THESE DE DOCTORAT

Spécialité: Biologie, Médecine et Santé

La maladie de Wilson au Maroc: données épidémiologiques, cliniques et génétiques et approches nutritionnelles

Nadia ABBASSI

Sous la Direction de

Pr. Azeddine SEDKI

Pr. Alain LACHAUX

Muriel BOST PharmD PhD

Plan

01 **Introduction**

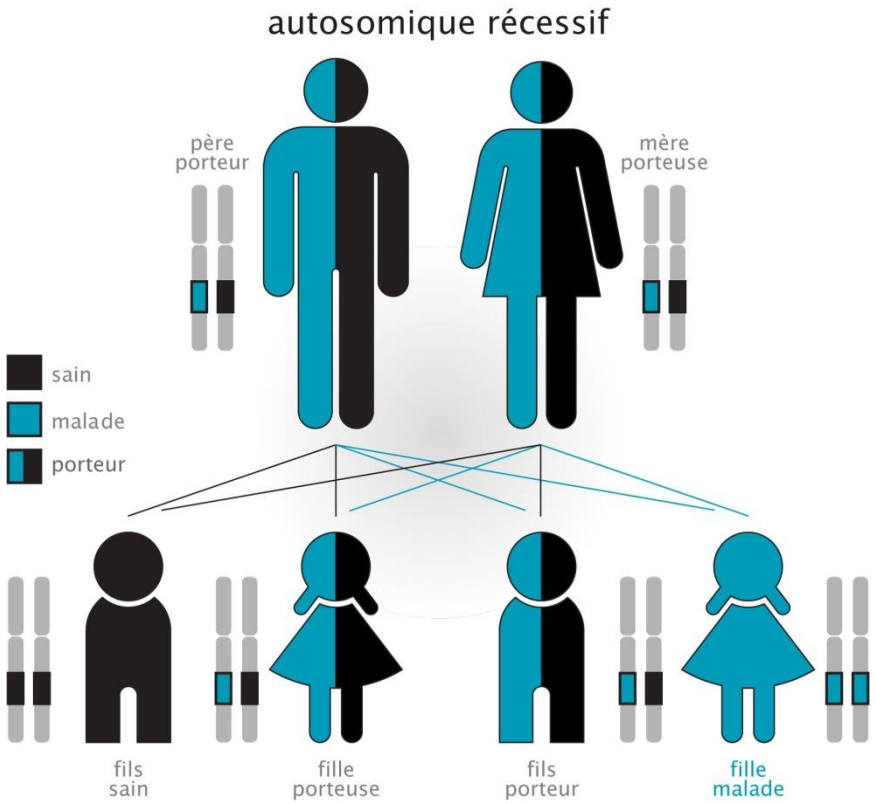
02 **Chapitre I**
Prévalence, profil épidémiologique, clinique, diagnostic, thérapeutique et pronostic de la maladie de Wilson au Maroc

03 **Chapitre II**
Etude génétique moléculaire

04 **Chapitre III**
Diététique

05 **Conclusion générale et recommandations**

Introduction



1 sur 30 000 à 100 000 naissances

Age de manifestation: 5 - 40 ans

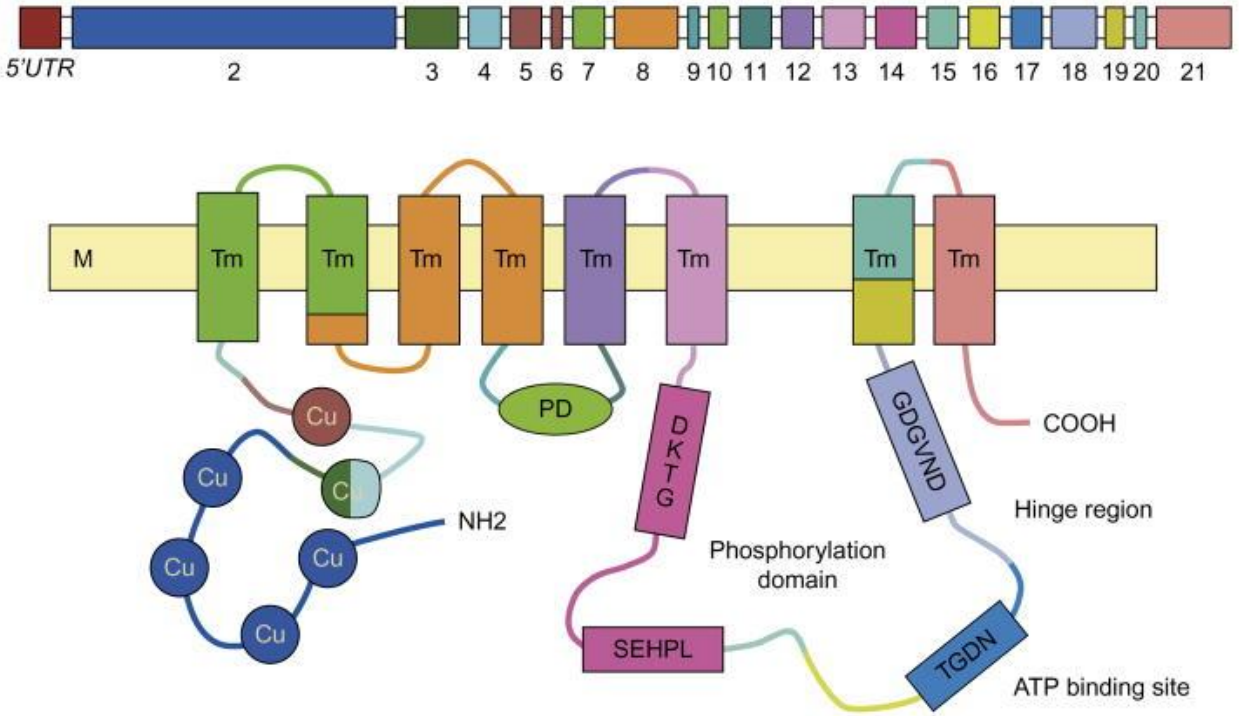
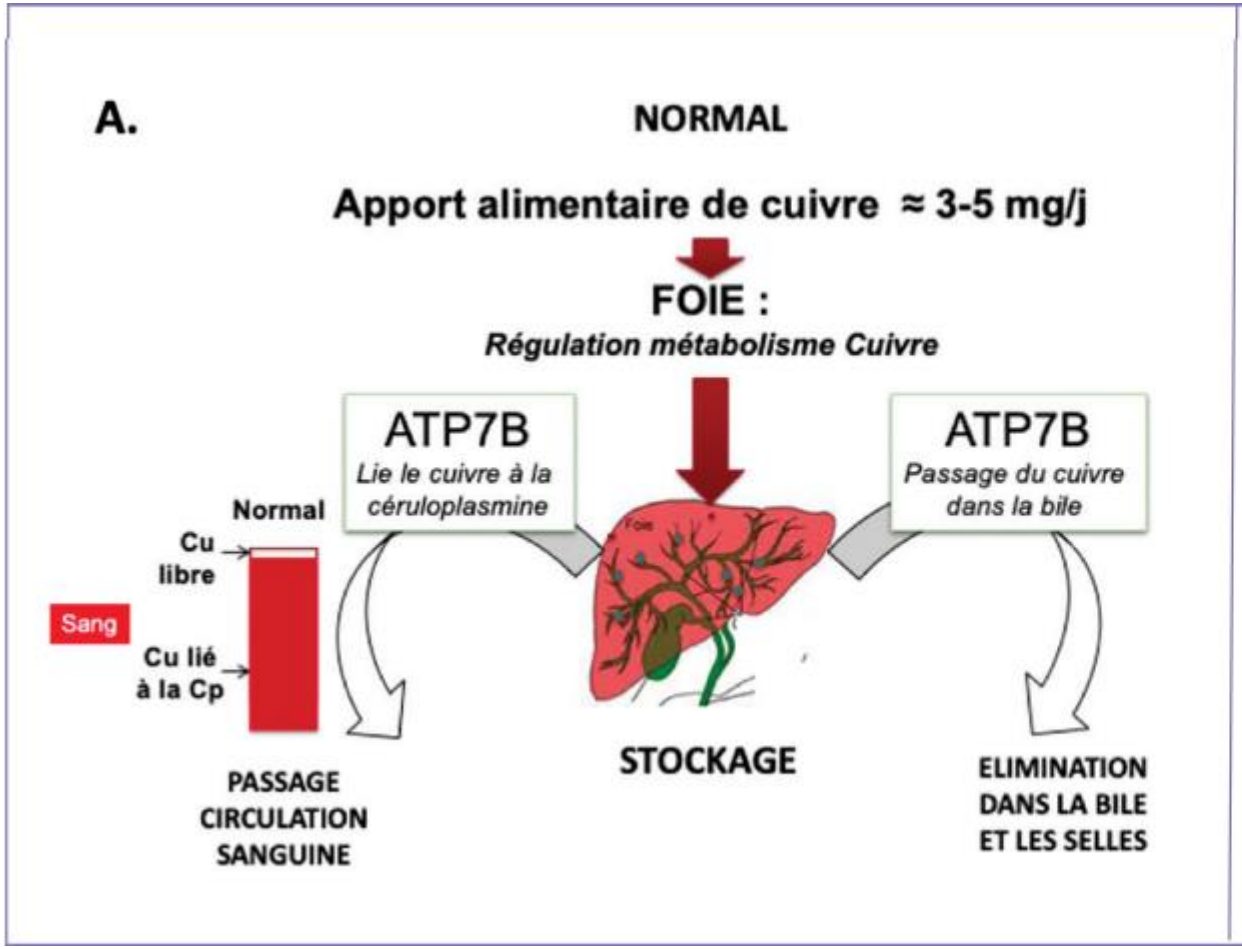


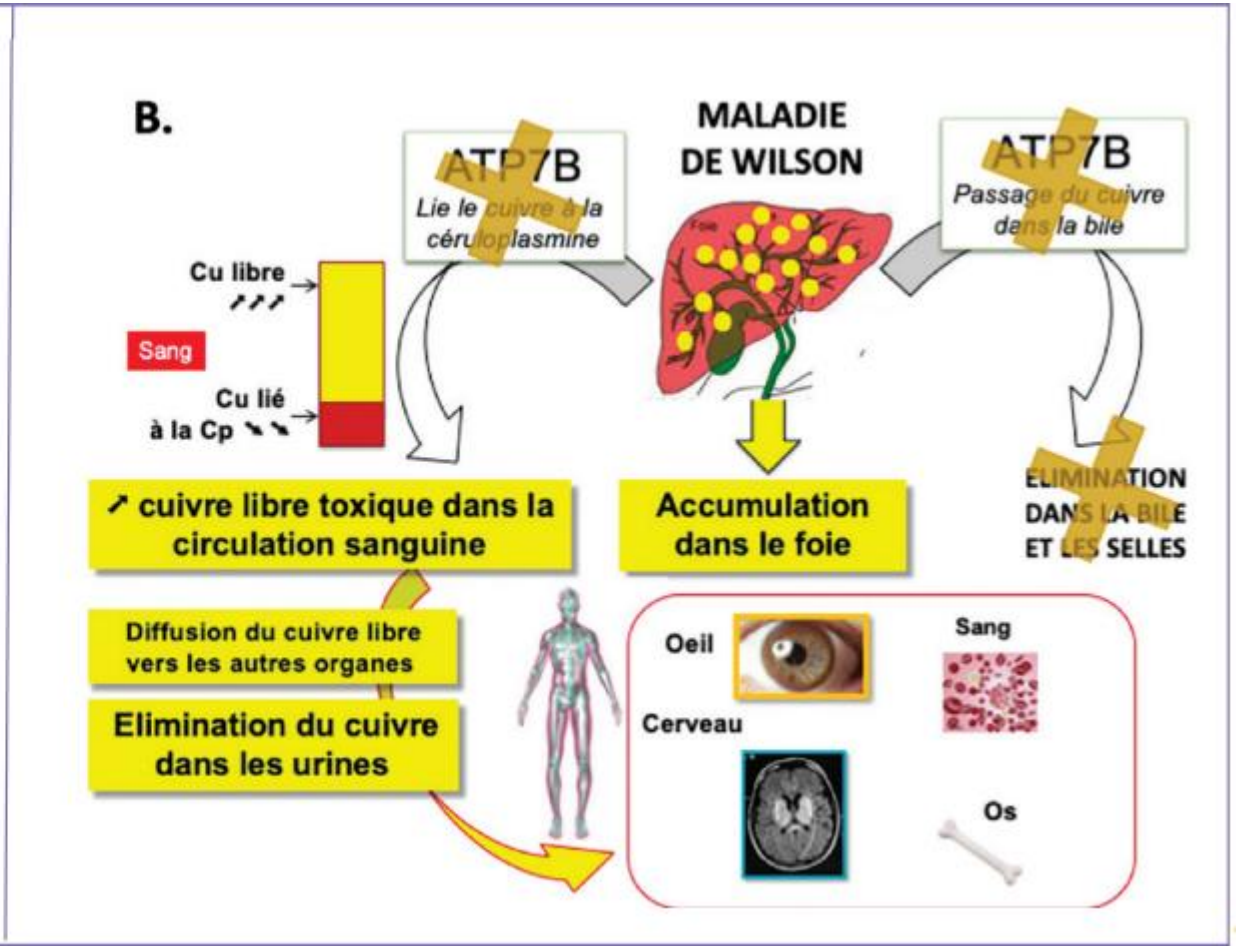
Figure: Gène *ATP7B*

Chang et *al.*, 2017

Plus de 900 mutations
Origine ethnique

Métabolisme du cuivre



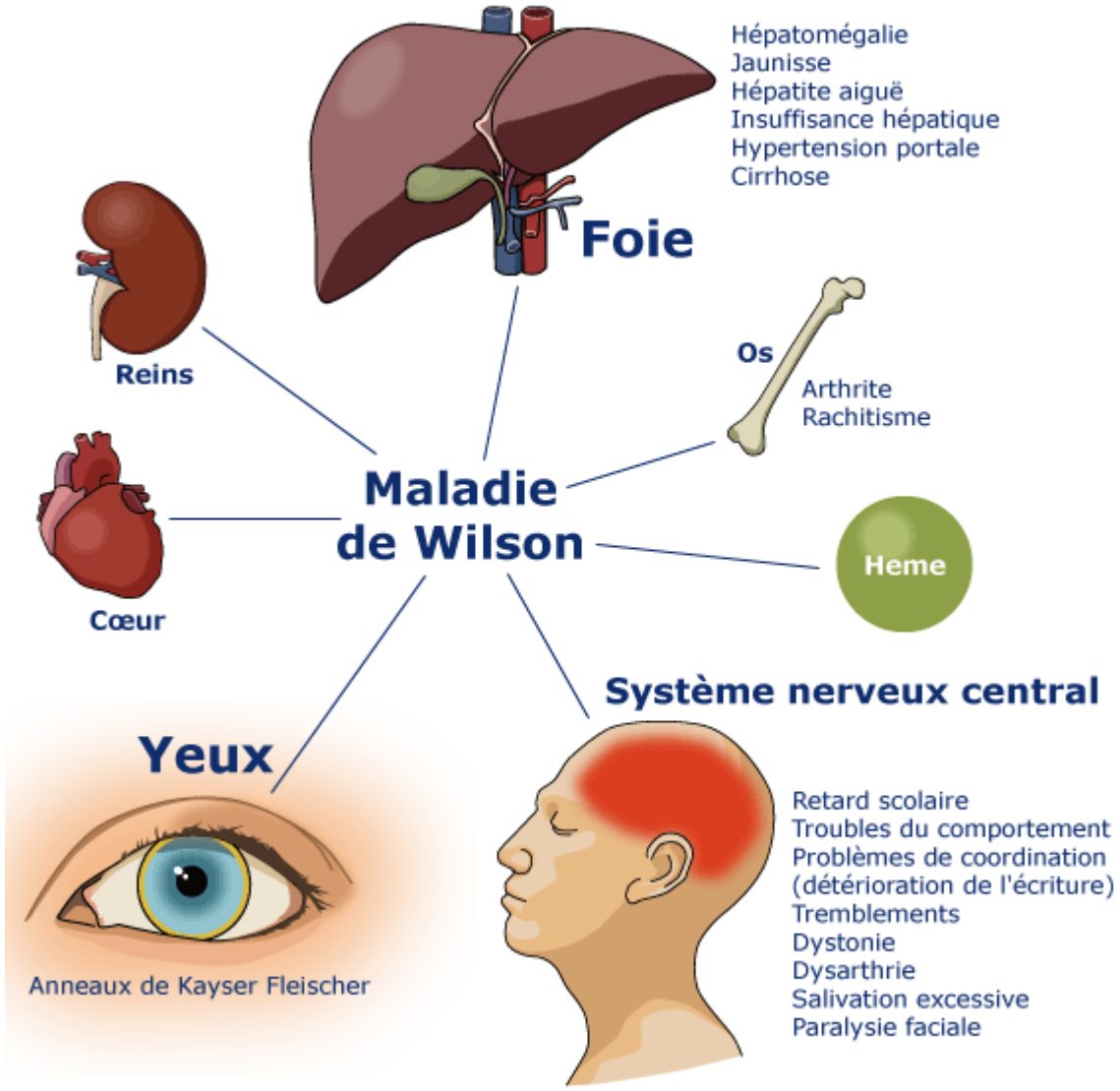


A. Métabolisme normal

B. Métabolisme dans la maladie de Wilson

Poujois et *al.*, 2021

Signes cliniques de la MW



EuroWilson

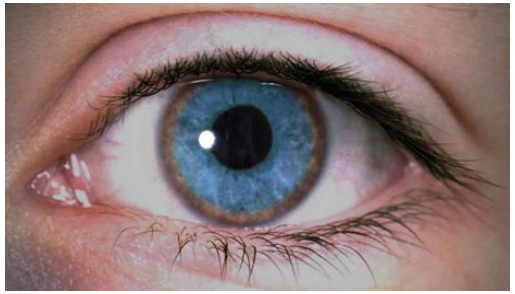
Diagnostic de la MW

Arguments cliniques

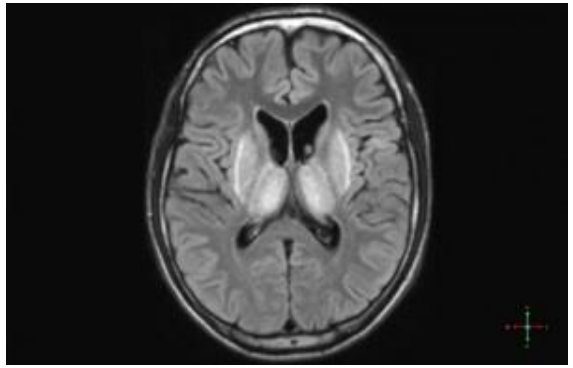
Bilan biologique

- **Bilan hépatique**
- **Bilan cuprique**
  -
    Cuprurie des 24h
    Augmentée
  -
    Céruloplasminemie
    Cuprémie
    Diminuée
  - Cuivre échangeable
    Augmentée
    REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre sérique total)

