Revue de la littérature

Maladie de Wilson : présentation d'un cas et revue de la littérature

Marion Pesudo^{1,*}, Claire Willmann², Sarah Cousty³

¹ Département de sciences biologiques. Faculté de chirurgie dentaire. CHU de Toulouse, France

² Interne MBD. Faculté de chirurgie dentaire. CHU de Toulouse, France

³ Département de chirurgie orale. Faculté de chirurgie dentaire. CHU de Toulouse, France

(Reçu le 7 décembre 2015, accepté le 16 janvier 2016)

Mots clés :
maladie de Wilson /
toxicose cuprique /
traitement
anticoagulant /
complication
hémorragique

Résumé – Introduction : La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépato-lenticulaire, est décrite pour la première fois en 1912 par le neurologue S.A.K. Wilson comme une affection génétique rare de transmission autosomique récessive, entraînant des anomalies du transporteur du cuivre : l'ATP7B. Elle se caractérise par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne. Dès 1956, les patients bénéficient d'un traitement efficace, la D-pénicillamine, agent chélateur du cuivre limitant les conséquences de la maladie. **Observation :** Il s'agissait d'un patient atteint de maladie de Wilson, porteur de valve mitrale mécanique nécessitant la prise d'anticoagulant oral qui, suite à des avulsions dentaires, a présenté plusieurs caillots exubérants. **Discussion :** Le nombre de cas de cette maladie est estimé entre 700 et 1 800 en France. Les manifestations cliniques générales sont très variées et le diagnostic est parfois difficile à établir. **Conclusion :** Il est important de connaître et d'anticiper les suites opératoires pathologiques potentielles chez ces patients, dont l'état de santé nécessite une prise en charge particulière, pour les prévenir et les gérer au mieux.

Key words:
Wilson's disease /
copper toxicosis /
anticoagulant therapy /
hemorrhage
complication

Abstract – Wilson's disease: case report and literature review. Introduction: Wilson's disease, or hepatolenticular degeneration, was first described in 1912 by the neurologist S.A.K. Wilson as a constantly mortal familial disease characterized by neurological impairment associated with cirrhosis. This is a rare autosomal recessive genetic disease, resulting in abnormalities of the copper carrier ATP7B. The disease is characterized by free copper accumulation in tissues; mostly in the liver, the brain and the cornea. Since 1956 patients have benefited from an effective treatment with a copper-chelating agent, D-penicillamine, that limits the consequences of the disease. **Observation:** The case of a 42-year-old patient suffering from Wilson's disease is reported. The patient was a mechanical mitral valve holder requiring oral anticoagulant. The patient presented several exuberant clots following dental extractions. **Discussion:** In the absence of an epidemiological study, the number of Wilson's disease cases is estimated to be between 700 and 1800 in France. According to the literature, the general clinical manifestations can be varied and the diagnosis is sometimes difficult to establish. **Conclusion :** However, it is important to prevent and manage the pathological postoperative consequences that may occur in these patients, whose health condition requires special care.

Introduction

La maladie de Wilson est une affection génétique de transmission autosomique récessive rare. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne. Cette maladie résulte de mutations du gène *ATP7B* porté par

le chromosome 13 ; la protéine ATP7B assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte. Le diagnostic de maladie de Wilson peut être difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques. Cette maladie génétique, fait rare, peut être traitée efficacement. Malgré tout, le retard diagnostique expose le patient à des atteintes irréversibles. Nous rapportons le cas

* Correspondance : drmarionpesudo@gmail.com

d'un patient de 42 ans atteint d'une maladie de Wilson et porteur de valve mitrale mécanique nécessitant la prise d'anticoagulant oral qui, suite à des avulsions dentaires, a présenté plusieurs caillots exubérants.

Observation

Il s'agissait d'un patient de 42 ans chez qui la maladie de Wilson s'était déclarée il y a cinq ans (Fig. 1, a et b). Le patient était porteur d'une valve mitrale mécanique depuis deux ans. Son insuffisance hépatique avait entraîné la décompensation d'une malformation cardiaque congénitale. Il souffrait également d'une neuropathie sévère, d'une dyskinésie, d'une névralgie d'Arnold et d'une cirrhose hépatique liées à sa maladie. Il était traité par antiparkinsonien (trihexyphénidyle, Artane®), D-pénicillamine, agent chélatant du cuivre (Trovitol®), anti-arythmique (amiodarone chlorhydrate, Cordarone®), anticoagulant (fluindione, Préviscan®) puis HBPM (énoxaparine sodique, Lovenox®), anti-inflammatoires stéroïdiens (prednisolone, Solupred®), antidépresseur (venlafaxine, Effexor®) et anxiolytique (bromazépam, Lexomil®).

