

Association Cholangite Biliaire Primitive Et Maladie De Wilson

Z.Amzal, M.Kadiri, F.Z. Chabib, C.Berhili, N. Lagdali, M.Borahma, F.Z Ajana
Service Médecine C, Département D'hépto-Gastro-Entérologie, Chu Ibn Sina De Rabat.

Résumé :

La cholangite biliaire primitive (CBP) et la maladie de Wilson (MW) peuvent entraîner une accumulation de cuivre dans le foie, provoquant ainsi des lésions importantes aux cellules hépatiques.

La concurrence de la CBP et de la MW est rare. Il y a peu de cas rapportés où la CBP et la MW coexistent simultanément.

Nous décrivons ici le cas d'une jeune patiente âgée de 18 ans suivie pour une cholangite biliaire primitive. Trois ans plus tard, elle a développé des symptômes neurologiques incluant des tremblements aux deux mains, une difficulté à marcher (akinésie) et une altération de la parole (dysarthrie). Une IRM cérébrale a révélé des résultats compatibles avec la maladie de Wilson.

L'association d'acide ursodésoxycholique avec D-pénicillamine est efficace.

Mots clés : Cholangite biliaire primitive, maladie de Wilson, cuivre

Date of Submission: 21-07-2024

Date of Acceptance: 31-07-2024

I. Introduction

La distinction entre la MW et l'accumulation de cuivre chez les patients atteints de CBP peut être complexe et difficile.

Une accumulation excessive de cuivre hépatique se produit dans les troubles hépatiques cholestatiques de longue durée en particulier dans la cirrhose biliaire primitive (1). Par analogie avec la maladie de Wilson, il a été suggéré que la rétention de cuivre est hépatotoxique dans la CBP (2)

La maladie de Wilson est une erreur innée du métabolisme du cuivre, alors que dans la CBP, la cholestase et la cirrhose biliaire dominant l'évolution clinique et biochimique de la maladie, la rétention hépatique du cuivre étant une complication de la cholestase.

Des concentrations élevées de cuivre hépatique ont été rapportées dans la CBP, l'obstruction biliaire extrahépatique, l'atrésie biliaire, la cirrhose cryptogénique avec cholestase, la MW et la cirrhose infantile indienne (ICC), ainsi que dans les foies néonataux normaux (3).

Cependant, la présence simultanée de deux d'entre eux chez un patient est rare. ce qui peut provoquer un dépôt de cuivre intrahépatique diffus. Nous rapportons ici un cas de CBP avec maladie de Wilson.

II. Patient Et Observation

Il s'agit de madame L. L., âgée de 18 ans, sans antécédents particuliers.

L'histoire de la maladie remonte à 3 mois par l'installation d'une douleur abdominale type colique hépatique associée à un syndrome anémique clinique.

L'examen clinique a objectivé un foie de surcharge avec une splénomégalie à 2 travers de doigts.

Sur le plan paraclinique:

-L'échographie abdomino-pelvienne a montré: foie inhomogène, splénomégalie et vésicule biliaire siége d'un sludge

-Le bilan hépatique non spécifique a objectivé:

● Une cytolysse aux dépends des ASAT :44 ui/ml / ALAT: 30 ui/ml

● Une cholestase aux dépends des GGT: 111 ui/ml / PAL: 64 ui/ml

● Et une insuffisance hépato-cellulaire: TP: 44%,

Albumine: 24

FV: 49%

-Le bilan hépatique spécifique a montré:

● Sérologies virale (HBV, HCV,) : négatifs

● Bilan immuno : **Ac anti m2 positif**

Ac anti LKM1, Ac anti LC1, Ac anti SLA, Ac anti muscle lisse : négatifs

-Une PBH a été réalisée objectivant une cholangite lymphocytaire destructrice

- Et donc, on a conclu à une CBP.

-La patiente a été mise sous AUDC 800 mg par jour soit 14 mg/ kg/ jour

et score paris II après 1 an du traitement était en faveur d'une bonne réponse thérapeutique

-Trois ans plus tard, la malade rapporte un tremblement des 2 mains avec une akinésie à la marche, et une dysarthrie à la parole ,puis elle avait consulté chez un neurologue ou une IRM cérébrale a été demandée objectivant des lésions compatibles avec la maladie de Wilson . Un bilan a été demandé dans le cadre de la maladie de Wilson comprenant :

● Cuprurie de 24h : 12,1 ug/24h (augmentée)

● Cuprémie à 0,33 mg/ml diminuée

● Et la céruloplasmine à 0,03 g/l diminuée.