Examen ophtalmologique : lampe à fente



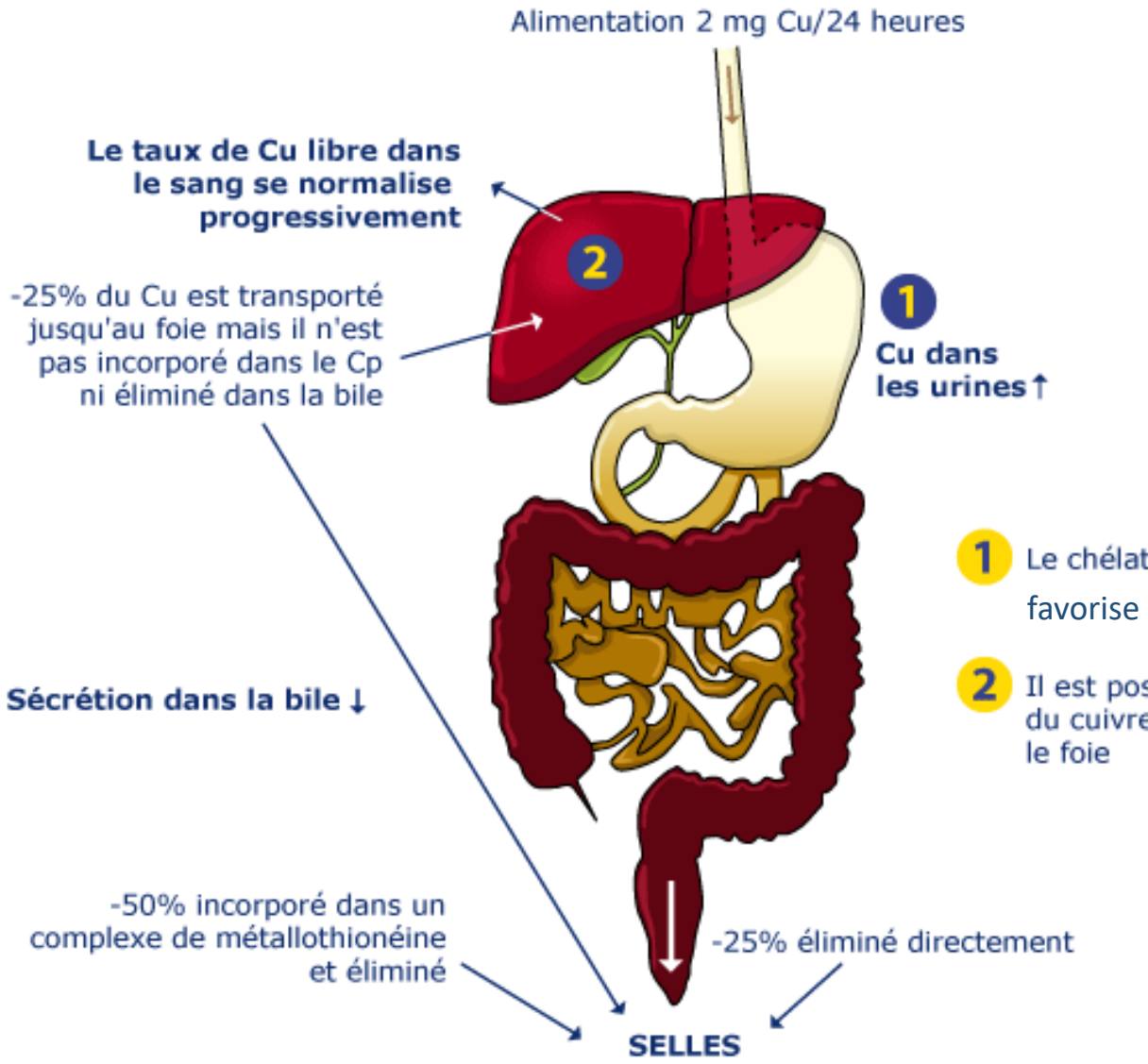
IRM cérébrale



Etude génétique

- Technique Sanger
- Technique NGS

Traitement de la MW



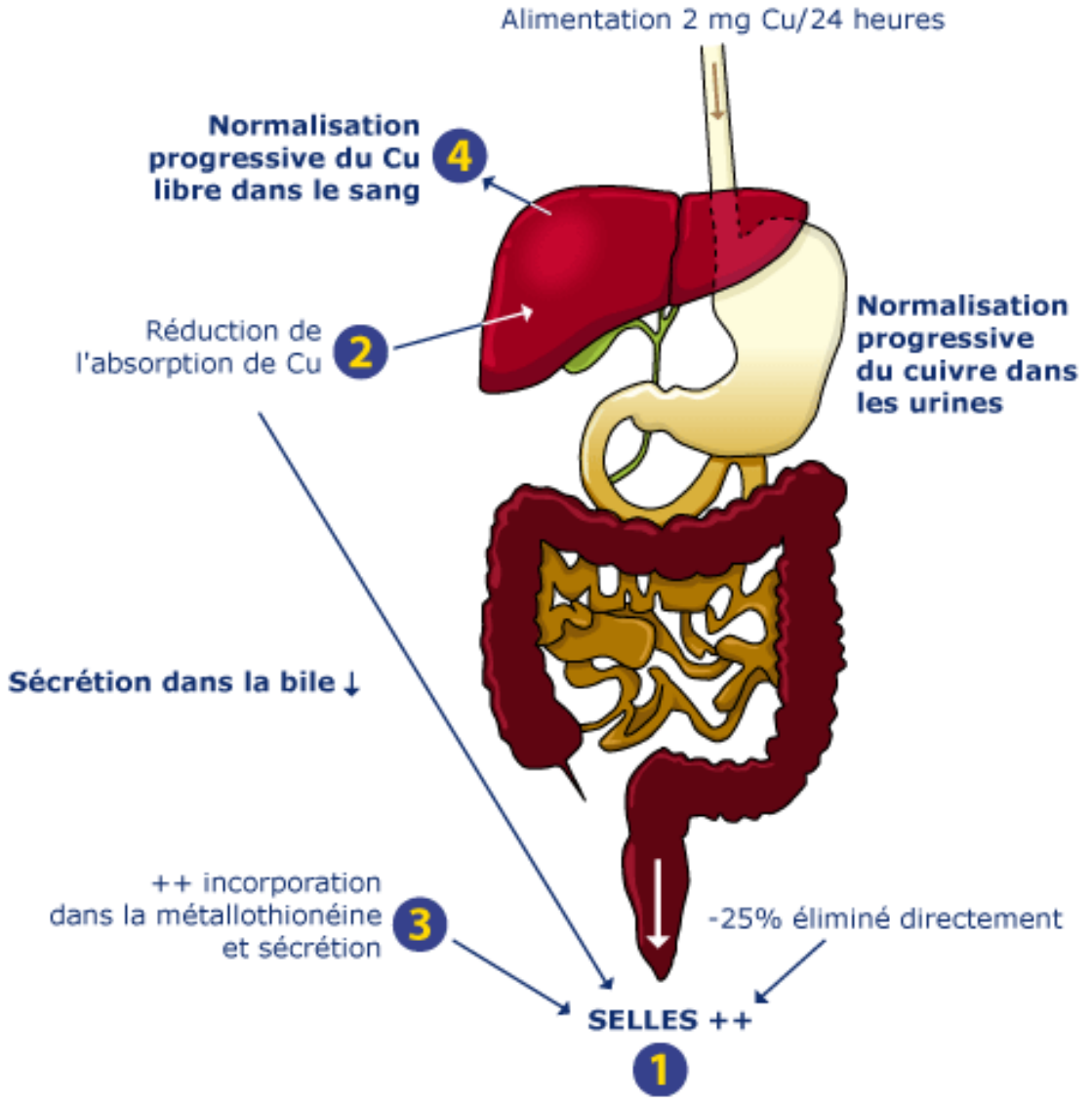
D-Pénicillamine
Trientine

1 Le chélateur en se liant au Cu favorise l'élimination urinaire

2 Il est possible qu'il réduise la toxicité du cuivre en l'empêchant de quitter le foie

Sujet atteint de la maladie de Wilson traité par un chélateur

EuroWilson



1. Le zinc augmente la concentration de la métallothionéine et, par conséquent :
2. réduit l'absorption de cuivre des aliments et des sucs gastriques
3. augmente la sécrétion de cuivre dans les selles
4. réduit progressivement l'exces de cuivre dans le corps et normalise le cuivre libre

Acétate de zinc
Sulfate de zinc

Sujet atteint de la maladie de Wilson traité par les sels de zinc

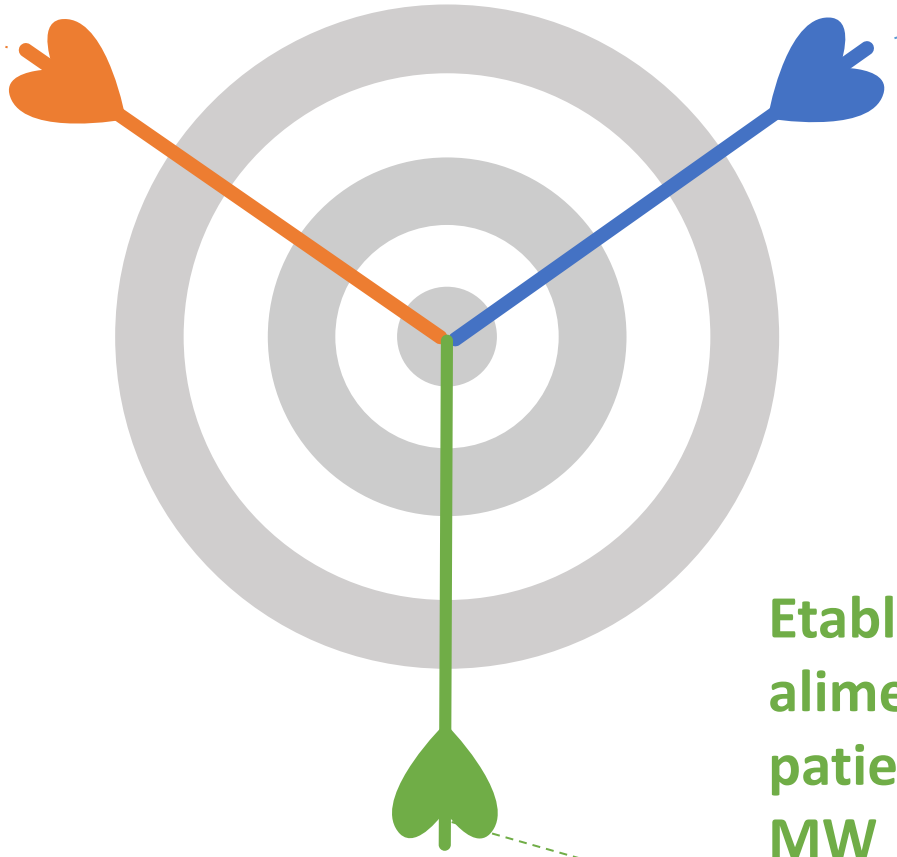
EuroWilson

Problématiques

- ✓ Prévalence de la MW est inconnue au Maghreb.
- ✓ Aucune étude n'a été faite à l'échelle nationale sur la MW.
- ✓ Le spectre des mutations est mal connu.
- ✓ Pas de table alimentaire pour les patients atteints de la MW.

Objectifs généraux de l’étude

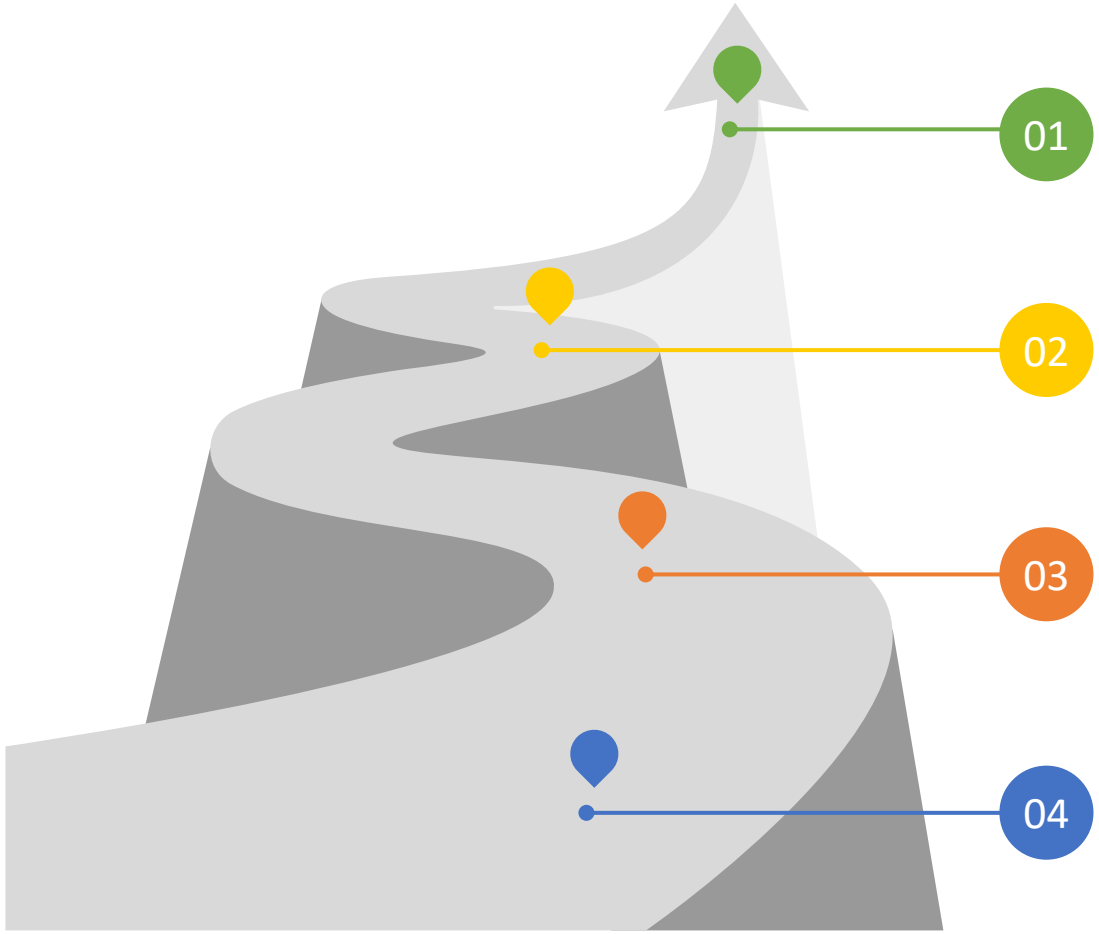
Dresser un état des lieux de la MW au Maroc.



Identifier le spectre de mutations des patients atteints de la MW

Etablir une table alimentaire pour les patients atteints de la MW

Chapitre I: Prévalence, profil épidémiologique clinique, diagnostic, thérapeutique et pronostic de la maladie de Wilson au Maroc



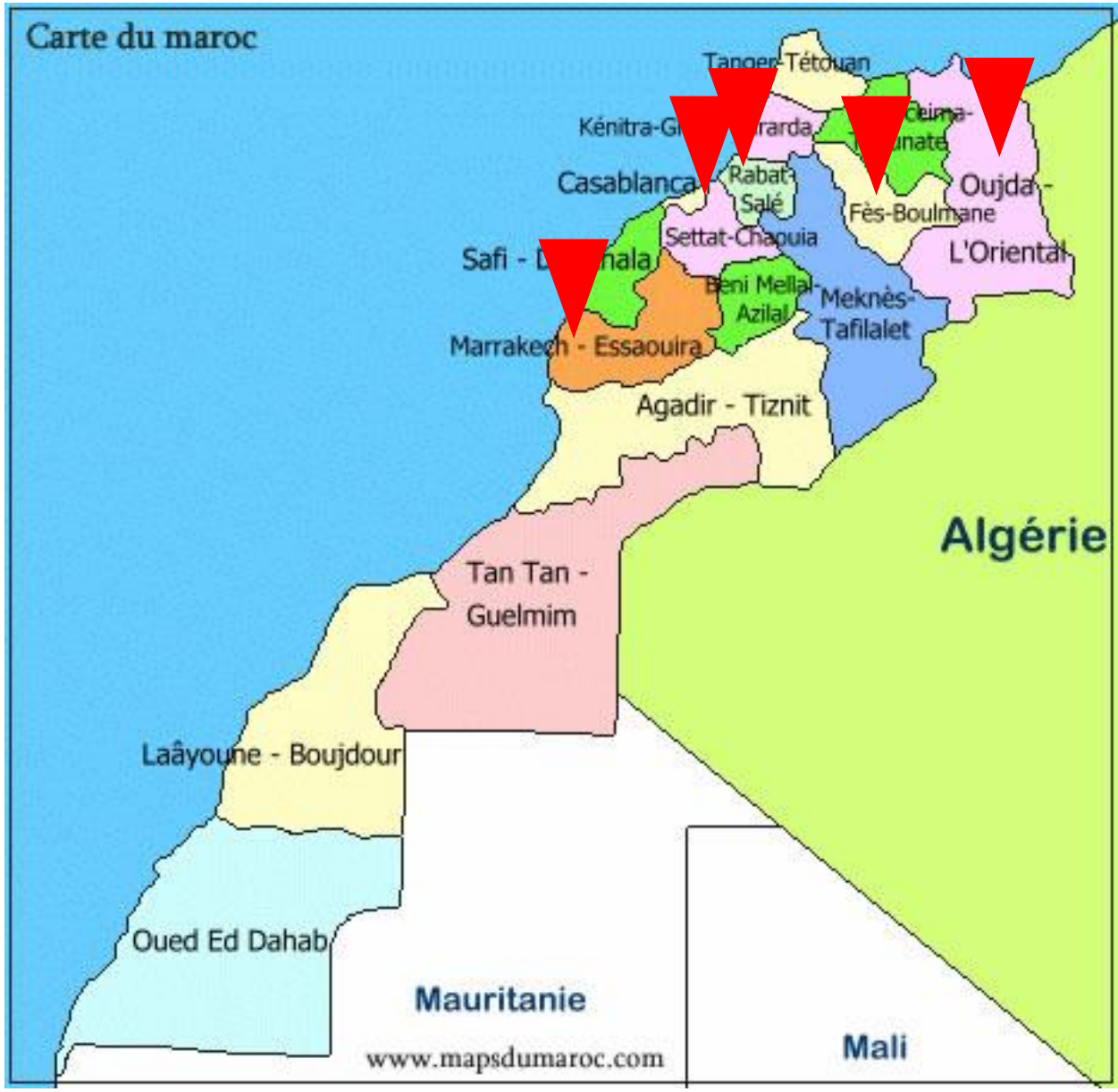
01 Estimer la prévalence de la MW

02 Déterminer les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques

03 Spécifier les données diagnostiques et les difficultés de la prise en charge

04 Préciser le taux de mortalité et les causes de décès

- **Type de l'étude: rétrospective descriptive**
- **Période d'étude: 13 ans (2008-2020)**
- **Nombre de cas total: 226 cas**
- **Lieu de l'étude: cinq CHU du Maroc**



Les données sont collectées à partir des registres et des dossiers médicaux des patients

Fiche d'exploitation

I- Identité:

•Numéro: ……..
•Sexe: ……
•Age: ……
•Année d'hospitalisation: …….
•Origine: ……...

II- Antécédents:

•Personnels: ……
•Familiaux: ……

•Consanguinité: ☐ Oui ☐ Non
• Degrée de consaguinité: …….

•Cas similaire dans la fratrie: ☐ Oui ☐ Non

III- Données cliniques

•Motif de consultation : ...……
•Forme (hépatique et /ou neurologique): ……
•Signes hépatiques: ……
•Signes neurologiques: ……..
•Signes ophtalmologiques :
o Anneau de Kayser- Fleischer
o Cataracte en fleur de Tournesol
•Autres signes: ……

IV- Données para-cliniques

- Bilan Biologique :

•NFS :
o Anémie hémolytique
o Thrombopénie
o Leucopénie
o Autres : ……

•BILAN D'HEMOSTASE :
TP:
o TP < 50%
o 50% < TP < 70%
o TP > 70%
INR: ……
•BILAN HEPATIQUE :
ASAT :
o Normal
o Modérément élevé (2-4*N)
o Très élevé (>4*N)
ALAT :
o Normal
o Modérément élevé (2-4*N)
o Très élevé (>4*N)
GGT :
o Normal
o Modérément élevé (2-4*N)
o Très élevé (>4*N)
PAL :
o Normal
o Elevé
ALBUMINE :
o Normal
o Elevé
BILIRUBINE :
o Normal
o Elevé

- ***Bilan cuprique :***

•CUPREMIE:
o Normal (14 – 21 µmol/L)
o Effondré (<10 µmol/L)
•CUPRURIE :
o Normal (<40 µg/24h)
o Elevé (>100 µg/24h)
•CERULOPLASMINE :
o Normal (0.2 – 0.4 g/L)
o Effondré (<0.2 g/L)

- Radiologie :

•Echographie abdominale :
o Foie de taille normale
o Foie atrophique
o HPM
o SPM
o Foie cirrhotique
o Signes d'HTP
o Autres : ……...
•IRM cérébrale :
o Normale
o Anomalies du signal
o Autres : ……

V- Traitement

Régime pauvre en cuivre:
□ Oui □ Non
D- pénicillamine: □ Oui □ Non
Acétate de zinc: □ Oui □ Non
Sulfate de zinc: □ Oui □ Non

•Changement du traitement: ☐ Oui ☐ Non
•Cause de changement du traitement:
……

•Arrêt du traitement: ☐ Oui ☐ Non
•Indication de transplantation hépatique:

☐ Oui ☐ Non

☐ Faite ☐ Non faite

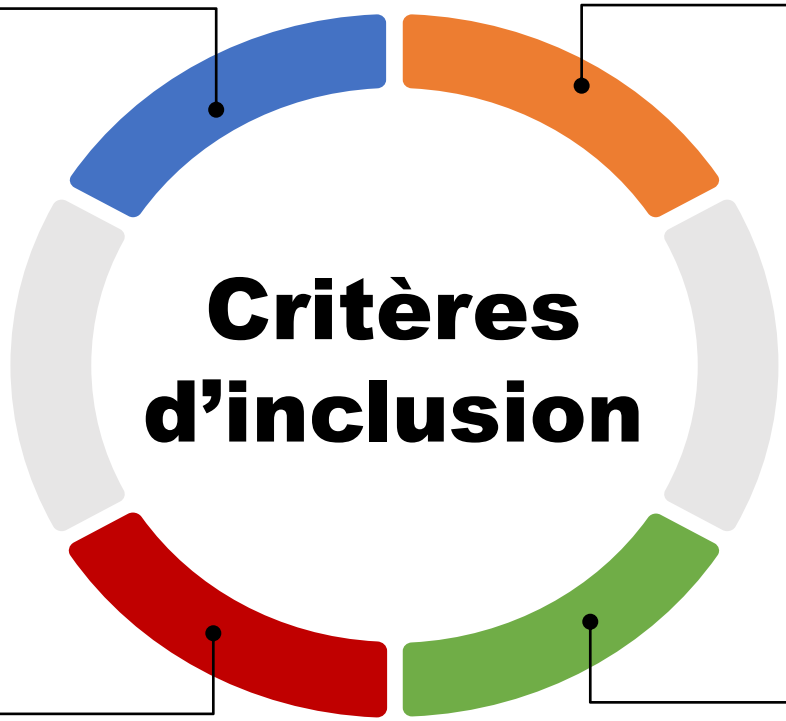
VI- Evolution

•Evolution: ☐ Favorable ☐ Décès
•Cause de décès: ……
•Age de décès:
……

VII- Enquête familiale: ……

Tous les patients diagnostiqués ou suivis pour la MW au sein des cinq CHU du Maroc

Le score de Leipzig ≥ 4



Les dossiers complets

Les dossiers exploitables

Formes cliniques

Forme asymptomatique	Forme hépatique	Forme neurologique
L'absence des symptômes hépatiques et neurologiques mais les résultats de laboratoire sont compatibles avec la MW.	Symptômes hépatiques (ictère, hépatomégalie, cirrhose …) sans symptômes neurologiques.	Symptômes neuropsychiatriques tels que tremblements, dystonie, dysarthrie, trouble de la personnalité.. avec ou sans signe de maladie hépatique.

