

MALADIE DE WILSON : ATTEINTES RHUMATOLOGIQUES

*Frédéric Lioté^{1,3}
A-S. Quemeneur¹*

*H-K. Ea^{1,3}, M-C. De Vernejoul^{1,3}, J-M Trocello,
F. Woimant²*

¹ Fédération de Rhumatologie, Centre Viggo-Petersen, Hôpital Lariboisière, AP-HP

² Centre National de Référence (CNR) Maladies Rares Wilson, Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP

³ INSERM Unité UMR 606, Hôpital Lariboisière, Université Paris 7 Denis Diderot

Menu post-prandial

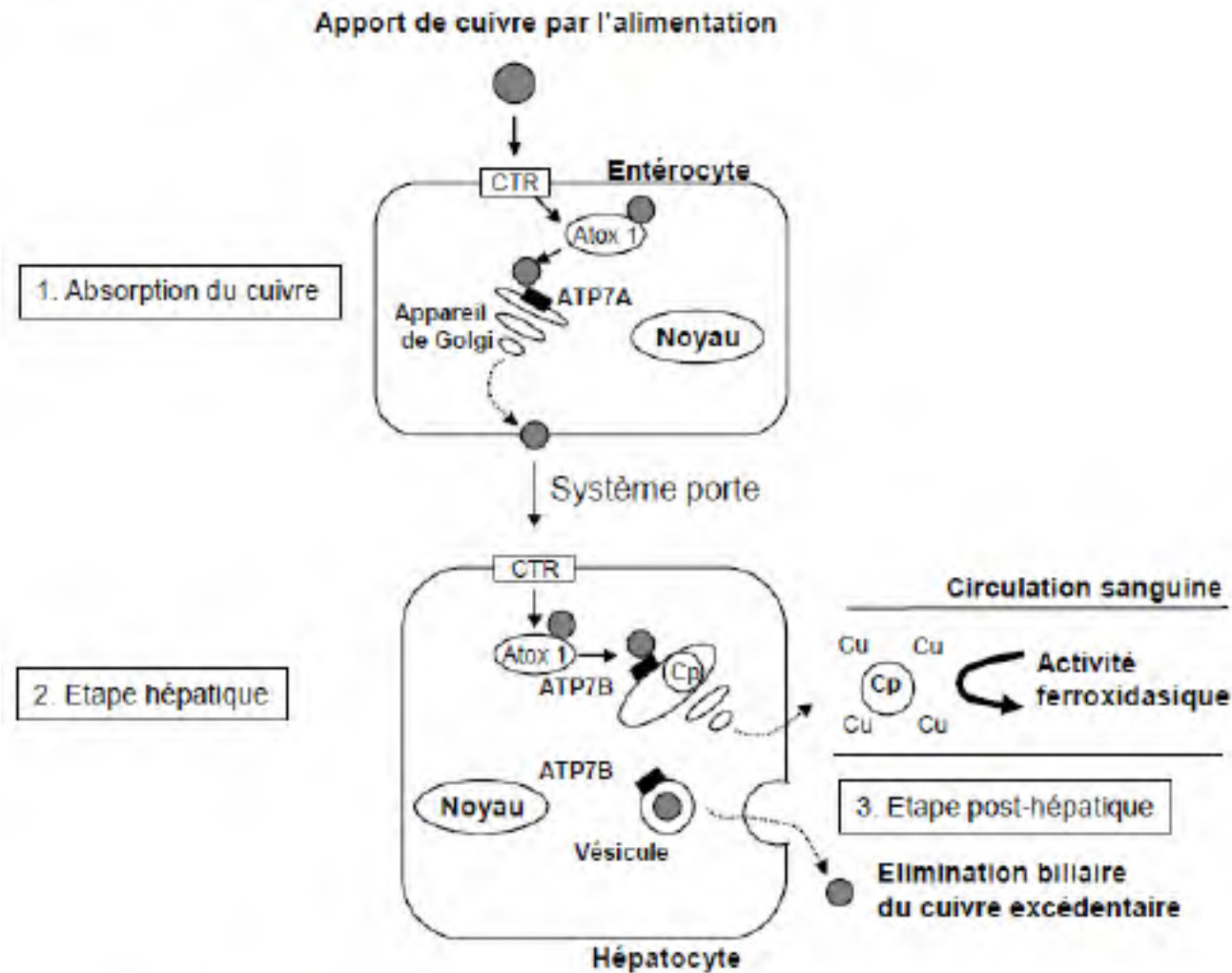
- **Rappels sur la maladie de Wilson (MW)**
- **Traitements de la MW et maladies rhumatologiques**
- **Atteintes osseuses**
- **Atteintes articulaires périphériques**
- **Atteintes du rachis**



Maladie de Wilson

- Maladie **génétique rare** : ORPHANET 905 ;
MIM [277900](#)
 - ◆ Incidence en France : 1/30 000 à 1/100 000 nouveau cas/an,
 - ◆ Prévalence : 1/25 000
 - ◆ Fréquence des hétérozygotes : 1/90
- **Autosomique récessive**
- Gène ATP7B (ch 13), codant pour la protéine ATP7B

