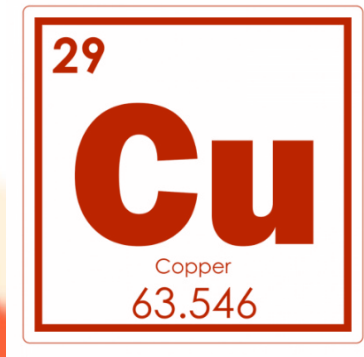


MALADIE DE WILSON

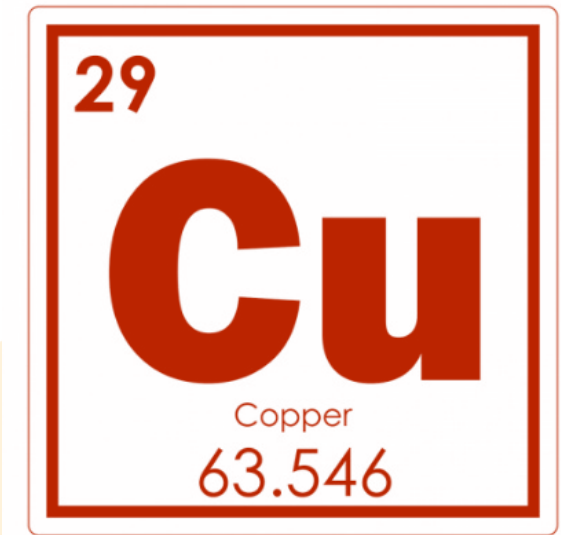


HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

Laboratoire éléments traces
CBAPS

SOMMAIRE

LE CUIVRE	<u>3</u>
LE MÉTABOLISME DU CUIVRE	<u>11</u>
LA MALADIE DE WILSON	<u>15</u>
ÉPIDEMIOLOGIE	<u>17</u>
CLINIQUE	<u>19</u>
DIAGNOSTIC	<u>26</u>
TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX	<u>48</u>
STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE	<u>54</u>
TRANSPLANTATION	<u>55</u>
SUIVI	<u>57</u>
ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE	<u>59</u>
OBSERVANCE	<u>60</u>
LE CRMR WILSON	<u>63</u>
ASSOCIATIONS DE PATIENT	<u>65</u>
LES AUTRES MALADIES LIÉES AU CUIVRE	<u>66</u>
BIBLIOGRAPHIE	<u>68</u>



LE CUIVRE



Le cuivre est un oligoélément essentiel indispensable au bon fonctionnement cellulaire.

Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

LE CUIVRE



Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

TYROSINASE

HISTAMINASE

FERROXYDASE

SUPEROXYDE
DISMUTASE

LYSYLOXYDASE

La **CÉRULOPLASMINE** a une activité ferroxidasique et assure ainsi un rôle dans le métabolisme du fer en catalysant l'oxydation du fer ferreux (Fe^{2+}) en fer ferrique (Fe^{3+}) qui pourra ensuite se lier à la transferrine (*protéine de transport du fer*).

Le fer, constituant de l'hème de l'hémoglobine et donc les globules rouges, est un élément clef dans le transport de l'oxygène.

LE CUIVRE



Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

AMYLASE

FERROXYDASE

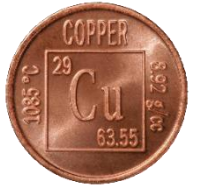
SUPEROXYDE
DISMUTASE

LYSYLOXYDASE

CYTOCHROME
OXYDASE

C'est un puissant antioxydant qui **lutte contre le stress oxydatif et le vieillissement cellulaire.**

LE CUIVRE



Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

ERROXYDASE

SUPEROXYDE
DISMUTASE

LYSYLOXYDASE

CYTOCHROME-c
OXYDASE

DOPAMINE β
HYDROXYLAS

Elle assure la formation d'élastine, de kératine et de collagène qui sont des fibres protéiques essentielles à la **croissance de la masse osseuse et cartilagineuse**.

LE CUIVRE



Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

PEROXYDE
DISMUTASE

LYSYLOXYDASE

CYTOCHROME-c
OXYDASE

DOPAMINE β -
HYDROXYLASE

TYROSINAS

C'est une enzyme essentielle à **la respiration cellulaire** et donc joue un rôle dans la synthèse d'énergie par dégradation du glucose.

LE CUIVRE



Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

SYLOXYDASE

CYTOCHROME-C
OXYDASE

DOPAMINE β -
HYDROXYLASE

TYROSINASE

HISTAMINASE

C'est une enzyme clé de la synthèse des catécholamines (*neurotransmetteurs assurant la transmission de l'influx nerveux entre les neurones*) : elle permet la conversion de la **dopamine en noradrénaline dans le système nerveux central.**

LE CUIVRE



Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

CYTOCHROME c
OXYDASE

DOPAMINE β -
HYDROXYLASE

TYROSINASE

HISTAMINASE

FERROXYDASE

Elle permet la conversion de la tyrosine en DOPA qui est un précurseur de la **mélanine** (pigment naturel qui protège entre autre des rayons UV).

LE CUIVRE



Le cuivre est un cofacteur de nombreuses enzymes (CUPROZYMES) et participe ainsi au bon fonctionnement de notre organisme.

DOPAMINE β -
HYDROXYLASE

TYROSINASE

HISTAMINASE

FERROXYDASE

SUPEROXYD
DISMUTASE

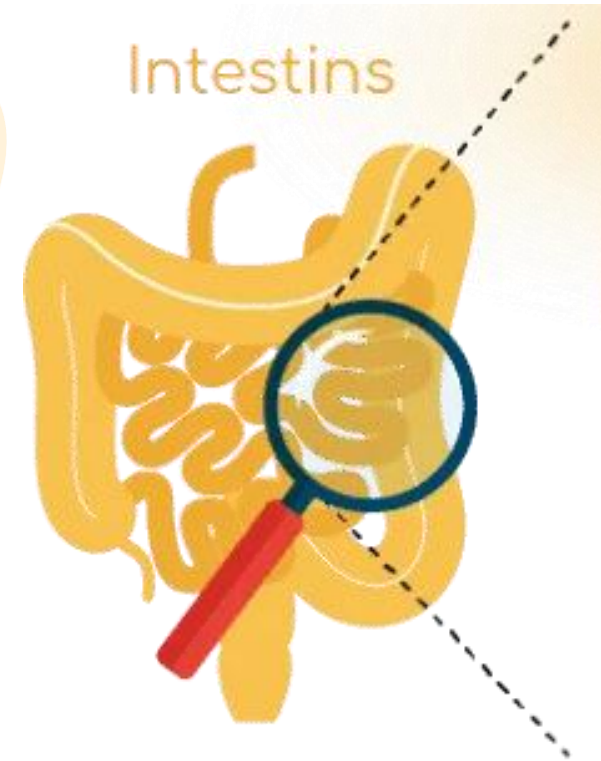
C'est une enzyme de dégradation de l'histamine (*médiateurs chimiques de la famille des cytokines*) et donc tient un rôle important dans **le système immunitaire**.

LE MÉTABOLISME DU CUIVRE

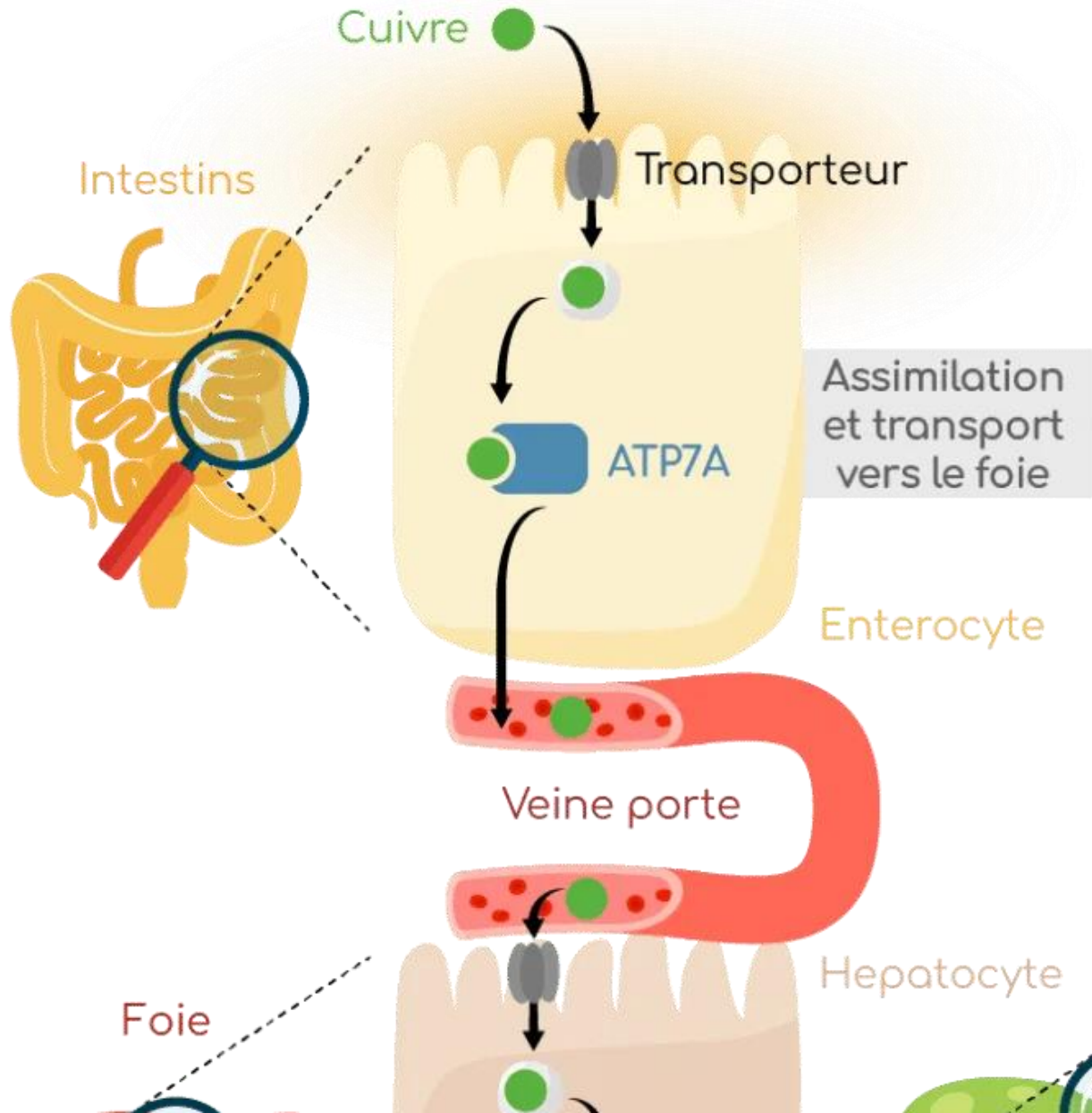
Le corps humain contient entre **80 et 150 mg** de cuivre grâce à un apport alimentaire journalier allant de **2 à 4 mg**.