● Avec à l'examen ophtalmologique: présence de l'Anneau de Kayser-Fleischer (examen à la lampe à fente) .

Sur toutes ces données la maladie de Wilson avec atteinte neurologique a été confirmée et un traitement à base de D-pénicillamine a été démarré chez notre patiente.

L'évolution à moyen terme a été marquée par la stabilisation des atteintes neurologiques.

III. Discussion

Le dépôt anormal de cuivre dans le foie humain a longtemps été associé à la maladie de Wilson mais il est également présent dans les maladies cholestatiques du foie de longue durée, en particulier dans la cirrhose biliaire primitive (4).

La cirrhose biliaire primitive est une maladie auto-immune caractérisée par une cholestase chronique progressive avec destruction des petites voies biliaires intra hépatiques pouvant conduire à une cirrhose du foie. Elle peut être accompagnée ou précédée de diverses maladies auto-immunes (5) . Elle est courante chez les femmes d'âge moyen dans le monde entier (6).

Elle est caractérisée biologiquement par une cholestase chronique associée à la présence d'auto-anticorps spécifiques et histologiquement par des lésions de cholangite destructrice non suppurée.

Les anticorps anti-mitochondries sont l'examen clef pour le diagnostic de CBP avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 97% (7) . Le titre minimal d'anticorps anti-mitochondrie ayant une valeur diagnostique est de 1/40. Si la recherche d'anticorps anti-mitochondrie est négative, il conviendra de rechercher les anticorps antinucléaires spécifiques de la CBP : les anticorps anti-gp210 et anti-sp100.

L'association d'une cholestase intrahépatique et de la positivité des anticorps spécifiques (anti-mitochondrie ou anti gp-210 ou anti-sp100) suffit pour poser le diagnostic de CBP. Ainsi, l'histologie hépatique n'est pas nécessaire. Néanmoins, dans 10 % des cas, les anticorps spécifiques sont négatifs et la réalisation d'une ponction biopsie hépatique est alors indiquée pour le diagnostic de CBP alors qualifiée de CBP séronégative.

La biopsie hépatique n'est pas requise pour le diagnostic, mais elle est utile pour le pronostic et la stadification de la maladie (8).

Les critères diagnostiques de la cholangite biliaire primitive comprennent l'absence de toute autre maladie hépatique, l'absence de signe d'obstruction biliaire extrahépatique à l'imagerie et au moins 2 des 3 éléments suivants :

1. Élévation de la phosphatase alcaline (ALP) au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
2. Présence d'anticorps anti mitochondries (AMA) avec un titre de 1:40 ou plus OU anti-GP210, OU anti-SP100.
3. Preuve histopathologique d'une cirrhose biliaire primitive (cholangite destructrice non suppurée ou « lésion des canaux florides » et destruction des voies biliaires interlobulaires avec prédominance d'infiltration lymphocytaire) (9).

L'objectif du traitement de la cholangite biliaire primitive est de prévenir la progression de la maladie et de gérer les symptômes et les complications liés à la cholestase chronique (10).

Le seul traitement de la CBP était pour longtemps l'acide ursodésoxycholique (AUDC) . C'est un sel biliaire hydrophile qui stabilise les membranes des hépatocytes contre les sels biliaires toxiques et inhibe l'apoptose et la fibrose. Il est indiqué dès que le diagnostic de CBP est posé et quel que soit le degré de la fibrose . La dose recommandée est de 13-15 mg/kg/j (9) .La tolérance de l'AUDC est excellente, le seul effet secondaire est la diarrhée. Son efficacité est évaluée par la réponse biologique à 1 an du début du traitement. De nombreuses définitions de cette réponse biologique ont été proposées (11,12). La définition de réponse biologique la plus largement utilisée est celle des critères de Paris II (12) : PAL < 1,5 fois la limite supérieure de la normale et ASAT < 1,5 fois la limite supérieure de la normale et bilirubine normale à 1 an du début du traitement . En cas de non réponse au traitement par AUDC, il faut rechercher une mauvaise observance, une hépatite auto-immune associée (overlap syndrome) ou une autre maladie auto-immune responsable d'anomalies des tests hépatiques

comme une hyperthyroïdie ou une maladie cœliaque. Si aucun de ces éléments n'est trouvé, un traitement de 2ème ligne est indiqué: (L'acide obéticholique, fibrates, budesonide).

Chez notre patiente le diagnostic de CBP a été retenu sur cholestase et ponction biopsie du foie (cholangite lymphocytaire destructrice), mise sous AUCD depuis 3 ans à dose de 800 mg/kg/jour avec une bonne réponse thérapeutique.