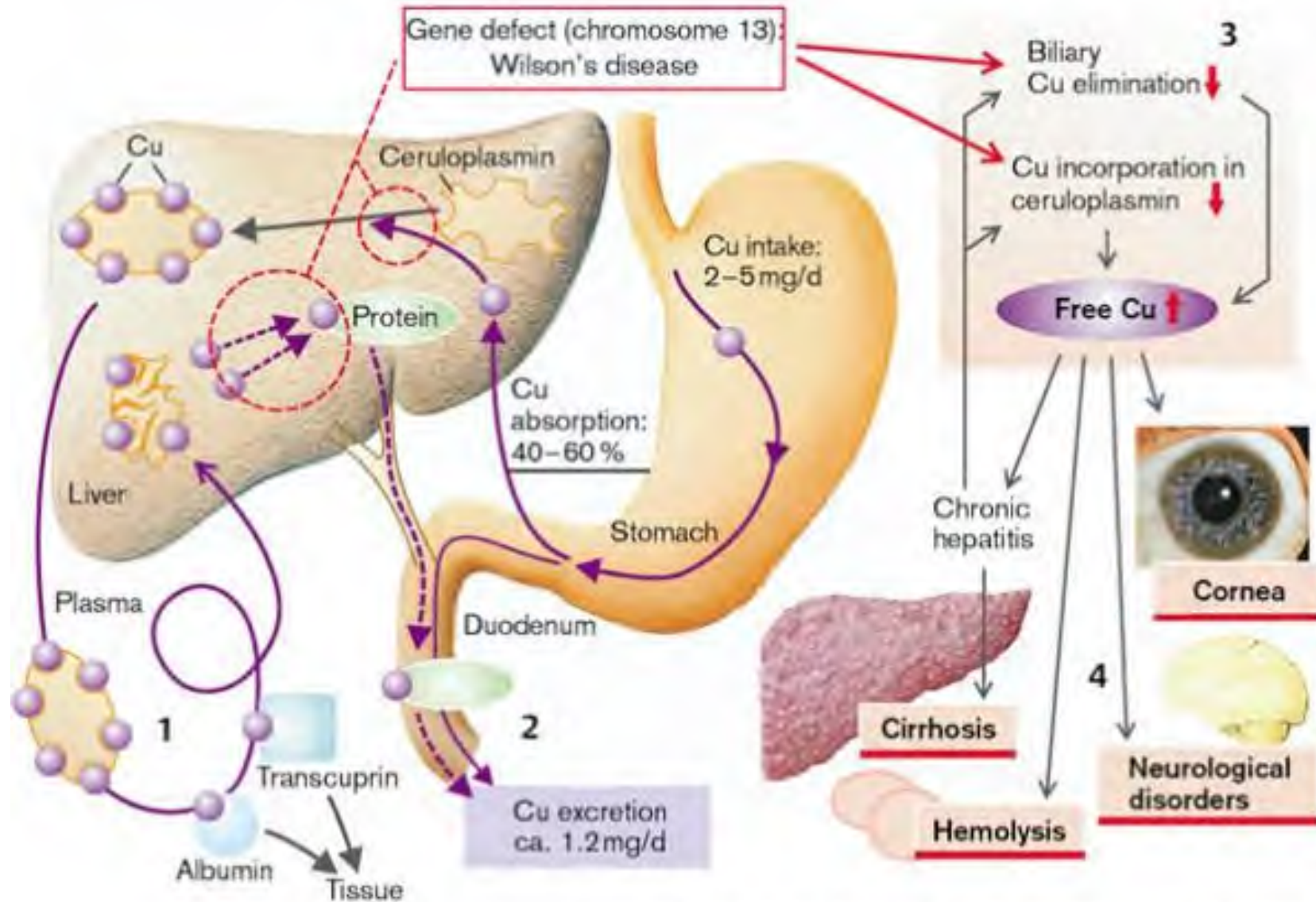
Protéine ATP7B localisée dans les hépatocytes, transporteur du cuivre, impliquée dans l'excrétion biliaire du cuivre