Analyse statistique et interprétation des données

IBM SPSS 20

ArcGIS

CRMR Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre

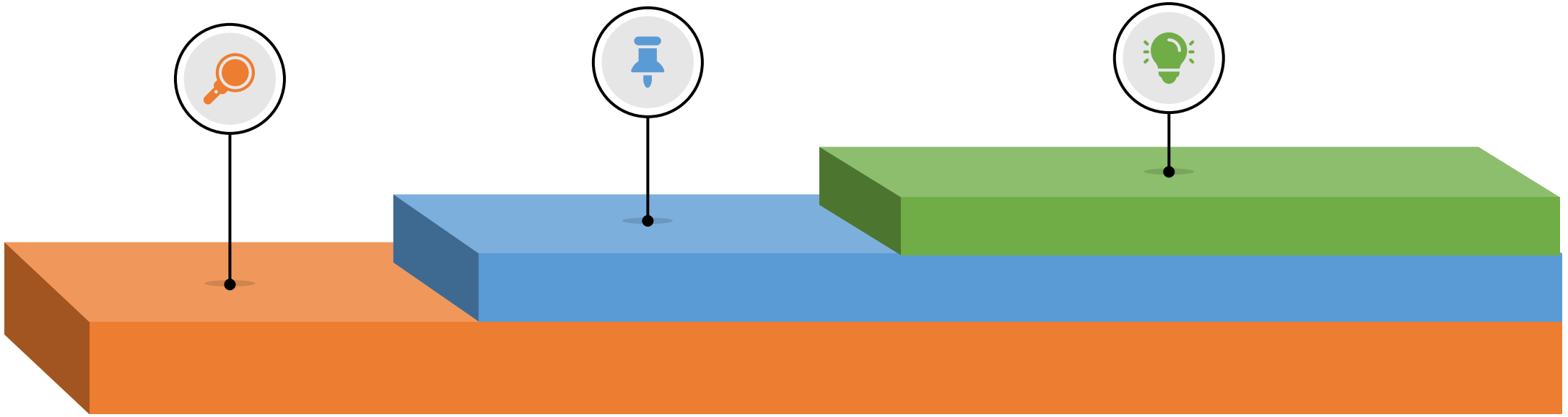
Pr. Alain Lachaux
Dr. Eduardo Couchonnal
Mr. Abdelouahed BELMALIH

Considérations éthiques

L'avis favorable des médecins traitants

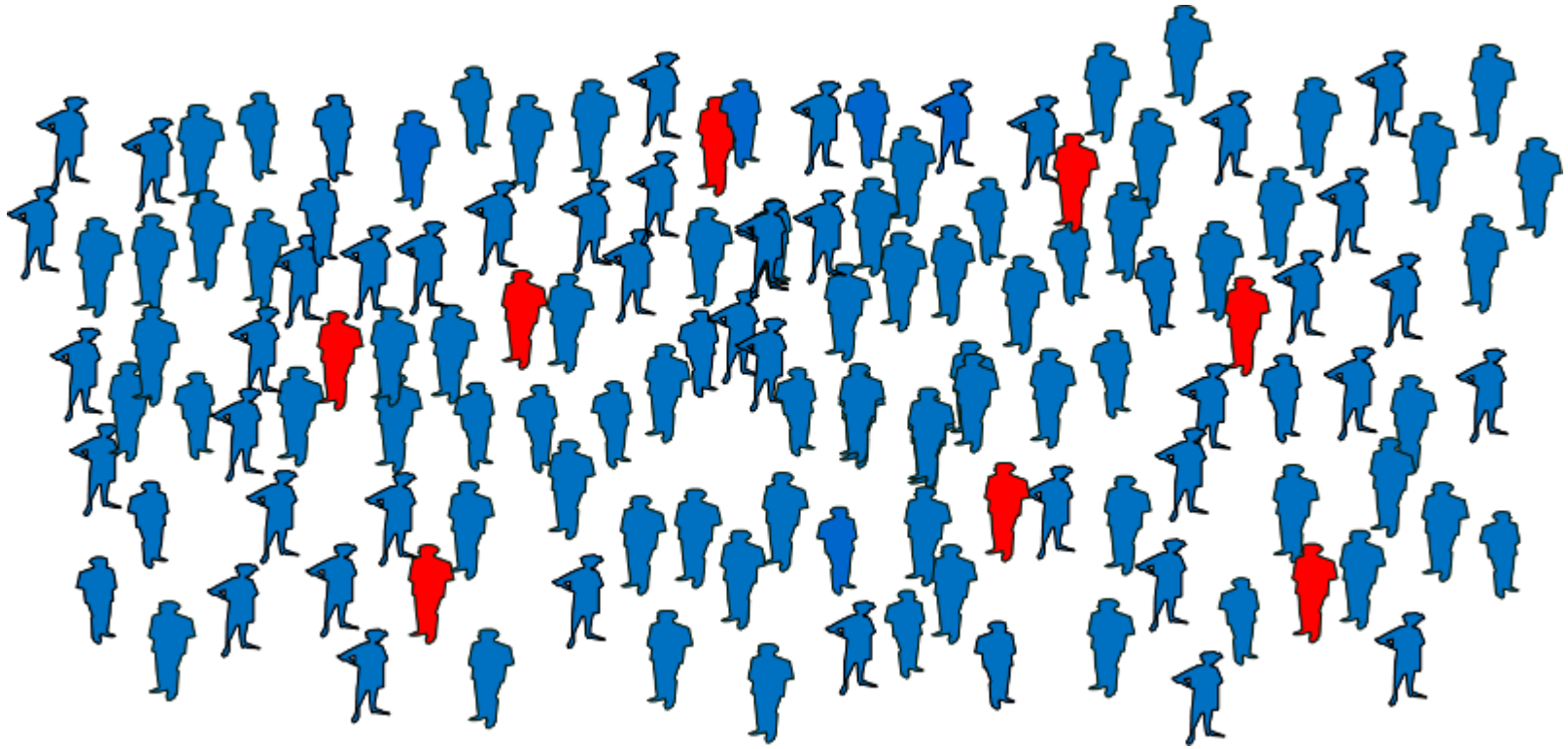
L'avis favorable des chefs de services

L'avis favorable des comités d'éthique Hospitalo-Universitaire de Marrakech (n°032/2020) et de Fès (n°15/20)



I. Prévalence

Prévalence annuelle moyenne: **3.88: 100 000**



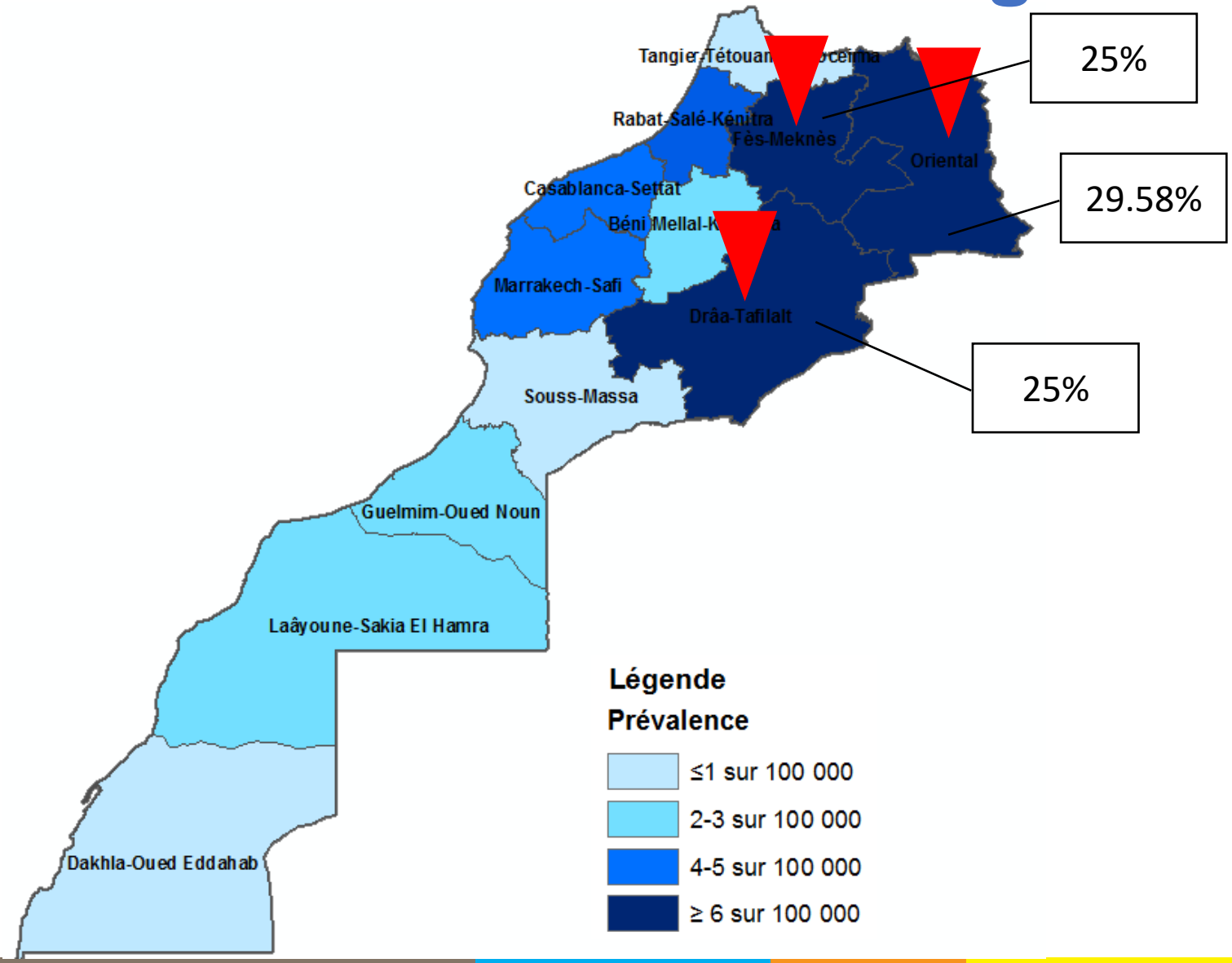
I.1. Prévalence selon les années

Année	Population			Nombre de cas de MW			Prévalence pour 10^5		
	F	M	T	F	M	T	F	M	T
2008	197 389	175 748	373 137	2	3	5	1.01	1.71	**1.34**
2009	202 611	189 669	392 280	3	4	7	1.48	2.11	
2010	207 491	206 806	414 297	4	7	11	1.93	3.38	2.66
2011	212 452	226 024	438 476	6	5	11	2.82	2.21	2.51
2012	217 139	242 899	460 038	7	4	11	3.22	1.65	2.39
2013	220 657	253 150	473 807	11	4	15	4.99	1.58	3.17
2014	222 586	254 067	476 653	9	10	19	4.04	3.94	3.99
2015	223 170	248 080	471 250	12	11	23	5.38	4.43	4.88
2016	223 222	239 444	462 666	14	8	22	6.27	3.34	4.76
2017	222 873	232 110	454 983	9	14	23	4.04	6.03	5.06
2018	221 383	226 449	447 832	10	14	24	4.52	6.18	5.36
2019	218 656	224 021	442 677	10	16	26	4.57	7.14	5.87
2020	214 968	223 824	438 792	8	21	29	3.72	9.38	**6.61**

Comparaison des résultats avec d'autres études

Pays	Prévalence	Pourcentage de consanguinité	Référence
Maroc	**3.88**	**22.79 %** **[Talbi el *al.*, 2007]**	**Notre série, 2020**
Chine	1.8	1.8 %	Cheung N et *al.*, 2014
France	1.5	0.8 %	Poujois A et *al.*, 2018

I.2. Prévalence selon les régions



Consanguinité
[Talbi et *al.*, 2007]

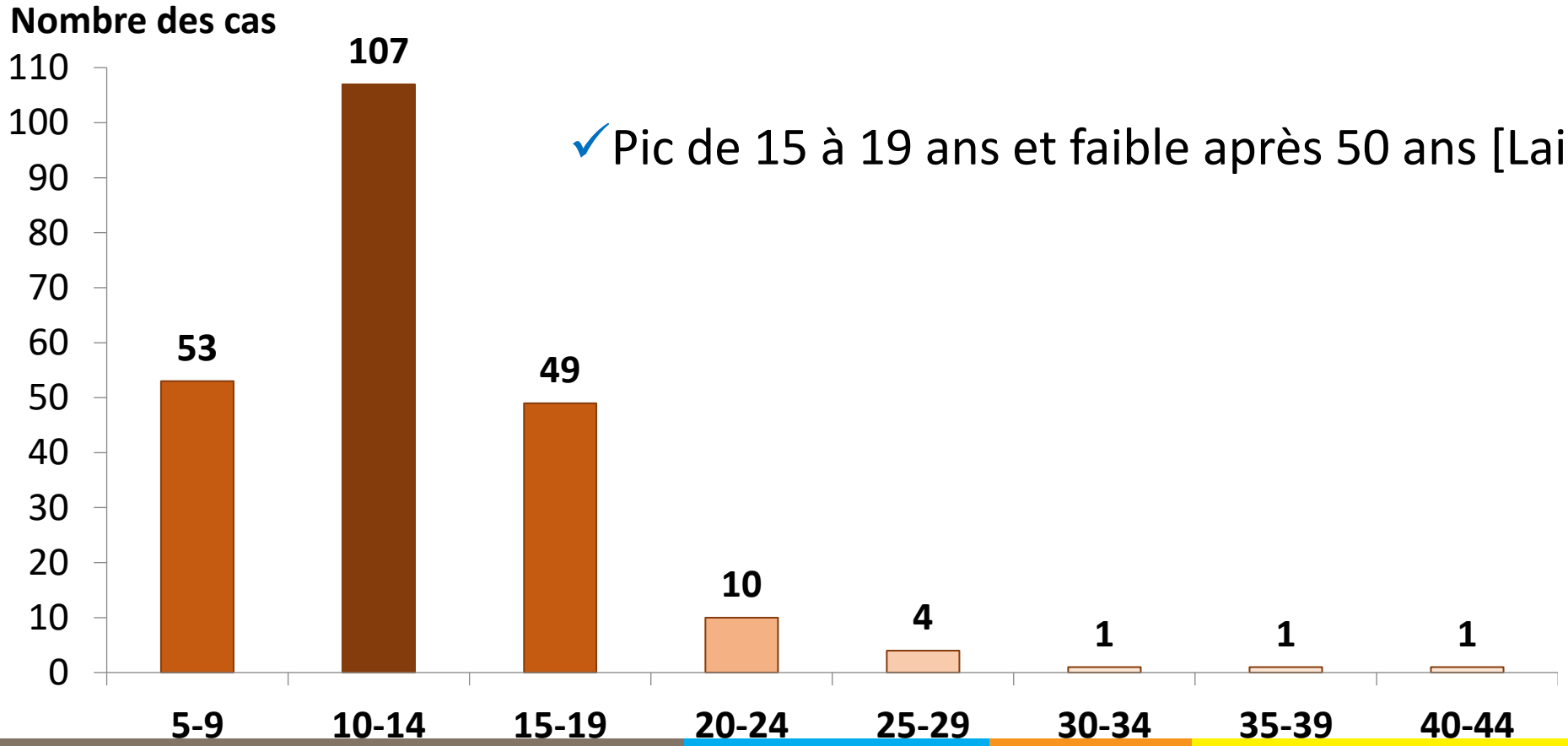
I.3. Répartition des cas selon les CHU

CHU	Service	Nombre de cas	Nombre total de cas	Nombre total de décès
Mohammed VI Marrakech	Pédiatrie	52	57	25
	Neurologie	5		
Ibn Rochd Casablanca	Pédiatrie	36	42	11
	Hépato-Gastro-entérologie	5		
	Neurologie	1		
Ibn Sina Rabat	Pédiatrie	31	39	13
	Hépato-Gastro-entérologie	1		
	Neurologie	7		
Hassan II Fès	Pédiatrie	45	60	13
	Hépato-Gastro-entérologie	2		
	Neurologie	13		
Mohammed V Oujda	Pédiatrie	24	28	10
	Hépato-Gastro-entérologie	3		
	Neurologie	1		
Total			226	72

II. Données épidémiologiques

II.1. Age

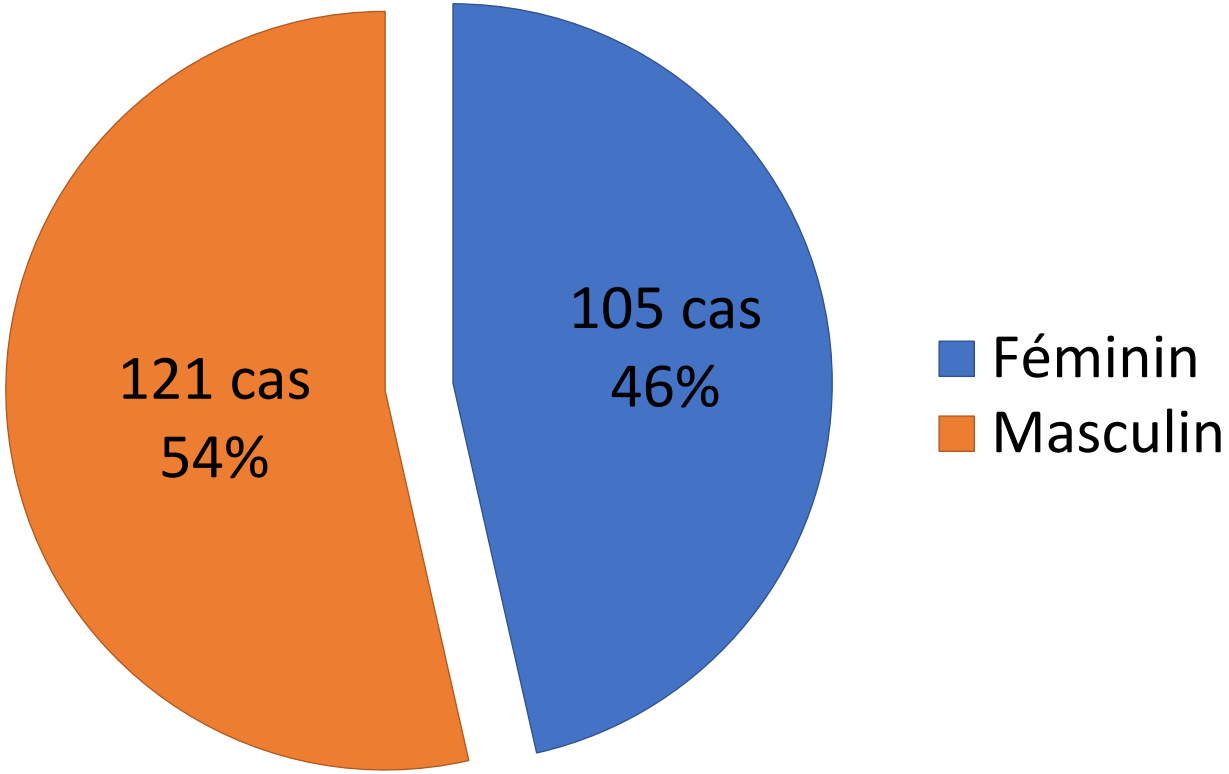
Age moyen de diagnostic: 13 ans (5-42 ans).