25 à 50 % de ce cuivre alimentaire est absorbé par la muqueuse gastro-intestinale.



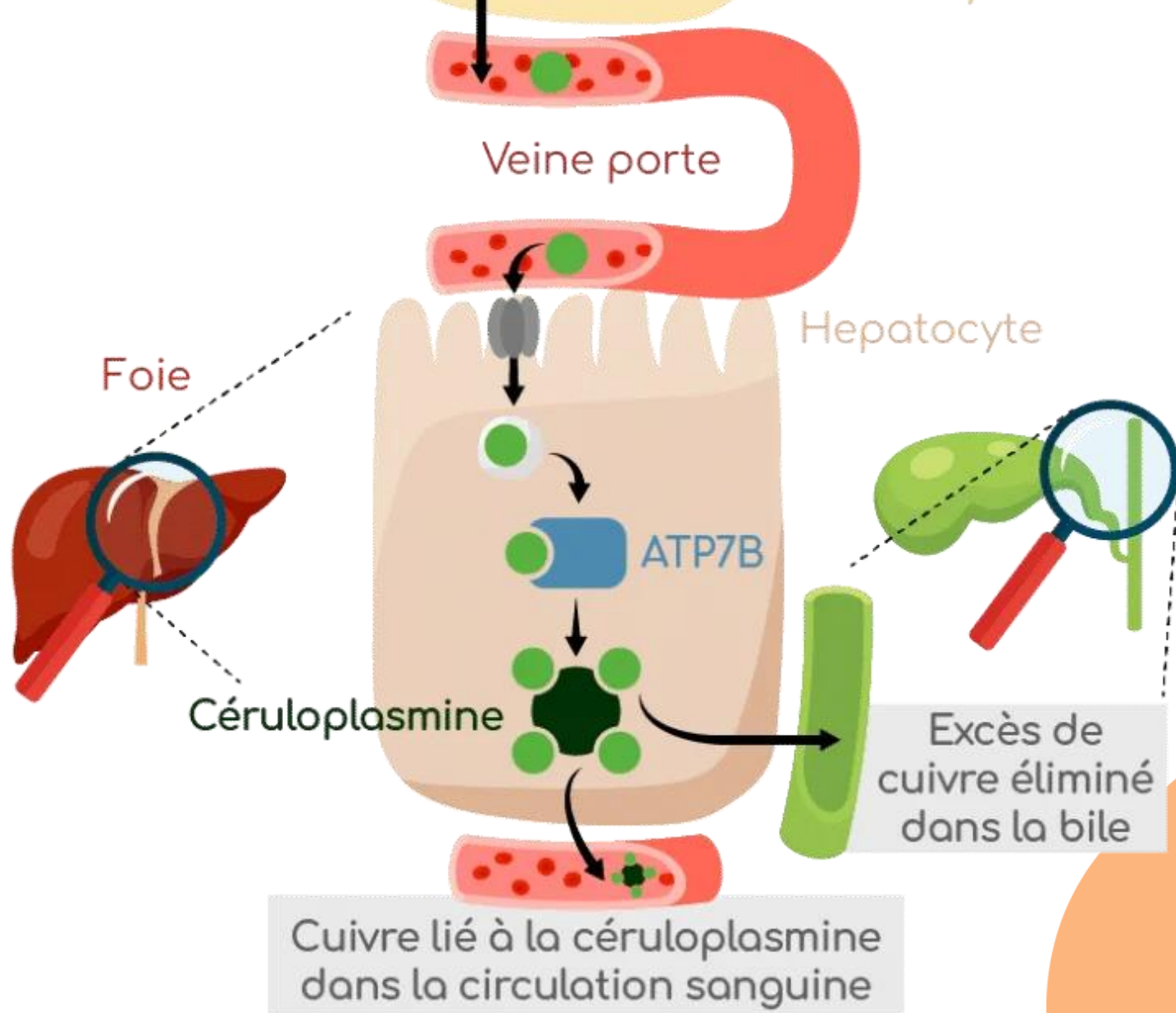
LE MÉTABOLISME DU CUIVRE



Il est absorbé par l'entérocyte grâce à un transporteur spécifique: **CTR1**.

Ensuite, le cuivre va se lier à la **protéine de Menkès** ou **ATP7A** qui va permettre son acheminement jusqu'au foie par la veine porte.

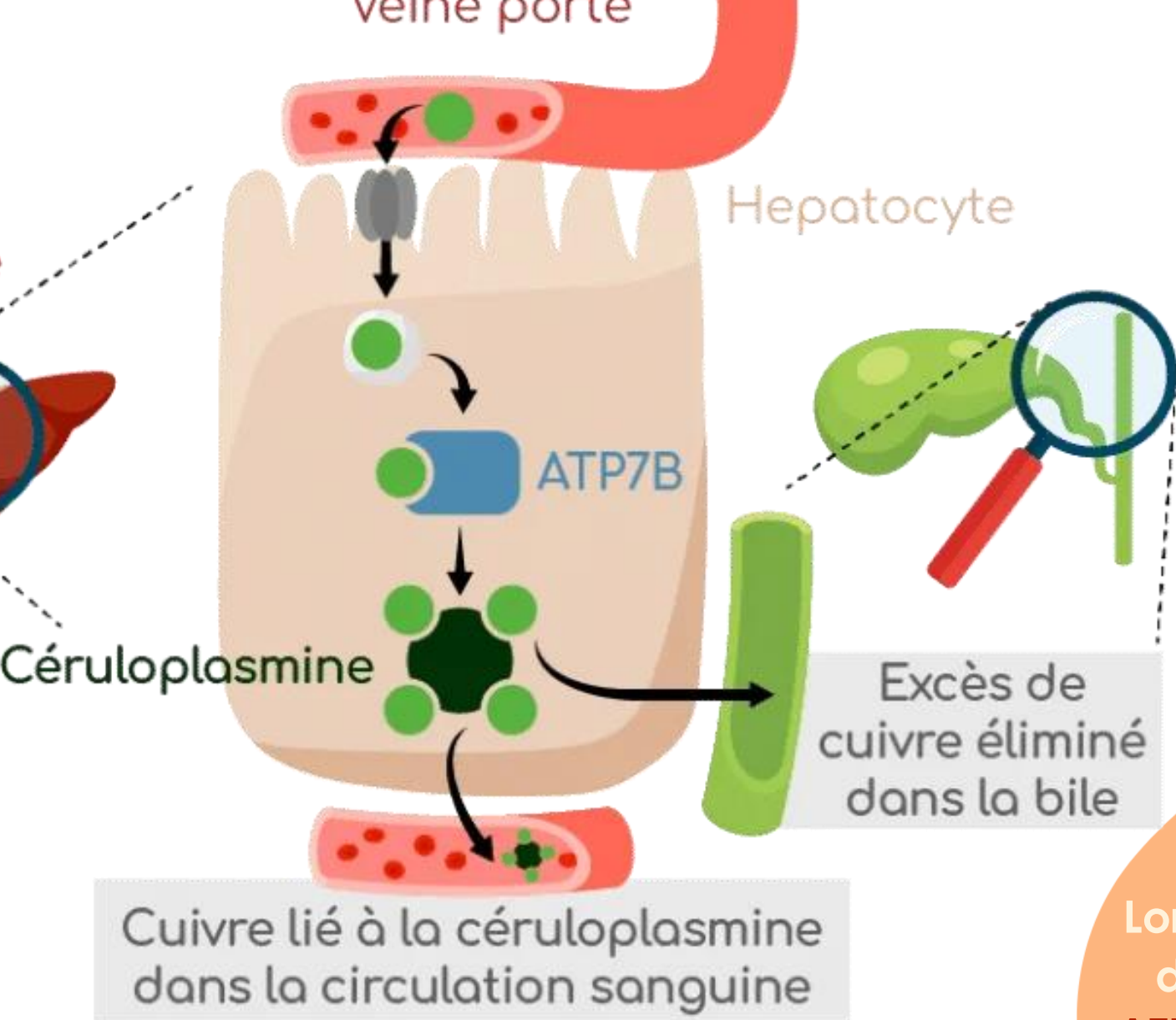
C'est aussi le **transporteur CTR1** qui va permettre le passage intracellulaire du cuivre dans l'hépatocyte.