Ce patient était adressé par son médecin traitant pour l'élimination des foyers infectieux dentaires et une réhabilitation bucco-dentaire globale. L'examen clinique et radiologique (orthopantomogramme) permettait de poser l'indication d'avulsions multiples (9 dents : 12-17-18-21-22-24-36-38-46). L'intervention chirurgicale exposait le patient à un risque hémorragique du fait de son traitement concomitant par HBPM (Lovenox®). Cependant, le traitement héparinique n'était pas arrêté car les actes de chirurgies dento-alvéolaires présentaient un faible risque hémorragique. Une antibiothérapie était mise en place pour encadrer les gestes opératoires avec de la clindamycine (Dalacine®) à une posologie de 1 200 mg par jour pendant sept jours selon les recommandations de l'AFSSAPS 2011. À la demande du patient, les avulsions étaient fractionnées et réalisées en plusieurs séances. Chaque avulsion générait des caillots exubérants récidivant tous les jours pendant huit à dix jours. Pour l'avulsion de la 38, le patient était sous traitement anticoagulant oral (Préviscan®) avec un INR de 2,6. Le geste opératoire nécessitait une anesthésie locale péri-apicale et infiltration sous muqueuse en lingual, luxation et mise en œuvre des moyens d'hémostase classique avec mise en place d'une éponge hémostatique, sutures en points simples et en croix hermétiques puis compression avec des compresses imbibées d'acide tranexamique (Fig. 2, a et b et Fig. 3, a, b et c). Aucun saignement peropératoire et postopératoire immédiat n'était à signaler. Pourtant, après 6 à 7 heures en postopératoire, le patient décrivait un écoulement faible mais continu provenant de la zone de l'intervention et formant un caillot exubérant que nous éliminons le lendemain de l'intervention puis tous les deux à trois jours pendant quinze jours (Fig. 4, a et b et Fig. 5). Il n'existait aucun signe

Fig. 1. a et b. Patient de 42 ans atteint de la maladie de Wilson, vue de face et de profil.

Nota bene : les plaies au front et sous l'œil gauche sont dues à une agression la semaine précédant l'intervention.

Fig. 1. a and b. 42 years old patient suffering from Wilson's disease, front view and profile.

Nota bene: wounds observed on the forehead and under the left eye are the consequences of an aggression the week before the intervention.

Fig. 2. a et b. Anesthésie locale péri-apicale et intra-linguale.

Fig. 2. a and b. Periapical and intra-lingual anesthesia.

de détresse respiratoire, ni de présence d'hématome du plancher buccal. Plusieurs exérèses de caillots exubérants étaient réalisées à la lame froide ou au bistouri électrique afin de cauteriser le site opératoire. Dans tous les cas, le saignement était tari puis recommençait dans les 4 à 5 heures après exérèse. Les caillots étaient de plus en plus petits et la zone finissait par cicatriser.

Les caillots exubérants, de même que les suintements permanents et les ecchymoses, faisaient partie des hémorragies mineures et leur prise en charge reposait toujours sur la recherche d'une cause locale de saignement ainsi que sur la révision de la plaie opératoire avec une reprise de l'hémostase [1].

Fig. 3. a. Luxation dentaire atraumatique. b. Mise en place d'une éponge au collagène (Pangen®) dans l'alvéole. c. Sutures hermétiques.
Fig. 3. a. Atraumatic dental luxation. B. Insertion of a collagen sponge (Pangen®) in the socket. C. Hermetic sutures.

Fig. 4. a et b. Caillot exubérant le lendemain de l'intervention.
Fig. 4. a and b. Exuberant clot, the day after surgery.

Discussion et revue de la littérature

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépato-lenticulaire, a été décrite en 1912 par le neurologue S.A.K. Wilson comme une maladie familiale constamment mortelle, caractérisée par une atteinte neurologique associée à une cirrhose [2]. L'implication de la surcharge en cuivre dans le foie et le cerveau des patients atteints n'a été mise en évidence qu'en 1948 par Cumings [3]. La connaissance de ce rôle du cuivre a permis de disposer d'un traitement efficace dès 1956 quand Walshe a proposé l'utilisation d'un chélateur du cuivre : la pénicillamine [4].

Épidémiologie

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive dont l'incidence moyenne dans le monde a été estimée à 1/30 000, correspondant à une fréquence des hétérozygotes de 1/180 [5, 6]. En l'absence d'étude épidémiologique, le nombre de cas de maladie de Wilson est estimé entre 700 et 1 800 en France. L'incidence de la maladie de Wilson dans la population française n'est pas connue [7].

Fig. 5. Caillot exubérant, une semaine après l'intervention.
Fig. 5. Exuberant clot, one week after surgery.

