

Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS

Maladie de Wilson

8 Novembre 2021

MAJ 25 Juillet 2022

**Centre de référence de la maladie de Wilson
et autres maladies rares liées au cuivre**



**European
Reference
Networks**

Sommaire

Liste des abréviations

Mots clés

Synthèse du PNDS Maladie de Wilson

1. Introduction

- 1.1. Objectif du Protocole National de Diagnostic et de Soins
- 1.2. La maladie de Wilson
 - 1.2.1. Définition
 - 1.2.2. Épidémiologie
 - 1.2.3. Physiopathologie
 - 1.2.4. Classification
 - 1.2.5. Mode de présentation
 - 1.2.6. Pronostic
 - 1.2.7. Traitements
- 1.3. Méthode

2. Évaluation initiale

- 2.1. Objectifs principaux
- 2.2. Professionnels impliqués
- 2.3. Confirmation diagnostique
- 2.4. Examen clinique
 - ▶ Formes hépatiques
 - ▶ Formes neurologiques
 - ▶ Autres manifestations
- 2.5. Examens paracliniques
 - 2.5.1. Biologie standard
 - ▶ Exploration des anomalies du bilan hépatique
 - ▶ Hémogramme
 - ▶ Recherche d'une hémolyse
 - ▶ Dosage de la céruloplasmine sérique
 - 2.5.2. Dosages du cuivre
 - ▶ Dosage du cuivre urinaire des 24 heures
 - ▶ Dosage du cuivre sérique total
 - ▶ Dosage du cuivre libre non lié à la céruloplasmine : cuivre échangeable et calcul du REC
 - ▶ Dosage pondéral du cuivre intrahépatique
 - 2.5.3. Analyse moléculaire
 - 2.5.4. Dépistage familial
- 2.6. Imagerie
 - 2.6.1. Imageries hépatiques
 - ▶ Échographie doppler hépatique
 - ▶ Endoscopie œsophagienne
 - ▶ Nouvelles méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique
 - 2.6.2. Imagerie cérébrale

3. Prise en charge thérapeutique

- 3.1. Objectifs
- 3.2. Professionnels impliqués
- 3.3. Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson
 - 3.3.1. Chélateurs et sels de zinc
 - 3.3.2. Indications thérapeutiques
- 3.4. Régime pauvre en cuivre
- 3.5. Transplantation hépatique
- 3.6. Situations spécifiques
 - 3.6.1. Grossesse, allaitement, contraception
 - 3.6.2. Passage enfant-adulte

- 3.6.3. Cas du diagnostic présymptomatique : quel traitement ?
- 3.7. Traitements symptomatiques non spécifiques
 - 3.7.1. Des problèmes hépatiques
 - ▶ Traitements médicaux
 - ▶ Traitement endoscopique de l'HTP
 - 3.7.2. Des problèmes neurologiques
 - ▶ Traitements médicaux
 - ▶ Prise en charge paramédicale
 - ▶ Prise en charge sociale
 - ▶ Traitements du handicap moteur
- 3.8. Éducation thérapeutique
- 3.9. Registre Français sur la maladie de Wilson

4. Suivi

- 4.1. Objectifs
- 4.2. Professionnels impliqués
- 4.3. Rythme et contenu des consultations
 - 4.3.1. Examen clinique
 - 4.3.2. Examens paracliniques
 - ▶ Biologie
 - ▶ Imagerie

5. Rôle des associations de patients

Annexes

Annexe 1. « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17) »

Annexe 2. Aide Liste des participants à la mise à jour du PNDS

Annexe 3. Centres de référence et de compétences de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre

Annexe 4. Laboratoires de référence labellisés dans l'étude de la maladie de Wilson

Annexe 5. Valeurs normales et pathologiques du bilan du cuivre chez l'adulte

Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

Annexe 6. Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

Annexe 7. Aliments riches en cuivre

Annexe 8. Traitements symptomatiques des signes neurologiques

Références bibliographiques

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRMRWilson	Centre de référence Maladie Rare « maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre »
CuEXC	Cuivre échangeable
DCI	Dénomination Commune Internationale
HAS	Haute Autorité de Santé (ex ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé)
HTP	Hypertension Portale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MW	Maladie de Wilson
NGS	Next Generation Sequencing : séquençage nouvelle génération
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REC	Relative Exchangeable Copper : Ratio Cuivre échangeable sur cuivre total
TDM	Tomodensitométrie
TETA	Triéthylènetétramine, ou trientine

Mots clés

Maladie génétique métabolique curable
Foie
Cerveau
Surcharge en cuivre
Cuivre échangeable et REC
Cupurie des 24h
ATP7B
Traitement à vie
Chélateurs, zinc
Suivi multidisciplinaire et pluri-professionnel

Synthèse du PNDS Maladie de Wilson

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr.

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre : essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. Cette maladie monogénique résulte de mutations dans le gène *ATP7B* porté par le chromosome 13; ce gène code pour la protéine ATP7B qui assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte.

La prévalence clinique mondiale de la maladie varie en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. En France, une étude épidémiologique réalisée en 2013 a retrouvé 906 cas de MW, ce qui conduit à une prévalence de 1,5 cas pour 100 000 habitants. La découverte récente de la fréquence élevée du portage hétérozygote sur le territoire (1/31), fait évoquer une variabilité clinique importante, une pénétrance incomplète ou l'existence de gènes modificateurs.

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. Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés. La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. 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. Dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans. Mais des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées. 8% des patients déclarent leur maladie après 40 ans.

Évaluation initiale

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 péri-cornéen) quasi constant dans ces formes et des anomalies en imagerie par résonance magnétique (IRM). Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique où manquent souvent l'anneau de Kayser-Fleischer, voire l'augmentation de la cuprurie des 24 heures et où le cuivre échangeable est volontiers normal. Le REC apporte une aide majeure au diagnostic de même que l'analyse moléculaire du gène *ATP7B*. Le dosage de cuivre intrahépatique lors d'une biopsie hépatique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. En cas de difficulté diagnostique, le diagnostic de MW doit être confirmé en lien avec le centre de référence.

Prise en charge thérapeutique

Toute MW relève de l'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD 17 (maladies métaboliques héréditaires). La prise en charge d'un patient atteint de la MW est multidisciplinaire faisant intervenir des spécialités différentes : neurologues, hépatologues, pédiatres, psychiatres, en association avec les professions paramédicales (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, neuropsychologues, ergothérapeutes et infirmier(e)s).

Éducation thérapeutique

Elle doit veiller à la bonne compréhension de la maladie par le patient ayant une MW et ses proches. L'information doit porter :

- sur la maladie, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les traitements prescrits, l'importance vitale de leur prise régulière à vie, et leurs effets indésirables possibles ;
- sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.

- sur les conseils diététiques (aliments pauvres en cuivre).

Traitements

Le traitement de la MW repose sur l'utilisation soit de chélateurs du cuivre, tels que la D-Pénicillamine ou les sels de trientine (ou Triéthylènetétramine (TETA)), éliminant le cuivre dans les urines, soit du Zinc qui permet une diminution de l'absorption du cuivre. Toute personne nouvellement diagnostiquée doit être traitée, même si elle est asymptomatique. Le traitement doit impérativement être suivi à vie. Dans les atteintes hépatiques fulminantes ou les cirrhoses décompensées, il est nécessaire d'avoir recours à une transplantation hépatique. Dans les formes neurologiques ne répondant pas au traitement médical, la transplantation hépatique est discutée au cas par cas en concertation avec les centres de référence de la maladie de Wilson.

Un régime alimentaire pauvre en cuivre est associé au traitement médical, surtout lors de la phase active de chélation.

Associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence de l'association de patients pour la maladie de Wilson par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Suivi

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement. Il comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les autres organes et une partie du bilan qui est spécifique du traitement choisi.

Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens paracliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation.

Le suivi minimum comprend :

- Une consultation spécialisée en moyenne tous les 6 mois ;
- Un bilan biologique (hépatique, NFS, Plaquettes, TP) et cuprique (cuivre échangeable, cuivre urinaire des 24 heures), rythmé par le suivi clinique en consultation ;
- Une échographie doppler hépatique, dont la fréquence dépend de l'atteinte hépatique initiale (semestrielle si cirrhose, sinon annuelle);

La recherche d'anneau de Kayser-Fleischer et l'IRM cérébrale seront réalisées en fonction de la présence de signes neurologiques.

Le bilan est à réaliser à une fréquence plus élevée en début de traitement ou si l'évolution clinique le nécessite.

Registre national Wilson

Dans le cadre des missions du CRMRWilson, un registre national dédié à la MW a été mis en place depuis 2006. Chaque nouveau patient se voit proposer de participer à ce registre et une lettre d'information lui est remise. Conformément aux recommandations de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et du CPP (Comité de Protection des Personnes), un consentement éclairé signé doit être obtenu pour chaque patient. L'objectif du registre Français de la maladie de Wilson (Registre Wilson 2.0) est de générer des données sur l'histoire naturelle de la maladie et son évolution sous l'effet des traitements. Ce registre se veut être une source de données pour la recherche scientifique et clinique ainsi qu'une aide à la prise de décisions cliniques, organisationnelles, réglementaires et médico- économiques.

Informations utiles

PNDIS disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (rubrique ALD)

Centre de référence <https://www.crmrwilson.com/>

Informations générales : <http://www.orphanet.net/> (rubrique Maladie de Wilson)

Association de patients : <https://www.abpmaladiewilson.fr>

1. Introduction

1.1. Objectif du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé. Ce PNDS est limité à la maladie de Wilson (MW).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins¹ conjointement avec le médecin conseil et le patient. A noter que l'établissement du protocole de soins doit être associé au formulaire « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17) ». (Annexe 1)

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de maladie de Wilson.

1.2. La maladie de Wilson

1.2.1. Définition

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. Cette maladie monogénique résulte de mutations dans le gène *ATP7B* porté par le chromosome 13; ce gène code pour la protéine ATP7B qui assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte. Le diagnostic de MW peut être difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques standards. Mais, comme pour un nombre croissant de maladies génétiques, il existe un traitement efficace. Toutefois, tout retard diagnostique expose le patient à des atteintes irréversibles. Or, dans les formes neurologiques, un délai moyen de 2 ans persiste encore actuellement entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie.

1.2.2. Épidémiologie

La prévalence clinique mondiale de la maladie varie en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. En France, d'après une étude épidémiologique réalisée en 2013 par le CRMRWilson, elle est de 1,5 cas pour 100 000 habitants. Historiquement la fréquence du portage hétérozygote était évaluée à 1/90 en tenant compte du nombre de cas observés. Cependant, des données récentes de génétique obtenues grâce au séquençage NGS tendent à démontrer que la prévalence génétique serait plus importante ; ainsi un individu sur 42 aux Royaume-Uni et un individu sur 31 en France, serait porteur d'un variant potentiellement pathogène. Une variabilité clinique importante, une pénétrance incomplète et/ou l'existence de gènes modificateurs sont les hypothèses actuelles pour expliquer la différence observée entre la prévalence génétique et la prévalence clinique.

1.2.3. Physiopathologie

Une alimentation classique apporte environ 3 à 4 mg de cuivre par jour. Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau gastrique et intestinal (portion proximale). Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A au niveau des cellules intestinales. Il est acheminé vers le foie *via* le système porte après liaison à des protéines et aminoacides de faible poids moléculaire. Dans le foie, le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur ATP7B. Ce transporteur ATP7B a été mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein. La quantité de cuivre intrahépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour constituer l'holocéruloplasmine. 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

¹ A titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.

cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile. Le déficit fonctionnel en ATP7B caractérise la MW, entraînant une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à une protéine de stockage appelée métallothionéine, et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique ou holocéruloplasmine. La surcharge du 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 (non fixé à l'apocéruloplasmine) dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extra-hépatiques (Figure 1).