Dans le cytoplasme de l'hépatocyte, il sera lié à des **métallothionéines** (*petites protéines capables de fixer les métaux essentiels*) ou des acides aminés pour éviter l'effet toxique du cuivre libre.

Une autre protéine intervient dans la régulation du cuivre : la **protéine de Wilson** ou **ATP7B**.

Située dans l'appareil de Golgi, elle incorpore le cuivre à l'apocéruleplasmine pour donner la **céruleplasmine** fonctionnelle.



(Nutrixeal info, 2021)

La céruroplasmine est une grosse protéine de 132 kDa qui permet le transport du cuivre en se liant avec 6 à 8 atomes.

Le **complexe cuivre-céruroplasmine** libéré dans le sang va acheminer le cuivre vers d'autres organes (cerveau, œil, rein...) : c'est la voie de transport principale du cuivre.

Lorsque la concentration du cuivre augmente dans l'hépatocyte, la protéine de transport **ATP7B** migre vers le cytoplasme pour entraîner l'excrétion du cuivre vers la bile pour son élimination fécale.

LA MALADIE DE WILSON

C'est une maladie génétique de **transmission autosomique récessive**.

Elle est causée par la mutation du **gène ATP7B** porté par le chromosome 13 et qui code pour la **protéine ATP7B intracellulaire transporteuse du cuivre**.

Cette altération génétique est à l'origine d'une surcharge progressive en cuivre dans le foie, le cerveau et les reins.

LEXIQUE

Autosomique récessif : le gène muté est porté par un chromosome non sexuel (autosomique) et deux mutations sur les 2 allèles sont indispensables pour que le caractère génétique soit exprimé

Hétérozygote composite : les deux allèles du gène muté ont subi une mutation différente

LA MALADIE DE WILSON

DYSFONCTIONNEMENT DE LA PROTÉINE ATP7B

Physiologiquement, le cuivre est excrété par le foie dans la bile pour ensuite être éliminé par voie fécale.

Sans transporteur ATP7B fonctionnel, on aura :

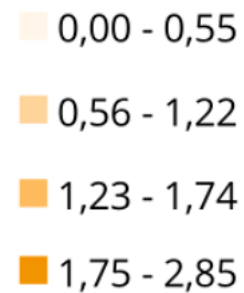
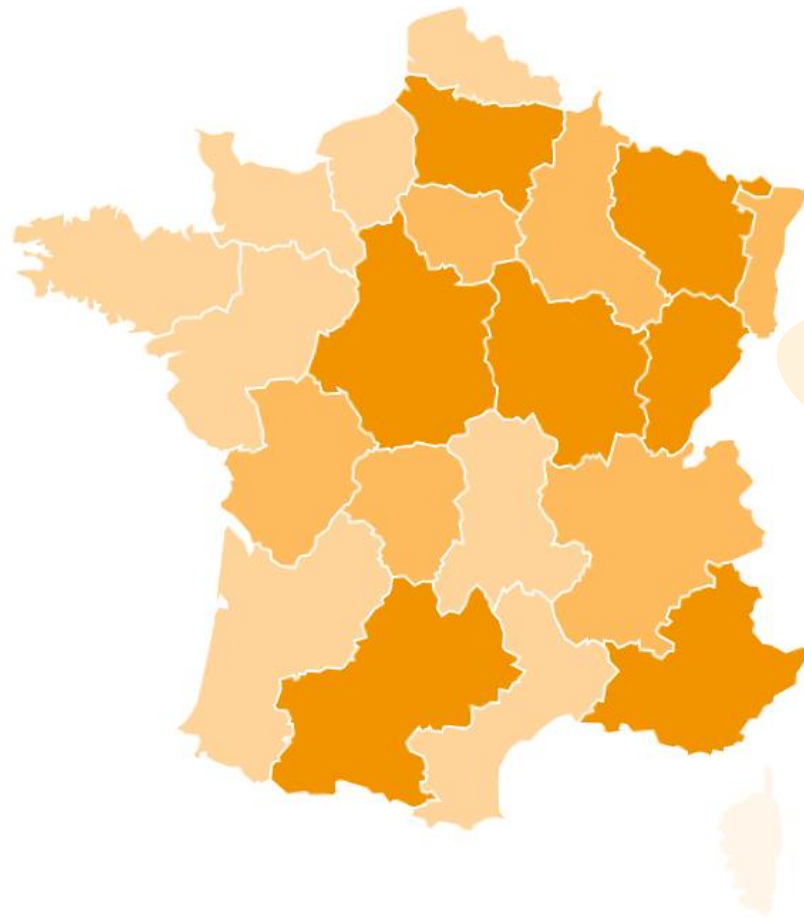
- un **blocage de l'excrétion du cuivre** qui va s'accumuler dans le foie sous forme liée aux métallothionéines ou libre ;
- une **non incorporation du cuivre dans l'apocéruloplasmine** (*ce qui va se traduire par une diminution de la concentration de céruloplasmine sérique*) ;
- ... et donc une **libération de cuivre sous forme libre toxique** dans la circulation.

Ainsi, le **cuivre libre toxique** va migrer jusqu'aux différents organes de manière progressive et insidieuse jusqu'aux premiers symptômes cliniques qui résultent de lésions dues à cet **excès**.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Wilson est une maladie rare, elle se révèle habituellement entre 5 et 35 ans^[1].

La prévalence clinique serait estimée à 1,5 cas pour 100 000 habitants^[1].



Distribution de la prévalence de la MW en France en 2013 (pour 100 000 habitants).
(CRMR Wilson, 2021)

ÉPIDÉMIOLOGIE



Les dernières études génétiques de séquençage du **gène ATP7B** par **NGS (Next Generation Sequencing)** montreraient que ce chiffre serait sous estimé : la prévalence génétique serait de **1 personne sur 7 000** en se basant sur le portage^[2].

Ainsi, on estime à 1 personne sur 90^[3] étant hétérozygote pour la maladie et donc porteuse saine du gène muté. *

Cet écart pourrait s'expliquer par une pénétrance incomplète du gène ou la présence d'autres gènes impliqués à l'origine d'un phénotype atténué de la maladie et ainsi pouvant impliquer un sous-diagnostic.

* Mais disparité selon les études : exemple 1/31 pour Collet et al. 2018

LEXIQUE

NGS : séquençage à haut débit de plusieurs gènes en parallèle

Porteur sain : porteur d'un seul gène muté (il en faut 2 pour développer la maladie)

Pénétrance : probabilité d'être atteint de la maladie quand on est porteur du génotype à risque

CLINIQUE

Les formes hépatiques se révèlent autour de 12 ans [1].

Manifestations hépatiques

- > **Asymptomatique** découverte fortuite par bilan biologique (*élévation des transaminases*) ou imagerie de routine
- > **Hépatomégalie**
- > **Hépatite aiguë** (voire hépatite fulminante)
- > **Hépatite chronique**
- > **Cirrhose**

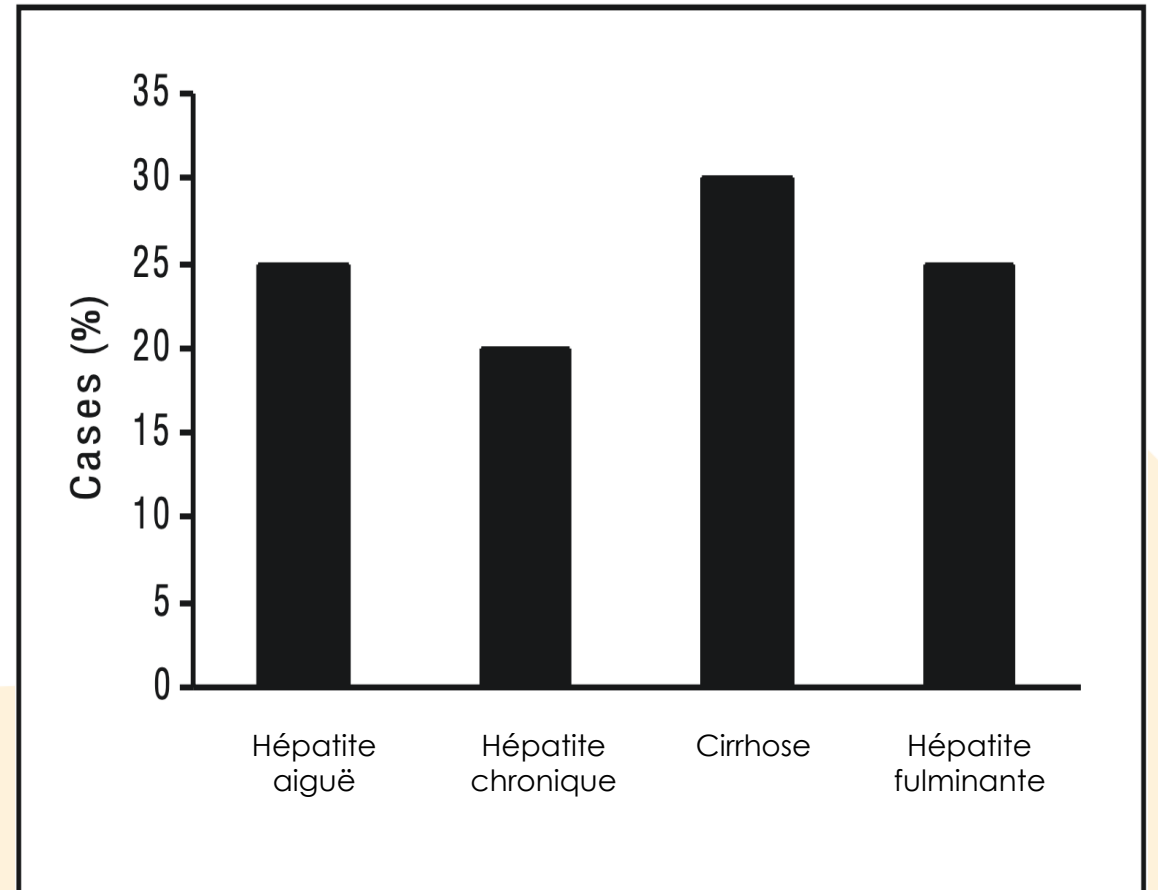
LEXIQUE

Transaminases : enzymes dont l'augmentation peut signifier une atteinte hépatique

Hépatomégalie : augmentation du volume du foie

Hépatite : inflammation du foie

Cirrhose : conséquence d'une inflammation chronique causant la destruction des cellules hépatiques



Distribution des formes hépatiques des cas de MW.
(Mayo Clin Proc. 2003)

CLINIQUE

Les formes hépatiques se révèlent autour de 12 ans ^[1].