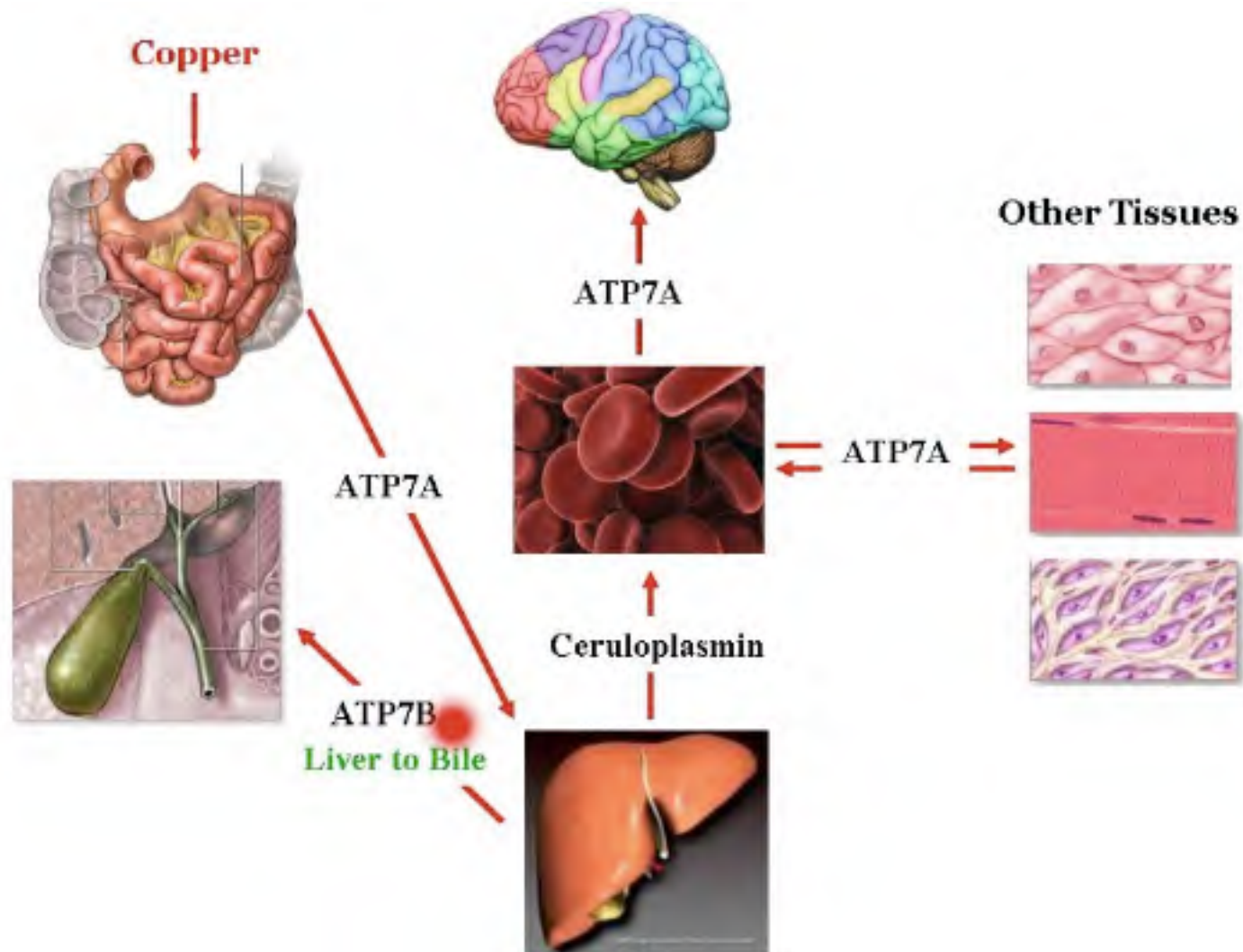
CTR : transporteur du cuivre ; ATOX 1 : protéine chaperone ;