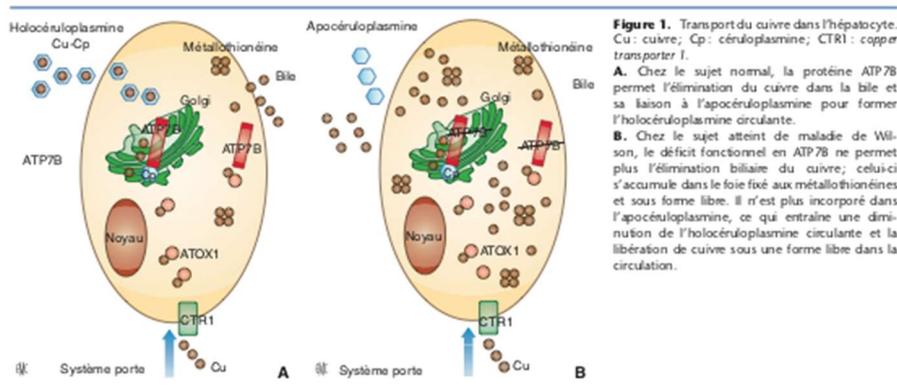


Figure 1. Métabolisme du cuivre : Physiopathologie.

Source : Woimant F, Trocello JM, Girardot-Tinant N, Chaine P, Sobesky R, Duclos-Vallée JC, et al. Maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir, Neurologie*. Elsevier; 2013; 10(2):1–14.

1.2.4. Classification

On distingue 3 formes de la maladie :

- pré-symptomatique, découverte lors d'un examen de routine ou lors d'une enquête familiale;
- hépatique;
- systémique avec atteinte hépatique et extra-hépatique (essentiellement neurologique)

1.2.5. Mode de présentation

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans.

La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 10,5 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans. Mais des formes hépatiques et neurologiques révélées après 40 ans sont rapportées (8% dans le registre national Français). La variabilité phénotypique est importante. Dans une même famille, la maladie est révélée par des symptômes hépatiques pour certains et par des symptômes neuropsychiatriques pour d'autres.

1.2.6. Pronostic

Le pronostic est excellent lorsque le traitement est débuté chez les patients pré-symptomatiques, ou lorsque le diagnostic est posé précocement.

L'évolution spontanée en l'absence de traitement est toujours fatale. Aucun facteur pronostic n'est identifié à l'heure actuelle.

L'évolution sous traitement des formes symptomatiques est favorable dans la majorité des cas mais reste variable d'un individu à un autre, notamment pour les formes neurologiques.

Certaines formes hépatiques ou neurologiques gravissimes peuvent avoir une évolution fatale.

1.2.7. Traitements

Les traitements spécifiques de la MW sont les chélateurs du cuivre et le zinc.

Le traitement doit être débuté le plus précocement possible pour améliorer le pronostic de la maladie.

En cas de forme pré-symptomatique, le traitement repose habituellement sur du zinc.

En cas de forme symptomatique, la D-Pénicillamine est prescrite en première intention. En cas d'intolérance à la D-Pénicillamine, les sels de trientine (TETA 2HCL ou 4HCL) sont prescrits.

Toutefois, cette pratique n'est étayée par aucune étude scientifique probante.

La transplantation hépatique est réservée aux hépatites fulminantes et aux cirrhoses à un stade terminal. Dans les formes neurologiques sévères ou fulminantes qui ne répondent pas au traitement médical, la décision de transplantation hépatique est discutée au cas par cas.

1.3. Méthode

Ce PNDS a été mis à jour à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par l'HAS (octobre 2012).

Le contenu de la mise à jour du PNDS a été rédigé par un groupe de rédacteurs et a été validé par un groupe de relecteurs (Annexe 2).

La liste des actes et prescriptions définie à partir du PNDS a été mise à jour en utilisant les formats des formulaires de prise en charge à 100% des soins proposés par les différents organismes d'Assurance maladie.

2. Évaluation initiale

2.1. Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic
- Évaluer l'atteinte hépatique initiale
- Rechercher une atteinte extra-hépatique (en particulier neurologique)
- Guider le choix du traitement médical
- Réaliser un dépistage familial

2.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient atteint de la MW est multidisciplinaire et pluri-professionnelle. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier et est réalisée par :

- Le Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre (Annexe 3) ;
- Les centres de compétences pour la maladie de Wilson (Annexe 3) ;
- Les centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme ;
- Les spécialistes les plus souvent impliqués : hépatologues, neurologues, pédiatres, internistes, ophtalmologistes, radiologues (imagerie hépatique et/ou cérébrale), psychiatres ;
- Le médecin traitant ;
- Tout autre spécialiste, dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
- Kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, neuropsychologues, ergothérapeutes, diététiciens, infirmier(e)s, assistantes sociales et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation du patient

2.3. Confirmation diagnostique

Le diagnostic de la MW repose sur un faisceau d'arguments incluant en fonction du contexte clinique :

- Des symptômes et signes cliniques à l'interrogatoire et lors de l'examen clinique ;
- La présence d'un anneau de Kayser-Fleischer ;
- Des anomalies biologiques du bilan du cuivre : diminution de la céruloplasminémie et de la cuprémie, augmentation du cuivre urinaire sur 24 h, augmentation du REC (ratio cuivre échangeable/cuprémie totale) ;
- Des anomalies à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ;
- Des anomalies à la biopsie hépatique avec augmentation du cuivre intrahépatocytaire ;
- La présence de mutation(s) dans le gène *ATP7B* lors de l'analyse moléculaire.

En cas de difficulté, le diagnostic de MW doit être posé en concertation avec le Centre de référence. Des RCP nationales mensuelles (4^{ème} vendredi du mois), réalisées sur un site sécurisé et organisées par le site coordonnateur, facilitent les discussions (dates disponibles sur le site internet du CRMRWilson : <https://www.crmrwilson.com>).

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

2.4. Examen clinique

► Formes hépatiques

L'atteinte hépatique peut prendre toutes les formes, de l'absence de symptômes à une cirrhose, voire à une hépatite fulminante :

- Hépatopathie asymptomatique découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan biologique ou radiologique de routine
- Hépatite aiguë,
- Hépatite chronique, cirrhose compensée ou décompensée
- Hépatite fulminante

► Formes neurologiques

Les premiers symptômes des formes neurologiques apparaissent généralement progressivement sur quelques semaines à quelques mois.

Il s'agit d'anomalies de la mimique, de modifications de l'écriture, d'une dysarthrie avec hypersalivation, de troubles de la marche, d'un tremblement, d'une maladresse inhabituelle ou d'une baisse des performances scolaires. Un début brutal, voire pseudo-vasculaire est rare.

Au cours de l'évolution de la maladie on peut observer isolément ou en association :

- Une dystonie généralisée ou focale (dont fait partie le *facies* sardonique) et des mouvements anormaux de type choréique volontiers distaux ;
- Une ataxie cérébelleuse associée à un tremblement postural et/ou intentionnel (tremblement en battement d'aile) ;
- Un syndrome parkinsonien bilatéral et symétrique avec ralentissement et hypertonie essentiellement axiale, dont l'importance peut engendrer une dépendance pour les actes de la vie quotidienne.

La dysarthrie d'origine parkinsonienne ou dystonique est quasiment constante et les troubles de la déglutition fréquents. Une hypersalivation occasionnant un bavage est très fréquente. Les modifications du caractère et du comportement sont fréquentes et souvent banalisées à l'adolescence, ce qui retarde le diagnostic : syndrome frontal avec troubles de l'attention dominant la séméiologie, manifestations neuropsychiatriques qui peuvent être le mode d'entrée dans la maladie : syndrome dépressif, conduite addictive, voire psychose avec hallucinations. Les crises d'épilepsie peuvent exceptionnellement révéler la maladie (5% des patients neurologiques).

► **Autres manifestations**

L'anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer est objectivé par un examen oculaire à la lampe à fente. Il reflète la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet. Il constitue un élément fondamental du diagnostic. Cet examen a une bonne sensibilité puisqu'il est presque toujours présent dans les formes neurologiques (plus de 95 % des patients), et dans 52 % des atteintes hépatiques tout âge confondu (mais seulement dans 31% des formes hépatiques de l'enfant). La détection de cet anneau nécessite un ophtalmologiste expérimenté.

Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés.

La maladie peut également comporter des manifestations hématologiques (anémie hémolytique Coombs négatif, thrombopénie isolée), rénales (lithiase, tubulopathie), ostéo-articulaires (douleurs ostéo-musculaires, ostéomalacie, ostéopénie, ostéoporose, arthropathie) et cardiaques (cardiomyopathie, troubles du rythme et dysautonomie).

Ces manifestations peuvent être de découverte fortuite et révéler la maladie

2.5. Examens paracliniques

2.5.1. Biologie standard

► **Exploration des anomalies du bilan hépatique**

Il comprend le dosage :

- Des transaminases (ASAT et ALAT) pour mettre en évidence une cytolyse ;
- Des Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée pour évaluer la cholestase ;
- Du facteur V, de l'INR et du taux de prothrombine (TP) pour estimer l'insuffisance hépatocellulaire.

Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique qui peut alors prendre la forme d'une stéatose ou d'une fibrose évoluant à bas bruit (intérêt du Fibroscan® systématique).

► **Hémogramme**

L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie : anémie (en particulier hémolytique), leucopénie et thrombopénie (hypersplénisme).

► **Recherche d'une hémolyse**

- Numération des réticulocytes
- Concentration plasmatique d'haptoglobine plasmatique

- LDH
- Bilirubine libre

► **Dosage de la céruloplasmine sérique** (Annexe 5)

La concentration de céruloplasmine sérique est basse chez les nouveau-nés, augmente graduellement avec l'âge et atteint un pic dans le milieu de l'enfance avant de décliner lentement au cours de la puberté. Le dosage de la céruloplasmine devient interprétable à partir d'un an. La céruloplasminémie est diminuée chez 93 % des patients avec un seuil à 0,14 g/l pour une normale entre 0,2 et 0,4 g/l. Une céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic. La céruloplasminémie peut être augmentée en cas d'inflammation ou d'infection mais aussi chez la femme en cas de traitement œstrogénique ou de grossesse. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote sans qu'il ne développe la maladie, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique, de malabsorption, de malnutrition, d'entéropathie exsudative, de syndrome néphrotique, de carence acquise en cuivre, de maladie de Menkes, d'anomalies de la glycosylation et d'acéruloplasminémie.

2.5.2. Dosages du cuivre

Le dosage de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24h doit être réalisé dans un laboratoire qualifié. Le dosage du cuivre échangeable qui permet ensuite le calcul du REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre total sérique) et le dosage du cuivre intrahépatique doivent être réalisés dans un laboratoire labellisé (Annexe 4).

► **Dosage du cuivre urinaire des 24 heures** (Annexe 5) :

Le dosage du cuivre urinaire des 24 heures est crucial pour le diagnostic. Il est le reflet de l'importance de la surcharge cuprique.

L'augmentation du cuivre urinaire est constante dans les formes neurologiques, supérieure à 1,6 µmol ou 100 µg par 24 heures (normale inférieure à 0,6 µmol ou 40 µg par 24 heures).

Dans certaines formes hépatiques ou pré-symptomatiques, la cuprurie peut être normale ; un test de provocation à la D-Pénicillamine est alors nécessaire mais ce test n'est validé que chez l'enfant.

La cuprurie peut être élevée dans d'autres maladies de stockage du cuivre, dans les hépatopathies sévères fulminantes ou cholestatiques et lors d'une protéinurie sévère.

Les conditions de recueil des urines sont importantes à respecter (contenants plastiques ou en verre lavés à l'acide) afin d'éviter la contamination par du cuivre.

► **Dosage du cuivre sérique total** (Annexe 5) :

Le cuivre sérique est fixé à 92% à la céruloplasmine (holocéruloplasmine). Seul le dosage de la cuprémie totale est disponible dans les laboratoires de ville. Elle est en général basse (<10 µmol/l ou 635 µg/L pour une normale entre 14 et 21 µmol/l soit 890 – 1335 µg/L), mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction du cuivre plasmatique non liée à céruloplasmine ou cuivre libre. En cas d'hémolyse intravasculaire, la cuprémie totale est volontiers élevée.

La cuprémie libre peut être calculée par la différence entre le cuivre total et le cuivre fixé à la céruloplasmine (cuprémie libre = Cuivre total - 0,3 (céruloplasmine/100)) mais ce calcul appelé NCC reste approximatif ; il est parfois utilisé pour le suivi de la maladie sous traitement.