✓Pic de 15 à 19 ans et faible après 50 ans [Lai et *al.*]

II.2. Sexe

Sex-ratio = 1.15



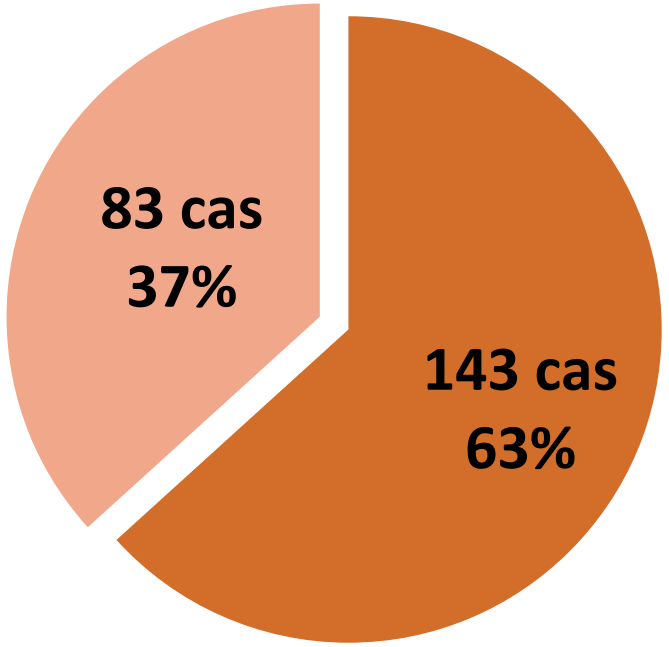
✓ Une observation similaire a également été faite par d'autres chercheurs *(Zhong et al., 2019; Rukunuzzaman et a.l, 2015; Lin et al., 2014*).

✓*Cheung et al., 2017 et De Andrade Sócio et al., 2010*: prédominance féminine.

✓ *Lau et al., 1990*: les hommes et les femmes sont également affectés par la MW.

II.3. Antécédents

- **Consanguinité**



N= 143

- 1er degré : 94 cas
- 2ème degré: 34 cas
- 3ème degré: 15 cas

✓ Résultats confirmés par l'étude de Gungor *et al., 2018.*

- **Le décès dans la fratrie** par la MW était noté dans 17% des cas.

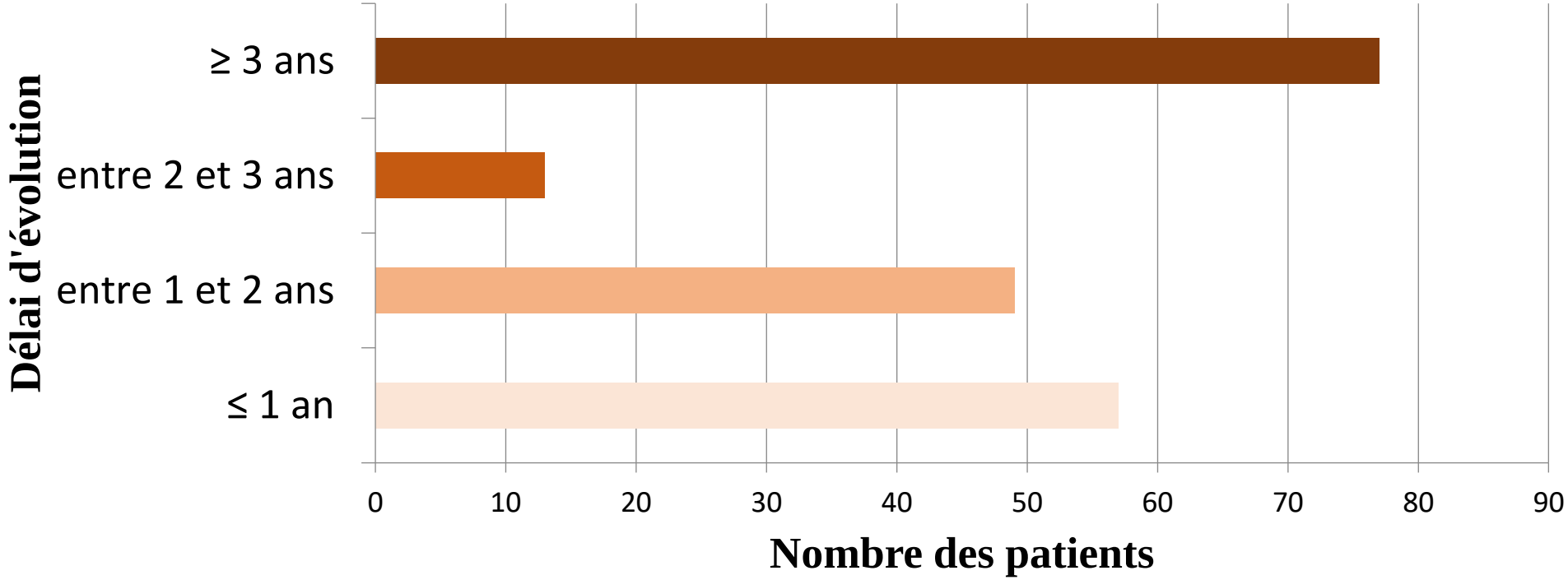
✓ Ce pourcentage était moins élevé dans d'autres études: 15 % au Bangladesh et (Rukunuzzaman et *al.,* 2015) 7.5 % en Chine (Lin et *al.,* 2014).

III. Données cliniques

III.1. Délai d'évolution

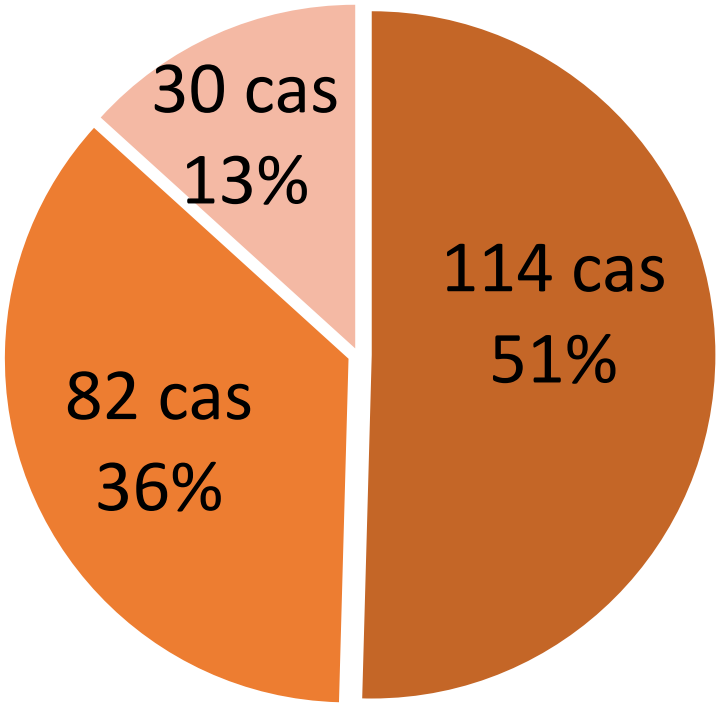
(durée entre les premiers signes et diagnostic)

Délai moyen : 2.8 ans (6 mois-8 ans).



✓ Ce délai était plus long par rapport à ce qui a été rapporté dans la littérature.

III.2. Forme clinique



N= 226

- Forme hépatique
- Forme neurologique
- Forme asymptomatique (Dépistage familial)

✓ Résultats similaires à l'étude de El-Karaksy *et al,* 2011.

✓ Une prévalence plus faible de la forme hépatique (21.1%) et plus élevée de la forme neurologique (78.9%) a été signalée par *Taly et al.,* 2007 en Inde.

IV. Diagnostic

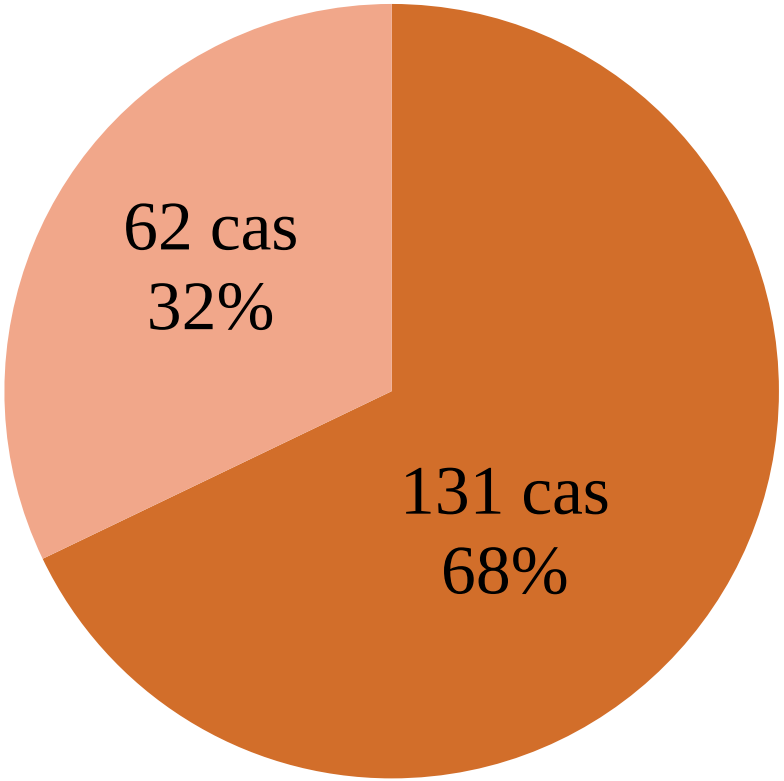
IV.1. Bilan cuprique

	Diminué	Normal	Augmenté
Céruloplasmine N= 187	167 (89%)	20 (11%)	-
Cuprémie N= 159	126 (79%)	33 (21%)	-
Cuprurie des 24h N= 209	-	10 (5%)	199 (95%)

✓ Les mêmes résultats sont trouvés par *Beinhardt et al, 2014*.

✓ La céruloplasmine est normale chez 11% des cas, ce qui été rapportés par d'autres chercheurs : Gungor *et al:* 10.9% et *Rukunuzzaman et al:* 36%.

IV.2. Examen ophtalmologique



N= 193 cas

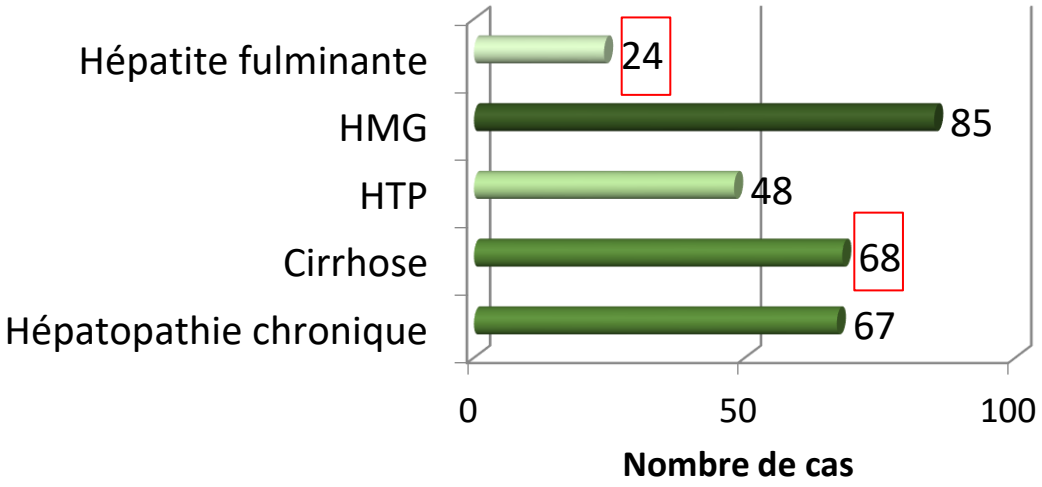
AKF-Forme neurologique:
65 patients (79%)

AKF-Forme hépatique:
66 patients (60%)

IV.3. Examen radiologique

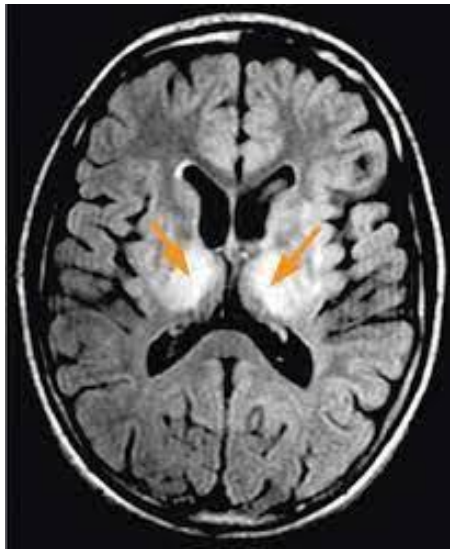
Echographie abdominale

- N= 226



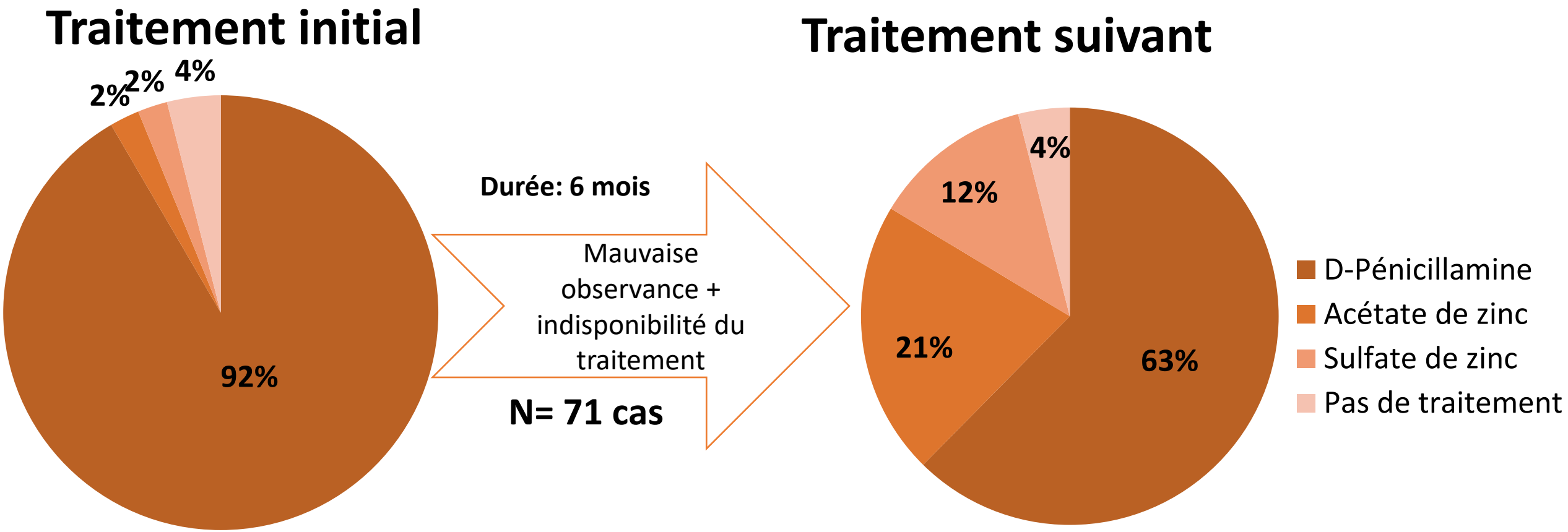
IRM Cérébrale

- N= 85
- Anormale chez 53 cas (N: 53 et H: 6)



✓ Dans l'étude de Rukunuzzaman et *al*., l'hépatite fulminante a été détectée chez 3 patients.

V. Traitement



✓Dans la littérature, la D-Pénicillamine est le traitement le plus utilisé pour la MW [El-Karaksy et al. 2011, Hassan et *al.* 2004 et Arnon et *al.* 2007].

Effets secondaires du traitement

D-Pénicillamine

- Thrombopénie (32)
- Hypersensibilité sévère (13)
- Aggravation neurologique (11)
- Vomissements sévères (6)
- Troubles de la conscience (4)

Acétate de zinc

- Vomissements, nausées et
- perte d'appétit (2)

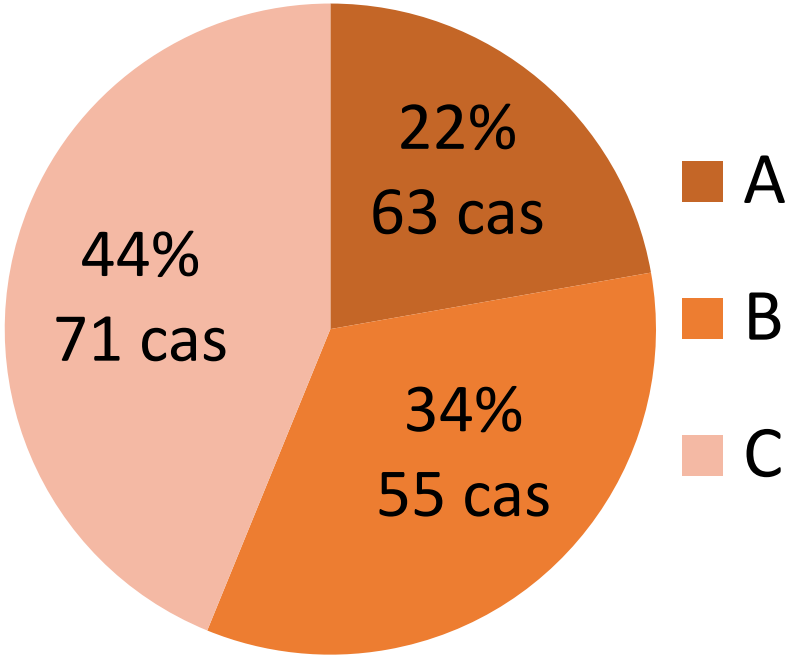
Sulfate de zinc

- Irritation gastrique(3)

✓ Nos résultats confirment les données de la littérature [El-Karaksy et al. 2011, Hassan et *al.* 2004 et Arnon et *al.* 2007].