ATP7A et 7B : transporteurs du cuivre ATPase de type P ; Cp : Céruloplasmine

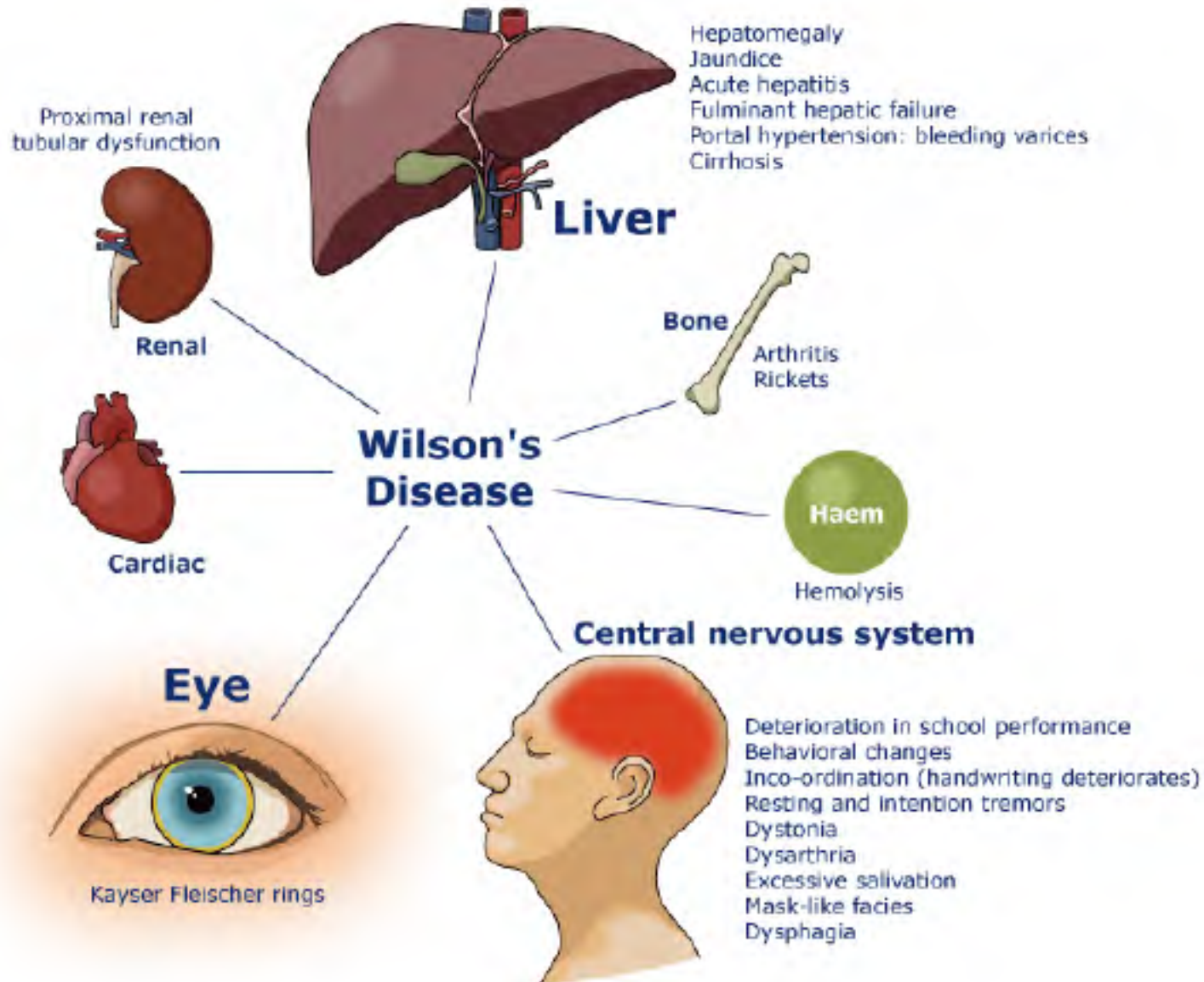
Physiologie du cuivre chez l'homme



En résumé



Atteinte viscérale de la MW



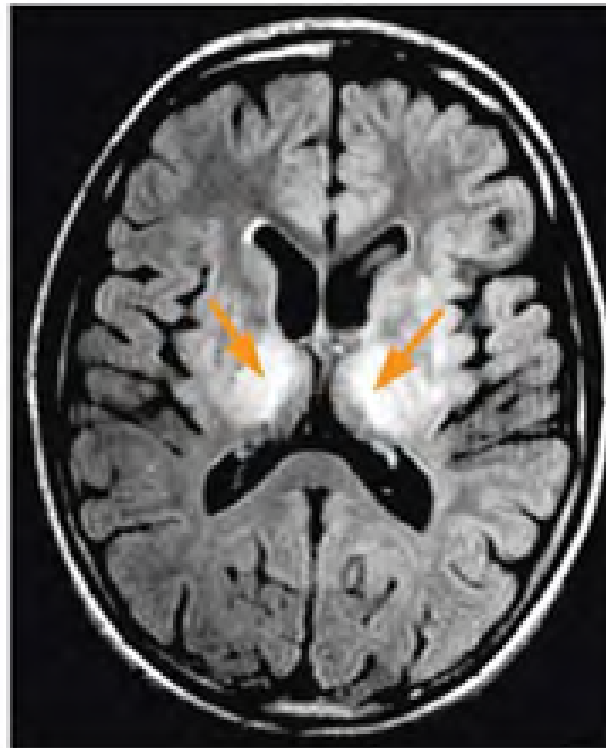
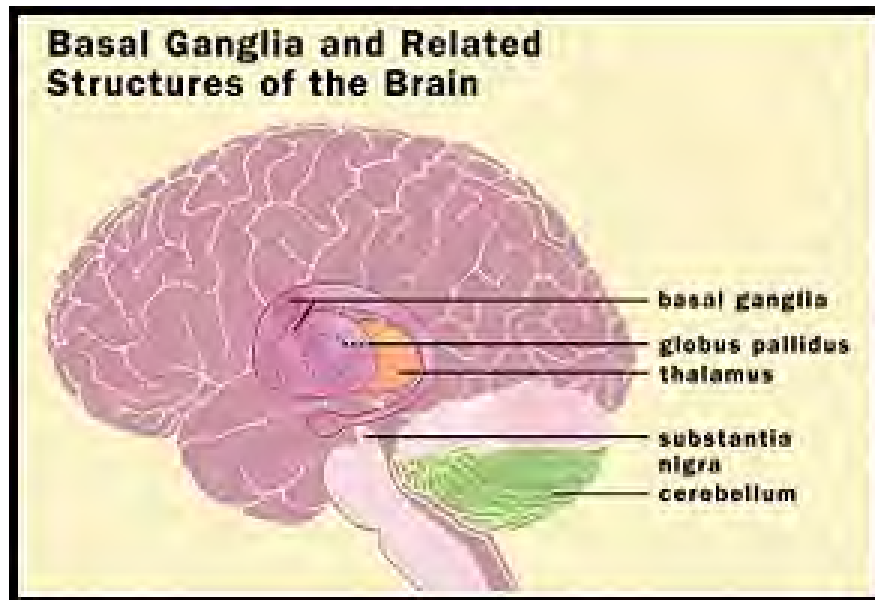
CLINIQUE

- **Atteinte hépatique (42%):**
 - hépatite aiguë, parfois sévère, voire fulminante
 - hépatite chronique
 - cirrhose, avec décompensation œdémato-ascitique
- **Atteinte neurologique (34%) :**
 - tremblements, (S extra-pyramidal), dysarthrie, dystonie axiale et des membres (chutes), parfois chorée
 - troubles de l'écriture, troubles de déglutition
 - dépression secondaire
- **Anneau cornéen de Kayser-Fleischer**