Génétique

Le gène responsable de la maladie est situé sur le chromosome 13 et code pour une adénosine triphosphatase : l'ATP7B [8]. Dans la maladie de Wilson, le gène présente des mutations et code pour une protéine non fonctionnelle. À ce jour, plus de 500 mutations ont été identifiées, la plupart sont des mutations faux sens mais des mutations non-sens, des insertions, des délétions ou des mutations au niveau des sites d'épissage ainsi que des délétions d'exons entiers peuvent aussi se produire. Les mutations entraînant une absence totale ou un déficit fonctionnel complet de la protéine ATP7B sont rares et provoquent une maladie sévère et précoce, avec essentiellement une atteinte hépatique. Il existe une grande variabilité des

signes cliniques et aucune corrélation entre génotype et phénotype n'a pu être établie, ce qui suggère l'existence de gènes modificateurs pouvant entraîner une certaine capacité individuelle de tolérance ou de stockage du cuivre [9].

Physiopathologie de la maladie de Wilson

Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau de l'estomac et de la portion proximale de l'intestin. Son assimilation par le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A ou ATPase Menkes. Il est transporté vers le foie via le système porte après liaison à des protéines et aminoacides de faibles poids moléculaires.

Dans le foie, le cuivre est pris en charge par une protéine chaperonne Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur ATP7B. Ce transporteur ATP7B est présent dans le foie, le système nerveux et le rein. Au niveau du foie, il joue deux rôles : un rôle de transport du cuivre vers l'appareil de Golgi où le cuivre va être incorporé à l'apocéruloplasmine pour constituer l'holocéruloplasmine et un rôle dans l'excrétion biliaire du cuivre [10]. La quantité de cuivre intrahépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylé est localisé dans l'appareil de Golgi. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyperphosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile [11].

Le déficit fonctionnel en ATP7B caractérise la maladie de Wilson, entraînant une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer vers la bile. En conséquence, le taux de cuivre urinaire va fortement augmenter mais ceci reste insuffisant pour contrebalancer le défaut d'excrétion biliaire. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de holocéruloplasmine sérique. Au niveau cellulaire, des concentrations accrues de cuivre conduisent à un stress oxydatif, la formation de radicaux libres oxygénés et un dysfonctionnement mitochondrial. Ces effets combinés peuvent entraîner la mort cellulaire dans les tissus hépatiques, cérébraux ainsi que dans d'autres tissus [9]. La surcharge en cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Cette accumulation intéresse initialement le foie. La libération de cuivre libre dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extrahépatiques [11, 12].

Diagnostic clinique

Dépistage

Le dépistage s'adresse à toute personne âgée de 3 à 45 ans qui présente des symptômes de pathologie hépatique ou de

maladie neuropsychiatrique. Il comprend un bilan hépatique avec dosage des transaminases ASAT et ALAT, des gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, du facteur V et du taux de prothrombine. Le bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique. L'hémogramme est réalisé afin de rechercher une cytopénie (anémie, leucopénie et thrombopénie) ou une hémolyse (numération des réticulocytes et taux d'haptoglobine plasmatique). Le dosage de la céruloplasmine sanguine, du cuivre sanguin et urinaire est nécessaire au diagnostic. En effet, dans la maladie de Wilson, la cuprémie est abaissée et la cuprurie est augmentée ($> 0,10$ mg/24 h) et le taux sanguin de céruloplasmine est diminué (< 20 mg/dL). Cependant ces résultats peuvent être normaux même si la maladie est présente. L'IRM, l'échographie hépatique et la fibroscopie œsophagienne sont recommandées au niveau du dépistage puis au niveau du suivi thérapeutique [13, 14].

Manifestations cliniques générales

Bien que la pathogénie de la maladie de Wilson soit liée au système hépatobiliaire, l'accumulation de cuivre dans les différents tissus et organes peut produire des tableaux cliniques très variés qui rendent parfois le diagnostic difficile. Ainsi, les manifestations cliniques peuvent être hépatiques, neurologiques, psychiatriques, ophtalmiques, hématologiques, rénales, cardiovasculaires, musculosquelettiques, endocriniennes et dermatologiques, les patients présentant en général une combinaison de plusieurs symptômes (Tab. I). De plus, la maladie peut évoluer sur un mode aigu, les patients présentant une insuffisance hépatique, une hémolyse ou une combinaison de ces deux symptômes ou sur un mode chronique, les patients développant alors une cirrhose et/ou des problèmes neurologiques [11, 15]. Les symptômes de début sont le plus souvent chez l'enfant, une hépatopathie, parfois fulminante et accompagnée d'une hémolyse, moins fréquemment des dyskinésies ou des troubles psychiques ; alors que, chez l'adulte, la maladie peut être inaugurée par l'hépatopathie, la dysarthrie, d'autres dyskinésies, des troubles de l'équilibre et de la marche avec une ataxie ainsi que des troubles de la personnalité, du caractère ou des performances, un état dépressif ou une psychose. La découverte fortuite d'un anneau cornéen voire une baisse d'acuité visuelle brusque, des signes pyramidaux, une atteinte neuromusculaire récidivante ou des crises épileptiques peuvent également être les modes de présentation. Les formes à présentation hématologique, ostéo-articulaire, rénale, gastro-intestinale, cardiaque ou endocrinienne sont plus rares.