VI. Sévérité de la MW selon le score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractrice aux diurétiques
Bilirubine (µmol/L)	<35	35-50	>50
Albumine (g/L)	>35	28-35	<28
INR **TP**	<1.7 >50%	1.7-2.2 40-50%	>2.2 <40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)



N= 162 cas

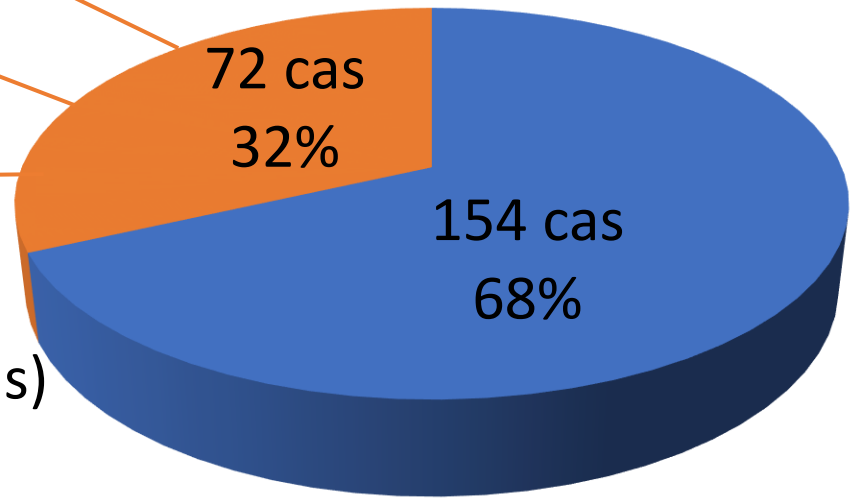
Classe A: 5-6 points
Classe B: 7-9 points
Classe C: 10-15 points

VII. Evolution

Cirrhose décompensée (41)

Hépatite fulminante (20)

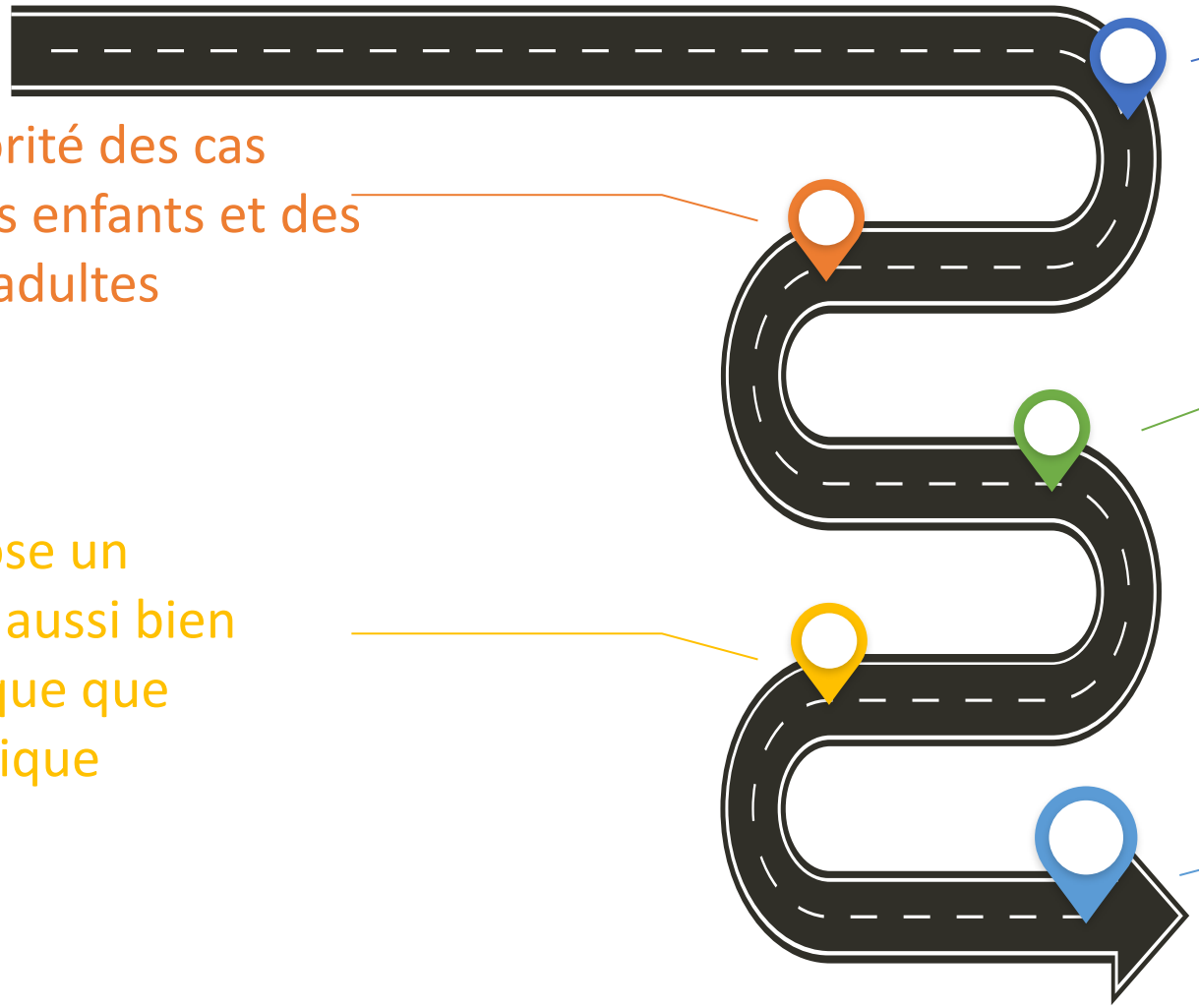
Détérioration neurologique (11)



L'âge moyen de décès: 16 ans (7-28 ans)

✓ 2 fois plus élevé que celui rapporté en Égypte (15%) [El-Karaksy et *al*., 2011] et 15 fois plus élevé qu'en France (2%) [Couchonnal et al., 2021].

✓ Les patients décèdent à jeune âge par rapport à la littérature



Prévalence élevée de la MW au Maroc

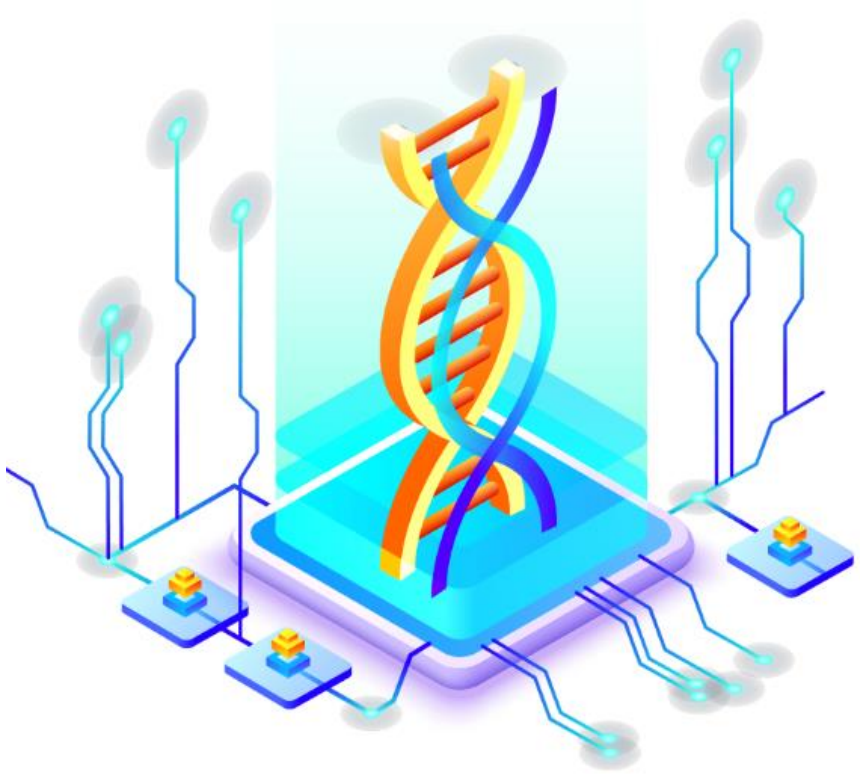
La majorité des cas sont des enfants et des jeunes adultes

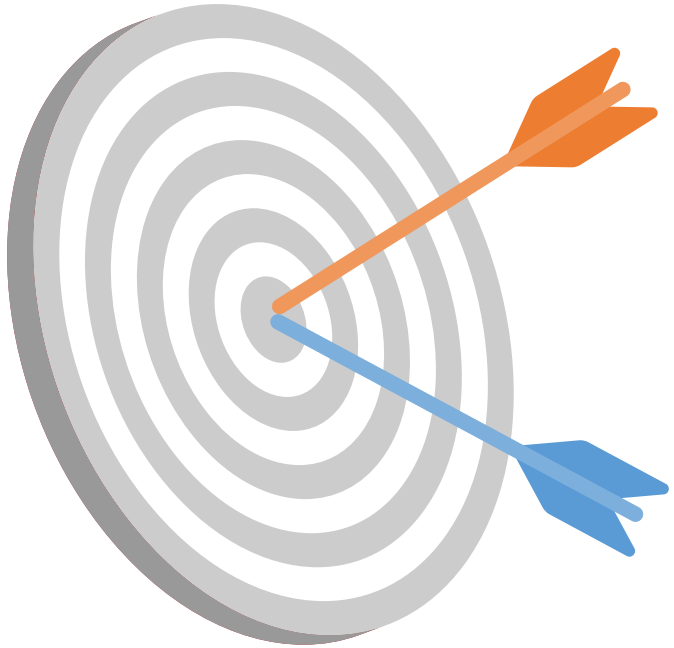
La plupart des patients ont une atteinte sévère

La MW pose un problème aussi bien diagnostique que thérapeutique

Taux de mortalité élevé et les patients décèdent à jeune âge

Chapitre II: Etude génétique moléculaire

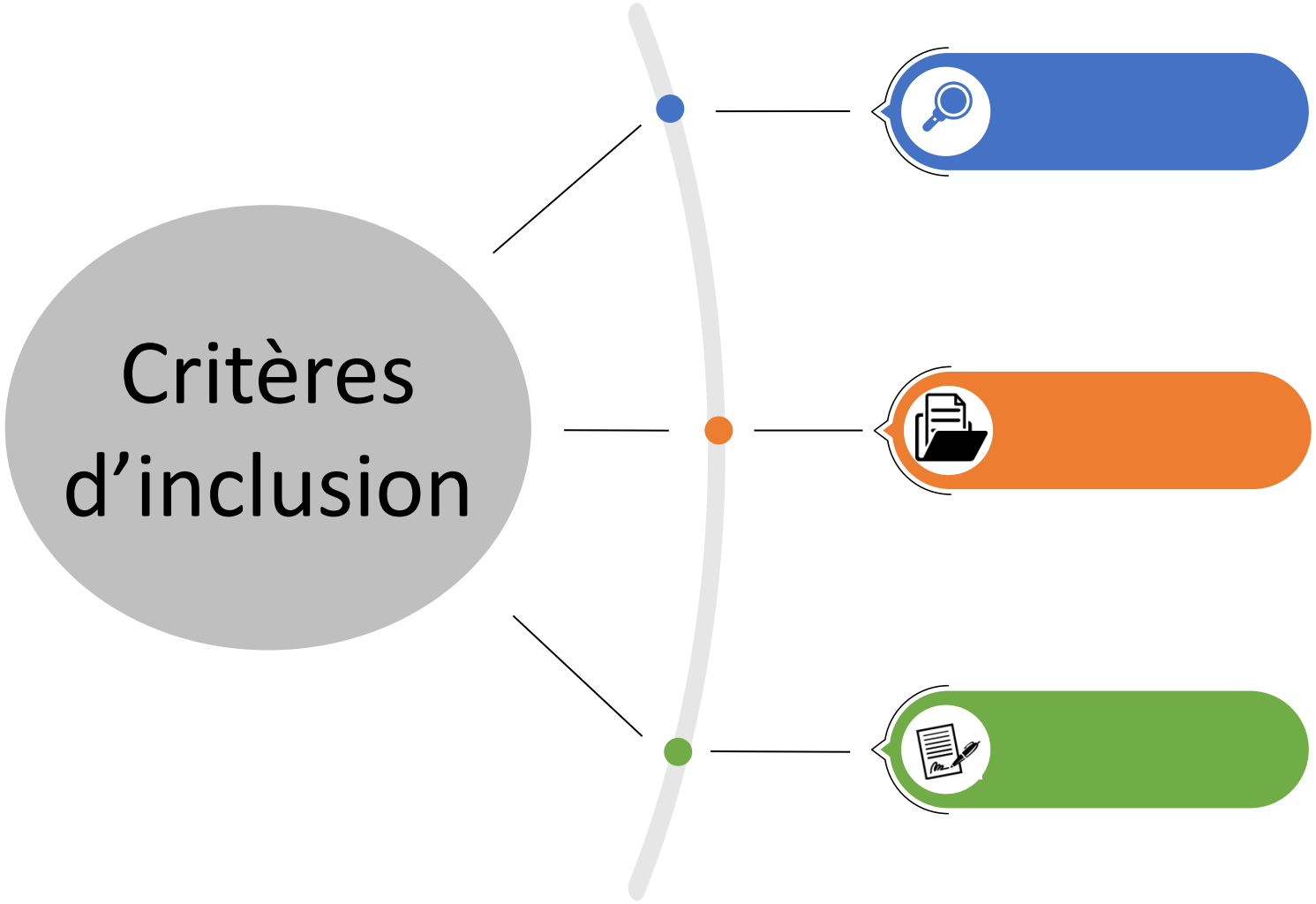




Déterminer le spectre de mutations des patients diagnostiqués Wilson dans le CHU de Marrakech

Etudier la relation phénotype-génotype.

Critères d'inclusion



Les patients qui sont encore suivis dans l'un des services de gastro-hépatologie ou neurologie pédiatriques ou adultes du CHU de Marrakech

Les patients qui ont des dossiers complets

Les patients qui sont consentants pour participer à cette étude.

Matériel & Méthodes

Labo de génétique-CHU Marrakech

Labo IntegraGen

CBE
Dr. Muriel BOST
Dr. Cécile PAGAN

Step 01

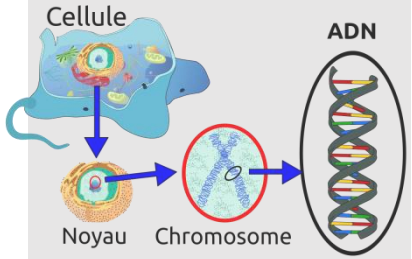
Receuil des échantillons

Convocation des patients
N= 18

Step 02

Extraction d'ADN

Extraction saline Miller et *al.*



Step 03

Séquençage

NGS Illumina NovaSeq

Step 04

Analyse bio-informatique

Pipeline bio-informatique (IntegraGen)

gnomAD
genome aggregation database

ClinVar
Clinically relevant variation

HGMD®

Goal

8 mutations:

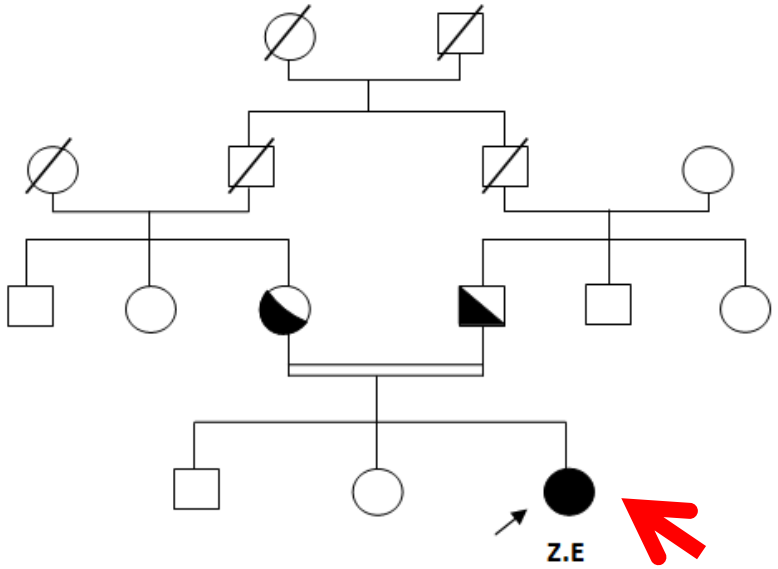
- ✓ 4 mutations non-sens
- ✓ 3 mutations faux-sens
- ✓ Un épissage

2 nouvelles mutations
Etat homozygote

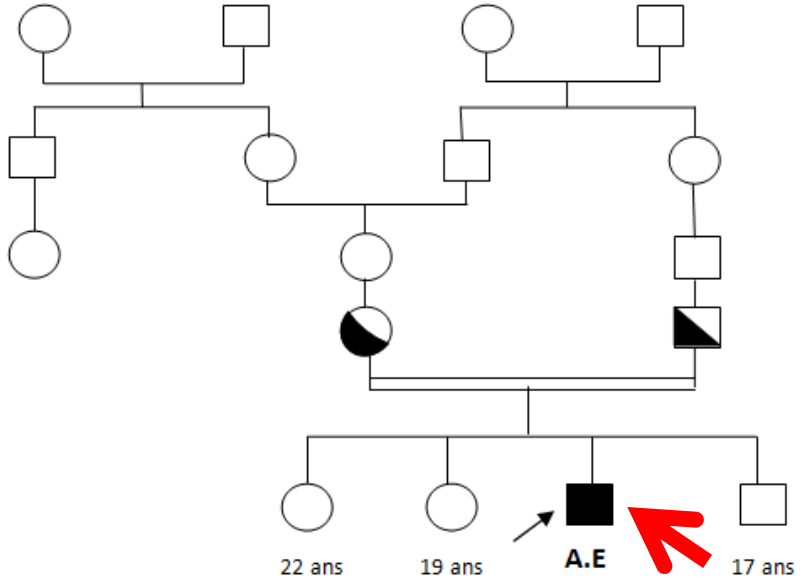
I. Mutations non-sens

I.1. p.Gln1277Hisfs*52

- ✓ Nouvelle mutation ;
- ✓ Délétion-insertion dans l'exon 18 au niveau du domaine ATP hinge ;
- ✓ WDM 11 et WDM 18



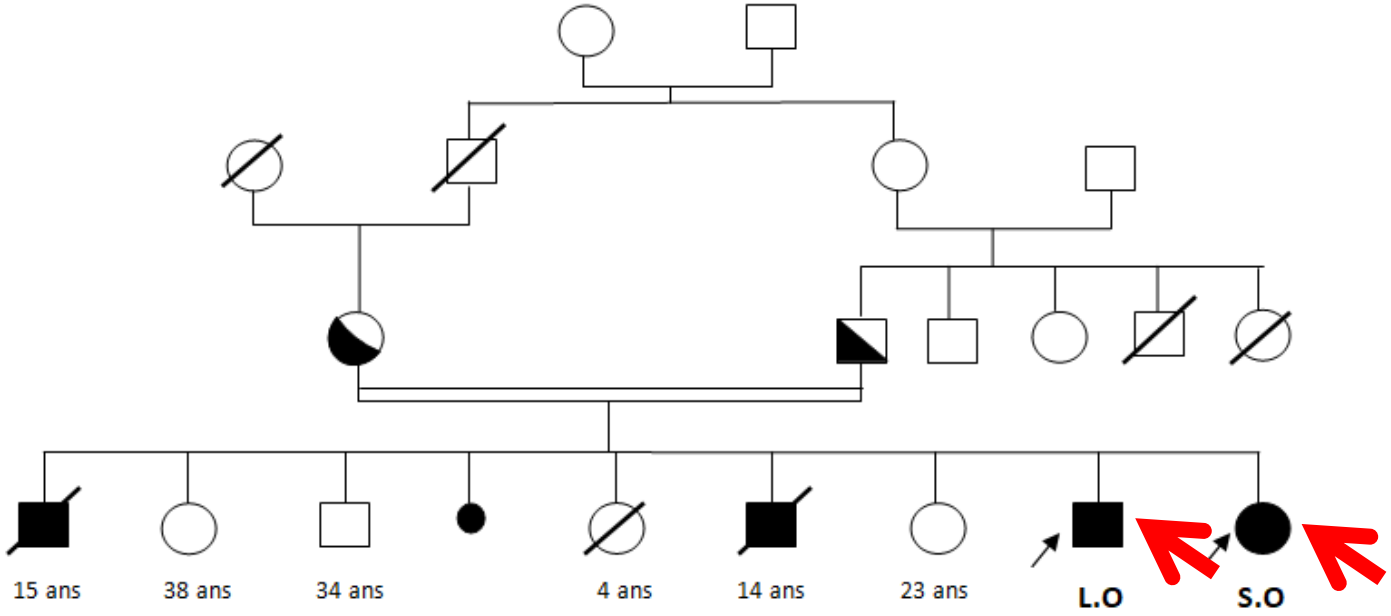
Famille 11



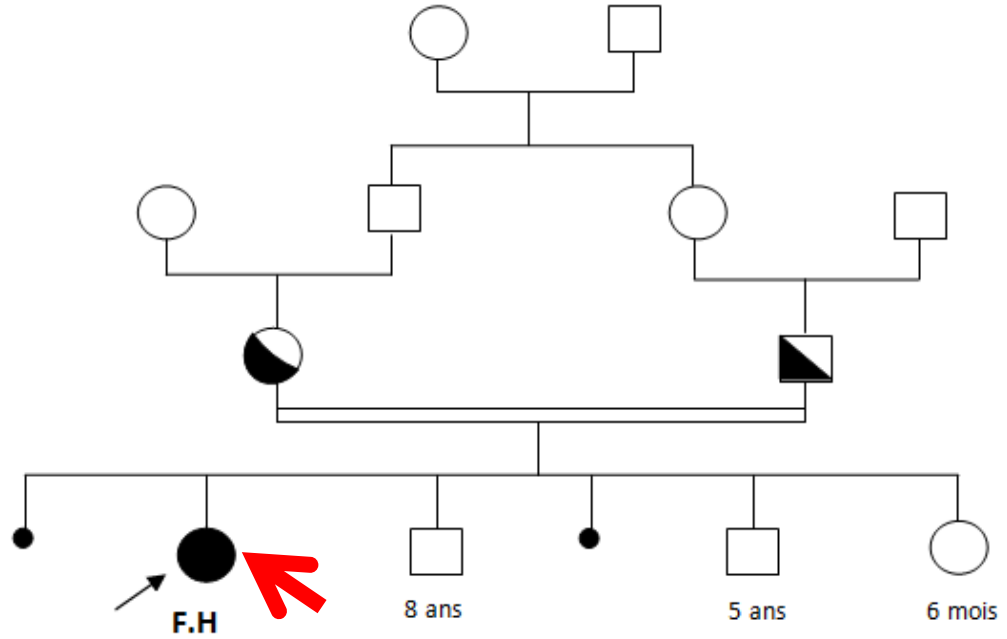
Famille 18

I.2. p.Gln289*

- ✓ Mutation dans l'exon 2 ;
- ✓ Substitution de la cytosine en thymine codant le domaine Cu3 ;
- ✓ WDM 2 et son frère et WDM 8