Anneau de Kayser-Fleischer pathognomonique



Hypersignaux T2 localisés aux noyaux gris centraux



Autres atteintes viscérales

- **Atteinte psychiatrique (10%) et neuropsychologiques**
 - irritabilité, obsession, désinhibition, troubles mnésiques, attentionnels
 - troubles de la planification, mettant le patient en échec scolaire ou professionnel
 - Σ dépressif
- **Atteinte hématologique (12%)**
 - Hémolyse (anémie à Coombs négatif)
 - **Atteinte rénale (1%)**
 - Tubulopathie, lithiase
- **Atteinte cardiaque**
 - Cardiomyopathie
 - arythmie

Diagnostic de la MW

- Clinique
- Anneau de KF
- Dosage de ceruléoplasmine, cuprémie et cuprurie des 24h
- Anomalie IRM du SNC
- Rarement PBH

BIOLOGIE/GENETIQUE

- **Céruloplasmine** sérique diminuée ou effondrée (<0,1g/l) **10% normale**
- **Cuprémie** (cuivre sérique libre) : augmenté (>3 μ mol/l)
- **Cuprurie** : augmentée (>2 μ mol/24h)
- **Diagnostic génétique** (haplotypage familial ou recherche directe de la mutation)(CNR Wilson Lariboisière et service de biologie moléculaire)
 - Outil positif dans 90% des cas, >400 mutations
 - Variations ethniques

TRAITEMENT

- **Doit être entrepris le plus tôt possible ++**
- **Régime pauvre en cuivre**
 - fruits sec, noix, chocolat noir, champignons, abats, crustacés
- **Suppression de l'alcool**
- **Chélateurs du cuivre** : D-pénicillamine (Trolovol°), Trientine°, Zinc (Wilzinc°)
 - Amélioration hépatique et SNC en 3-6 mois
 - Disparition du KF
- **Ne doit jamais être interrompu** : observance, éducation thérapeutique, CNR

Traitement de la MW

	D-pénicillamine	Triéthylène tétramine dihydrochloride	Sels de zinc
Nom commercial	Trolovol [®] 300 mg	Trientine [®] 300 mg	Wilzin [®] 50 mg
Mécanisme d'action	Chélateur du cuivre : augmente la cuprurie		Diminue absorption du cuivre : diminution de la cuprurie
Posologies habituelles chez l'adulte	900 à 1500 mg/ jour	900 à 1500 mg/ jour	150 mg/jour

Traitements de la MW et maladies rhumatologiques

- Avec la **D-Pénicillamine**
 - ◆ Lupus-induit ++
 - ◆ Myasthénie
 - ◆ Dermatomyosite
 - ◆ Syndrome de Goodpasture
- Avec la Trientine[°] plus rare, mais aussi lupus-induit et Syndrome de Goodpasture

Trolovol° et lupus-induit

- **Rare** : fréquence estimée (chez les patients Wilsonniens) à 0,4%
- **6 à 12 mois** après le début du traitement, **parfois après**
- **Clinique spécifique** :
 - ◆ Critères de LES rarement remplis
 - ◆ Polyarthralgies et polyarthrites ++, myalgies, fièvre
 - ◆ Symptômes inhabituels : rash malaire, lupus discoïde, photosensibilité, aphtes, alopécie, atteinte rénale et neurologiques
 - ◆ Pas de prédominance féminine
 - ◆ Jamais d'insuffisance rénale ni d'atteinte neurologique sévère

Trolovol° et lupus-induit

- **Immunologie spécifique :**
 - ◆ AAN +
 - ◆ Pas d'anticorps anti-DNA double brin
 - ◆ Anticorps anti-histones +, IgG anti(-H2A-H2B)DNA
 - ◆ Fractions du complément C3 et C4 normales
- Amélioration des symptômes quelques jours ou semaines après l'arrêt de la DP
- CAT : arrêt de la DP si possible
- Si impossible, possibilité de poursuite à posologie inférieure, avec une corticothérapie à faible dose

Manifestations osseuses



Atteinte osseuse

données radiologiques

	Nombre de cas	ostéomalacie	Ostéoporose radiologique : déméralisation	fracture
Finby et al. (1958)	20	7 (35%)	7 (35%)	7 (35%)
Rosnoer et Michel (1959)	10	0	4 (40%)	0
Daster et al. (1968)	25		9 (36%)	
Midelzum et al. (1970)	38	0	18 (47%)	5 (13%)
Canelas (1978)	25		22 (88%)	
Feller et Schumacher (1972)	17		9 (53%)	
Xie et al. (1985)	42	7 (17%)	10 (24%)	3 (7%)
Stavarakakis et al. (1975)	10	0	3 (30%) [8]	
Aksoy M. Et al. (1971)	9	2 (22%)	5 (+2) (%)	
Aksoy M et al. (1975)	14	3 (21%)	9 (+3) (%)	
Goldin and Walshe (1977)	32	0	21 (66%) (+1TV)	5 (16%)
Kaklamanis et al. (1972)	7	0	3 (43%)	2 (29%)

Atteinte osseuse

données radiologiques

- De 1950 à 1990 : 12 études
- Séries radiologiques de 7 à 42 patients
- **Déminéralisation osseuse radiologique diffuse** retrouvée dans 24 à 88 % des cas selon les séries, **46 % en moyenne**
- **Fractures** : 0 à 35% selon les séries (**15% en moyenne**)
- **Ostéomalacie** : 0% à 35% selon les séries (**10% en moyenne**)

Données démographiques

88 patients (CNR Wilson LRB)

Âge moyen <i>ans ± DS [min-max]</i>	34 ans ± 10 [19-67]	
Âge au diagnostic <i>ans ± DS [min-max]</i>	21 ans ± 12 [6-56]	
Forme actuelle de la maladie de Wilson <i>Nombre (%)</i>	Hépatique	16 (18%)
	Hépto-neurologique	66 (76%)
	Pré-symptomatique	5 (6%)
Sex-ratio ♀/♂ (♀%)	48/40 (55% de femmes)	

Fréquence des antécédents fracturaires, essentiellement chez l'homme...