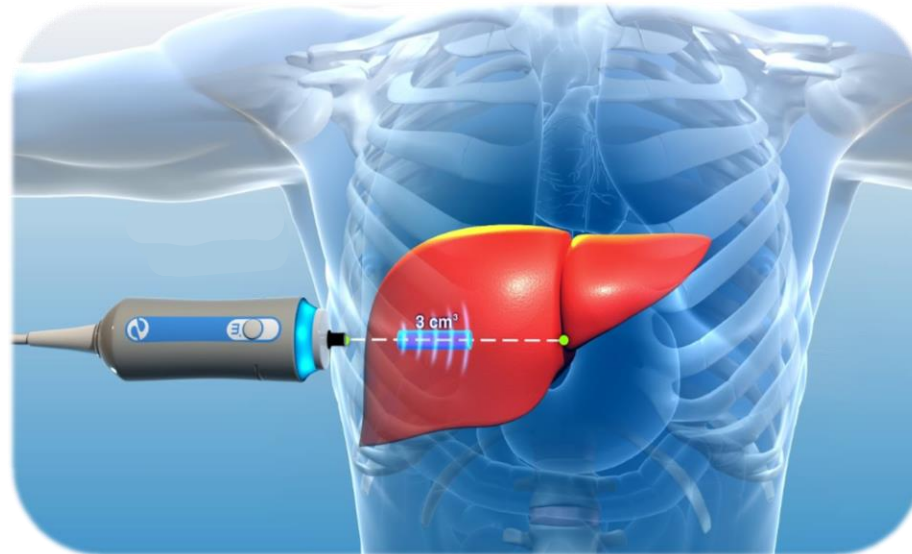
Manifestations hépatiques

On peut évaluer la **gravité** et suivre **l'évolution** des formes hépatiques par :

Endoscopie gastro-duodénale
(gastropathie ou varices œsophagiennes)



Fibroscan (fibrose, risque
d'hypertension portale)



Échographie (stéatose,
cirrhose, hypertension portale)

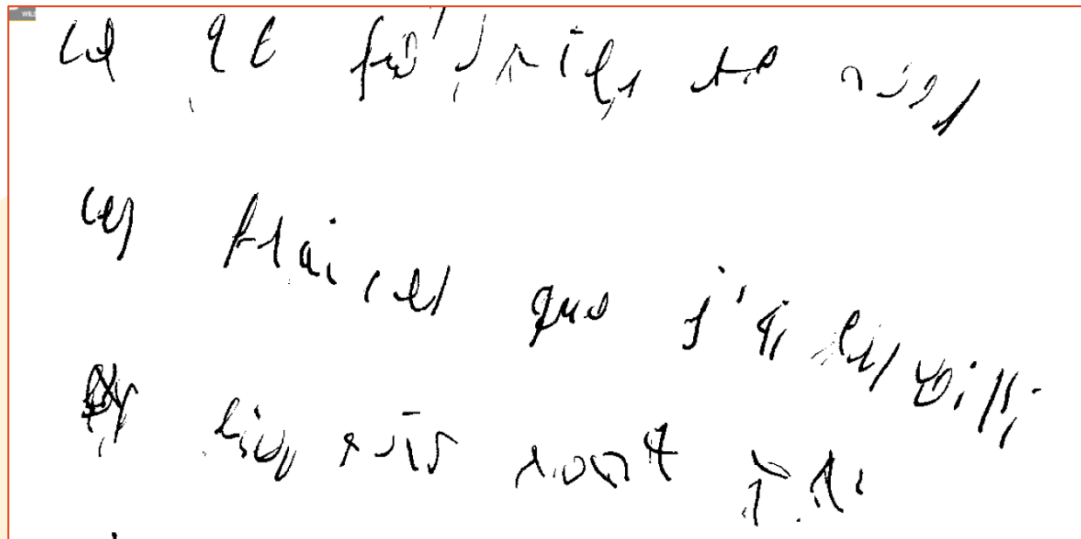


CLINIQUE

Les formes neurologiques sont plus tardives : autour de 20 ans [1].

Manifestations neurologiques

> **Formes non spécifiques avec un début progressif ou non** : mimiques, altération de l'écriture, dysarthrie, hypersalivation, trouble de la marche, tremblement, maladresse inhabituelle.



Altération de l'écriture.

Phrase : « Les fraises que j'ai cueillies hier soir n'étaient pas très mûres. »

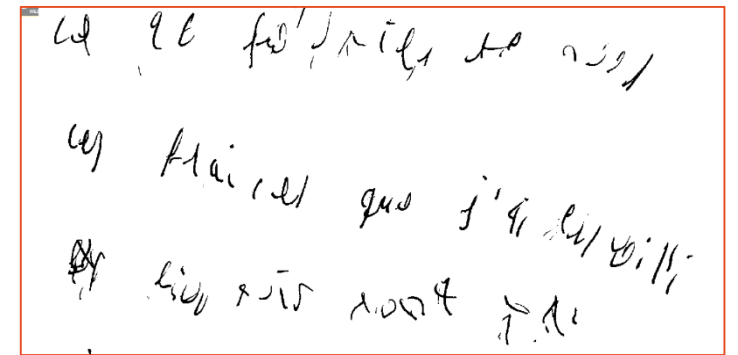
CLINIQUE

Les formes neurologiques sont plus tardives : autour de 20 ans.

Manifestations neurologiques

> **Formes non spécifiques avec un début progressif ou non :**

mimiques, altération de l'écriture, dysarthrie, hypersalivation, trouble de la marche, tremblement, maladresse inhabituelle.



Altération de l'écriture.

Phrase : « Les fraises que j'ai cueillies hier soir n'étaient pas très mûres. »

> **Evolution plus généralisée :** dystonie, syndrome parkinsonien bilatéral et symétrique (*ralentissement, hypertonie*).

> **Troubles du comportement** (souvent banalisés qui peuvent entraîner un retard de diagnostic) : troubles de l'attention, syndrome dépressif, conduite addictive, psychose, hallucination, rarement épilepsie.

LEXIQUE

Dysarthrie : difficulté à articuler les mots de façon normale

Dystonie : trouble du tonus musculaire entraînant des contractions prolongées et involontaires

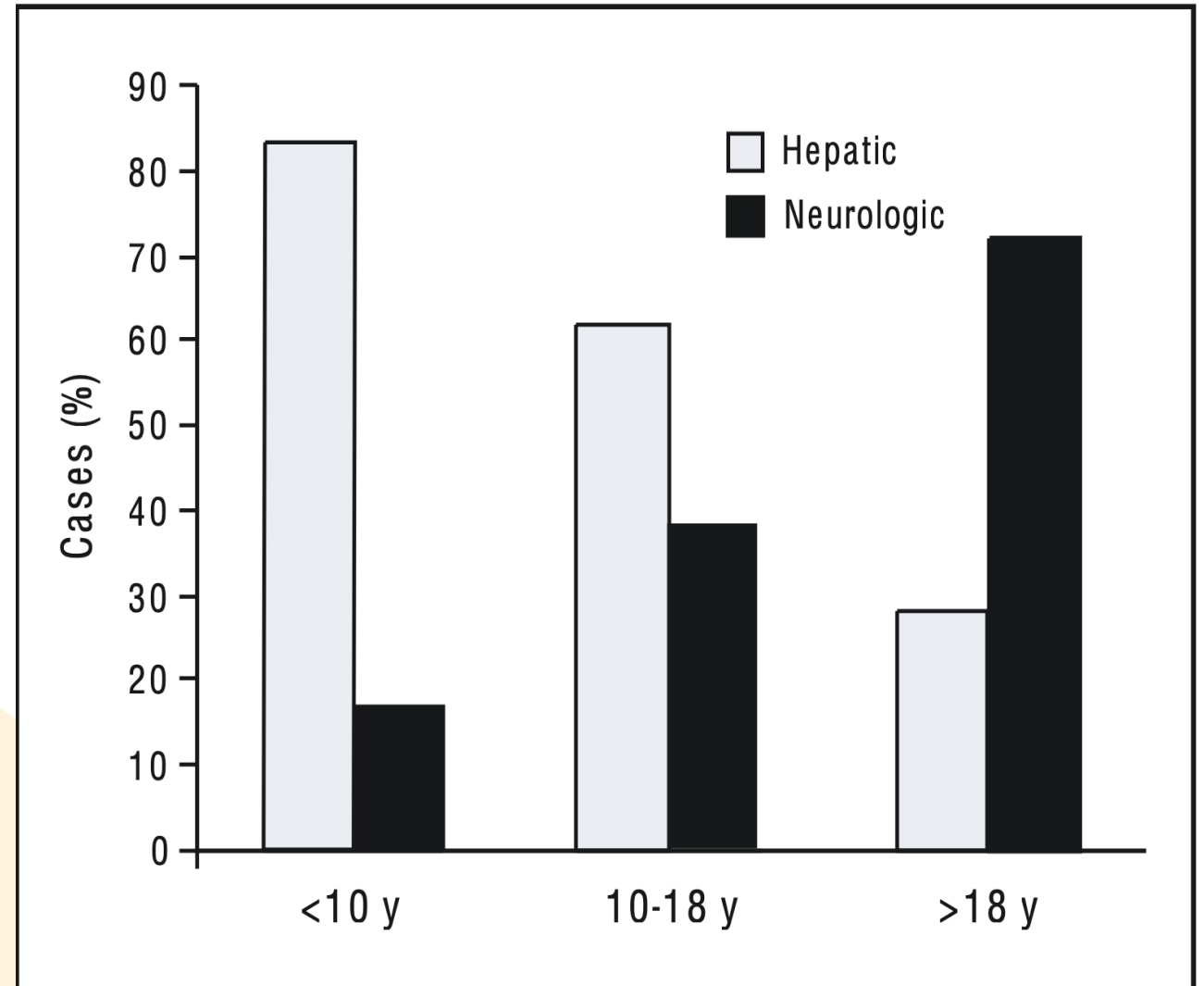
Hypertonie : exagération permanente du tonus musculaire entraînant une raideur