Par ailleurs, la maladie de Wilson (MW) est une maladie génétique rare due à l'accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, principalement dans le foie et dans le cerveau (13). Il s'agit d'une affection monogénique de transmission autosomique récessive, due à la présence de mutations dans le gène localisé sur le chromosome 13 codant pour une protéine transporteuse du cuivre essentiellement localisée dans le foie, l'ATPase 7B. En cas de dysfonctionnement de l'ATPase 7B, il existe un défaut d'excrétion biliaire du cuivre qui a pour conséquence une accumulation toxique de cuivre libre, initialement dans le foie puis secondairement dans les autres organes via le passage dans la circulation générale (14).

La maladie se révèle chez environ 45% des patients par des symptômes hépatiques, chez 35% des patients par des signes neurologiques et chez 10% des patients par des troubles psychiatriques. Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéo-articulaires. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 12 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans et dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans (15).

Le diagnostic de la MW repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques. La MW peut se présenter par un grand nombre de manifestations principalement hépatiques, neurologiques et/ ou psychiatriques avec de multiples combinaisons possibles. L'atteinte hépatique est variable et peut se manifester par de simples anomalies des tests hépatiques, une stéatose hépatique et/ ou une hépatomégalie en imagerie, une hépatite aiguë ou chronique, une cirrhose ou une hépatite fulminante (16). L'atteinte neurologique peut accompagner l'atteinte hépatique ou être au premier plan. La dysarthrie est le symptôme le plus fréquemment observé mais aussi des anomalies de la mimique, de modifications de l'écriture, une hypersalivation, de troubles de la marche, d'un tremblement, d'une maladresse inhabituelle ou d'une baisse des performances scolaires.

Notre patiente présentait tous ces signes neurologiques avec également des symptômes psychiatriques à savoir une dépression et des troubles de personnalité.

Le score de Leipzig est un score qui a été proposé par des experts internationaux permettant d'aider le clinicien à établir un diagnostic de MW. Il est basé sur des critères cliniques, paracliniques et génétiques.

[REDACTED]	
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES SPÉCIFIQUES	
Anneau de Kayser-Fleischer (examen à la lampe à fente)	
Présence	2 [REDACTED]
Absence	0 [REDACTED]
Symptômes neuropsychiatriques évocateurs de maladie de Wilson (ou lésions radiologiques typiques sur l'IRM cérébrale)	
Présence	2 [REDACTED]
Absence	0 [REDACTED]
Anémie hémolytique à test de Coombs négatif (+ élévation du cuivre sérique)	
Présence	1 [REDACTED]

Absence	0
TESTS BIOLOGIQUES	
Cuprurie /24h (en absence d'hépatite aigue)	
Valeur normale ($<100 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez l'adulte et $<40 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez l'enfant)	0
1-2x la valeur normale	1
$>2\text{x}$ la valeur normale	2
Valeur basale normale mais $> 500 \mu\text{g}/24\text{h}$ après test à la D-penicillamine (2x500mg)	2
Dosage du cuivre intra-hépatique	
Valeur normale ($< 50 \mu\text{g}/\text{g}$ de poids sec)	-1
jusqu'à 5x la valeur normale	1
$>5\text{x}$ la valeur normale	2
Coloration positive des hépatocytes par la Rhodanine (seulement si le dosage du cuivre intrahépatique n'est pas disponible)	
Présence	0
Absence	1
Céruplasmine sérique (dosage par méthode néphélométrique, valeur normale : $> 20 \text{mg}/\text{dL}$)	
Valeur normale	0
10-20	1
<10	2
Recherche de mutation du gène <i>ATP7B</i> par biologie moléculaire	
Mutations pathogènes sur les 2 chromosomes	4
Mutations pathogènes sur un seul chromosome	1

Absence de mutations pathogènes détectées	0
SCORE TOTAL (si des données ne sont pas disponibles pour un item mettre un score 0)	
Evaluation du score diagnostique pour la maladie de Wilson	
4 points ou plus : Diagnostic de maladie de Wilson hautement probable	
2-3 : Diagnostic de maladie de Wilson possible mais non certain, compléter par des explorations complémentaires	
0-1 point : Diagnostic de maladie de Wilson peu probable	

Le diagnostic des formes neurologiques de MW est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (diminution de la céruloplasminémie, augmentation de la cuprurie des 24 heures, ratio cuivre échangeable/cuivre sérique total (REC) >18.5% et cuivre échangeable >2 µmol/l), de la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péricornéen) quasi constant dans ces formes et des anomalies en imagerie par résonance magnétique (IRM) (15).