	Nb (%) n = 88	♂ (%) n = 40	♀ (%) n = 48
ATCD fracturaires	44 (52%)	25 (64%)	19 (41%)
ATCD personnel de fractures hors TV	40 (47%)	24 (62%)	16 (35%)
Patients ayant fracture(s) vertébrale(s)	7/81 (9%)	4/36 (11%)	3/45 (7%)

Quemeneur AS et al, soumis

... et dans les formes neurologiques

	Symptômes au diagnostic de la maladie de Wilson		
	Pré-symptomatique N=10	Signes hépatiques N=26	Signes hépato-neurologique N=52
ATCD personnel de fractures hors fractures vertébrales	1 (14%)	5/14 (36%)	25/41 (61%)
Patients ayant fracture(s) vertébrale(s)	0 (0%)	2/13 (15%)	5/36 (14%)

Atteinte osseuse

données densitométriques chez l'adulte

- **21 adultes wilsoniens**
 - ✓ Age moyen : **31ans** (14 à 46 ans)
 - ✓ 9 femmes et 12 hommes
 - ✓ Durée moyenne de traitement : 111 +/- 164 mois
- **Méthodes**
 - ✓ **Mesure de la DMO**
 - ✓ **Dosage des marqueurs de remodelage osseux**
 - ostéocalcine (marqueur de formation osseuse)
 - CTX sériques (marqueur de résorption osseuse)
 - OPG (inhibition de l'ostéoclastogénèse)
 - RANK-L (activation des ostéoclastes)

Atteinte osseuse

données densitométriques chez l'adulte

- ✓ **Ostéoporose (Z-score ≤ -2) :**
 - 9/21 (43%)
 - 4/14 (29%) si < 40 ans
 - 4/7 (71%) si > 40 ans

- ✓ 1 seule patiente de 45 ans avec une fracture vertébrale

- ✓ **Élévation des CTX sériques et de l'OPG**

- ✓ Pas de corrélation âge/DMO

Données densitométriques chez l'enfant

- **31 enfants wilsoniens :**
 - ✓ Age moyen : **9 ans** +/- 3,2, de 2 à 16 ans
 - ✓ 10 filles et 21 garçons
 - ✓ Inclusion au moment du diagnostic de MW
 - ✓ Signes neurologiques chez 13/31 (41,9%)
- **Méthodes:**
 - ✓ **Mesure de la DMO à l'inclusion, et après 1 an de traitement**
 - ✓ Bilan biologique osseux (calcium, phosphore, vitamine D, parathormone, phosphatase alcaline)

Données densitométriques chez l'enfant

- **Ostéoporose (Z-score $\leq -2,5$): 67,7%**
- **Ostéopénie ($-2,5 < \text{Z-Score} \leq -1$) : 22,6%**
- Age, sexe et BMI non corrélés à la DMO
 - ✓ DMO plus élevée chez les enfants ayant des signes neurologiques
 - ✓ Moyenne des Z-scores :
 - ✓ À l'admission : $-2,33 \pm 1,28$
 - ✓ À un an de traitement : $-2,35 \pm 0,9$
- **Pas d'amélioration de la DMO après 1 ans de traitement**

Statut osseux des patients du CNR Wilson LRB

1- Pas de perte osseuse en moyenne (Z-score moyen normal aux 2 sites)

	Nb (%) n = 87	♂ (%) n = 40	♀ (%) n = 47
Z-score au rachis (moyenne, écart-type)	-0,35+/- 1,19	-0,64 +/- 1,11	-0,12 +/- 1,21
Z-score au col fémoral (moyenne, écart-type)	-0,05 +/- 1,20	-0,23 +/- 1,09	0,09 +/- 1,29

Statut osseux des patients du CNR Wilson LRB

2- Toutefois, répartition particulière car prévalence **d'ostéopénie de 38% et d'ostéoporose de 9%**, dans une population d'âge moyen de 34 ans :

	Nb (%) n = 87	♂ (%) n = 40	♀ (%) n = 47
DMO normale	46 (53%)	18 (45%)	28 (60%)
Ostéopénie : $-2,5 < \text{T-Score} \leq -1$ à au moins 1 des 2 sites	33 (38%)	17(43%)	16 (34%)
Ostéoporose : $\text{T-Score} \leq -2,5$ à au moins 1 des 2 sites	8 (9%)	5 (13%)	3 (6%)

Statut osseux des patients du CNR Wilson LRB

4- Insuffisance en Vit D chez $\frac{3}{4}$ des patients, et modification des marqueurs de remodelage osseux