► **Dosage du cuivre libre non lié à la céruloplasmine : cuivre échangeable et calcul du REC** (Annexe 4 et 5) :

Le cuivre échangeable sérique (CuEXC) qui correspond à la fraction labile de cuivre dans le sérum est, depuis 2011, un nouveau marqueur pour le diagnostic de la MW. Ce dosage du cuivre échangeable se fait actuellement en routine dans les laboratoires de toxicologie de l'Hôpital Lariboisière (Paris) et des Hospices Civils de Lyon. D'autres laboratoires de biologie de CHU sont en train de valider la technique en partenariat avec les laboratoires labellisés du Centre de référence (Toulouse, Rennes, Angers, Grenoble, Limoges, Bordeaux, ...)(Annexe 4).

Le cuivre échangeable a deux intérêts :

- Il permet de calculer le REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre sérique total) qui est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% pour le diagnostic de MW lorsque sa valeur est > 18.5%. Ce REC aide à différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autre origine (NASH, auto-immune, infectieuse). De plus, le REC est d'un apport majeur dans le dépistage familial, permettant de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades lorsqu'il est > 15%.

- Au diagnostic, en absence d'anémie hémolytique, le cuivre échangeable est un marqueur de l'atteinte extra-hépatique et de sa sévérité. Une valeur > 2.08 µmol/L (soit > 132 µg/L) oriente vers une atteinte de la cornée et du cerveau (Se=86% ; Sp=94%). L'atteinte étant d'autant plus sévère cliniquement et diffuse à l'IRM cérébrale que la valeur est élevée. Une valeur élevée du cuivre échangeable au diagnostic, témoin d'une diffusion extra-hépatique, incite à être prudent dans l'instauration du traitement chélateur pour ne pas risquer d'aggraver les signes neurologiques.

Ainsi, devant une suspicion de MW ou lors du dépistage familial, les tests cupriques importants à réaliser sont les dosages du cuivre échangeable, de la céruloplasmine, de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24h. Des résultats anormaux permettront d'instaurer un traitement chélateur sans délai en attendant la confirmation définitive du diagnostic par l'étude en biologie moléculaire du gène *ATP7B*.

► Dosage pondéral du cuivre intrahépatique

La biopsie hépatique n'est plus systématique et est à envisager au cas par cas. Elle permet alors le dosage pondéral du cuivre intrahépatocytaire qui est indiqué dans certaines formes hépatiques, lorsque le bilan cuprique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Chez les patients non traités, le seuil de positivité est au-delà de 250 µg par gramme de tissu sec (soit 3,94 µM), mais un taux plus faible voire normal n'exclut pas le diagnostic du fait de la distribution hétérogène des dépôts de cuivre intrahépatocytaires. Les hépatopathies cholestatiques et les cirroses peuvent être à l'origine de faux positifs.

L'étude histologique hépatique peut apporter des arguments diagnostiques en faveur de la maladie et participe à l'évaluation de la fibrose hépatique.

2.5.3. Analyse moléculaire

Cette analyse n'est réalisée que si le patient (ou ses parents si le patient est mineur) a signé un consentement éclairé pour une étude génétique en ayant été informé des limites de ces tests (non identification des deux mutations pathogènes, confirmation des variants de signification incertaine). Par ailleurs, afin d'éviter des erreurs d'interprétation, il est indispensable de transmettre au laboratoire de génétique les renseignements clinico-biologiques, les résultats du bilan cuprique ainsi qu'un arbre généalogique.

La recherche des mutations causales dans le gène *ATP7B* (locus 13q14.3.) est réalisée par un séquençage de type Sanger ou par un séquençage dit de nouvelle génération (NGS, Next Generation Sequencing). Cette dernière technique est plus exhaustive car elle permet de séquencer facilement la totalité des régions codantes, la région promotrice voire les régions non codantes du gène *ATP7B*.

L'analyse du gène *ATP7B* se fait actuellement en routine dans les laboratoires de biologie moléculaire de Paris-Sud (Bicêtre) et des Hospices Civils de Lyon (Annexe 4). Avec la généralisation du NGS, le séquençage du gène *ATP7B* fait partie de très nombreux panels de gènes explorant les troubles hépatiques et/ou neurologiques.

Actuellement, l'identification de mutations permet de confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson dans près de 98% des cas. A ce jour, plus de 900 mutations ont été répertoriées dans les bases de données ou dans la littérature et la plupart des individus sont hétérozygotes composites. Une recherche de perte de copies par la technique MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou autre technique équivalente doit être envisagée dans les cas où une seule voire aucune mutation n'a été identifiée. En cas de forte suspicion de MW non confirmée par l'approche génétique classique (2% des cas), un séquençage complet du génome peut être proposée (Plan France génomique) après discussion en RCP nationale.

2.5.4. Dépistage familial

Il est essentiel de réaliser un dépistage familial en cas de nouveau diagnostic de MW.

Il est recommandé de se rapprocher du Centre de référence/compétences dans lequel est suivi le cas index afin de faciliter le dépistage familial.

Le dépistage des apparentés inclut un examen clinique, un bilan biologique avec dosage de la céruloplasmine sérique, de la cuprurie des 24 heures, de la cuprémie totale et du cuivre échangeable (pour calcul du REC), des enzymes hépatiques et une recherche en biologie moléculaire des mutations familiales du gène *ATP7B* par un séquençage Sanger des exons concernés.

Les frères et sœurs du cas index doivent être dépistés en premier, le risque d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite) étant de 25%.

Les parents du cas index sont aussi dépistés afin de confirmer que les mutations trouvées sont bien en *trans* et d'éliminer des cas de pseudo-dominance.

Étant donné la prévalence génétique et l'existence d'un traitement efficace, nous recommandons de dépister les oncles, tantes et cousins/cousines du cas index. Ce dépistage large sera plus facilement réalisé par le Centre de référence/compétences où est suivi le cas index.

Pour les enfants du cas index, le dépistage sera réalisé après l'âge de trois ans pour le diagnostic des formes pré-symptomatiques.

En l'absence de consanguinité, le dépistage du conjoint du patient n'est pas recommandé car le diagnostic prénatal n'est pas proposé, la MW bénéficiant d'un traitement efficace. Le risque d'avoir la MW pour l'enfant d'une patiente ou d'un patient est faible si le conjoint n'a pas de lien de consanguinité.

2.6. Imagerie

2.6.1. Imageries hépatiques

☐ Échographie doppler hépatique

L'échographie doppler hépatique est effectuée au moment de la prise en charge initiale du patient à la recherche d'une stéatose ou de stigmates de cirrhose si la maladie est plus évoluée (dysmorphie hépatique, hétérogénéité du parenchyme hépatique) et de signes d'hypertension portale (présence d'une ascite, veine porte dilatée, re-perméabilisation de la veine ombilicale, dérivations porto-systémiques, hyper-artérialisation hépatique, splénomégalie).

L'échographie est l'examen d'imagerie de référence dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire.

☐ Endoscopie œsogastroduodénale

Devant une suspicion clinique ou biologique de cirrhose et/ou la présence d'une HTP (splénomégalie, thrombopénie, leucopénie, signes échographiques), l'endoscopie œsogastroduodénale est recommandée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, afin de détecter une gastropathie d'hypertension portale et des varices (œsophagienne ou gastrique) et d'apprécier leur sévérité (de grade 1 à 3, présence de signes rouges). Son indication peut être aussi guidée par la réalisation préalable d'un Fibroscan® (cf. paragraphe suivant).

☐ Nouvelles méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique

Les nouveaux consensus incluent l'utilisation de méthodes de dépistage non invasives d'une maladie hépatique avancée compensée pour identifier les patients adultes à risque de complications de l'hypertension portale.

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et les tests biologiques non invasifs de fibrose (Fibrotest, APRI, FIB-4 etc.) sont utilisés pour évaluer le stade de fibrose hépatique et le suivi de l'évolution de la fibrose des patients atteints de MW sous traitement. Les mesures d'élasticité du Fibroscan® sont corrélées à la fibrose histologique avec un seuil de 9,9 kPa pour le stade de cirrhose.

De plus, ces méthodes de dépistage non invasives d'une maladie hépatique avancée compensée permettent d'identifier un groupe de patients asymptomatiques à faible risque d'avoir une HTP cliniquement significative et permettent d'éviter des endoscopies de dépistage.

Les patients adultes avec une mesure de l'élasticité hépatique < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150 000 /mm³ ont un très faible risque d'avoir des varices œsophagiennes et/ou gastriques qui requièrent une prophylaxie. Chez ces patients, une surveillance annuelle du taux de plaquettes et la

réalisation d'une mesure de l'élasticité hépatique sont proposées avec un dépistage endoscopique seulement si un de ces seuils est franchi (critères de BAVENO VI).

2.6.2. Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale (séquences T1, T2 et FLAIR) est l'examen cérébral de référence. C'est un outil important du diagnostic de la maladie, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques.

Tous les patients nouvellement diagnostiqués, qu'ils soient enfants, adolescents ou adultes, doivent avoir une consultation neurologique et une IRM cérébrale. Des anomalies IRM peuvent être présentes sans signes neurologiques.

L'atteinte IRM concerne essentiellement la substance grise. Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, les noyaux dentelés, et la substance noire. Cette atteinte est habituellement bilatérale et symétrique. L'aspect en « face de panda géant » a été décrit pour l'atteinte mésencéphalique. Les lésions apparaissent le plus souvent en hyposignal T1 plus ou moins marqué et en hypersignal T2 ou FLAIR généralement franc. Une atrophie cérébrale diffuse est fréquente.

Le scanner cérébral n'est pas recommandé et son indication se limite aux contre-indications de l'IRM.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1. Objectifs

- Traiter précocement les patients symptomatiques et présymptomatiques, pour éviter les complications liées à la maladie de Wilson ;
- Choisir le traitement spécifique en fonction des formes cliniques et de sa tolérance ;
- Définir la dose nécessaire et l'adapter ;
- Poser les indications des traitements complémentaires non spécifiques ;
- Éduquer le patient sur la MW et l'importance du traitement.

3.2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence.

Les professionnels impliqués dans le traitement sont identiques à ceux de l'évaluation initiale.

3.3. Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson (Annexe 6)

Toute initiation ou modification de traitement doit être validée par un expert du réseau Wilson

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

3.3.1. Chélateurs du cuivre et sels de zinc

► Chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et sels de triéthylènetétramine TETA)

- La D-PENICILLAMINE (Trolovol® 300 mg)

La D-Pénicillamine (Trolovol®) est le traitement de référence. La D-Pénicillamine se combine au cuivre ionique pour former un complexe non toxique éliminé par voie rénale. Elle induit également la synthèse de métallothionéines, protéines fixant le cuivre. Biologiquement, la D-Pénicillamine entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et une diminution du cuivre sérique libre.

Son efficacité est jugée par la mesure de la cupurie des 24 heures qui peut atteindre initialement des chiffres très élevés, dépassant 30 µmol (soit 2000 µg) par 24 heures et par le dosage du cuivre échangeable qui doit se normaliser. La cytolyse doit aussi régresser progressivement en six à douze mois après le début du traitement.

La dose est augmentée progressivement afin de limiter les réactions d'hypersensibilité : sur un mois pour les formes hépatiques et plus lentement pour les formes neurologiques (risque surajouté d'aggravation neurologique initiale). Il doit se prendre 30min à 1h avant les repas ou deux heures après.