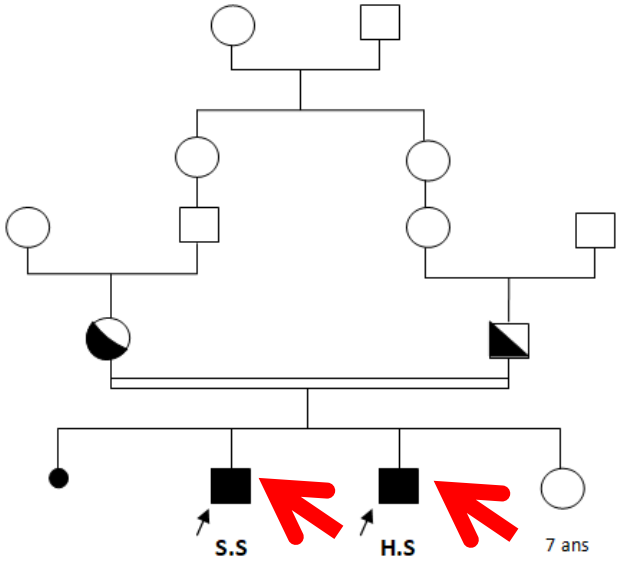
Famille 2



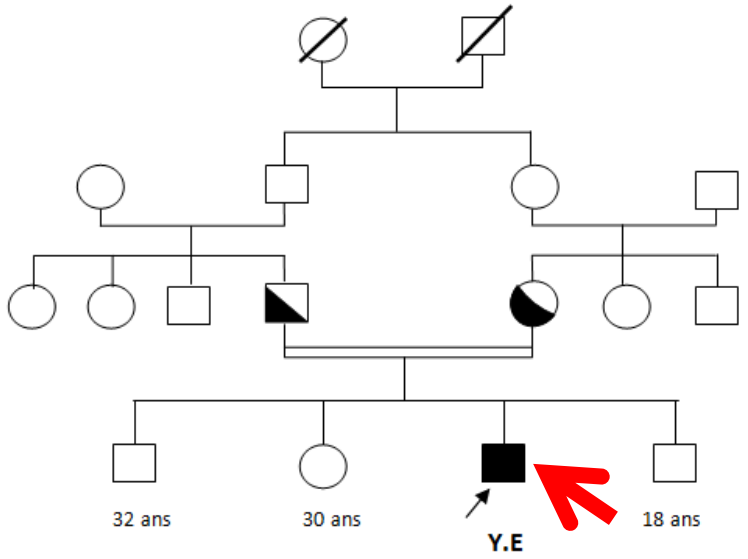
Famille 8

I.3. p.Glu583Argfs*25

- ✓ Mutation dans l'exon 5 ;
- ✓ Duplication de l'adénine codant le domaine Cu6 ;
- ✓ WDM 5 et sa sœur et WDM 13



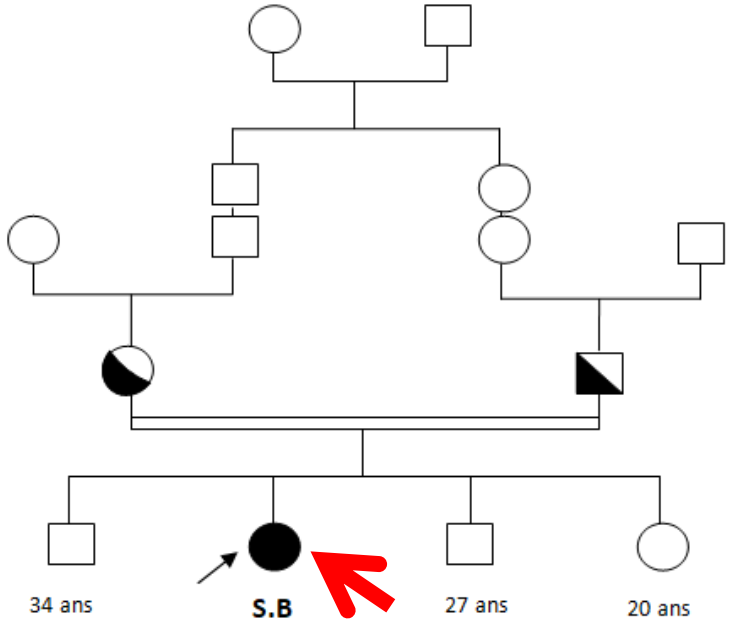
Famille 5



Famille 13

I.4. p.Cys305*

- ✓ Mutation dans l'exon 2 ;
- ✓ Substitution de la thymine en adénine codant le domaine Cu3 ;
- ✓ WDM 15

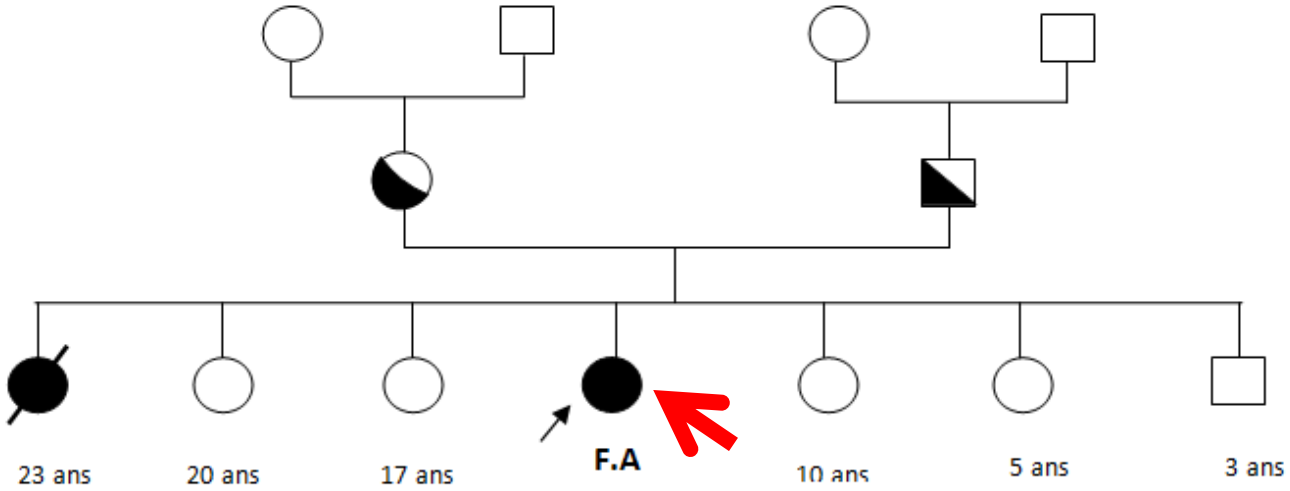


Famille 15

II. Mutations faux-sens

II.1. p.Cys1104Arg

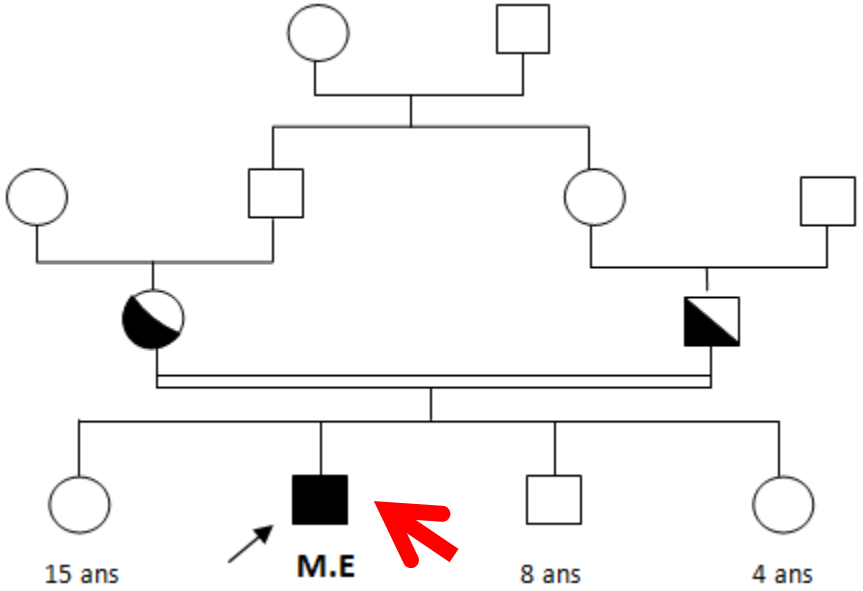
- ✓ Nouvelle mutation;
- ✓ Transversion au niveau de l'exon 15
- ✓ Changement de la cystéine à l'arginine codant le domaine ATP loop ;
- ✓ WDM 14



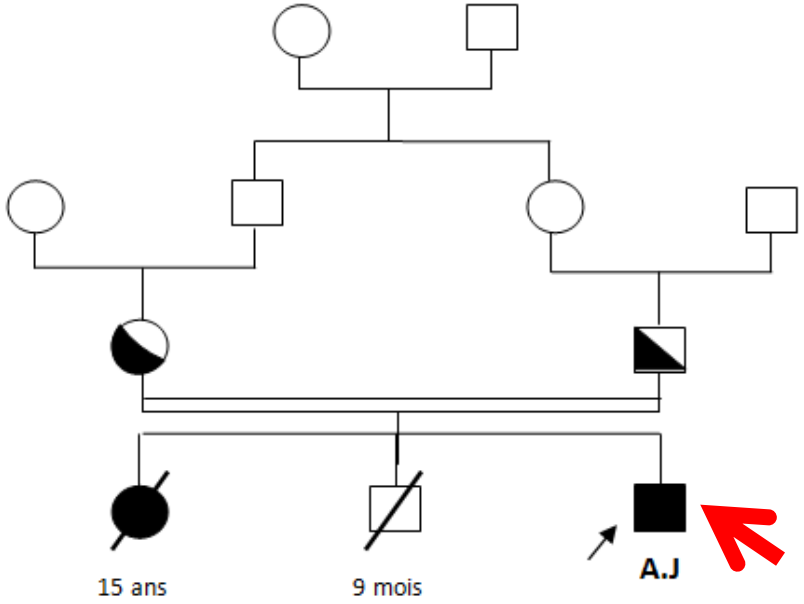
Famille 14

II.2. p.Lys1020Arg

- Mutation au niveau de l'exon 13;
- Transversion de la lysine à l'arginine codant le domaine Ph/ATP loop ;
- WDM 1 et WDM 10



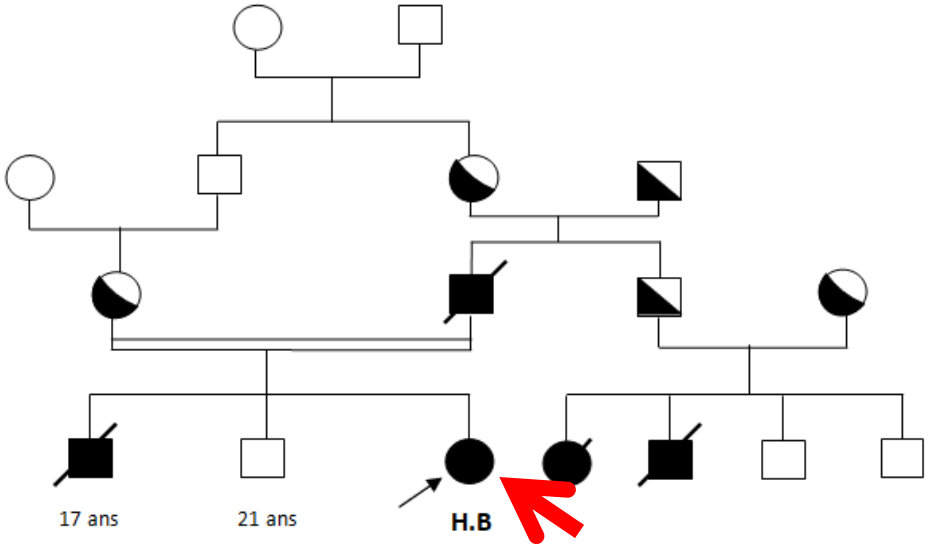
Famille 1



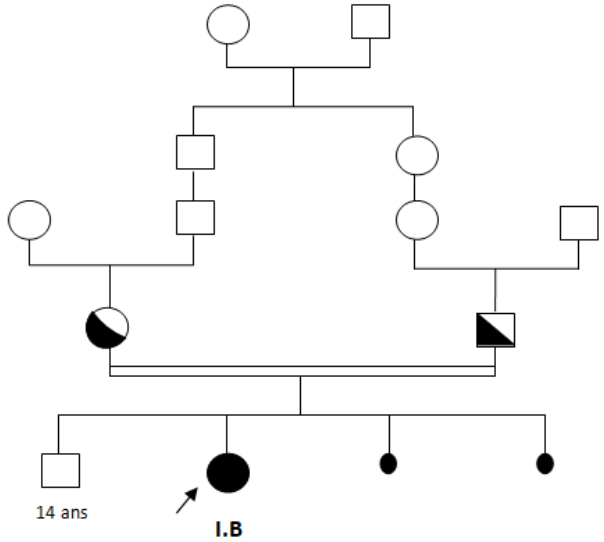
Famille 10

II.3. p.Thr1232Pro

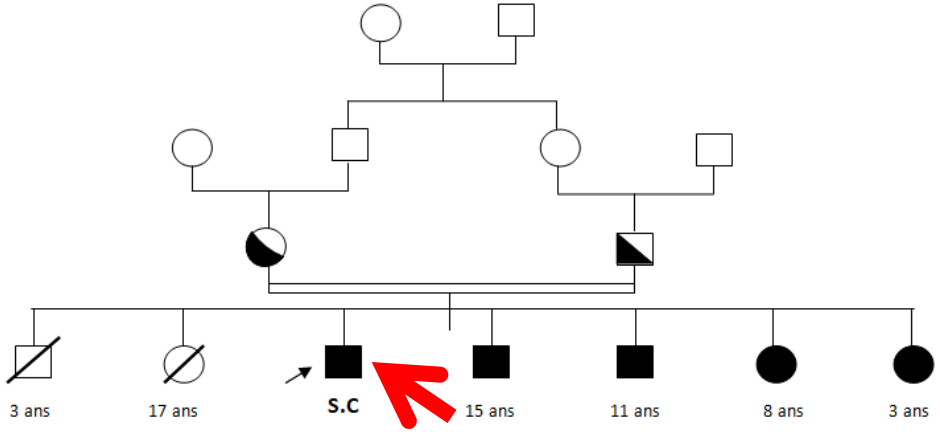
- ✓ Mutation au niveau de l'exon 17;
- ✓ Transversion de la thréonine à la proline codant le domaine ATP bind ;
- ✓ WDM 9, WDM 16 et WDM 17



Famille 9



Famille 16

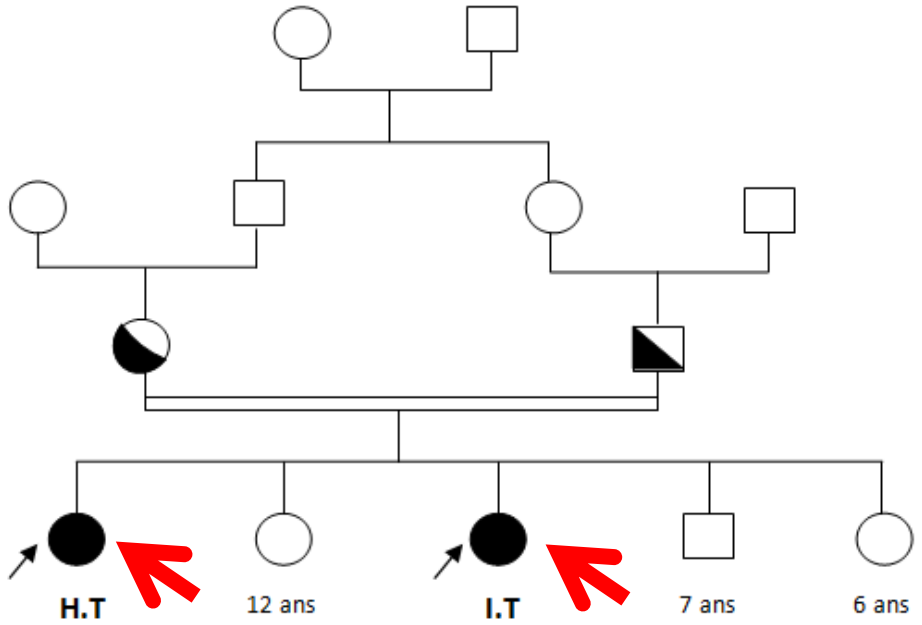


Famille 17

III. Epissage

c.51+4A>T

- ✓ Mutation au niveau de l'intron 1 ;
- ✓ Substitution de l'adénine en thymine situé avant le domaine Cu1 ;
- ✓ WDM 3 et sa sœur



Famille 3

L'analyse génétique n'a montré aucune mutation au niveau du gène *ATP7B* chez 4 patients

Cas	Forme clinique	Bilan cuprique			AKF	Sous traitement	Etude génétique
		Cp g/L	Cuprémie µmol/L	Cuprurie µmol/24h			
WDM 4	N	-	-	7.9	Présent	Régression des signes cliniques	Pas de variant pathogène
WDM 6	N	0.03	-	9.2	Présent	Bonne amélioration	Pas de variant pathogène
WDM 7	H	0.2	12.2	2.7	Présent	Bonne amélioration	Pas de variant pathogène
WDM 12	H	-	-	7.9	Présent	Régression des signes cliniques	Pas de variant pathogène

La mutation est peut être présente sur la région promoteur ou dans une région intronique profonde ou sinon un diagnostic différentiel

Analyse des CNVs et des quatre gènes (*CP*, *SLC33A1*, *NPC1* et *NPC2*)

Faire un bilan cuprique complet (CuEx et REC) + Etude génétique du génome

Comparaison des mutations avec autres études

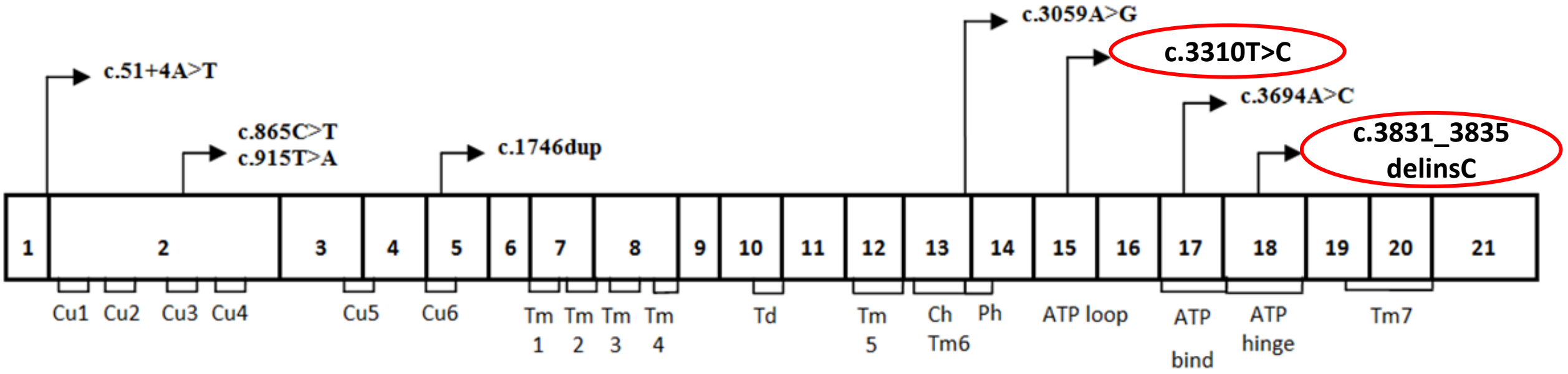
Variant	Exon/Intron	Nbre de familles	Pays	Référence
p.Thr1232Pro	Ex 17	3	France Brésil	Couchonnal et al. 2021 Deguti et al. 2004
p.Lys1020Arg	Ex 13	2	France	Couchonnal et al. 2021
p.Cys305*	Ex 2	1	Italie	Loudianos et al. 1998
c.51+4A>T	In 1	1	France Italie	Couchonnal et al. 2021 Lovicu et al. 2009
p.Glu583Argfs*25	Ex 5	2	Royaume-Uni	Fernando et al. 2021

Aucune des mutations identifiées dans notre étude n'était partagée avec celles des pays arabes (Algérie, Tunisie, Arabie saoudite, Égypte, Iran, Oman et Liban).