CLINIQUE

Les formes précoces se manifestent plus par des formes hépatiques.

On attribue cela à une évolution progressive de la maladie où le premier organe touché est le foie.

Mais le début peut aussi être brutal avec des formes neurologiques.



*Distribution des formes hépatiques et neurologiques des cas de MW par âge.
(Mayo Clin Proc. 2003)*

CLINIQUE

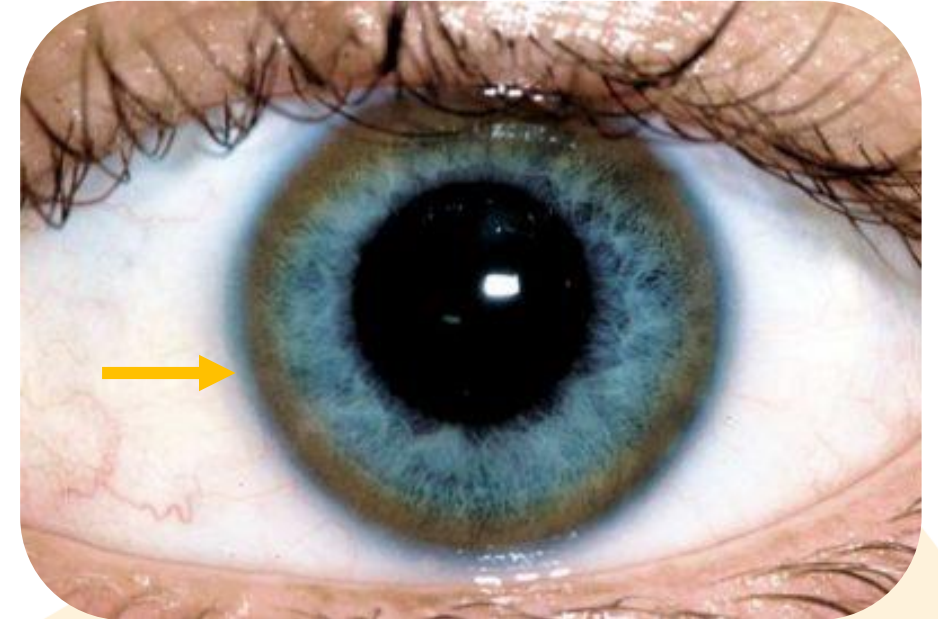
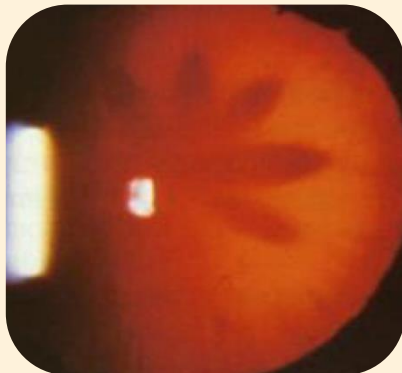
Manifestations ophtalmiques

- › **Anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer**
 - › Présent à **95 % dans les formes neurologiques**
 - › Présent à 52 % dans les formes hépatiques

Il reflète la surcharge en cuivre dans la membrane de Descemet.

*Toutefois, cette anneau n'est pas pathognomonique de la MW, il peut aussi être causé par une **cholestase seule**.*

- › **Cataracte** en fleur de tournesol



LEXIQUE

Membrane de Descemet : fine membrane transparente et élastique qui recouvre la surface interne de la cornée de l'œil

Pathognomonique : signe spécifique d'une maladie

Cholestase : diminution de la flux biliaire

CLINIQUE

Manifestations endocriniennes

- > **Aménorrhée**
- > **Fausses couches** à répétition

Autres manifestations

- > **Splénomégalie**
- > **Hématologiques** :
 - > anémie hémolytique à Coombs négatif (*due à l'action pro-oxydative du cuivre sur les GR*)
 - > thrombopénie isolée (*due à une séquestration splénique dans le cas d'une splénomégalie*)
- > **Rénales** : calculs rénaux, insuffisance rénale
- > **Ostéoarticulaires** : arthropathies, douleurs
- > **Cardiaques** : troubles du rythme, cardiomyopathies, dysautonomie

LEXIQUE

Aménorrhée : absence de menstruation

Thrombopénie : baisse du taux sanguins des plaquettes (thrombocytes)

Test de Coombs : test permettant d'identifier le caractère auto-immun de l'hémolyse

Splénomégalie : augmentation du volume de la rate

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Wilson est difficile,
on parle de réel « **caméléon clinique** ».

Les bilans cliniques et biologiques sont à exploiter/interpréter ensemble pour établir **un faisceau d'arguments** qui oriente vers une suspicion de **Maladie de Wilson**.

DIAGNOSTIC

BILAN CUPRIQUE



Cuprémie
Cuprurie
Céruleoplasminémie

BILAN GENETIQUE



Biologie
moléculaire
Dépistage
familial

NEUROLOGIE



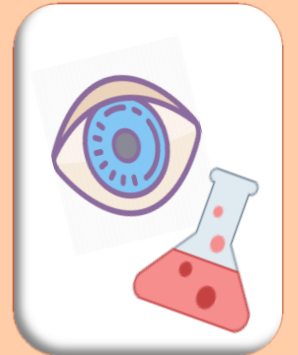
Clinique
Psychologique
Imagerie

BILAN HEPATIQUE



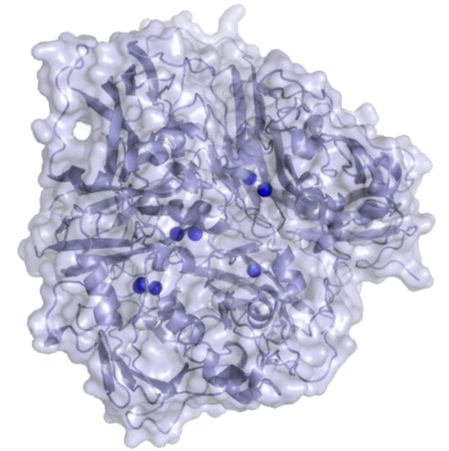
Biopsie
Imagerie
Bilan
biochimique

AUTRES



Anneau de
Kayser-
Fleischer
Bilan
biologique

BILAN CUPRIQUE



Molécule de céruloplasmine

L'apocéruloplasmine (sans cuivre) est dégradée plus rapidement que l'holocéruloplasmine (avec cuivre) ($t_{1/2}$ 5h vs 5,5 jours)*, ce qui explique les valeurs basses de céruloplasmine chez les patients Wilsoniens

WD \rightarrow holocéruloplasmine \downarrow \rightarrow activité ferroxidasique \downarrow \rightarrow accumulation hépatique de Fe^{2+} (seul Fe^{3+} se fixe sur la transferrine)

CÉRULOPLASMINÉMIE

Le taux de céruloplasmine dans le sang est bas ou effondré chez 93 % des patients.

Il peut être normal ou abaissé pour d'autres conditions : nouveau-né, maladie de Menkès, acéruloplasminémie (voir diapositive « Autres maladies liées au cuivre »).

