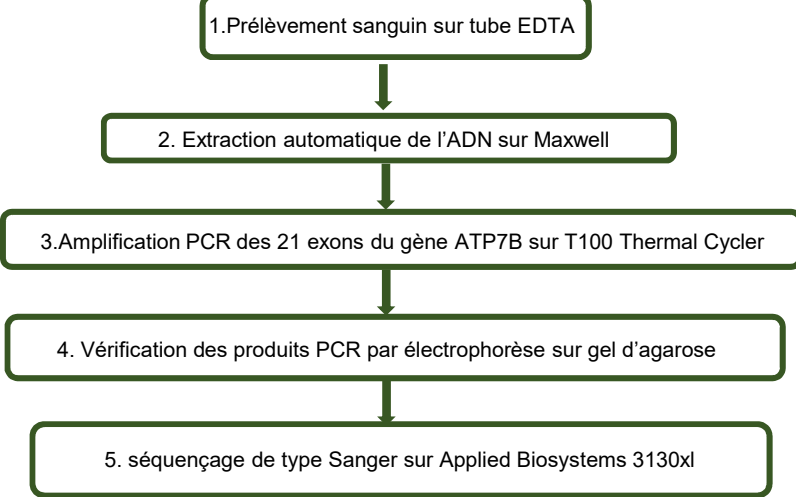
#### A. Dosage sanguin

Méthode de dosage :

- 1-Dosage du cuivre par méthode colorimétrique à la Bathocuproïne
- 2-Dosage de la céruloplasmine par méthode enzymatique colorimétrique à la Paraphénylènediamine

Paramètres	Cuprémie	Cuprurie	Céruloplasmine
<b>Prélèvement</b>	Sang sur tube hépariné	Urines de 24h dans un bocal propre	Sang sur tube hépariné
<b>Longueur d'onde</b>	480 nm	480 nm	546 nm
<b>Valeurs usuelles</b>	10-26 µmol/l	0-30 µmol/l	1.65-2.32µmol/l

#### B .Biologie Moléculaire



### Résultats

#### A. Dosage sanguin

Durant cette période d'étude nous avons reçu:

- ✓234 demandes de bilan cuprique.
- ✓ L'âge moyen de nos patients était de 26,14 ans.
- ✓Le taux de positivité était de 14.95 % (35 patients ) dont :
  - 54.28% (19 patients ) suivis de la maladie de Wilson
  - 8.57 % (3 patients ) nouveaux cas positif.
  - 37.14% (13 patients) dans le cadre d'une enquête familiale.

#### B .Biologie Moléculaire

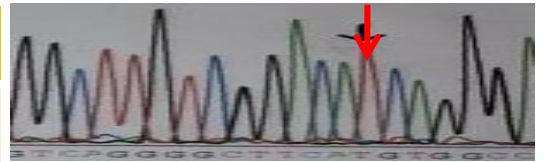
Sur un nombre totale de 11 patients analysés par biologie moléculaire, nous avons identifié 3 mutations

**Le premier patient** :il s'agit de T.T âgé de 14 ans ,issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré et qui a présenté le tableau clinique suivant : hépatomégalie associée à une arythmies .

**Résultat de l'étude génétique**: mutation homozygote au niveau de l'exon 21 du gène ATP7B : **c.4301 C>T ( p.T1434M )** .

**Résultat du dépistage familial**: Les parents du cas index portaient la mutation à l'état hétérozygote . Tandis que ces deux frères étaient normaux.

Cuprémie	Cuprurie	Céruloplasmine
7 µmol/l	18 µmol/l	0.9 µmol/l



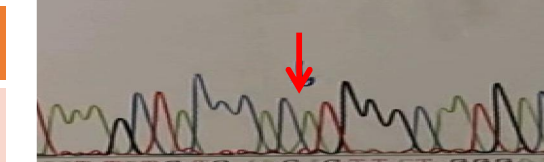
**Tableau 1:** Résultats du bilan cuprique de T.T **Figure 1:** Le séquençage de l'exon 21 du gène ATP7B

**Le deuxième patient** :il s'agit de B.S âgé de 2 ans et 6 mois, issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré , asymptotique avec antécédent de la maladie de Wilson dans la fratrie (frère wilsonien décédé à l'âge de 9 ans)

**Résultat de l'étude génétique**: mutation homozygote au niveau de de l'exon 11 du gène ATP7B : **c.2668 G>A ( p.V890M )**

**Résultat du dépistage familial**: Les parents du cas index ainsi que les cousins germains de la maman étaient wilsoniens.

Cuprémie	Cuprurie	Céruloplasmine
28 µmol/l	45.6 µmol/l	0.67 µmol/l



**Tableau 2:** Résultats du bilan cuprique de B.S **Figure 2:** Le séquençage de l'exon 11 du gène ATP7B

**Le troisième patient** :il s'agit de D.S âgé de 19 ans . Cliniquement le patient présente une hépatite aigue avec une hépatomégalie.

**Résultat de l'étude génétique**: mutation hétérozygote au niveau de l'intron 10 du gène ATP7B : **c.2448 -1 G>A**. Il s'agit d'une hétérozygotie composite, avec une deuxième mutation non détectée par séquençage Sanger , qui nécessite d'être complété par technique MLPA.

Cuprémie	Cuprurie	Céruloplasmine
40 µmol/l	106 µmol/l	0.8 µmol/l



**Tableau 3:** Résultats du bilan cuprique de D.S **Figure 3:** Le séquençage de l'intron 10 du gène ATP7B

#### Discussion

Le dosage colorimétrique de la céruloplasmine sérique, de la cuprurie des 24 heures et de la cuprémie totale, présentent l'avantage d'être simple, stable et peu coûteux .Cependant devant le manque de sensibilité , les interférences analytiques ,la durée de l'analyse ainsi que la préparation et la conservation délicate des réactifs ,cette méthode ne remplace pas la technique de référence qui est la SAA, qui doit étre suivi par une étude génétique pour déterminer la nature de la mutation causale du gène ATP7B, et qui est l'unique moyen d'établir l'enquête familiale

#### Conclusion

Le bilan cuprique est toujours proposé en première intention pour le diagnostic de la maladie de Wilson il permet de poser le diagnostic de certitude .Une enquête familiale est impérative devant chaque cas positif et seule l'analyse du gène permettra de révéler le statut des individus, pour identifier précocement les Wilsoniens asymptomatiques.

#### Bibliographie

Collet C, Laplanche JL, Page J, Morel H, Woimant F, Poujois A. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. BMC Med Genet. 2018 Aug 10;19(1):143.