Chez l'adulte, la posologie usuelle, basée sur la pratique clinique, varie entre 900 à 1500 mg/j en 2 à 3 prises. Cette posologie évolue en fonction du stade de la maladie ; lors de la phase de chélation active initiale, la posologie varie entre 1200 à 1800 mg par jour. Après stabilisation de la maladie, la posologie est réduite à une dose journalière de 600 mg à 1200 mg.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/j (1800 mg/j au maximum) en 2 à 4 prises. Le Trolovol® est délivré en pharmacie de ville et ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les effets indésirables sont :

► À court terme :

- Troubles digestifs : anorexie, nausées, diminution du goût
- Réactions allergiques : rash cutané et/ou fièvre, qui peuvent dans de rares cas être réversibles sous antihistaminique ou corticothérapie, mais nécessitent le plus souvent d'arrêter le traitement
- Leucopénie, thrombopénie, nécessitant le plus souvent l'arrêt du traitement

► À moyen terme :

- Glomérulopathie extra-membraneuse avec dépôts d'immuns complexes (syndrome néphrotique ou protéinurie isolée) réversible à l'arrêt du traitement

- Affections auto-immunes : lupus induit, et plus rarement dermato-polymyosite, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de Gougerot-Sjögren, vascularite
- ▶ À long terme :
 - Lésions cutanées bénignes (peau sèche et plissée, *elastis perforans serpiginosa*, *cutis elastica*, *pseudoxanthoma elasticum*)
 - Lésions muqueuses (aphtose buccale)

Jusqu'à l'âge adulte, il a été proposé d'associer à la D-Pénicillamine de la vitamine B6 (Pyridoxine) (**non remboursée par l'Assurance Maladie dans cette indication**) à la dose quotidienne de 25 à 50 mg, mais son utilité reste incertaine. Depuis 2018, les experts pédiatriques européens ne recommandent plus cet ajout.

• LES SELS DE TRIETHYLENETETRAMINE TETA

La trientine (DCI) ou triéthylènetriamine (TETA) est actuellement commercialisée sous forme de deux sels : le dichlorhydrate de Trientine (TETA2HCL : Cufence® 200 mg) et le tetrachlorhydrate de Trientine (TETA4HCL : Cuprior® 150 mg).

Elle est indiquée en deuxième intention, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine. Dans la pratique clinique, la trientine est également utilisée en cas d'échec au traitement par D-Pénicillamine. Les sels de trientine doivent être prescrits (prescription initiale hospitalière annuelle) par un médecin expert d'un Centre de référence/ou de compétences du CRMRWilson avec une évaluation tous les deux mois pendant les six premiers mois puis une évaluation semestrielle.

Les sels de trientine, faiblement absorbés par le tube digestif, chélatent le cuivre dans le foie. Ils sont ensuite excrétés dans l'urine, liés aux métaux qu'ils chélatent : cuivre, zinc et fer.

La dose de Trientine est progressivement augmentée sur un mois pour les formes hépatiques et plus lentement pour les formes neurologiques (risque d'aggravation neurologique initiale).

La trientine doit se prendre au moins une heure avant ou deux heures après les repas, et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments ou du lait.

L'efficacité du traitement par sel de TETA est jugée sur l'élévation de la cuprurie des 24 heures (plus modeste que sous D-Pénicillamine) et par le dosage du cuivre échangeable qui doit se normaliser. La cytolyse doit aussi se normaliser progressivement sous traitement.

Du fait de profils pharmacocinétiques différents entre les deux sels de Trientine, tout changement de sel de trientine pour un autre sel de trientine doit être réalisé par un médecin expert d'un Centre de référence/ou de compétences du CRMRWilson avec une évaluation tous les deux mois pendant les six premiers mois puis une évaluation semestrielle. Cette surveillance rapprochée permettant une adaptation précise de la posologie quotidienne.

Le changement de sel de trientine se fait du jour au lendemain.

○ Dichlorhydrate de trientine : Cufence® 200 mg

Le Cufence® 200 mg (a remplacé en 2020 la Trientine® 300 mg qui était en ATU) est délivré en pharmacie de ville. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation, y compris une fois le flacon ouvert (mise à jour du RCP en mai 2021).

Chez l'adulte, la dose recommandée de Cufence® 200 mg varie de 800 à 1600 mg/j (4 à 8 gélules) par jour fractionnée en 2 à 4 prises. En pratique quotidienne, la dose est débutée à 600 mg (3 gélules) par jour et augmentée en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à un maximum de 1600 mg/j.

Chez l'enfant, la dose est de 20 mg/kg/j (max de 1500 mg/j) en 2 à 4 prises.

Cufence® doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas, et à intervalle d'au moins 1 heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait.

○ Tetrachlorhydrate de trientine : Cuprior® 150 mg

Commercialisé depuis Mai 2019, ce nouveau sel de Trientine ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Il est délivré en pharmacie de ville.

Chez l'adulte, la dose proposée est de 450 mg à 1050 mg par jour (3 à 7 comprimés pelliculés) fractionnée en 2 à 4 prises. En pratique quotidienne, la dose est débutée à 450 mg/j (3 comprimés) et augmentée en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à un maximum de 1050 mg/j.

Chez l'enfant de plus de cinq ans, la dose est généralement de 300 mg à 600 mg par jour (2 à 4 comprimés pelliculés) fractionnée en 2 à 4 prises.

Les doses initiales proposées sont les doses minimales efficaces et doivent par conséquent être adaptées à la réponse thérapeutique.

Cuprior® doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas, et à intervalle d'au moins 1 heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait.

Pour les patients devant faire un switch du Trolovol® vers le Cuprior®, les experts recommandent l'équivalence suivante : 1 comprimé de Trolovol® 300 mg = 2 comprimés de Cuprior® 150 mg. Ce changement doit être réalisé par un médecin expert d'un Centre de référence/ou de compétences du CRMRWilson avec une évaluation tous les deux mois pendant les six premiers mois puis une évaluation semestrielle. La posologie devant être adaptée aux résultats du bilan hépatique, de la cuprurie et du cuivre échangeable.

Les effets indésirables sont plus rares qu'avec la D-Pénicillamine : anémie sidéroblastique réversible en cas de forte dose (liée à la chélation du fer), voire rare lupus induit. Des troubles digestifs (diarrhée/constipation, douleurs abdominales) et cutanées (sécheresse cutanée, prurit intermittent) ont été décrits.

► LE SEL DE ZINC

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

Le sel de zinc utilisé est l'acétate de zinc (Wilzin® 50 ou 25 mg).

Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 150 mg/j en 3 prises.

Chez l'enfant : 25 mg x 2/j chez les moins de 6 ans, 25 mg x 3/j entre 6 et 16 ans pour un poids inférieur à 57 kg, et 50 mg x3/j si le poids est supérieur à 57 kg ou après 16 ans.

Wilzin® doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après les repas. En cas d'intolérance gastrique, survenant fréquemment lors la prise du matin, cette prise peut être retardée jusqu'au milieu de la matinée, entre le petit déjeuner et le déjeuner. Il est également possible de prendre Wilzin® avec un peu de protéines.

Chez les enfants ne pouvant pas avaler les gélules, celles-ci doivent être ouvertes et leur contenu mis en suspension dans un peu d'eau (qui peut être sucrée ou aromatisée avec un sirop).

Lors du relais d'un traitement chélateur par Wilzin®, l'agent chélateur doit être poursuivi et co-administré pendant 2 à 3 semaines, c'est-à-dire le temps nécessaire pour une induction maximale de la métallothionéine et un blocage complet de l'absorption du cuivre. L'administration de l'agent chélateur et celle de Wilzin® doivent être séparées d'au moins 1 heure.

Le suivi biologique est effectué sur la cuprurie des 24 heures (qui doit être < 1,5 µmol (soit 95,25 µg)), le cuivre échangeable, la zincémie et la zincurie des 24h.

Les effets secondaires sont principalement gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales). Une augmentation de la cytolyse est aussi rapportée chez certains patients malgré une bonne compliance. Le Wilzin® est délivré en pharmacie hospitalière et doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Wilzin® est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle et doit être instauré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson.

L'Annexe 6 résume les différents traitements actuels de la MW.

3.3.2. Indications thérapeutiques

Tous les patients doivent avoir un traitement spécifique de la MW qui doit impérativement être **pris à vie**. Le traitement doit être instauré après avis du centre de référence et peut nécessiter d'être changé au cours du suivi.

Le traitement consiste en une phase initiale de chélation active puis en un traitement d'entretien où la chélation doit être plus modérée pour éviter la carence en cuivre.

► Phase initiale de chélation active

Dans les formes symptomatiques et bien qu'il n'y ait aucune étude prospective comparative disponible, les recommandations internationales placent les chélateurs sur un pied d'égalité et recommandent l'un ou l'autre en première intention. En France, les sels de TETA n'ont l'AMM en première intention que s'il y a une intolérance à la D-Pénicillamine. Le zinc n'est pas recommandé en première intention dans les formes symptomatiques, mais peut être utilisé dans les formes présymptomatiques ou asymptomatiques.

Le choix du chélateur est souvent orienté par le profil de tolérance du traitement. L'effet des chélateurs est plus important au niveau hépatique qu'au niveau cérébral. Cette différence de résultat est expliquée pour une part par les aggravations neurologiques paradoxales, parfois irréversibles, à l'initiation du traitement qui sont décrites chez 20% des patients neurologiques.

Cette aggravation neurologique peut en partie être prévenue par une augmentation très progressive des doses de D-Pénicillamine ou de trientine ; il est conseillé de commencer par un ½ comprimé et d'augmenter les doses sur quelques semaines, avec des paliers de 10-15 jours, jusqu'à la dose cible. La surveillance rapprochée de la cuprurie et du cuivre échangeable en plus de l'évaluation clinique permet d'adapter la vitesse d'augmentation de la dose.

L'amélioration clinique est en général lente sur plusieurs mois voire années. Elle est retardée d'au moins 3 à 6 mois après le début du traitement.

► Phase d'entretien

Le traitement d'entretien doit être poursuivi à vie.

Après plusieurs années de traitement chez un patient stabilisé, et du fait de ses effets secondaires au long cours, les experts recommandent que le traitement initial par D-Pénicillamine soit changé par du zinc (Wilzin®) ou par un des sels de trientine (Cuprior® ou Cufence®) qui sont bien mieux tolérés.

Une ré-aggravation clinique et biologique doit toujours faire envisager une mauvaise observance au traitement. L'aggravation observée lors d'une interruption de traitement est parfois irréversible malgré la reprise de celui-ci.

3.4. Régime pauvre en cuivre

Chez les sujets sains, les recommandations d'apport en cuivre sont de 1,3 mg/j pour les femmes et 1,6 mg/j pour les hommes.

Le régime pauvre en cuivre n'empêche pas l'accumulation de cuivre dans la MW, et il n'y a aucune preuve de son utilité une fois que les chélateurs sont initiés. Cependant, les experts internationaux recommandent d'éviter les aliments riches en cuivre (fruits de mer, noix, chocolat, champignons et abats – Annexe 7) pendant la phase de chélation active (premières années de traitement).

3.5. Transplantation hépatique

C'est le seul traitement possible des formes hépatiques fulminantes ou des cirrhoses décompensées résistantes au traitement médical. Un contact avec un centre de transplantation hépatique doit être pris en urgence en cas d'hépatite aiguë sévère ou fulminante, et anticipé en cas de cirrhose décompensée.

La transplantation hépatique peut également être proposée dans les formes neurologiques sévères ou aiguës, échappant à tous les traitements médicaux. Cette indication est actuellement à discuter au cas par cas, en étroite collaboration avec les centres de référence devant le peu de cas décrits dans la littérature. La transplantation hépatique améliore significativement ces formes neurologiques graves, mais le taux de survie reste moins élevé que dans les indications hépatiques.

3.6. Situations spécifiques

3.6.1. Grossesse, allaitement, contraception

► Grossesse

Aucun traitement spécifique de la maladie de Wilson n'est contre-indiqué pendant la grossesse. Il est **indispensable de poursuivre le traitement**, tout arrêt pouvant conduire à une aggravation rapide ou à une réapparition des symptômes. La grossesse doit donc être au mieux anticipée et programmée dans une période de stabilité. Un avis auprès du centre de référence est fortement conseillé.

Afin de prévenir les carences induites chez le fœtus et le nouveau-né, il est recommandé de **réduire les doses habituelles de 25 à 50%** sous contrôle de la cuprurie des 24 heures.

La grossesse en cas de cirrhose devra dans la mesure du possible être programmée avec une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir hépatologue, obstétricien et pédiatre. La grossesse ne

peut être envisagée qu'en cas de cirrhose compensée avec contrôle optimal de l'HTP. La patiente devra être informée des risques de la grossesse pour elle-même (aggravation de la cirrhose avec risque de rupture de VO au 2^{ème} trimestre et au moment de la délivrance) et pour le fœtus (décès in utero, prématurité). L'hémorragie digestive par rupture de VO est en effet la principale cause de mortalité maternelle (20 à 50%).