VALEURS USUELLES

Homme : 220 – 400 mg/L

Enfant : 250 – 450 mg/L

Femme : 250 – 600 mg/L

Nouveau-né : 150 – 550 mg/L

SEUIL : < 140 mg/L*

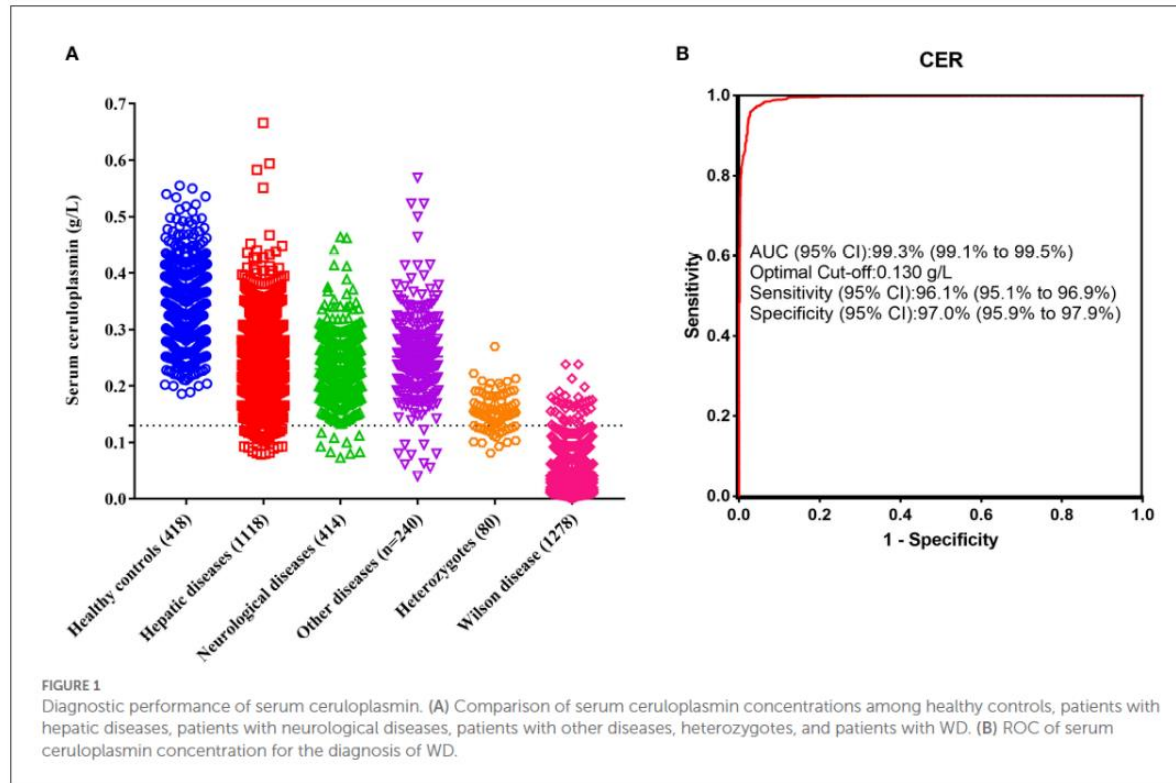
* Gromadzka et al. Monitoring of Copper in Wilson Disease Diagnostics 2023, 13, 1830

BILAN CUPRIQUE

CÉRULOPLASMINÉMIE

Yang et al.

10.3389/fneur.2022.1058642

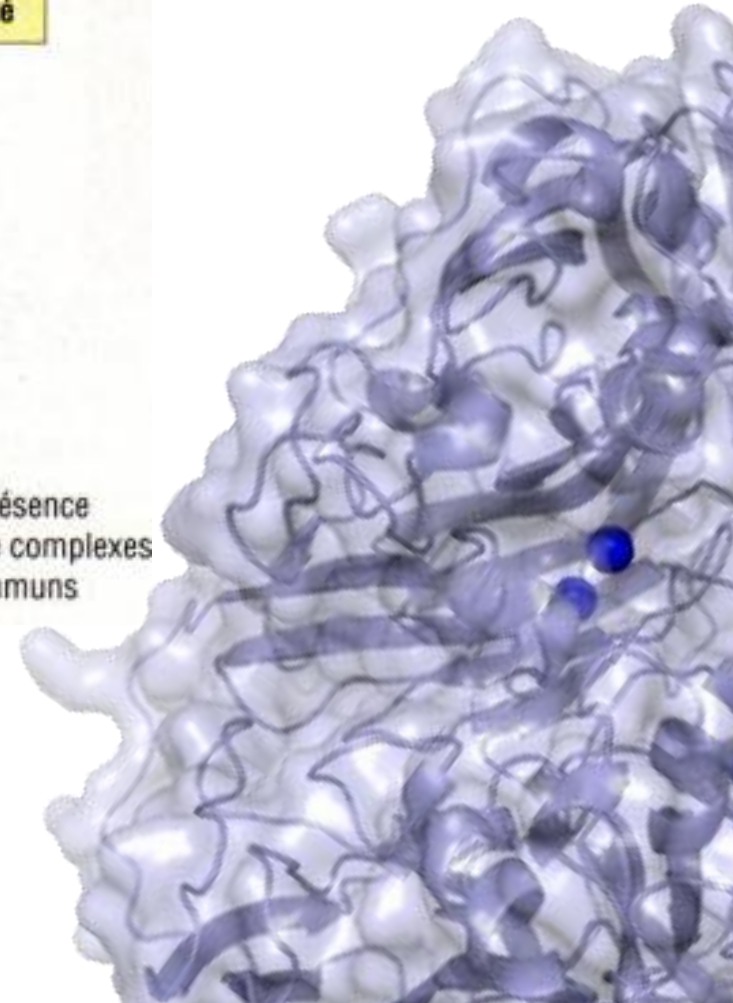
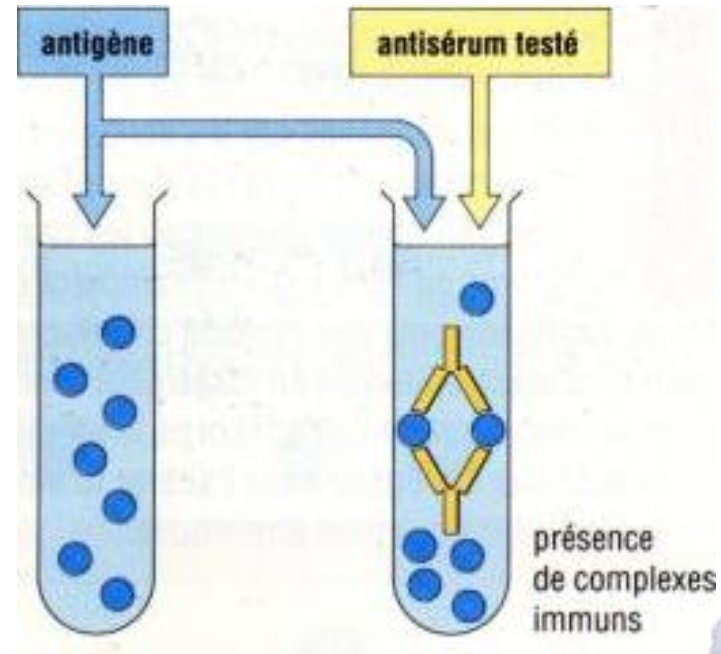


BILAN CUPRIQUE



PRINCIPE DE LA MÉTHODE DE DOSAGE

La céruloplasmine contenue dans l'échantillon sanguin à doser réagit spécifiquement avec un **antisérum anti-céruloplasmine humaine** et la **turbidité** induite par la formation du **complexe immun antigène-anticorps** est mesurée par bichromatisme à 700 nm / 340 nm (réf).



La turbidité mesurée est proportionnelle à la concentration de céruloplasmine contenue dans l'échantillon.

BILAN CUPRIQUE



CUPRÉMIE TOTALE

La cuprémie totale comprend le cuivre sérique et le cuivre non fixé. Le cuivre sérique circule normalement fixé à **92 % la céruloplasmine**.

La cuprémie totale est abaissée car le taux de céruloplasmine est diminuée mais non elle n'est pas effondrée car du cuivre est relargué **sous forme libre**.

Elle est **faible chez le nouveau-né** par immaturité hépatique : la synthèse de céruloplasmine est limitée, par conséquent il y a moins de cuivre circulant.

VALEURS USUELLES

Nouveau-né : 1,35 – 6,90 $\mu\text{mol/L}$ soit 90 – 460 $\mu\text{g/L}$

Enfant : 9 – 15 $\mu\text{mol/L}$ soit 600 – 1000 $\mu\text{g/L}$

Adulte : 10,9 – 23,5 $\mu\text{mol/L}$ soit 700 – 1500 $\mu\text{g/L}$

SEUIL : < 10 $\mu\text{mol/L}$
ou 635 $\mu\text{g/L}$

* Facteur de conversion $\mu\text{mol/L} \rightarrow \mu\text{g/L} = 0,015$

BILAN CUPRIQUE



PRINCIPE DE LA MÉTHODE DE DOSAGE

Le cuivre est dosé en routine par
ICP-MS (*inductively coupled plasma
mass spectrometry*).

C'est un spectromètre de masse capable de
doser les éléments selon leur ratio masse/charge
(m/z).



BILAN CUPRIQUE



CUPRURIE DES 24 HEURES

Le taux de cuivre dans les urines récupérées sur 24 heures est augmenté : c'est le reflet de la **surcharge cuprique** (cuivre sérique libre) qui est crucial pour le diagnostic.

On retrouve constamment cette augmentation dans **les formes neurologiques**, mais la cuprurie n'est pas forcément altérée dans la maladie de Wilson et elle peut être normale chez l'enfant.

VALEURS USUELLES
< 0,6 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ soit 40 $\mu\text{g}/24\text{h}$

SEUIL : < 1,6 $\mu\text{mol}/24\text{h}$
soit 100 $\mu\text{g}/24\text{h}$

* Facteur de conversion $\mu\text{mol} \rightarrow \mu\text{g} = 0,015$

BILAN CUPRIQUE



TEST AU TROLOVOL : principe

Souvent, on dosera la cuprurie avant et après provocation à la **D-pénicillamine (TROVOLOL)** ; c'est un **chélateur du cuivre** qui va fixer le cuivre ionique libre et entraîner son élimination urinaire.