Vitamine D N > 30 ng/ml	25-OH-Vitamine D3 (ng/ml), <i>moyenne ± DS</i>	20 ± 11
	Carence en vitamine D (<10 ng/ml), nombre (%)	19 (22%)
	Insuffisance en Vit D (10-30 ng/ml), nombre (%)	46 (54%)
Marqueurs de remodelage osseux	PAL osseuses (ng/m) , <i>moyenne ± DS [N<20 pour les hommes et <15 pour les femmes non ménopausées]</i>	H : 27,7 ± 12 F : 19,1 ± 9,7
	PAL osseuses augmentées (>20 ng/ml pour les hommes et >15 pour les femmes), nombre (%)	46/78 (59%)
	CTX sériques (ng/l) , <i>moyenne ± DS [N<4000 pour les hommes et <1200 pour les femmes non ménopausées]</i>	H : 5697 ± 2890 F : 3652 ± 2055
	Élévation des CTX sériques, nombre (%)	52/66 (79%)

Conclusion préliminaires

- Absence de perte osseuse significative
- Fractures périphériques chez l'homme (traumatismes, chutes, atteintes neurologiques)
- Prendre en compte
 - W plus âgés, ayant une maladie plus sévère
 - patients maigres (IMC < 19 kg/m²)
 - femmes ménopausées ou ayant une aménorrhée secondaire prolongée.
- Nécessité d'une évaluation et d'un suivi osseux en cas de greffe hépatique ++++

Effets osseux du cuivre in vitro

(*Rest JR, Br J Nutr 1976, 36 243-54*)

- Objectif : évaluer l'effet du cuivre et du zinc sur le tissu squelettique d'embryons de poule
- Effets du cuivre sur l'os (5 et 20 µg/ml) :
 - ✓ Réduction de l'épaisseur de la matrice osseuse
 - ✓ Arrêt de l'ostéogenèse, arrêt de la division et de la maturation cellulaire, perte de leurs enzyme et apoptose
 - ✓ Pas d'accumulation du cuivre dans la matrice osseuse

Effets osseux du cuivre in vitro

(Rest JR, Br J Nutr 1976, 36 243-54)

- Effets du Zinc sur l'os :
 - ✓ **Stimulation de la différenciation et du fonctionnement des ostéoblastes et ostéoclastes**
 - ✓ Retrouvé dans la matrice osseuse, les ostéoblastes et les ostéocytes

REVUE DE LA LITTÉRATURE :

Conclusion sur les atteintes osseuses

- Importance apparente de la **fréquence de la déminéralisation osseuse radiologique** (46% en moyenne) sur des séries anciennes (max 42 patients)
- Pas de donnée histologique osseuse
- **Prévalence élevée de la perte osseuse densitométrique** chez les wilsoniens : 42% chez 21 adultes et 67,7% chez 31 enfants
- Mise en cause par une plus large série : pas de relation directe en analyse multivariée

Manifestations articulaires



REVUE DE LA LITTÉRATURE : atteintes articulaires, clinique et radiologique

	Nb	Clinique	Arthrose	CCA	Autres
Finby, 1958	20	-	11 (55%, 33 ans)	0	9 (45%) FO
Mindelzum et al.	38	6 (16%) arthralgies dont 1 arthrite	9 (24%)	0	2 (5%) OD
Aksoy M, 1973	14	6 (42,8%) arthralgies		0	4 (29%) FO (poignets, rachis), 4 OD (genoux)
Canelas	25	-	2 (8%)	-	-
Rosenoer, 1959	10	-	5 (50%, 24 ans)	0	4 (40%) FO, 3 (30%) OD
Edward, Feller et Schumacher	17	4 (24%) douleurs/ gonflements des genoux	4 (24%, 30 ans) genoux	2 genou, 4 Ca poignet	3 kystes sous-chondraux (ulna, carpe et hanche), 0 OD
Xie et al.	42	10 (24%) arthralgies, 3 gonflements	3 (7%)	0	11 (26%) FO
Kathleen et al. 1988	22	17 (77%) douleurs (genoux>épaules>poignets>rachis>cheville)	13 (59%)	3 (1 poignet, 2 symphyse)	-
Goldin and Walshe, 1977	32	12 (38%) douleur/raideur genou >rachis>hanche>poignet	7 (22%, 28 ans)	1	4 lupus-induit par la D-P 9 hyperlaxités, 3 OD,
Kaklamanis, 1973	7	3 (43%) arthralgies	4 (57%, 25 ans)	0	5 (71%) FO, subchondral bone fragment 6/7

Atteinte articulaire

données cliniques et radiologiques

- Évaluation clinique dans 7 études :
 - **Douleur spontanée ou lors de la mobilisation** : 16 à 77% selon les séries, **33% des cas en moyenne**,
 - Raideur, gonflements, crépitation
 - Genoux >> hanches, poignets, mains, chevilles, épaules
- Symptomatologie peu spécifique et inconstante
- Pas toujours de corrélation radio-clinique

Atteinte articulaire

données cliniques et radiologiques

- **Arthrose précoce**
 - 7 à 59% selon les séries, **27%** en moyenne
 - Age moyen : 29 ans
 - Genoux +++ > hanches, mains, poignets
- **Chondrocalcinose** (0 à 14% selon les séries, **4%** en moyenne), calcifications péri-articulaires
- **Fragmentation osseuse** (poignets, mains > épaules, coudes, hanches et genoux) : 26 à 71%, **19% en moyenne**
- **Ostéochondrite dissecans** (genou +) : 0 à 30%, **7% en moyenne**