Chez notre patiente le diagnostic de la maladie de wilson a été posé par son neurologue sur la symptomatologie neurologique, les données de l'IRM cérébrale, la cuprurie augmentée et la céruloplasminémie diminuée et également la présence de l'anneau de Kayser-Fleischer à l'examen ophtalmologique. Le score de Leipzig était à 5 chez notre patient ce qui a confirmé le diagnostic de la MW.

L'atteinte histologique de la MW n'est pas spécifique. De façon précoce, on observe des lésions de stéatose micro et/ou macrovacuolaire. Ensuite, l'aspect est celui d'une hépatite chronique active avec un infiltrat de cellules mononucléées, ressemblant à celui qui est observé dans une hépatite chronique virale ou auto-immune. Enfin, des lésions de fibrose apparaissent, évoluant progressivement vers une cirrhose mixte micro et macro nodulaire avec stéatose périportale.

Comme le cas de notre patiente, la biopsie hépatique du foie de 2020 avait montré un infiltrat inflammatoire mononucléé avec présence de plasmocytes.

Le traitement de la MW doit être entrepris le plus rapidement possible et maintenu à vie. Les traitements médicamenteux spécifiques de la MW sont les chélateurs oraux du cuivre (D-pénicillamine, Trientine) et le zinc. La chélation du cuivre peut préserver la fonction des cellules hépatiques

La D-pénicillamine est le traitement de référence (17) . Il s'agit du chélateur le plus puissant mais également potentiellement le plus toxique. Ce traitement permet l'élimination du cuivre par voie urinaire. Il est indiqué en première intention pour le traitement des formes symptomatiques (hépatiques ou neurologiques). Il existe un risque d'aggravation clinique paradoxale lors des premières semaines de traitement notamment de l'atteinte neurologique. Pour cette raison, la dose doit être progressivement croissante, en débutant à **150 mg** (chez l'enfant) et **300 mg** chez l'adulte puis en augmentant toutes les semaines (voire tous les mois en cas d'atteinte neurologique). La posologie en traitement d'attaque est habituellement chez l'adulte de 900 à 1 800 mg/j en 2 à 3 prises à prendre à distance des repas (30 minutes à 1 heure avant et 2 heures après) puis 600 à 1 500 mg/j pendant la phase d'entretien. Durant le suivi, environ 30 % des patients doivent interrompre la D-pénicillamine en raison d'effets secondaires : réactions d'hypersensibilité, myélotoxicité, néphrotoxicité avec protéinurie isolée voire syndrome néphrotique, développement de maladies auto-immunes dont le lupus induit, lésions cutanéomuqueuses (aphtose buccale, élastopathie).

Triéthylène tétramine dihydrochloride TETA (TRIENTINE®) :

Excellent chélateur du cuivre dénué d'effets secondaires. Il est utilisé en cas d'intolérance grave à la D-pénicillamine (17).

Sels de Zinc (Wilzin®) :

Il bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale, protéine qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc. Il augmente de ce fait, l'excrétion fécale du cuivre. Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang.

La posologie est de 150mg/j chez l'adulte. Mais, Il est conseillé de débiter par des doses faibles (25 à 50 mg/j) et d'augmenter sur quelques semaines. Ils ont comme effets secondaires des troubles gastro-intestinaux et une élévation de l'amylasémie et de la lipasémie sans signes cliniques ou radiologiques de pancréatite.

Lors de la phase initiale chélatrice, il est habituel de recommander au patient de suivre un régime pauvre en cuivre en évitant les aliments riches en cuivre tels que le chocolat noir, le foie, les crustacés, les champignons, les fruits secs, ou encore les noix et noisettes . Une attention particulière devra être portée aux compléments alimentaires oraux thérapeutiques parfois très riches en cuivre (16).

Chez notre patiente, la D-pénicilline a été démarrée par son neurologue avec un régime stricte pauvre en cuivre.

Chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive et de maladie de Wilson, les concentrations de cuivre dans le foie augmentent au cours de l'évolution de la maladie. On pense que le cuivre accumulé est détoxifié par la métallothionéine, une protéine qui lie le cuivre et le zinc (19).

À notre connaissance, ceci est le premier cas rapporté associant la cholangite biliaire primitive et l'atteinte neurologique de la maladie de Wilson.