(voir diapositive 53)



1/ Le patient recueille ses urines dans une cantine en commençant sous vessie vide : les premières urines ne sont pas recueillies.

2/ Il recueille ensuite ses urines sur une deuxième journée dans une autre cantine. Il prend le **TROVOLOL** après les premières urines, en une dose unique de **900 mg (en 3 gélules)**.

Le cuivre dans les urines sera ensuite dosé par **ICP-MS** comme pour la cuprémie.

La cuprurie sera très augmentée chez un patient wilsonien mais peu augmentée chez un patient non wilsonien : cela permet de démasquer les dérégulations cupriques dissimulées.

BILAN CUPRIQUE



TEST AU TROLOVOL : performances

Bonnes performances
... sauf chez les patients asymptomatiques

Seuil 25 $\mu\text{mol}/24$ soit 1600 $\mu\text{g}/24\text{h}$
Sensitivity was better in symptomatic patients (92%, [95% CI; 74–99%])
than asymptomatic (46%, [95% CI; 19.2–74.9%]).

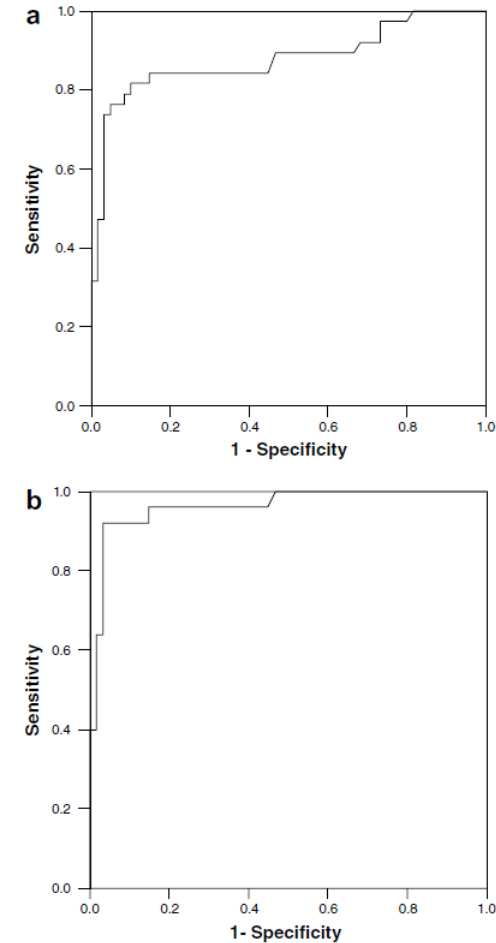


Fig. 1. ROC curve of copper excretion after penicillamine challenge test for diagnosis of Wilson's disease. (a) The results including all patients without any exclusions. (b) The results after exclusion of asymptomatic siblings. The area under the curve increased from 0.877 (95%CI 0.796–0.957) in (a) to 0.962 (95%CI 0.920–1.005) in (b).

BILAN CUPRIQUE



Le **cuivre échangeable** est la fraction non fixée à la céruloplasmine (132 kDa), à la différence du cuivre sérique total qui englobe toutes les formes de cuivre dont celle liée à d'autres protéines plus petites comme l'albumine (67 kDa).

CUIVRE ÉCHANGEABLE ET CALCUL DU REC :

Le **REC** est le **ratio cuivre échangeable/cuivre sérique total**.

C'est un **excellent biomarqueur diagnostique de la MW lorsqu'il est supérieur à 18,5 % avec une spécificité proche de 100 %**.

Lorsqu'il est supérieur à 15 %, on peut différencier un sujet hétérozygote sain d'un sujet malade.

C'est aussi un marqueur de **l'atteinte extra hépatique**.

Une valeur élevée du REC signe une atteinte plus grave et diffuse, notamment au niveau cérébral.

BILAN CUPRIQUE

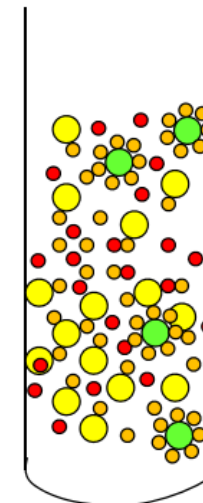


PRINCIPE DE LA MÉTHODE DE DOSAGE

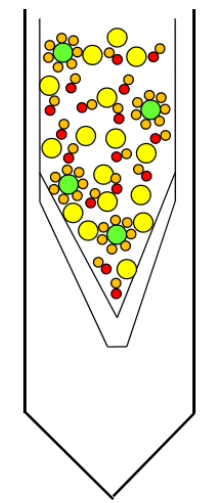
On incube l'échantillon sanguin à doser avec un **chélateur (l'EDTA)** : celui-ci va **capturer le cuivre libre et le cuivre non fixé à la céruloplasmine.**

En effet, le cuivre a plus d'affinité pour l'EDTA que pour l'albumine et va donc se fixer sur l'EDTA.

On procède à une ultrafiltration avec pour seuil de coupure 30 kDa : les composés supérieurs à cette taille seront retenus et le reste sera filtré. L'ultrafiltrat contenant le cuivre échangeable sera dosé par **ICP-MS**.



Sérum +
EDTA 3 g/L



Centrifugation
40 min
3 500 tr/min



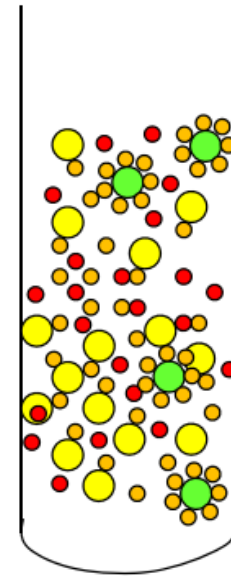
BILAN CUPRIQUE



PRINCIPE DE LA MÉTHODE DE DOSAGE

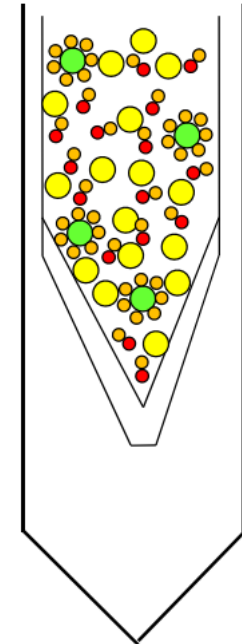
On incube l'échantillon sanguin à doser avec un **chélateur (l'EDTA)** : celui-ci va **capter le cuivre libre et le cuivre non fixé à la céruloplasmine.**

Pour cause, le cuivre a plus d'affinité pour l'EDTA que pour l'albumine et va donc fixer l'EDTA.



Sérum +
EDTA 3 g/L

- Alb
 - Holo Cp
-
- Cu
 - edta



Centrifugation
40 min
3 500 tr/min



DIAGNOSTIC

BILAN CUPRIQUE



Cuprémie
Cuprurie
Céruleoplasminémie

BILAN GENETIQUE



Biologie moléculaire
Dépistage familial

NEUROLOGIE



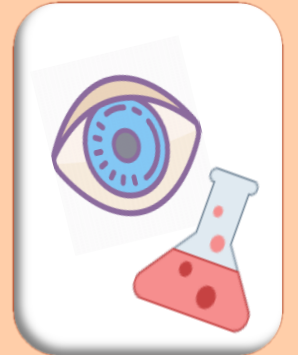
Clinique
Psychologique
Imagerie

BILAN HEPATIQUE



Biopsie
Imagerie
Bilan biochimique

AUTRES



Anneau de Kayser-Fleischer
Bilan biologique

BILAN GÉNÉTIQUE

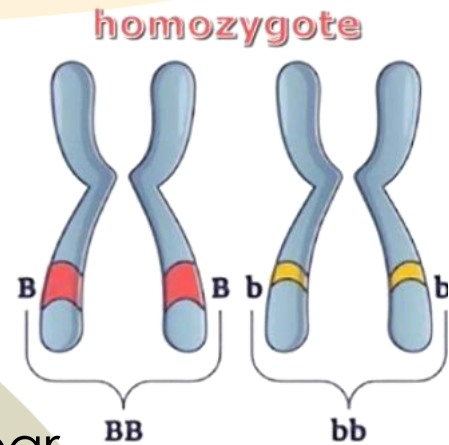


On utilise la biologie moléculaire pour confirmer le diagnostic de la maladie de Wilson et effectuer le dépistage familial.

Pour être atteint de la **maladie de Wilson** il faut être **homozygote** : c'est-à-dire que les deux allèles du gène doivent porter la mutation.

On recherche l'anomalie génétique du gène **ATP7B en position 13q14** par génotypage réalisé par **séquençage Sanger** ou **NGS**.

Le séquençage de l'ADN permet d'identifier l'ordre des nucléotides sur un brin.



Séquençage Sanger

Elongation du brin par des nucléotides spécifiques marqués par un fluorochrome et séparés par électrophorèse. Processus long.

Séquençage NGS (Next Generation Sequencing)

Séquençage de milliers de molécules d'ADN en même temps avec une grande sensibilité pour les variations génétiques. La séquence est comparée à une séquence de référence. Processus très rapide.