Un dépistage de varices œsophagiennes avant la grossesse puis au 2^{ème} trimestre de la grossesse est recommandé car la grossesse est une situation à risque théorique de rupture de varices œsophagiennes. Il existe peu de données dans la littérature sur la prise en charge de l'hypertension portale dans la maladie de Wilson, et donc pas d'élément formel pour ne pas appliquer les recommandations de Baveno VI et plus récemment de Baveno VII. Il n'y a pas d'arguments solides pour contre-indiquer les bêtabloquants non cardio-sélectifs dans cette population, ni en cours de grossesse. L'expérience des bêtabloquants en cas de grossesse en cours dans l'hypertension portale non cirrhotique est plutôt rassurante. Il n'y a pas non plus de contre-indication aux ligatures élastiques de varices. En prévention primaire il n'y a pas de données suffisantes pour recommander d'administrer ou de ne pas administrer une bithérapie associant bêtabloquants et ligatures systématique, et idéalement une discussion avec un centre spécialisé peut être recommandée. En cas de rupture de VO pendant la grossesse, la prise en charge est identique à celle réalisée en dehors de la grossesse.

► Allaitement

Une étude japonaise parue en 2021 a montré que les taux de cuivre et de zinc dans le lait maternel de patientes Wilsoniennes traitées étaient normaux, et que le lait ne comportait pas de cuivre lié aux traitements chélateurs du cuivre (D-pénicillamine et sels de trientine). Cette étude suggère que l'allaitement maternel est possible chez ces patientes, toutefois l'absence de données exhaustives ne permet pas d'encourager l'allaitement maternel exclusif actuellement, et un allaitement mixte est préconisé.

Le site coordonnateur de Paris (Hôpital Fondation Rothschild) en lien avec le laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière, propose aux patientes venant d'accoucher, un dosage du cuivre dans le lait maternel afin d'ajuster au cas par cas les recommandations d'allaitement.

► Contraception

C'est l'importance de l'atteinte hépatique qui détermine le type de contraception possible.

La cirrhose décompensée se complique le plus souvent d'une aménorrhée.

En dehors des méthodes de contraception locale, la mise en place d'un dispositif intra-utérin à la progestérone peut être proposée. Ce moyen de contraception est efficace et, contrairement au DIU au cuivre, n'entraîne pas de ménorragies (risque non négligeable chez ces patientes souvent thrombopéniques). Les pilules progestatives (type Cerazette® désogestrel) et minidosées ainsi que l'implant progestatif peuvent être utilisées quand il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, après discussion avec le médecin spécialiste.

Contraception – cirrhose : recommandation HAS 2008 :

	COC	Patch EVRA®	Anneau NUVARING®	Pilules micro-progestatives	Macro-progestatifs	Progestatif injectable DEPOPROVERA®	Implant progestatif IMPLANON®	DIU au cuivre	DIU au lévonorgestrel MIRENA®	Méthodes mécaniques
Cirrhose classe A* : compensée	-	-	-	+	+	+	+	++	+	++
Cirrhose classes B* ou C* : décompensée	--	--	--	--	--	--	--	+ / ++ **	-	++

Référence : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis la Plaine : ANAES; 2004.

3.6.2. Passage enfant-adulte

Comme pour toute maladie chronique diagnostiquée dans l'enfance, le passage de l'adolescence à l'âge adulte est une période charnière qui mérite une prise en charge médicale et paramédicale rapprochée. En effet, le risque majeur est l'arrêt de traitement qui peut conduire en quelques mois ou années à une aggravation parfois irréversible de l'état hépatique ou neurologique du patient.

Une prise de contact par le pédiatre avec l'hépatologue ou le neurologue adulte est préconisée en amont de la fin de prise en charge en pédiatrie. Idéalement, des consultations mixtes pédiatre –

médecin d'adultes sont planifiées et à l'issue de la phase de transition, le transfert se fait lors d'une phase de relative stabilité de la maladie. L'organisation multidisciplinaire (avec pédiatres, hépatologues et neurologues adultes) des centres de référence et de compétences aide à la réussite de la transition et du transfert des responsabilités médicales.

3.6.3. Cas du diagnostic pré-symptomatique : quel traitement ?

Dans les formes présymptomatiques diagnostiqués notamment lors du dépistage familial et qui présentent un bilan cuprique perturbé, il existe un consensus pour traiter les patients par zinc. Il convient de surveiller les enzymes hépatiques car des cas d'échappement thérapeutique avec apparition d'une cytolyse ont été décrits sous zinc. Il faut aussi contrôler tous les six mois le bilan du cuivre (cuprurie des 24h et cuivre échangeable) afin de dépister une mauvaise observance (un tiers des patients) ou une carence en cuivre induite.

Dans les formes présymptomatiques génétiques pures (présence de deux mutations pathogènes sur le gène *ATP7B* et un bilan cuprique normal), aucun consensus n'existe quant à la conduite à tenir. Il est habituellement proposé aux patients à l'issue d'une discussion en RCP, d'une surveillance clinique et biologique semestrielle afin de décider du moment adéquat pour débiter un traitement.

3.7. Traitements symptomatiques non spécifiques

3.7.1. Des problèmes hépatiques

☐ Traitements MEDICAUX

- Traitement préventif des complications hémorragiques de l'hypertension portale chez l'adulte : bêtabloquants (propranolol ou nadolol) ; il n'y a pas de données suffisantes pour l'utilisation des bêtabloquants en prophylaxie chez l'enfant ;
- Régime hyposodé et diurétiques si œdème ou ascite ;
- Vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A (remboursée en cas d'hépatopathie chronique) et l'hépatite B ;
- Mesures préventives contre l'infection par le virus de l'hépatite C.
- Vaccination prophylactique contre la grippe et le pneumocoque en cas de cirrhose ou de handicap neurologique important.
- Prévention de la carence en vitamine D en Automne et Hiver

☐ Traitement ENDOSCOPIQUE de l'hypertension portale

Le traitement endoscopique de l'hypertension portale (ligature ou sclérose de varices œsophagiennes et/ou gastriques) est envisagé en cas de complication hémorragique.

Ce traitement peut être aussi envisagé en prophylaxie associé ou non à la prise de bêtabloquants.

3.7.2. Des problèmes neurologiques

☐ Traitements MEDICAUX (Annexe 8)

Traitement de la dystonie :

- Anticholinergique (trihexyphénidyl), benzodiazépine (clonazepam) : utilisation hors AMM ;
- Injections de toxine botulique. L'injection intramusculaire de toxine botulique permet de diminuer une contraction musculaire inadaptée et parfois douloureuse gênant la posture ou la réalisation d'un mouvement. Ces injections doivent être répétées tous les 3 à 6 mois en fonction de l'efficacité clinique. Ce traitement doit être associé à une prise en charge par un kinésithérapeute.

Traitement du tremblement : bêtabloquant (propranolol) ; benzodiazépine (clonazepam) ; barbiturique (primidone) : utilisation hors AMM ;

Traitement des mouvements choréïques : neuroleptique atypique (tetrabenazine)

Traitement de la spasticité : baclofène ;

Traitement de l'hypersalivation :

- Anticholinergique (trihexyphénidyl) ;
- Injections de toxine botulique dans les glandes salivaires. Ces injections doivent être répétées tous les 3 à 6 mois en fonction de l'efficacité clinique. Ce traitement doit être associé à une prise en charge par une orthophoniste.

Traitement d'un syndrome dépressif : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques ;

Traitement de troubles psychotiques : neuroleptique atypique de préférence (risque de majoration des signes parkinsoniens), en particulier la clozapine (utilisation hors AMM) sous surveillance hématologique ou la quetiapine ;

Traitement de l'épilepsie symptomatique : antiépileptiques

☒ **Prise en charge PARAMEDICALE**

S'associent aux traitements médicamenteux, la prise en charge par :

- Le kinésithérapeute pour assurer une rééducation motrice adaptée faisant appel aux techniques de rééducation des syndromes parkinsoniens, des dystonies, des tremblements et des troubles de la marche ;
- L'orthophoniste, pour rééduquer la dysarthrie et les troubles de la déglutition ;
- La neuropsychologue pour rééduquer les troubles attentionnels et les troubles frontaux cognitifs ou comportementaux ; mise en place de technique de mémorisation, d'organisation, de planification et de gestion de l'impulsivité/irritabilité particulièrement fréquente dans la MW ;
- La psychologue pour aide à la gestion des troubles de l'humeur (dépression, anxiété) et du comportement ; Thérapie cognitivo-comportementale
- L'ergothérapie pour aménager la vie quotidienne (domicile, lieu de travail, véhicule).

La prise en charge d'un handicap peut justifier la prescription de dispositifs médicaux adaptés (cannes anglaises, corsets, siège moulé, attelles de jour et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarre, lit médicalisé, matériel d'aspiration, sonde nasogastrique ou de gastrostomie en l'absence d'hypertension portale), moyens d'aide à la communication (ex : synthétiseur vocal), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

Des aménagements de la scolarité des patients, grâce à un projet d'accueil individualisé pour un projet personnel de scolarisation avec éventuellement un emploi vie scolaire est parfois nécessaire.

☒ **Prise en charge SOCIALE**

Il est possible de solliciter l'assistant(e) social(e) (à l'hôpital ou en ville) entre autres pour la réalisation des démarches administratives, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation en rapport avec le handicap, les dispositifs d'aides à domicile, les conseils pour la recherche de structures d'accueil et de financement pour un hébergement en centre spécialisé.

☒ **Traitements du HANDICAP MOTEUR**

- Traitements orthopédiques : Des interventions orthopédiques peuvent être envisagées en cas de déformations et de rétractions liées aux postures dystoniques.
- Dispositifs médicaux et éléments de compensation de déficiences : En fonction du degré de handicap.

3.8. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique selon l'OMS (Rapport OMS-Europe publié en 1996). L'objectif de l'éducation thérapeutique est qu'ils aient les capacités à adapter en sécurité leur traitement à leur projet de vie ce qui devrait contribuer à améliorer leur qualité de vie.

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur l'apprenant, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales. Elle passe par la prise en compte de la personne dans la globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie, et ses savoirs.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une MW et de ses proches. Les objectifs du programme d'éducation thérapeutique EDU-WILSON disponible auprès du centre de référence sont :

- la compréhension de la maladie, du suivi biologique et clinique
- la gestion du traitement

- le développement et la diversification des stratégies d'adaptation psycho-sociales à la maladie
- la mise en œuvre d'une hygiène de vie adaptée
- la connaissance et la mise en œuvre de ses droits afin d'améliorer la vie scolaire/professionnelle
- pouvoir envisager une grossesse
- la prévention des facteurs de risque de comorbidité hépatique (alcool, obésité, surinfections par les virus des hépatites)
- la connaissance des risques liés à la prise de certains médicaments hépatotoxiques (paracétamol) ou contre-indiqués en cas de cirrhose (AINS)

L'information doit porter :

- Sur la MW, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation;
- Sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient;
- Sur l'importance majeure de l'observance et les risques d'aggravation éventuellement irréversible de la maladie à l'occasion d'une rupture thérapeutique;
- Sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats;
- Au moins en début de traitement, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre (Annexe 7). La prise d'alcool est déconseillée en raison de son hépatotoxicité.

3.9. Registre Français sur la maladie de Wilson

Dans le cadre des missions du CRMRWilson, un registre national dédié à la MW a été mis en place depuis 2006. Chaque nouveau patient se voit proposer de participer à ce registre et une lettre d'information lui est remise. Conformément aux recommandations de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et du CPP (Comité de Protection des Personnes), un consentement éclairé signé doit être obtenu pour chaque patient.

L'objectif du registre Français de la maladie de Wilson (Registre Wilson 2.0) est de générer des données sur l'histoire naturelle de la maladie et son évolution sous l'effet des traitements. Ce registre se veut être une source de données pour la recherche scientifique et clinique ainsi qu'une aide à la prise de décisions cliniques, organisationnelles, réglementaires et médico-économiques.