Fig. 10 *Opacities in the right wrist joint: ? chondrocalcinosis, ? subchondral bone fragmentation (Case 5).*



FIG. 7 *Case 5. Subchondral irregularity and subcortical sclerosis and erosions of the head of the first metatarsal in a 25-year-old woman with Wilson's disease for 13 years*



FIG. 8 *Case 1. Fractures of the right radius in a 20-year-old man with Wilson's disease for 1 year*

Données histologiques

- Pas d'études avec biopsie osseuse
- 5 études avec biopsies synoviales et cartilages

	Biopsie synoviale	Biopsie cartilage
<i>Kaklamanis et Spengos, 1973</i>	N = 7: aucun dépôt de cuivre	Non réalisée
<i>Kathleen, 1987</i>	N = 4 : aucun dépôt de cuivre	2/4 : cuivre et soufre
<i>Menerey, 1988</i>	N = 4 : aucun dépôt de cuivre	2/ 4 : cuivre et soufre
<i>Kramer , 1995</i>	N = 1: cuivre et fer en forte concentration (spectroscopie)	Non réalisée
<i>Masachi K.2004</i>	N = 1 : cuivre en haute concentration (spectroscopie)	Non réalisée

Etude expérimentale (*Rest J.1975*)

- Effets du cuivre sur le cartilage (concentration moyenne de Cu (5 à 40 g/ml)) :
 - **diminution significative** de la longueur et du poids sec de cartilage en culture
 - Corrélation entre taille des cultures de chondrocytes et :
 - la concentration en cuivre
 - le temps d'incubation
 - Modification morphologique des chondrocytes : gonflés, rond et basophiles
 - **Détachement des chondrocytes** de leur lacune
 - Réduction de la quantité de matrice cartilagineuse
 - **Perte de l'activité** de la phosphatase alcaline et disparition du glycogène

Conclusion préliminaire : atteintes articulaires

- **Arthralgies** rapportées fréquemment chez les patients wilsoniens, notamment **douleur/raideur des genoux**
- **Étiologie peu claire**
 - Arthrose précoce, CCA, ostéochondrite, fragmentation osseuse
 - Mouvements anormaux à l'origine de micro-traumatismes répétés, de chutes, d'entorses, à l'origine de douleurs post-traumatiques
 - Hyperlaxité ligamentaire ?
- **Mécanismes pathogéniques :**
 - Métabolique : toxicité directe du cuivre (**influence du cuivre sur la chondrogénèse ? (Rest 1975)**)
 - Mécanique : microtraumatismes répétés en rapport avec l'atteinte neurologique ?

Et les atteintes du rachis ?



Wilson : atteinte rachidienne

	rachialgies	scoliose	Ostéocondrite	Autres
<i>Mindelzun, Radiology, 1970</i>	0	7/38 (18%)	2/38 (5%)	4 avec diminution de la hauteur vertébrale
<i>Golding, AnnRheumDis 1977</i>	6/32(19%) :		5/32 (16%)	Arthrose : 3/32, discopathie : 4/32 Mise au carré des vertèbres : 4/32
<i>Rosenoer, 1959</i>	-	-	7/10 (70%)	Dminution du diametre antéro-postérieur des vetèbres 2/10
<i>Xie Y, Skeletal radiol, 1985</i>	0	1/42	1/42 (2%)	
<i>Hu R, Spine Case report</i>	1/1	-	-	Destruction disco-vertébrale lombaire

MW : Atteinte du rachis

- Littérature : 20 à 33 % d'anomalies radiologiques
- LRB CNR
 - 35/88 patients (43%) : scoliose ou attitude scoliotique (
 - 31 patients (40%): scoliose radiologique vraie
- Ostéochondrite et scoliose ++ (15% environ)
- Mise au carré des vertèbres (10 à 15%)??
- Arthrose et discopathies
- Rôle des mouvements anormaux et de la dystonie



Fig. 5 Multiple Schmorl's nodes in thoracic and lumbar spine in a 13-year-old boy (Case 17).

CNR Wilson et EuroWilson

- **Création en 2005 d'un CNR de la MW (<http://www.cnrwilson.fr>), dirigé par France Woimant**
 - AP-HP (services de Neurologie, Lariboisière, hépatologie pédiatrique, Bicêtre; hépatologie adulte, Paul-Brousse)
 - Hospices de Lyon
 - six centres de compétences (Lille, Besançon, Marseille/Aix, Toulouse, Bordeaux et Rennes)
- **Collaboration avec l'association de patients Bernard Pépin pour la MW (<http://www.abpmaladiewilson.fr>).**

CE QU'IL FAUT RETENIR

en pratique, chez un Wilsonien connu

- **Devant des arthralgies voire épanchement**
 - Savoir évoquer un lupus induit sous Trolovol : bilan immunologique ++
 - Évoquer les autres RIC usuels (PR, SpA)
 - Faire des radiographies ciblées pour rechercher arthrose précoce, ostéochondrite ou CCA
- **En cas de fractures atypiques ou de fractures ostéoporotiques**
 - faire une exploration osseuse à la recherche de facteurs favorisants à corriger : insuffisance en vitamine D +++