Manifestations cliniques bucco-dentaire

Selon la littérature, il n'existe pas de manifestations bucco-dentaires spécifiques. Un cas a été décrit présentant une manifestation précoce de la maladie de Wilson, un mouvement involontaire de la langue qui a permis de poser le diagnostic [16].

Tableau I. Manifestations cliniques de la maladie de Wilson.

Table I. Clinical manifestations in Wilson's disease.

Atteinte	Types de manifestations
Hépatique	Hépatite aiguë, fulminante, chronique, cirrhose, hypertransaminasémie, lithiase biliaire
Neurologique	Tremblement, anomalies de l'écriture, dystonie, hypersalivation, dysarthrie, ataxie, dyskinésie, convulsions
Psychiatrique	Troubles du comportement, démence, schizophrénie, dépression, anxiété, psychose maniaco-dépressive
Ophthalmique	Anneau de Kayser-Fleischer, cataracte en fleur de tournesol
Hématologique	Hémolyse
Rénale	Tubulopathie, lithiase rénale, diminution de la filtration glomérulaire
Cardiovasculaire	Cardiomyopathie, troubles de conduction, arythmies
Musculosquelettique	Ostéomalacie, ostéoporose, arthrose
Endocrinienne	Aménorrhée, retard pubertaire, gynécomastie
Dermatologique	Lunule bleue, hyperpigmentation

Selon Trocello et al., l'hypersialorrhée et la dysphagie seraient également des manifestations fréquentes mais tardives de la maladie [17].

Les manifestations bucco-dentaires sont essentiellement les conséquences des traitements induits par la maladie de Wilson : suite à un traitement à la D-pénicillamine, la description est fréquente de petites papules rouges sur les lèvres et la langue, de gingivites et de parodontites ainsi que de candidoses récurrentes [16, 18].

Le rire spasmodique, dû à un excès de tonicité des muscles de la face, constitue une particularité de la maladie de Wilson chez l'enfant. La dysarthrie se caractérise par une voix monocorde étouffée, parfois saccadée, voire explosive. L'atteinte du foie se caractérise par des ictères qui récidivent.

Conclusion

Les suites postopératoires d'une chirurgie orale peuvent être surprenantes. La maladie de Wilson, de par ses conséquences hépatiques, a des répercussions dans notre spécialité surtout au niveau de la gestion de l'hémostase.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. 2015. Disponible sur www.societe-chirorale.com
2. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S.A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) Brain 1912; 34: 295-509. Brain. 2009;132:1997-2001.
3. Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. Brain 1948;71: 410-415.
4. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. Am J Med 1956;21:487-495.
5. IH S, I S. Wilson's disease. Philadelphia, PA ed. Smith Jr LH, editor, 1984, 25-35.
6. Misrahi M, Hadchouel M. Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson. Hépatogastro & Oncologie Digestive 1997;4: 473-481.
7. Maladie de Wilson. Protocole national de diagnostic et de soin. HAS, Guide-Affection de longue durée (janvier 2008). Disponible sur www.has-sante.fr
8. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. Seminars in neurology 2007;27: 183-194.
9. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol 2015;14:103-113.
10. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms. Int J Mol Sci 2015;16:6419-6431.
11. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408.
12. Hellman NE, Kono S, Mancini GM, Hoogeboom AJ, De Jong GJ, Gitlin JD. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. J Biol Chem 2002;277:46632-46638.
13. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008;47:2089-2111.
14. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56:671-685.
15. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. Semin Neurol 2007;27:123-132.
16. Nagappa M, Sinha S, Saini J, Bindu P, Taly A. Undulating tongue in Wilson's disease. Ann Indian Acad Neurol 2014;17:225-226.
17. Trocello JM, Osmani K, Pernon M, Chevaillier G, de Brugièr C, Remy P, et al. Hypersialorrhea in Wilson's Disease. Dysphagia 2015; 30:489-495.
18. Tovar S, Parlatescu I, Dumitriu AS, Bucur A, Kaplan I. Oral complications associated with D-penicillamine treatment for Wilson disease: a clinicopathologic report. J Periodontol 2010; 81:1231-1236.