Etude de la relation génotype-phénotype

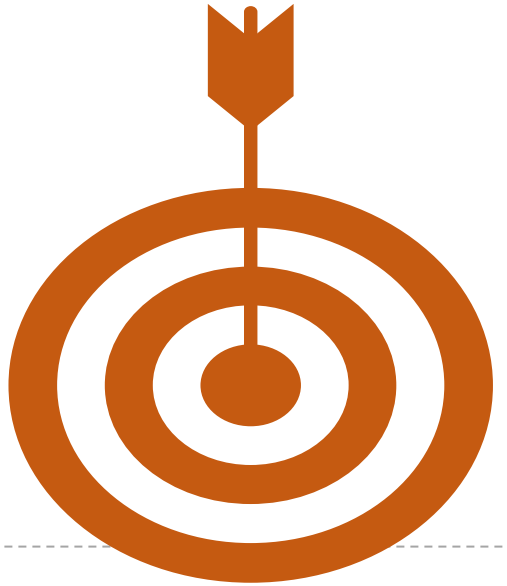
Variant (nombre de cas)	Patient	Signes cliniques (H = hépatique) (N= neurologique)	AKF	Age d'apparition des signes	Littérature
p.Thr1232Pro (3 cas) **Ex 17 / ATP bind**	WDM 9 WDM 16 WDM 17	H H N	Absent Absent Présent	9 ans 9 ans 15 ans	Deguti et *al*. : 2 patients qui ont présenté des signes neurologiques à l'âge de 14 et 15 ans. Couchonnal et *al*. : un patient qui a présenté des signes neurologiques à l'âge de 15 ans.
p.Gln289* (3 cas) **Ex 2 / Cu3**	WDM 2 Frère WDM 8	N + H N H	Absent Présent Absent	14 ans 18 ans 6 ans	Zrhidri et *al*. : un patient qui a présenté des signes hépatiques à l'âge de 8 ans.
p.Glu583Argfs*25 (3 cas) **Ex 5 / Cu6**	WDM 5 Frère WDM 13	N + H (sévère) H H (sévère)	Présent Présent Présent	12 ans 10 ans 16 ans	Fernando et *al*. : un patient qui a présenté une cirrhose (sévère) et l'AKF à l'âge de 7 ans.
p.Gln1277Hisfs*52 (2 cas) Ex18 / **ATP hinge**	WDM 11 WDM 18	H H	Présent Absent	10 ans 13 ans	

✓ Le NGS a montré huit mutations dont deux nouvelles.

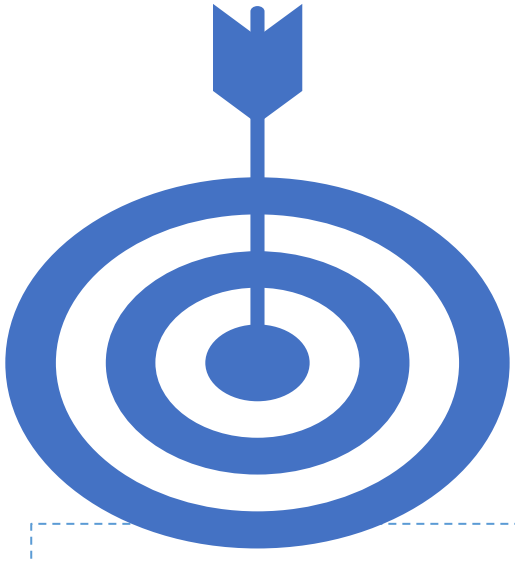


✓ L'analyse génétique n'a montré aucune mutation chez 4 patients.

Chapitre III: Diététique



Définir la teneur en Cu des aliments les plus fréquemment consommés au Maroc.



Etablir une table alimentaire pour les patients atteints de la MW.

Zone de l'étude

La région Marrakech- Safi

Echantillons analysés

Validation de la technique — Répétabilité / Fidélité intermédiaire / LD et LQ

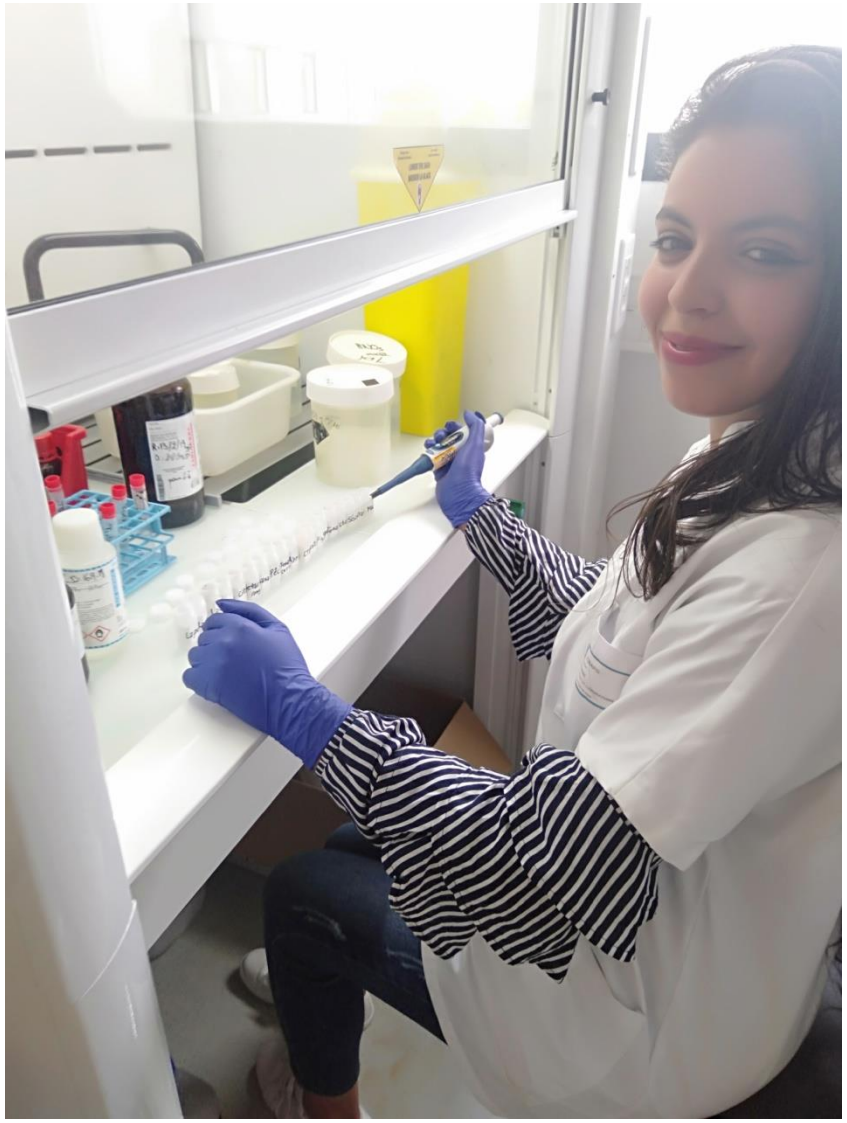
Analyse ICP-optique — ICP-OES 5110 Agilent®.

Minéralisation — Acide nitrique

Prétraitement — Rinçage / Séchage / Broyage

Collecte des échantillons

Laboratoire des éléments traces - CBAPS



Validation de la technique de dosage du Cu par ICP-OES

	Répétabilité	Fidélité intermédiaire	LD	LQ
Moyenne (µg/L)	38.06	155.72	0.04	0.04
Ecart type	0.75	6.31	0.08	0.08
CV (%)	2	4.05		
LD / LQ (µg/L)			0.27	0.83

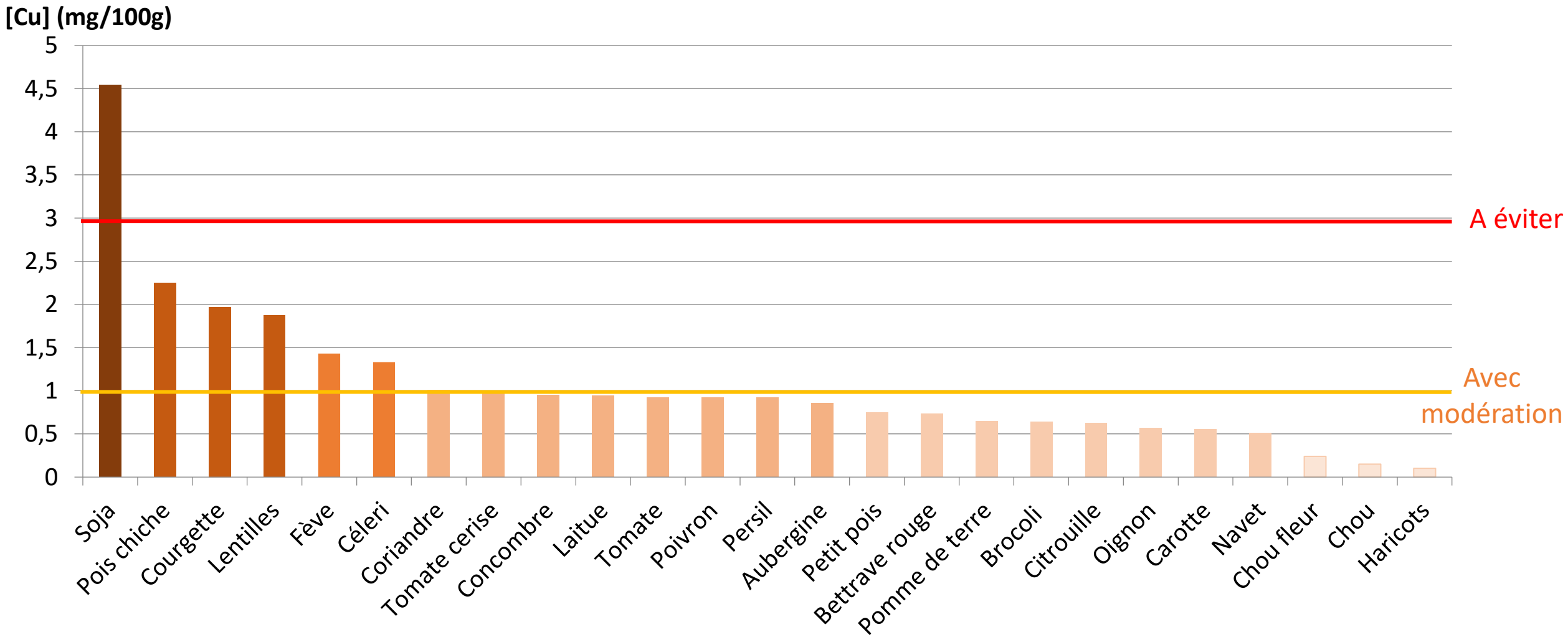
Validation: CV < 10%

Les teneurs en Cu de l'eau et des aliments marocains

1- Eau potable

Echantillon	Concentration en Cu (µg/L)
Barrage Moulay Youssef	< 0.27
Barrage Sidi Driss	< 0.27
Puit N'Fis	0.37
Puit Ourika	< 0.27
Puit Aguedal	< 0.27
Puit Menara	< 0.27
Puit Saada	< 0.27
Eau de robinet domicile n°1 (1ère ouverture)	< 0.27
Eau de robinet domicile n°2 (après 30s d'ouverture)	< 0.27

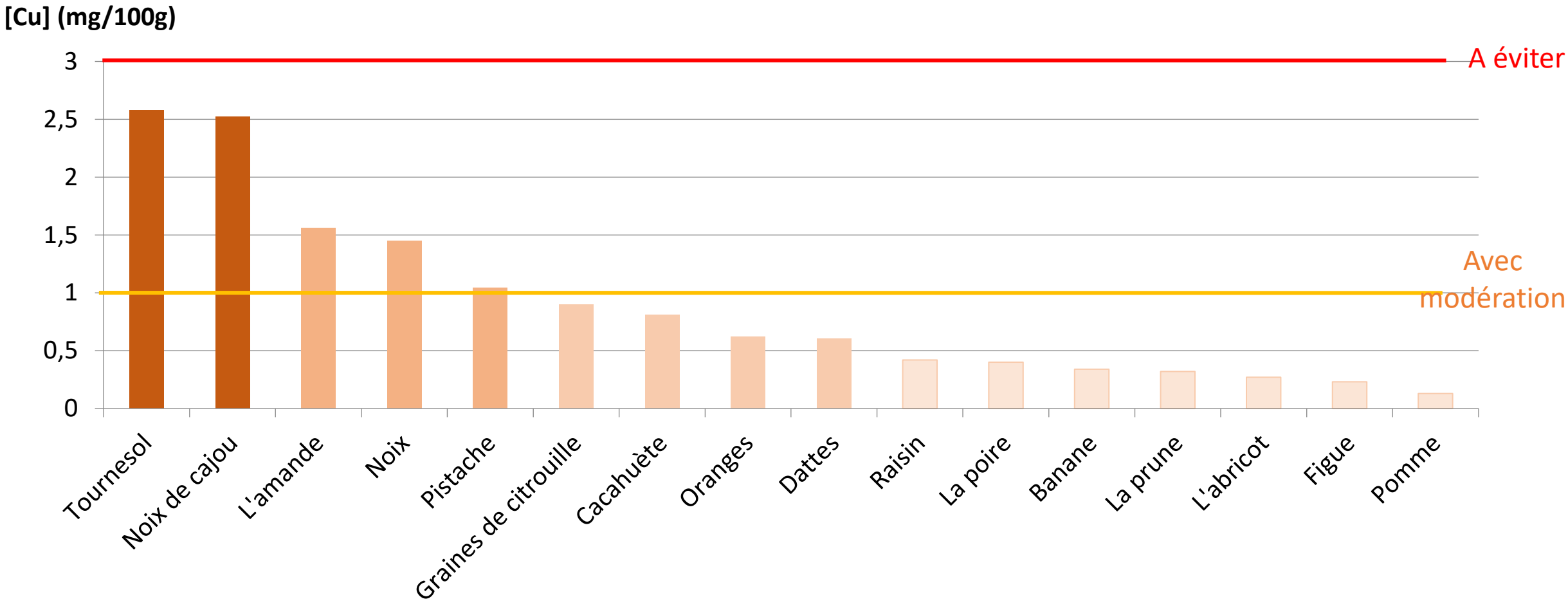
2- Légumes frais et légumes secs



Comparaison des teneurs en Cu (mg/100g) dans les légumes avec d'autres études

Echantillon	Notre étude	Afssa France	USDA Food Data Central Etats-Unis	McCance and Widdowson's Royaume-Uni
Soja	4.54	0.83	1.10	1.55
Pois chiche	2.25	0.61	0.40	0.95
Courgette	1.97	0.05	0.10	0.02
Lentilles	1.87	0.53	0.40	1.02
Fève	1.43	-	0.30	0.32
Céleri	1.33	0.03	1.40	0.01

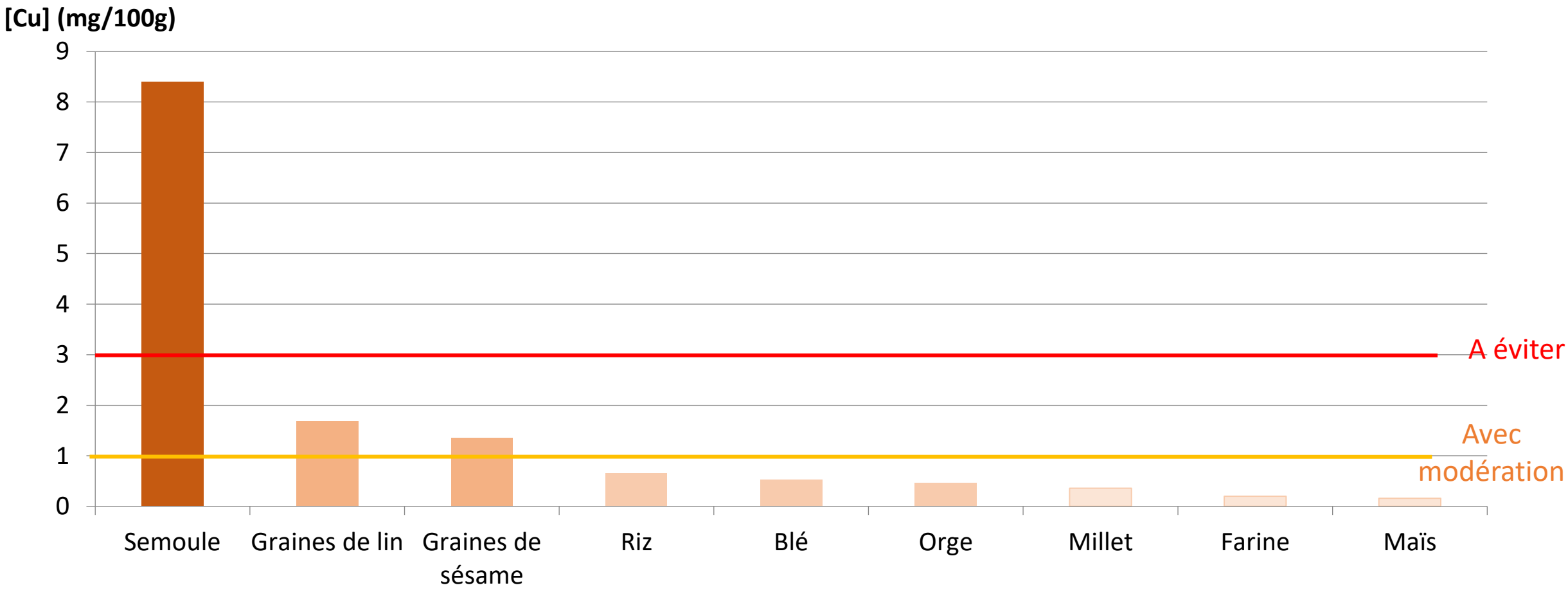
3- Fruits frais et fruits secs



Comparaison des teneurs en Cu (mg/100g) dans les fruits avec d'autres études

Echantillon	Notre étude	Afssa France	USDA Food Data Central Etats-Unis	McCance and Widdowson's Royaume-Uni
Graines de tournesol	2.58	1.80	1.80	2.27
Noix de cajou	2.52	2.20	2.20	2.04
Amande	1.56	1.00	1.10	1.00
Noix	1.45	1.60	1.60	1.34
Pistache	1.04	1.30	1.30	0.83