4. Suivi

4.1. Objectifs

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial ;
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement ;
- Vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique

4.2. Professionnels impliqués

Les **professionnels impliqués** dans le suivi sont :

- Le médecin du centre de référence et/ou le médecin spécialiste prenant en charge le patient ;
- Les autres spécialités (cf. //2) n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus cités.

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- Médecin traitant ;
- Centre de référence et de compétences ;
- Consultations semestrielles systématiques d'hépatologie pour tous les patients ;
- Consultations au minimum semestrielles de neurologie pour les patients ayant des symptômes neurologiques ou psychiatriques ;
- Consultations spécialisées : kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, neuropsychologues, IDE, ergothérapeutes, assistante sociale et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.

4.3. Rythme et contenu des consultations

4.3.1. Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

De manière générale, la fréquence de l'examen clinique est :

- Tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement ;
- Tous les 3 mois la première année ;
- Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.

Une consultation aura également lieu à chaque changement de dose ou lors d'une modification clinique ou biologique.

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau de Kayser-Fleischer sera répété tous les ans tant qu'il persiste.

4.3.2. Examens paracliniques

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement. Ce suivi comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les autres organes. Une partie du bilan est spécifique du traitement choisi. Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens paracliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation.

Les modalités de suivi sont discutées avec le centre de référence.

4.3.2.1. Biologie

Le plus souvent réalisé en même temps que le suivi clinique, le bilan biologique de suivi dépend de la forme clinique et du traitement médical choisi :

► Chélateurs du cuivre

- Hémogramme,
- Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V, alpha-foetoprotéine si cirrhose,

- Protéinurie des 24 heures (patient sous D-Pénicillamine),
- Anticorps antinucléaires
- Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- Cuivre échangeable

► **Sel de Zinc**

- Hémogramme,
- Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V, alpha-foetoprotéine si cirrhose,
- Lipases si douleurs abdominales
- Bilan lipidique,
- Zincémie,
- Zincurie des 24 heures
- Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- Cuivre échangeable

4.3.2.2. **Imagerie**

► **Imageries hépatiques**

Échographie doppler hépatique tous les 6 mois en cas de cirrhose ou annuelle en l'absence de cirrhose et en cas de forme neurologique (atteinte hépatique systématiquement associée), afin de détecter précocement une tumeur maligne du foie, telle que le carcinome hépatocellulaire ;

IRM hépatique avec injection de Gadolinium en cas de doute sur un nodule de carcinome hépatocellulaire sur l'écho doppler hépatique.

► **Endoscopie digestive : indiquée si suspicion de cirrhose**

Le risque d'hémorragie digestive par rupture de VO est lié à la taille des VO, à la présence de signes rouges (petits spots vasculaires à la surface des varices) et à la gravité de la cirrhose.

= En l'absence d'antécédent de rupture de varices œsophagiennes (VO) chez les patients avec une MW contrôlée sous traitement et sans comorbidité hépatique, si l'endoscopie ne montre pas de VO ou des VO de petite taille (grade 1), l'examen est à renouveler tous les 2 ans (si VO de grade 1) ou 3 ans (si absence de VO). En revanche, la survenue de signes évocateurs d'un saignement (anémie, microcytose, carence martiale) devra conduire à réitérer l'endoscopie.

Les VO de petite taille (grade 1) avec signes rouges ou survenant chez les patients Pugh C sont à risque hémorragique et nécessitent une prophylaxie primaire de leur rupture par bêtabloquants non cardio-sélectifs sans nécessité d'endoscopie de contrôle.

En présence de varices œsophagiennes moyennes (grade 2) ou grosses (grade 3), la prophylaxie primaire repose sur la prise de bêtabloquants non cardio-sélectifs sans nécessité de contrôle endoscopique ultérieur ou sur des ligatures itératives en cas de contre-indication aux bêtabloquants, intolérance ou souhait du patient. La présence de varices gastriques justifie une prophylaxie primaire de leur rupture par bêtabloquants non cardio-sélectifs.

= En cas d'antécédent de rupture de varices œsophagiennes, la prophylaxie secondaire repose sur l'association de bêtabloquants non cardio-sélectifs et des séances de ligatures de varices jusqu'à éradication.

► **Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique**

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et les tests biologiques non invasifs de fibrose (Fibrotest, APRI etc.) sont utilisés pour le suivi de l'évolution de la fibrose des patients atteints de MW sous traitement. Les mesures d'élasticité du Fibroscan® sont corrélées à la fibrose histologique avec un seuil de 9,9 kPa pour le stade de cirrhose. Un contrôle annuel est préconisé.

► **Imagerie cérébrale**

Dans les formes neurologiques, IRM cérébrale annuelle jusqu'à normalisation ou stabilisation des images (au minimum cinq ans) et à répéter en fonction de l'évolution clinique.

5. Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

L'association Bernard Pépin pour la prise en charge de la maladie de Wilson est la seule association de patients française engagée dans cette maladie. <https://www.abpmaladiewilson.fr/>

Cette association à but non lucratif, créée en 1989 et régie par la Loi de 1901 sur la liberté d'association et la Loi du 31 juillet 2014 sur l'Économie Sociale et Solidaire, compte aujourd'hui plus de 200 adhérents.

Elle apporte à titre gracieux et solidaire, aide pratique, conseils et réconfort moral aux malades et leurs proches. Les membres du Bureau et du Conseil d'administration sont 100% bénévoles. Elle organise deux réunions permanentes annuelles dont l'Assemblée Générale à Paris et une journée de rencontre patients – soignants à Lyon. Elle propose aussi différents canaux de communication, comme le bulletin annuel Info-Wilson, pour informer sur la maladie en général et sur ses actions en particulier.

L'ABPWilson a créé en 2021 le Prix Michel Haguenau pour la Recherche et l'Innovation. L'objectif de cet appel à projets est de soutenir la recherche liée à la maladie de Wilson dans tous les domaines. Elle fait aussi partie de l'Alliance Maladies Rares en France et des réseaux Eurordis et ERN-Liver au niveau européen.

Le centre de référence de la maladie de Wilson et autres anomalies rares liées au cuivre travaille en étroite collaboration avec cette association.

Annexe 1 « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD17) ».

Ce document est nécessaire pour permettre une évaluation rapide et complète du bien-fondé de la prise en charge du patient. Ce document doit comporter les éléments suivants :

Diagnostic

Diagnostic : **maladie de Wilson**

Code CIM10 : **E 830**

Age au diagnostic :

Principaux points du tableau clinique :

Modalités diagnostiques

Biochimie : **Oui** **Non**

Métabolites anormaux : **cuivre**

Enzymologie : **Oui** **Non**

Enzyme déficitaire :

Génétique : **Oui** **Non**

Gène responsable : **ATP7B**

Modalités thérapeutiques

Médicaments spécifiques : **Oui** **Non**

Médicament (s) :

Vitaminothérapie spécifique : **Oui** **Non**

Vitamine (s) :

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) : **Oui** **Non**

Substitut d'acides aminés **Oui** **Non** Produits hypoprotidiques **Oui** **Non**

Suppléments vitaminiques, minéraux ou caloriques : **Oui** **Non**

Lequel, lesquels : ...

Autres traitements : **Oui** **Non**

Autres prises en charge

Kinésithérapie : **Oui** **Non**

Orthophonie : **Oui** **Non**

Ergothérapie **Oui** **Non**

Prothèse auditive : **Oui** **Non**

Prise en charge ophtalmologique : **Oui** **Non**

Prise en charge odontologique : **Oui** **Non**

Autre(s) prise(s) en charge : **Oui** **Non**

Vu par un Centre de référence ou de compétences depuis les 5 dernières années

Oui **Non**

Lequel :

Joindre les comptes rendus issus des centres référents : l'un où figure l'argumentaire diagnostique et le dernier où est décrite la situation actuelle ou récente. Merci.

Annexe 2. Liste des participants à la mise à jour du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Aurélia Poujois, neurologue, Centre de référence Maladie de Wilson et autres anomalies génétiques rares du cuivre, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild (site coordonnateur, Paris) et réalisé avec les participants suivants :

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Corinne Collet, généticienne, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Dominique Debray, hépato-pédiatre, Hôpital Necker, Paris
- Dr Aurélia Poujois, neurologue, hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
- Dr Claire Vanlemmens, hépatologue adulte, CHU Besançon

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Jean-Meidi Alili, pharmacien, Filière de santé maladies rares G2M
- Dr Muriel Bost, biologiste généticienne, CBPE, Lyon
- Dr Valérie Canva, hépatologue adulte, Hôpital Huriez, CHR Lille
- Dr Eduardo Couchonnal-Bedoya, hépatologue pédiatre, HFME, Lyon
- Dr Nouzha Djebrani-Oussedik, biologiste, Hôpital Lariboisière, Paris
- Dr Olivier Guillaud, hépatologue adulte, Hôpital Édouard Herriot, Lyon, France
- Pr Alain Lachaux, hépatologue pédiatre, HFME Lyon
- Dr Laurence Lion-François, neurologue pédiatre, HFME Lyon
- Pr François Maillot, interniste, CHRU Tours
- Dr Mickael Alexandre Obadia, neurologue, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
- Madame Caroline Roatta, Présidente Association de patients Bernard Pépin pour la maladie de Wilson
- Dr Rodolphe Sobesky, hépatologue adulte, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
- Dr France Woimant, neurologue, Paris (ancienne coordinatrice du CRMRWilson et membre du conseil scientifique de l'Association de patients Bernard Pépin pour la maladie de Wilson)

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la maladie de Wilson ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre (<https://www.crmrwilson.com/>) et de la filière de Santé maladie rare G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Annexe 3. Centres de référence et de compétences de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre

Centre de référence - Site coordonnateur :

Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
Coordinatrice nationale : Dr Aurélia POUJOIS
Service de Neurologie adulte
apoujois@for.paris - Tél. : 01 48 03 66 56

Centre de référence - Site constitutif :

Hospices Civils de Lyon
Responsable Pr Alain LACHAUX
Hépatologie pédiatrique
alain.lachaux@chu-lyon.fr - Tél. : 04 72 11 96 41

Centres de compétences :

Groupe Paris Sud : Hôpital Paul-Brousse – Villejuif / Hôpital Kremlin-Bicêtre
Responsable Dr Rodolphe SOBESKY
Hépatologie adulte/Hépatologie pédiatrique
rodolphe.sobesky@aphp.fr - Tél. : 01 45 59 32 55

Hôpital Necker APHP-Paris
Responsable Pr Dominique DEBRAY
Hépatologie pédiatrique
dominique.debray@aphp.fr - Tél. : 01 44 49 25 88

Hôpital la Timone APHM - Marseille
Responsable Dr Frédérique FLUCHERE
Neurologie adulte
frederique.fluchere@ap-hm.fr - Tél : 04 91 38 43 33

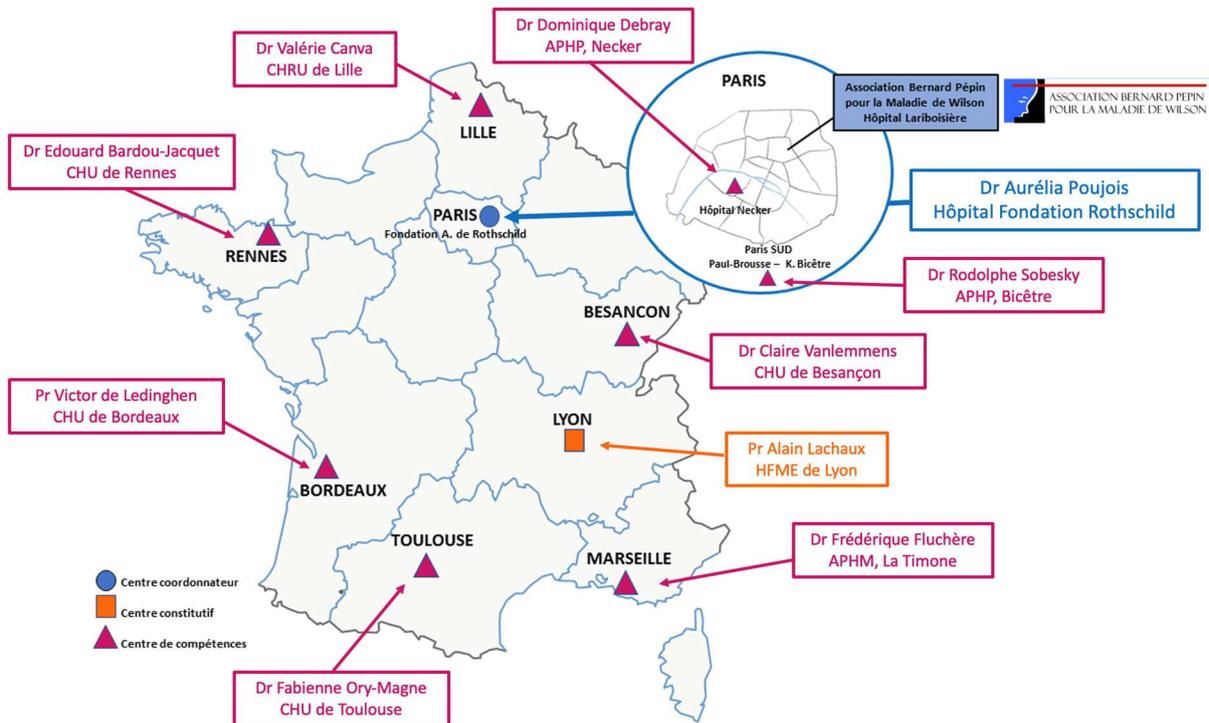
CHRU Lille
Responsable Dr Valérie CANVA
Hépatologie adulte
valerie.canva@chru-lille.fr - Tél : 03 20 44 56 09