IV. Conclusion

L'association de la cholangite biliaire primitive (CBP) et de la maladie de Wilson (MW) est rare, pouvant entraîner un dépôt diffus de cuivre dans le foie, entraînant ainsi des lésions hépatiques plus graves et une mortalité accrue (18). Chez ces individus, le diagnostic de la MW est souvent retardé. En cas de doute diagnostique, il peut être nécessaire de mesurer le taux de cuivre intra hépatique lors d'une biopsie hépatique et de procéder à une analyse moléculaire du gène ATP7B.

Références:

- [1] M P Salaspuro, P Pikkarainen, P Sipponen, E Vuori, And T A Miettinen. Hepatic Copper In Primary Biliary Cirrhosis: Biliary Excretion And Response To Penicillamine Treatment. From The Second Department Of Medicine, Division Of Gastroenterology, University Central Hospital Of Helsinki, Helsinki, Finland.
- [2] O Epstein, B Arborgh, M Sagiv, R Wroblewski, P J Scheuer, And S Sherlock. Is Copper Hepatotoxic In Primary Biliary Cirrhosis?
- [3] Poupon, Marshall Kaplan, Nora V. Bergasa, And E. Jenny Heathcote. Primary Biliary Cirrhosis Keith D. Lindor, M. Eric Gershwin, Raoul Hepatology, Vol. 50, No. 1, 2009
- [4] S. Goldfischer, H. Popper, And I. Sternlieb. The Significance Of Variations In The Distribution Of Copper In Liver Disease. The American Journal Of Pathology. 1980 Jun; 99(3): 715-730.
- [5] Easl Clinical Practice Guidelines: The Diagnosis And Management Of Patients With Primary Biliary Cholangitis. J Hepatol 2017;67:145-72.
- [6] Parés A, Albillos A, Andrade Rj, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, Vergara M, Vendrell B, Gil A. Cholangite Biliaire Primitive En Espagne. Résultats D'une Étude Delphi Sur L'épidémiologie, Le Diagnostic, Le Suivi Et Le Traitement. Rév Esp Enferm Dig. Octobre 2018 ; 110 (10) : 641-649
- [7] European Association For The Study Of The L. Easl Clinical Practice Guidelines: The Diagnosis And Management Of Patients With Primary Biliary Cholangitis. J Hepatol 2017;67:145-72.
- [8] Rodríguez Lugo Da, Coronado Tovar Jj, Solano Villamarin Ga, Otero Regino W. Cholangite Biliaire Primitive. Partie 1. État De L'art, Épidémiologie, Physiopathologie Et Manifestations Cliniques. Rev Gastroenterol Pérou. 2017 Octobre-Décembre ; 37 (4):357-364.
- [9] Sudha Pandit ; Hrishikesh Samant . Cholangite Biliaire Primitive. Hsc De L'université D'état De Louisiane, Centre De Transplantation Multi Organes Ochsner
- [10] Vetter M, Kremer Ae. Cholangite Biliaire Primitive : Thérapies Établies Et Nouvelles. Interniste (Berl). Juin 2018 ; 59 (6):544-550.
- [11] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent Longterm Survival In Patients With Primary Biliary Cirrhosis And Biochemical Response To Ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology 2006;130:715-20.
- [12] Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early Primary Biliary Cirrhosis: Biochemical Response To Treatment And Prediction Of Longterm Outcome. J Hepatol 2011;55:1361-7.
- [13] Gitlin Jd. Maladie De Wilson. Gastro-Entérologie. 2003 ; 125 :1868-77
- [14] Ala A, Walker Ap, Ashkan K, Dooley Js, Schilsky Ml. Wilson's Disease. Lancet. 2007;369(9559):397-408. Doi:10.1016/S0140-6736(07)60196-2.
- [15] Centre De Référence De La Maladie De Wilson Et Autres Maladies Rares Liées Au Cuivre / Novembre 2021 / Maj Juillet 2022
- [16] Olivier Guillaud, Maladie De Wilson. Post'u 2023
- [17] Protocole National De Diagnostic Et De Soins (Pnds) Maladie De Wilson. Published Online November 8, 2021.
- [18] Wong Rj, Gish R, Schilsky M, Frenette C. Une Évaluation Clinique De La Maladie De Wilson Chez Les Patients Atteints D'une Maladie Hépatique Concomitante. J Clin Gastroentérol. 2011 ; 45 (3):267-73
- [19] T.P.J. Mulder, A.R. Janssens, H.W. Verspaget, J. Van Hattum, C.B.H.W. Lamers Metallothionein Concentration In The Liver Of Patients With Wilson's Disease, Primary Biliary Cirrhosis, And Liver Metastasis Of Colorectal Cancer, Journal Of Hepatology 1991