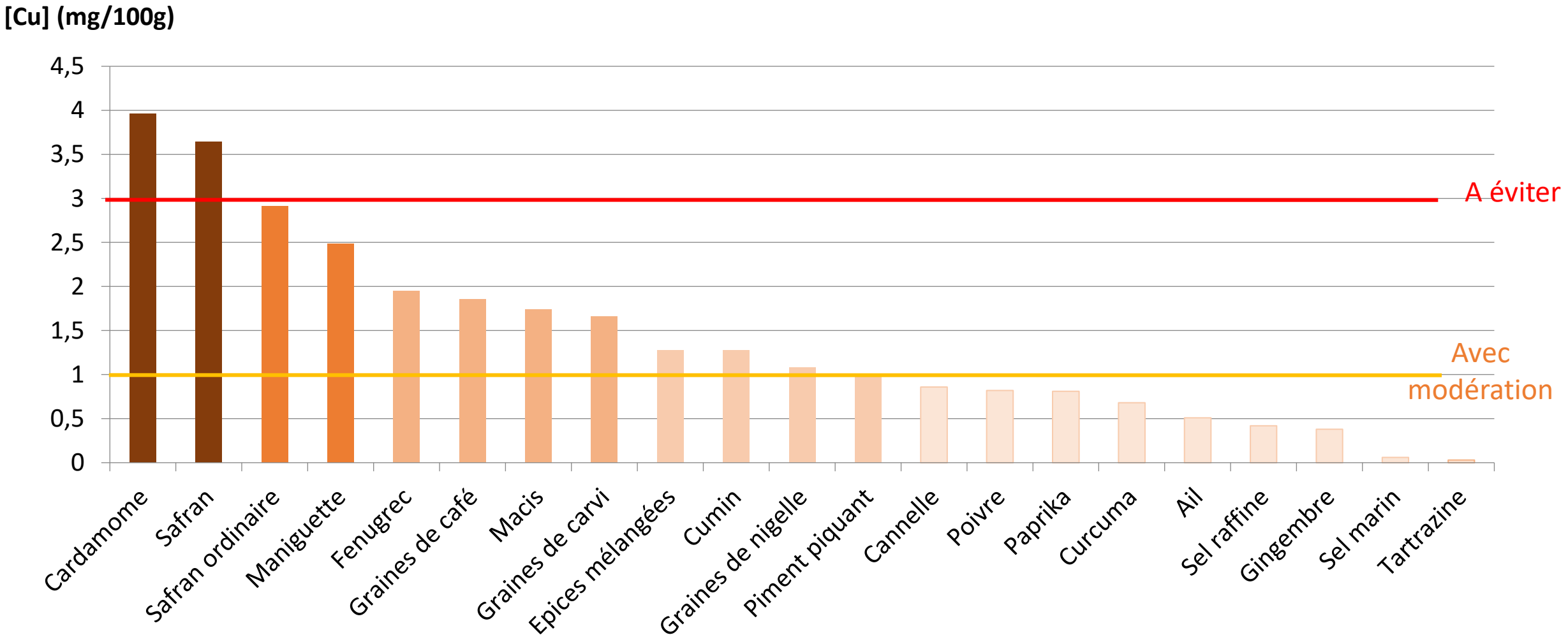
4- Céréales


[Cu] (mg/100g)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
A éviter
Avec modération
Semoule
Graines de lin
Graines de sésame
Riz
Blé
Orge
Millet
Farine
Maïs

Comparaison des teneurs en Cu (mg/100g) dans les céréales avec d'autres études

Echantillon	Notre étude	Afssa France	USDA Food Data Central Etats-Unis	McCance and Widdowson's Royaume-Uni
Semoule	8.40	0.19	-	-
Graines de lin	1.68	-	1.20	-
Graines de sésame	1.35	2.50	2.50	1.46

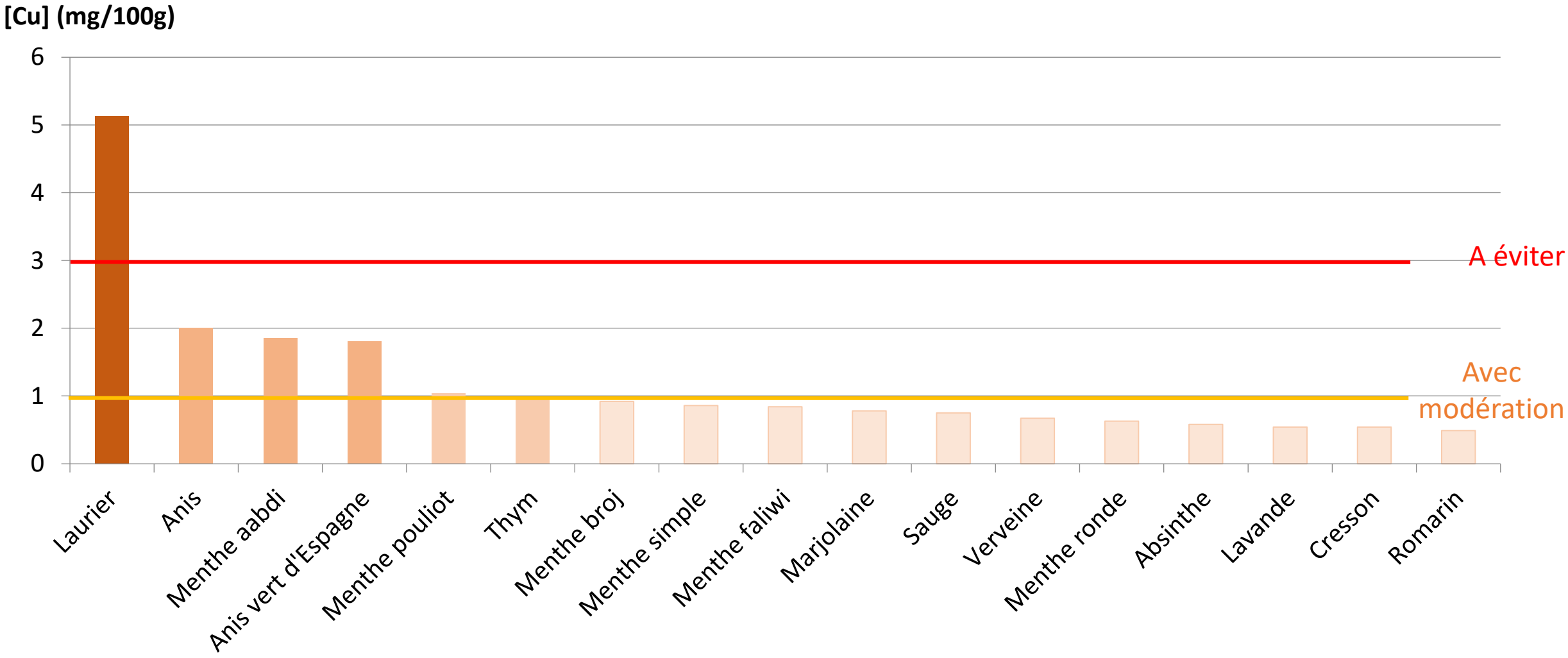
5- Epices


[Cu] (mg/100g)
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
A éviter
Avec modération
Cardamome
Safran
Safran ordinaire
Maniguette
Fenugrec
Graines de café
Macis
Graines de carvi
Epices mélangées
Cumin
Graines de nigelle
Piment piquant
Cannelle
Poivre
Paprika
Curcuma
Ail
Sel raffiné
Gingembre
Sel marin
Tartrazine

Comparaison des teneurs en Cu (mg/100g) dans les épices avec d'autres études

Echantillon	Notre étude	Afssa France	USDA Food Data Central Etats-Unis	McCance and Widdowson's Royaume-Uni
Cardamome	3.96	0.38	0.40	-
Safran	3.64	0.33	0.30	-
Safran ordinaire	2.91	-	-	-
Maniguette	2.49	-	-	-
Fenugrec	1.95	-	1.10	-

6- Plantes aromatiques



Comparaison des teneurs en Cu (mg/100g) dans les plantes aromatiques avec d'autres études

Echantillon	Notre étude	Afssa France	USDA Food Data Central Etats-Unis	McCance and Widdowson's Royaume-Uni
Laurier	5.13	0.42	0.40	-
Anis	2.00	0.91	0.90	-
Thym	0.98	0.86	0.60	0.86
Menthe simple	0.86	1.50	1.50	-

La semoule, le soja, le safran et la cardamome sont des aliments très riches en cuivre

Il nécessaire de compléter cette table alimentaire avec d'autres aliments: viandes (abats), fruits de mer, chocolat…

Il est important d'établir une table alimentaire propre pour chaque pays ou région.

Prévalence élevée (consanguinité) + Taux de mortalité élevé (diagnostic, traitement)

Le spectre de mutations identifié dans notre étude devra être compléter pour aider le conseil génétique

Il est nécessaire d'établir un régime alimentaire adapté à chaque population

Conclusion Générale

Forces et limites de l'étude

Forces

✓ Notre étude est la première étude au Maghreb qui estime la prévalence.

✓ La première étude qui fait une observation à l'échelle nationale et qui traite toutes les caractéristiques de la MW (épidémiologie, clinique, diagnostic traitement, mortalité, génétique et nutrition).

Limites

✓ La prévalence calculée est approximative.

✓ Le nombre des patients inclus dans l'étude génétique est faible.

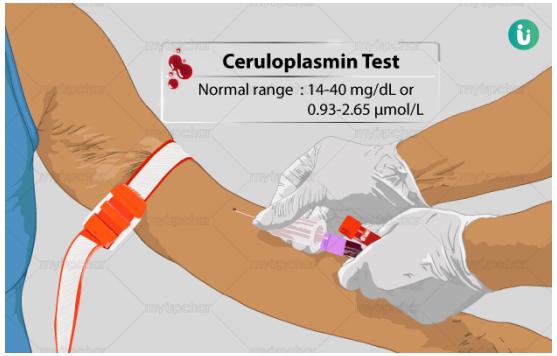
✓Nous n'avons pas étudié tous les groupes alimentaires comme les viandes (abats), les produits de la mer, chocolat …

Recommandations

Aux autorités sanitaires et politiques

La nécessité de la mise sur le marché marocain de la D-Pénicillamine et de la Trientine.

La mise en place d'analyses génétiques dans les hôpitaux publics.

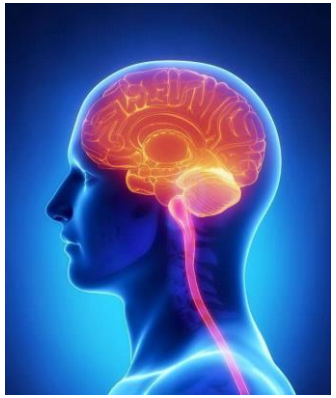


Rendre plus disponible le bilan cuprique au niveau des hôpitaux publics.

Former des équipes spécialisées dans les transplantations d'organe (foie…)

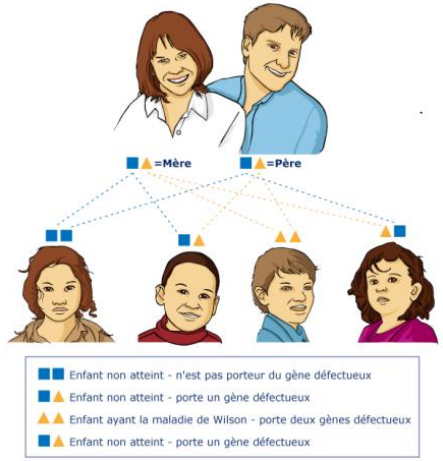
Au personnel socio-sanitaire

Penser à la MW devant toute hépatopathie chronique chez un enfant de plus de 5 ans.



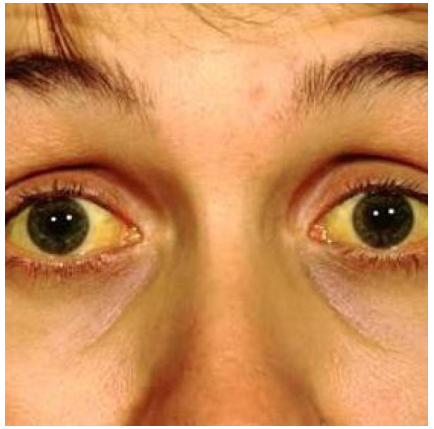
Penser à la MW devant tout trouble neurologique non spécifique : troubles de la marche et de L'écriture, tremblements…

La nécessité d'établir des tables complètes de conseils alimentaires.



L'élaboration de guides thérapeutiques ou de brochures informatives pour les patients.

Aux populations



Consulter dans les structures sanitaires devant toute symptomatologie traînante (ictère, tremblement, troubles de la marche ou de la parole …).

La nécessité de faire un dépistage familial en cas de diagnostic de la MW chez un membre de la famille.

La nécessité de suivre un régime alimentaire pauvre en cuivre.

Ne pas arrêter le traitement sans prendre l'avis du médecin traitant.

Valorisation scientifique

Articles

2 articles publiés +
Un article sous révision

Communications

6 communications

1 er prix poster

Formations

11 formations
théoriques et pratiques

Articles

Archives de pédiatrie 29 (2022) 453–458

Available online at ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Research paper

Epidemiology, clinical features, and mortality rate of Wilson disease in Moroccan children: A pediatric case series

N. Abbassi[a,b,*,1,2], A. Bourrahouat[c,d], E.Couchonnal Bedoya[e,f], A. Belmalih[f], F.Z. El Hanafi[c,d], M. Bost[f,g], A. Sedki[a], A. Lachaux[h,e,f]

[a] Laboratory LHEAC, Faculty of Science Semlalia, Cadi Ayyad University, Marrakesh 40000, Morocco
[b] CarMeN Laboratory, INSERM, INRA, INSA Lyon, Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon 69921, France
[c] Pediatric Hospital, CHU Marrakesh, Marrakesh 40080, Morocco
[d] Faculty of Medicine, Cadi Ayyad University, Marrakesh 40000, Morocco
[e] Gastroenterology, Hepatology and Nutrition unit, Pediatric Hospital, HCL, Lyon 69500, France
[f] Reference Center for Wilson Disease, HCL, Lyon 69500, France
[g] Pharmaco-Toxicology and Trace Analysis Federation of Biochemistry Laboratory, HCL, Lyon 69310, France

ARTICLE INFO

Article History:
Received 24 May 2021
Revised 17 January 2022
Accepted 26 March 2022
Available online 12 June 2022

Keywords:
Wilson's disease
Children
Mortality
Marrakesh
Morocco

ABSTRACT

Background and study aims: Wilson's disease is an autosomal recessive disorder, that affects copper metabolism, leading to copper accumulation in the liver, nervous system, and cornea. Data are lacking on the epidemiology, the clinical and laboratory characteristics, treatment, and survival of Wilson's disease in Morocco. The aim of this study was to examine these features and the cause of death in a Moroccan pediatric population.

Patients and methods: The study was carried out at the University Hospital Center of Marrakesh, Morocco; 46 children were diagnosed with Wilson's disease from 2008 to 2019. The diagnosis was based on low serum ceruloplasmin, increased urinary copper concentrations, the presence of Kayser–Fleischer rings, a family history of Wilson's disease, and a Leipzig score of ≥ 4.

Results: A total of 42 patients were referred to the center for hepatic or neurological manifestations; four patients were asymptomatic. Consanguineous marriage was found in 67.4% of the cases. The mean duration of illness (42 patients) was 4.9 ± 3.9 years. Kayser–Fleischer rings were found in 60.9% of 46 patients. Of the 42 symptomatic patients: 28 of 30 (93.3%) patients had low serum ceruloplasmin (<0.2 g/L), and 24 h urinary copper >100 μg/day was found in 34 of 35 (97.1%) cases. The treatment was established with D-penicillamine for 43 of the 46 patients, with zinc acetate for one patient and with zinc sulfate in for one patient, while one patient was not treated. D-penicillamine was discontinued in nine patients because of adverse effects such as thrombocytopenia, neurological deterioration, pancytopenia, severe vomiting and severe hypersensitivity. In total 28 patients were clinically and biologically stabilized, two patients experienced vision loss, and 16 patients died (38%). The main cause of death was diagnosis made at an advanced stage of disease and stopping treatment.

Conclusion: Wilson's disease is a rare condition associated with treatement efficacy, but late diagnosis and stopping treatment can lead to a high mortality rate.

© 2022 French Society of Pediatrics. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cohorte pédiatrique (46 cas) – CHU de Marrakech

Journal archives de Pédiatrie (FI: 1.82)

Phenotype and molecular characterization of Wilson's disease in Morocco

Nadia Abbassi[1,2] Eduardo Couchonnal Bedoya[3,4] Cécile Pagan[5] Nisrine Aboussair[6,7] Meriem El Qabli[6] Sanaa Maidoumi[1] Abdelouahed Belmalih[3] Olivier Guillaud[4] Aicha Bourrahouat[7,8] Najib Kissani[9] Abdelhak Abkari[10] Imane Chahid[11] Mohammed Abdoh Rafai[12] Nezha Mouane[13] Yamna Kriouile[14] Saadia Aidi[15] Moustpha Hida[16] Mounia Lakhdar Idrissi[16] Mohammed Faouzi Belahsen[17] Mohammed El Abkari[18] Maria Rkain[19] Zahi Ismaili[20] Azeddine Sedki[1] Muriel Bost[3,5] and Alain Lachaux[3,4,21]

[1] Université Cadi Ayyad, Faculté des Sciences Semlalia, LHEAC, 40000 Marrakech, Maroc.
[2] Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM-U1060, INRA, INSA, Laboratoire CarMeN, 69500 Lyon, France.
[3] HCL, Centre de référence de la maladie de Wilson, 69500 Lyon, France.
[4] HCL, Hôpital Mère-Femme-Enfant, Unité de Gastroentrologie, Hépatologie et Nutrition, 69500 Lyon, France.
[5] HCL, Centre de Biochimie et Biologie Moléculaire, LBMMS, 69500 Lyon, France.
[6] CHU Mohammed VI de Marrakech, Centre de recherche clinique, Service de Génétique, 40080 Marrakech, Maroc.
[7] Université Cadi Ayyad, Faculté de Médecine et de pharmacie, Laboratoire de recherche de l'enfance, la santé et le développement, 40000 Marrakech, Maroc.
[8] CHU Mohammed VI de Marrakech, Hôpital Mère-Enfant, Service de Pédiatrie, 40080 Marrakech, Maroc.
[9] CHU Mohammed VI de Marrakech, Hôpital Arrazi, Service de Neurologie, 40080 Marrakech, Maroc.
[10] CHU Ibn Rochd de Casablanca, Hôpital Mère-Enfant, Service de Gastro-Pédiatrie, 20360 Casablanca, Maroc.
[11] CHU Ibn Rochd de Casablanca, Hôpital Mère-Enfant, Service de Neuro-Pédiatrie, 20360 Casablanca, Maroc.
[12] CHU Ibn Rochd de Casablanca, Service de Neurologie adulte, 20360 Casablanca, Maroc.
[13] CHU Ibn Sina de Rabat, Hôpital Mère-Enfant, Service de Gastro-Pédiatrie, 10100 Rabat, Maroc.
[14] CHU Ibn Sina de Rabat, Hôpital Mère-Enfant, Service de Neuro-Pédiatrie, 10100 Rabat, Maroc.
[15] CHU Ibn Sina de Rabat, Service de Neurologie adulte, 10100 Rabat, Maroc.
[16] CHU Hassan II de Fès, Hôpital Mère-Enfant, Service de Pédiatrie, 30050 Fès, Maroc.
[17] CHU Hassan II de Fès, Service de Neurologie adulte, 30050 Fès, Maroc.
[18] CHU Hassan II de Fès, Service de Gastroenterologie et Hépatologie adulte, 30050 Fès, Maroc.
[19] CHU Mohammed VI d'Oujda, Hôpital Mère-Enfant, Service de Pédiatrie, 60049 Oujda, Maroc.
[20] CHU Mohammed VI d'Oujda, Service de Gastroenterologie et Hépatologie adulte, 60049 Oujda, Maroc.
[21] Université Claude Bernard Lyon 1, CIRI-INSERM-U1111, CNRS UMR5308, 69100 Lyon, France.

Cohorte totale du Maroc (226 cas)+ Etude génétique

Journal Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology (FI: 3.189)

Activités

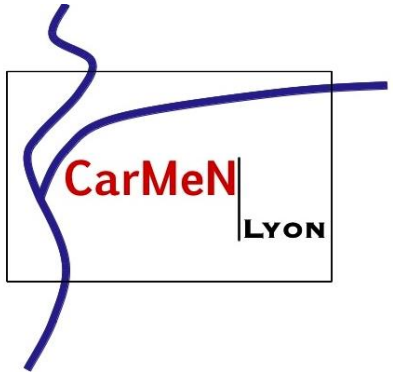
Créations d'une antenne des médecins traitants de la MW et organisation des RCP Franco-marocaines pour discuter les dossiers des patients marocains

Organisation des réunions entre patients et avec des médecins traitants
Traduction en arabe de guide thérapeutique PNDS et des brochures de CRMR

Création d'une association des patients atteints de la MW

Contacter des laboratoires pour le traitement

Remerciements



Meta-analysis of Wilson disease in Morocco
INTRODUCTION
METHODOLOGY
RESULTS
DISCUSSION
RECOMMENDATIONS
CONCLUSION