CHU Besançon
Responsable Dr Claire VANLEMMENS
Hépatologie adulte
cvanlemmens@chu-besancon.fr - Tél : 03 81 66 80 67

CHU Rennes
Responsable Pr Édouard BARDOU-JACQUET
Hépatologie adulte
edouard.bardou-jacquet@chu-rennes.fr - Tél : 02 99 28 42 97

CHU Toulouse
Dr Fabienne ORY-MAGNE
Neurologie adulte
ory.f@chu-toulouse.fr - Tél : 05 61 77 56 87

CHU Bordeaux
Pr Victor DE LEDINGHEN
Hépatologie adulte
victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr - Tél : 05 57 65 64 39



<https://www.cmrwilson.com>

Annexe 4 Laboratoires de référence labellisés dans l'étude de la maladie de Wilson

Dosage du cuivre échangeable et calcul du REC Dosage du cuivre intrahépatique

Paris – Hôpital Lariboisière

Dr Joël POUPON et Dr Nouzha DJEBRANI-OUSSEDIK
Service de Toxicologie clinique
Hôpital Lariboisière
2 rue Ambroise Paré
75010 Paris
Tel : 01 49 95 66 00
joel.poupon@aphp.fr

Hospices civils de Lyon – Groupe hospitalier Lyon Sud

Dr Muriel BOST et Dr François PARANT
Laboratoire de Pharmaco-toxicologie et Analyse des Traces
Centre de Biologie et Pathologie Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre-Bénite France
Tél : 04 78 86 38 63
muriel.bost@chu-lyon.fr

La liste des autres CHU dont les laboratoires de biologie mettent en place la technique d'analyse du cuivre échangeable (Toulouse, Limoges, Angers, Bordeaux etc.) est disponible sur le site du CRMRWilson <https://www.crmrwilson.com>

Étude en biologie moléculaire du gène *ATP7B*

Paris – Groupe des Hôpitaux Paris- Sud

Pr. Anne GUIOCHON-MANTEL
Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie
Secteur Paul Broca - Niveau 2
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cx
Tel : 01 45 21 33 29
anne.mantel@aphp.fr

Hospices Civils de Lyon – Groupe Hospitalier Grand Est

Dr Muriel BOST et Dr Cécile PAGAN
Service de Biochimie et Biologie moléculaire
UM des Maladies Héréditaires du Métabolisme.
Centre de Biologie et de Pathologie Est
59 Boulevard Pinel
69677 Bron cedex
Tél : 04 72 12 95 01
muriel.bost@chu-lyon.fr
cecile.pagan@chu-lyon.fr

Annexe 5 Valeurs normales et pathologiques du bilan du cuivre chez l'adulte

	Normale	Suspicion de MW	MW	Faux négatifs	Faux positifs
Céruleplasmine g/L	0,20 - 0,40	0,14-0,19	< 0,14	Augmentée si : - grossesse - pilule oestro-progestative - inflammation - infections - polyarthrite rhumatoïde - cancer Valeur normale - 50% des MW avec atteinte hépatique très inflammatoire - 15-36% des enfants avec MW Surestimation par les tests immunologiques	Diminuée : - jusqu'à l'âge de 6-10 mois - sujets hétérozygotes sains pour la MW - hépatite virale aigue, iatrogène - maladie de Menkes - carence acquise en cuivre - malabsorption - malnutrition, cachexie - syndrome néphrotique - acéruleplasminémie
Cuivre sérique total					
µmol/L	14 – 21	11-13	< 10	Idem Céruleplasmine	Idem Céruleplasmine
µg/L	890 - 1335	700 - 830	< 635		
Cuprurie des 24h					
µmol/24h	< 0,6	> 0,6*	> 1,6	Normale : - si recueil non correct (incomplet, cantine inadéquate) - chez 16–23% des MW (enfants, asymptomatiques)	Augmentée si : - hépatite auto-immune, - hépatite chronique active - cholestase - insuffisance hépatique aigue de toute origine - sujets hétérozygotes sains pour la MW (taux intermédiaires)
µg/24h	< 40	> 40*	> 100		
Biopsie hépatique					
µmol/g de tissu sec	0,2 to 0,9	0,65-3	> 3,3	Normale ou valeur intermédiaire (car distribution hétérogène du cuivre) chez patients MW avec : - maladie hépatique active - nodules de régénération	Valeur élevée : - syndrome cholestatique
µg/g de tissu sec	13-57	40-190	209		

Cuivre échangeable					
μmol/L	0,62 – 1,15	> 1,53	> 2,08 dans les formes extra-hépatiques		
μg/L	39 – 73	> 97	> 132 dans les formes extra-hépatiques		
REC					
%	3 – 8,1		> 15 si MW asymptomatique > 18,5 si MW symptomatique		

Annexe 6 Traitements pharmacologiques spécifiques de la maladie de Wilson

	Trolovol® 300 mg	Cufence® 200 mg	Cuprior® 150 mg	Wilzin® 50 ou 25 mg
DCI	D-Pénicillamine	Trientine TETA 2HCL	Trientine TETA 4HCL	Acétate de zinc dihydraté
Mode d'action	Chélateur du cuivre	Chélateur du cuivre	Chélateur du cuivre	Diminue l'absorption digestive du cuivre
Indication	Phase de chélation active quelle que soit la forme de la maladie	- Phase de chélation active quelle que soit la forme de la maladie : en deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine. - Phase d'entretien		- Phase d'entretien sujets symptomatiques - Toutes les phases pour les sujets présymptomatiques ou asymptomatiques
Mode de dispensation	Officine	Officine	Officine	Pharmacie hospitalière
Mode de conservation	Pas de précautions particulières de conservation	Pas de précautions particulières de conservation	Pas de précautions particulières de conservation	A conserver à une température ne dépassant pas 25°C
Galénique et dosage	Comprimé pelliculé de 300 mg	Gélule de 200 mg	Comprimé pelliculé sécable de 150 mg	Gélule de 50 mg (orange) et de 25 mg pour forme pédiatrique (bleu)
Posologie usuelle	A adapter au bilan biologique (NFS, plaquettes, TP, bilan hépatique) et cuprique (cuivre échangeable et cupurie des 24h)			A adapter au bilan biologique et cuprique (cuivre échangeable et cupurie des 24h), à la zincémie et à la zincurie des 24h.
Enfant	10 à 20 mg/kg/jour soit 750 mg à 900 mg/jour en 2 prises Maximum 1500 mg/j	20 mg/kg/j soit 600 à 1500 mg/jour en 2 ou 4 prises	300 mg à 600 mg par jour en 2 à 4 prises	<ul style="list-style-type: none"> • < 6 ans : 50 mg/jour en 2 prises • De 6 à 16 ans et/ou poids < 57 kg : 75 mg/jour en 3 prises • > 16 ans et/ou poids > 57 kg : 150 mg/jour en 3 prises
Adulte	De 900 à 1500 mg/j en 3 prises	De 600 à 1600 mg/j en 3 prises	450 mg à 1050 mg par jour en 2 à 4 prises	150 mg/jour en 3 prises Maximum 250 mg/j
Administration	1h avant ou 2 h après le repas	A jeun, au moins 1 h avant ou 2 h après les repas et à intervalle d'au moins 1 h avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait	A jeun, au moins 1 h avant ou 2 h après les repas et à intervalle d'au moins 1 h avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait	1h avant ou 2 h après le repas
Effets indésirables entraînant un changement de traitement	20-30% : Réaction d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, lymphadénopathie), protéinurie, atteinte cutanée du tissu élastique, atteintes auto-immunes...	Très rares : anémie sidéroblastique, gastrite, syndrome lupus-like, rash cutané	Très rares : anémie sidéroblastique, troubles digestifs (diarrhées/constipation, douleurs abdominales) et cutanées (sécheresse cutanée, prurit intermittent)	Fréquent : irritation gastrique, syndrome dyspeptique, douleurs abdominales

Annexe 7 Aliments riches en cuivre

En début de traitement et jusqu'à stabilisation de la maladie, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre :

- Le chocolat noir ;
- Les fruits secs (noix, noisettes, amandes) ;
- Les abats (en particulier le foie) ;
- Les coquillages et crustacés.

Annexe 8 Traitements symptomatiques des signes neurologiques

Symptômes	Classe pharmaceutique/Molécule	Doses	Effets du traitement
Tremblement	Bétabloquant / propranolol	40 à 120 mg/j	Bon à modéré
	Barbituriques / primidone	75 à 750 mg/j	Très bon à modéré
	Benzodiazépine / clonazepam	0,5-4 mg/j	Léger
Tremblement dystonique	Anticholinergiques / trihexyphénidyl	Début à 5 mg/j puis adaptation en fonction de la tolérance/effet	Partiel
	Benzodiazépine / clonazepam	0,5-4 mg/j	Léger
Dystonie	Toxine botulique	Adaptés aux muscles injectés	Bon à très bon
	Anticholinergiques / trihexyphénidyl	Début à 5 mg/j – dose moyenne 30 mg/j	Partiel à modéré
	Baclofène	60-120 mg/j	Bon à modéré
	Benzodiazépine / clonazepam	0,5-4 mg/j	Léger à modéré
	Neuroleptique atypique présynaptique / tétrabénazine	Début à 12,5 mg/j-dose moyenne 50-75 mg/j	Bon à modéré
	Antiépileptique / Gabapentine	900 mg/j	Bon
Syndrome parkinsonien	Levodopa	300 à 900 mg/j	Aucun
	Apomorphine sc	1 à 6 mg/j – dose moyenne 4 mg/j	Aucun
	Amantadine	300 mg/j	Aucun
Chorée	Neuroleptique atypique présynaptique / tétrabénazine	Début à 12,5 mg/j-dose moyenne 50-75 mg/j	Bon
Hypersalivation	Toxine botulique	35U dans chaque parotide	Bon
	Anticholinergiques / trihexyphénidyl	Début à 5 mg/j – dose moyenne 15 mg/j	Bon

Références bibliographiques

Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug;33(4):534-542.

Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005; 41(3): 668-70.

Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.

Ala A, Aliu E, Schilsky ML. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig Dis Sci*. 2015 May;60(5):1433-9.

American Association for the Study of Liver Diseases, Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37(6):1475-92.

Bax RT, Hässler A, Luck W, Hefter H, Krägeloh-Mann I, Neuhaus P, *et al*. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998; 51: 863-5.

Behairy Bel-S, Sira MM, Zalata KR, Salama el-SE, Abd-Allah MA. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 28;22(16):4238-49.

Bécuwe C, Dalle S, Ronger-Savlé S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, *et al*. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005; 210: 60-3.

Bost M, Houdart S, Oberlib M, Kalonjib E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary Copper and human health: current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*, 2016; 35: 107-115

Bost M, Collet C, Brunet AS, Lachaux A, Morineau G, Piguet-Lacroix G, Trocello JM, Woimant F, Chappuis Ph. Efficiency of molecular analysis of ATP7B gene in diagnosis of Wilson disease. *Ann Biol Clin*, 2013; 71(5): 555-75

Bost M, Piguet-Lacroix G, Parant F, CMR Wilson. Molecular analysis of Wilson patients: direct sequencing and MLPA analysis in the ATP7B gene and Atox1 and COMMD1 gene analysis. *J Trace Elem Med Biol*, 2012; 26: 97-101

Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(9):1473-7.

Brewer GJ. Behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:262-74.
Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. La maladie de Wilson : aspects clinicobiologiques. *Ann Biol Clin* 2005;63(5):457-66.

Brunet AS, Marotte S, Guillaud O, Lachaux A. Familial screening in Wilson's disease: think at the previous generation! *Journal of Hepatology*. 2012; 57(6):1394–5.

Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, *et al*. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr*. 2018 Jun 15:S0929-693X(18)30115-5

Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C *et al*. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013; 136: 1476-8.

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

Collet C, Woimant F, Laplanche JL, Poujois A. ADN: études génétiques en vue du diagnostic de la maladie de Wilson. EMC Biologie médicale 2019 Jan; 14 (1): 1-6.

Couchonnal E, Lion-François L, Guillaud O, Habes D, Debray D, Lamireau T, et al. Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Oct 1;73(4):e80-e86.

Couchonnal E, Bouchard S, Sandahl TD, Pagan C, Lion-François L, Guillaud O, et al. Corrigendum to "ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort" [Eur. J. Med. Genet. 64(10) (2021) 104305]. Eur J Med Genet. 2021 Nov;64(11):104341. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104341. Epub 2021 Sep 20. Erratum for: Eur J Med Genet. 2021 Oct;64(10):104305.

Członkowska A, Litwin T, Karliński M, Dziezyc K, Chabik G, Czerska M. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. Eur J Neurol. 2014 Apr;21(4):599-606.

Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21.

Dathe K, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome after chelation therapy in Wilson disease. Evaluation of the German Embryotox Database. Reprod Toxicol. 2016 Oct;65:39-45.

Denoyer Y, Woimant F, Bost M, Edan G, Drapier S. Neurological Wilson's disease lethal for the son, asymptomatic in the father. Movement Disorders. 2013; 28(3):402-3.

Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. Liver Transpl. 2005 Apr;11(4):441-8.

de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of Hepatology. 2015 ; 63(3):743-52.

de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):959-974. Erratum in: J Hepatol. 2022 Apr 14

Deguchi K, Sasaki I, Touge T, Tsukaguchi M, Ikeda K, Shimamura M, et al. Improvement of cardiovascular autonomic dysfunction following anti-copper therapy in Wilson's disease. J Neurol 2005; 252: 495-7.

Deguti MM, Genschel J, Cancado ELR, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, et al. Wilson disease: novel mutations in the *ATP7B* gene and clinical correlation in Brazilian patients. Hum Mutat 2004;23(4):398.

Dufernez F, Lachaux A, Chappuis P, De Lumley L, Bost M, Woimant F, et al. Wilson disease in offspring of affected patients: report of four French families. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37(3):240-5.

El Balkhi S, Poupon J, Trocello JM, Leyendecker A, Massicot F, Galliot-Guilley M, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. Anal Bioanal Chem. 2009; 394(5):1477-84.

El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. Clin Chim Acta 2011; 412: 2254-60.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56:671-685.

- Favrole P, Chabriat H, Guichard JP, Woimant F. Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson disease. *Neurology* 2006; 66: 384-9.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23(3):139-42.
- Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, *et al.* Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007;132(4):1294-8.
- Figus A, Angius A, Loudianos G, Bertini C, Dessì V, Loi A, *et al.* Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1318-24.
- Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003;125(6):1868-77.
- Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, *et al.* Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(3):579–89
- Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, Dumortier J, Pelosse M, Heissat S, *et al.* Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018 Feb;38(2):350-357.
- Habès, D. *et al.* Maladie de Wilson : les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en pédiatrie. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2020; 3, 229–235
- Haute Autorité de Santé. Dosage du cuivre urinaire. Service évaluation des actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
- Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet*. 2017;10:9–19.
- Heissat S, Harel A, Um K, Brunet A-S, Hervieu V, Guillaud O, *et al.* Evaluation of the accuracy of exchangeable copper and relative exchangeable copper (REC) in a mouse model of Wilson's disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2018; 50:652–7.
- Hou H, Chen D, Liu J, Feng L, Zhang J, Liang X, Xu Y, Li X. Zinc monotherapy for young patients with oligosymptomatic Wilson disease: A single center, retrospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Mar 1;45(6):101623.
- Hermann W, Eggers B, Wagner A. The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 1733-4.
- Hermann W. Morphological and functional imaging in neurological and non-neurological Wilson's patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1315:24-9.
- Iwadate H, Ohira H, Suzuki T, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, *et al.* Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* 2004; 43(11):1042-5.
- Jang JY, Lee T, Bang S, Kim YE and Cho EH: Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *Journal of Human Genetics* 2017; 62: 815-818.
- Karlas T, Hempel M, Tröltzsch M, Huster D, Günther P, Tenckhoff H, *et al.* Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Nov;47(11):1353–61.
- Kenney SM, Cox DW. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, ATP7B. *Hum Mutat* 2007;28:117.

Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, et al. Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepatol Res.* 2017 Mar;47(4):359–63.

Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatr Open.* 2021 Jun 17;5(1):e000948. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000948.

Lachaux, A. et al. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. *Hepato-Gastro et Oncologie digestive.* 2021 ; 27, 990–998

Laurencin C, Brunet AS, Dumortier J, Lion-Francois L, Thobois S, Mabrut JY, et al. Liver Transplantation in Wilson's Disease with Neurological Impairment: Evaluation in 4 Patients. *Eur Neurol.* 2017; 77(1-2):5-15.

Lutsenko S, Tsivkovskii R, Walker JM. Functional properties of the human copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) and regulation by metallochaperone Atox1. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 986: 204-11.

Machado A, Chien HF, Deguti MM, Caçado E, Azevedo RS, Scaff M, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21(12):2192-6.

Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes.* 2013 Oct 18;6:421.

Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, del Gaudio M, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11(9):1056-63.

Medici V, Weiss KH. Genetic and environmental modifiers of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:35–41.

Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56:115-20.

Nanji MS, van Nguyen TT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 2007;60(6):1423-9.

Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut.* 1986 Nov;27(11):1377–81.

Paternostro R, Pfeiffenberger J, Ferenci P, Stättermayer AF, Stauber RE, Wrba F, Longerich T, Lackner K, Trauner M, Ferlitsch A, Reiberger T, Weiss KH. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease. *Liver Int.* 2020 Apr;40(4):894-904.

Pfeiffenberger J, Mogler C, Gotthardt DN, Schulze-Bergkamen H, Litwin T, Reuner U, et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int.* 2015; 35(5):1615-22.

Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, et al.. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1261-1269

Pfeiffenberger J, Kruse C, Mutch P, Harker A, Weiss KH. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Jun;74(6):731-736.

Pendlebury ST, Rothwell PM, Dalton A, Burton EA. Strokelike presentation of Wilson disease with homozygosity for a novel T766R mutation. *Neurology* 2004; 63:1982-3.

Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:77–89.

Poujois A, Trocello JM, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol*. 2017; 24(1):154-160.

Poujois A, Woimant F, Samson S, Chaine P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42: 57-63

Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Dec;42(6):512-520

Poujois A, Poupon J, Woimant F. Direct determination of non-ceruloplasmin-bound-copper in plasma. In: Kerkar N and Roberts EA. *Clinical and translational perspectives on Wilson disease*. Elsevier Inc. 2019. 249-255

Poujois A, Woimant F. Biochemical markers. In Weiss KH and Schilsky M. *Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring*. Elsevier Inc. 2019.

Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology*. 2020 May 26;94(21):e2189-e2202.

Poujois, A. et al. Maladie de Wilson: Les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en Neurologie. *Neurologies*. 2020; 23, 159–166.

Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Arunodaya GR, Swamy HS. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):907-9.

Przybyłkowski A, Szeligowska J, Januszewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Szczepankiewicz B, Nehring P, Górnicka B, Litwin T, Członkowska A. Evaluation of liver fibrosis in patients with Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 1;33(4):535-540.

Reuner U, Dinger J. Pregnancy and Wilson disease: management and outcome of mother and newborns-experiences of a perinatal centre. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S56

Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2089-111.

Roberts EA. "Not so rare" Wilson disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Jun;37(3):219-21

Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):56.

Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World Journal of Hepatology*. 2015 Dec 18;7(29):2859–70.

Rupp C, Stremmel W, Weiss KH. Novel perspectives on Wilson disease treatment. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142:225-230.

Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Nov 6;67:658.

Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(11):CD012267.

Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):722-732.

Santiago R, Gottrand F, Debray D, Bridoux L, Lachaux A, Morali A, Lapeyre D, Lamireau T. Zinc Therapy for Wilson Disease in Children in French Pediatric Centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Dec;61(6):613-8.

- Schilsky ML. A century for progress in the diagnosis of Wilson disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Oct;28(4):492–4.
- Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Steinmüller T, Bechstein WO, *et al.* Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant* 1997;11(3):217-24.
- Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, *et al.* Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (*ATP7B*): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 317-28.
- Schmitt *et al.* Evolution of exchangeable copper and relative exchangeable copper through the course of Wilson's disease in the Long Evans Cinnamon rat. Missirlis F, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e82323.
- Schneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, *et al.* Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. 2012. pp. 426–37.
- Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Oct;92(10):1053-1061.
- Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis.* 2012 Jun;44(6):487–91.
- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, *et al.* Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344.
- Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 384-6.
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, *et al.* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-50.
- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline : liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176-194
- Trocello JM, Leyendecker A, Chaîne P, Woimant F. La maladie de Wilson Aspects obstétrico-gynécologiques. *La revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique* 2008; 126: 11-12
- Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, Pelosse M, Lachaux A, Lloyd C, Woimant F. Wilson's disease, 100 years later.... *Rev Neurol (Paris).* 2013 Dec;169(12):936-43.
- Trocello JM, El Balkhi S, Woimant F, Girardot-Tinant N, Chappuis P, Lloyd C, *et al.* Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord.* 2014; 29(4):558-62.
- Valentino PL, Roberts EA, Beer S, Miloh T, Arnon R, Vittorio JM, Schilsky ML. Management of Wilson Disease Diagnosed in Infancy: An Appraisal of Available Experience to Generate Discussion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 May;70(5):547-554.
- Vergniol J, De Lédinghen V. L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) : un nouvel outil diagnostique en hépatologie. *Presse Med.* 2009; 38:1516-1525.
- Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermark K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *Q J Med* 2003; 96:657-62.

- Weiss KH, Stremmel W. Evolving Perspectives in Wilson Disease: Diagnosis, Treatment and Monitoring. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Dec 27;14:1–7.
- Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(8):1028–35.
- Weiss KH, Thompson C, Dogterom P, Chiou YJ, Morley T, Jackson B, Amin N, Kamlin COF. Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Trientine Tetrahydrochloride and Trientine Dihydrochloride in Healthy Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021 Aug 6.
- Wenisch E, De Tassigny A, Trocello JM, Beretti J, Girardot-Tinant N, Woimant F. Cognitive profile in Wilson's disease: A case series of 31 patients. *Revue Neurologique*. 2013; 169(12):944–9
- Woimant F, Chaine P, Favrole P, Mikol J, Chappuis P. La maladie de Wilson. *Rev Neurol* 2006;162(6-7):773-81.
- Woimant F, Trocello JM, Girardot-Tinant N, Chaine P, Sobesky R, Duclos-Vallée JC, et al. Maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir, Neurologie*. Elsevier B.V; 2013 Apr 1;10(2):1–14.
- Woimant F, Trocello JM. Disorders of heavy metals. *Handb Clin Neurol*. 2014; 120:851-64.
- Woimant F, Poujois A. Monitoring of medical therapy and Copper endpoints. In Weiss KH and Schilsky M. *Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring*. Elsevier Inc. 2017.
- Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, Girardot N, Poujois A. The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Nov;174(9):589-596.
- Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.