BILAN GÉNÉTIQUE

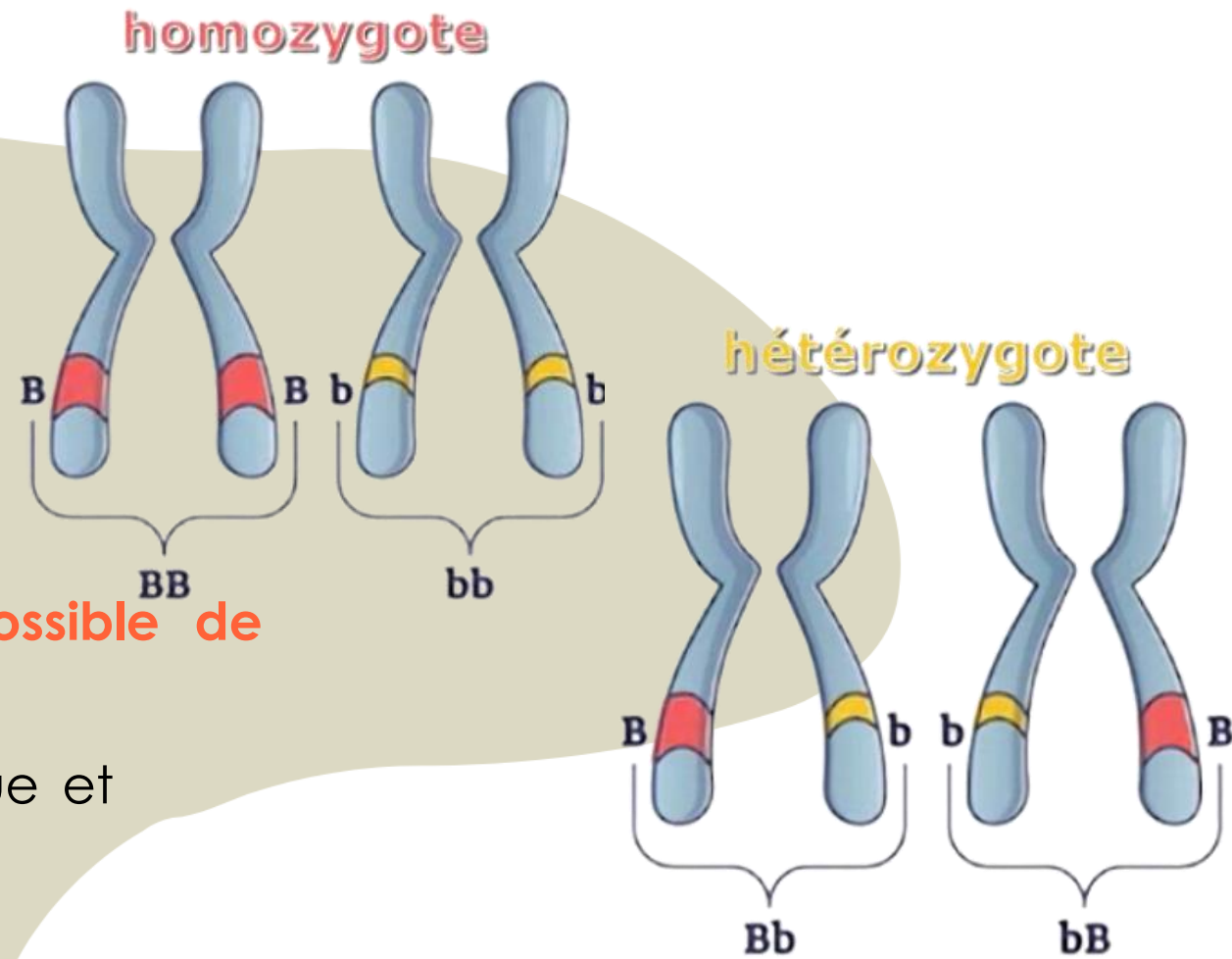


Mais les anomalies provoquant cette maladie génétique sont multiples : il existe à ce jour plus de 900 mutations répertoriées.

Toutefois, la plupart des patients sont **hétérozygotes composites** : c'est-à-dire que les deux allèles portent deux mutations différentes.

Par ces variabilités, les tests génétiques sont rendus compliqués et **il n'est pas toujours possible de confirmer la maladie par cette méthode.**

On exploite la génétique avec le bilan cuprique et l'arbre généalogique.



BILAN GÉNÉTIQUE

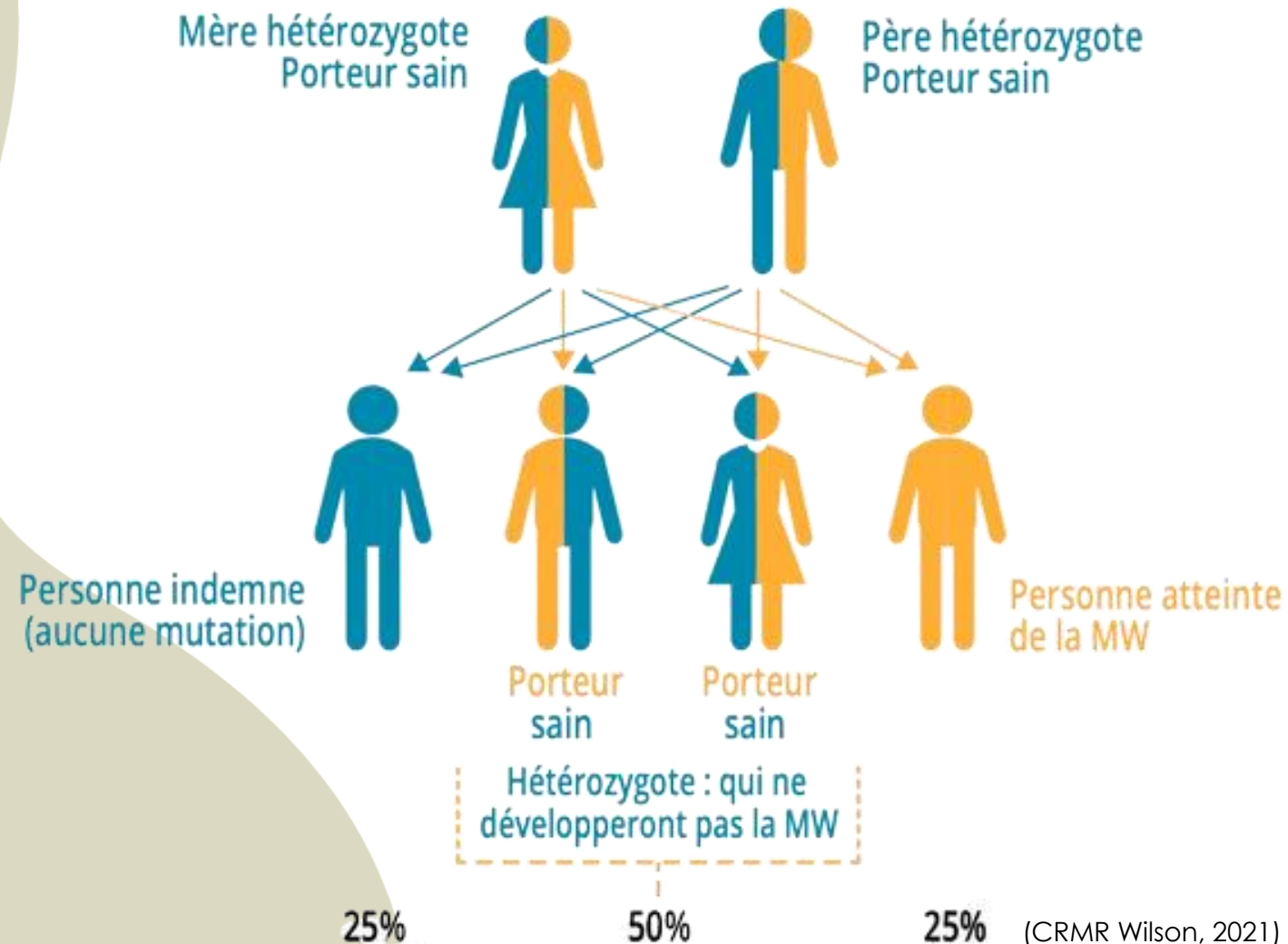


La maladie de Wilson étant l'une des rares maladies génétiques pour laquelle il existe un traitement, le but est de **dépister le plus tôt possible pour soigner le plus précocement.**

Les frères et sœurs du cas index ont un risque de **25%** d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite).

Les enfants du cas index seront dépistés après l'âge de **3 ans.**

Un dépistage familial plus large (*oncles, cousins*) est aussi recommandé.



DIAGNOSTIC

BILAN CUPRIQUE



Cuprémie
Cuprurie
Céruleoplasminémie

BILAN GENETIQUE



Biologie moléculaire
Dépistage familial

NEUROLOGIE



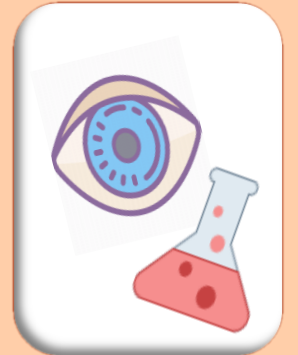
Clinique
Psychologique
Imagerie

BILAN HEPATIQUE



Biopsie
Imagerie
Bilan biochimique

AUTRES



Anneau de Kayser-Fleischer
Bilan biologique

BILAN NEUROLOGIQUE



Il est essentiel d'assurer un **bilan neurologique chez tous les patients** notamment par IRM cérébrale. C'est un examen sensible pour détecter les anomalies même à un stade débutant sans signes neurologiques.

L'atteinte mésencéphalique se présente par un aspect caractéristique de « face de panda géant ».

On peut observer une atteinte bilatérale et symétrique de l'encéphale résultant **des lésions dues à l'excès de cuivre libre**.

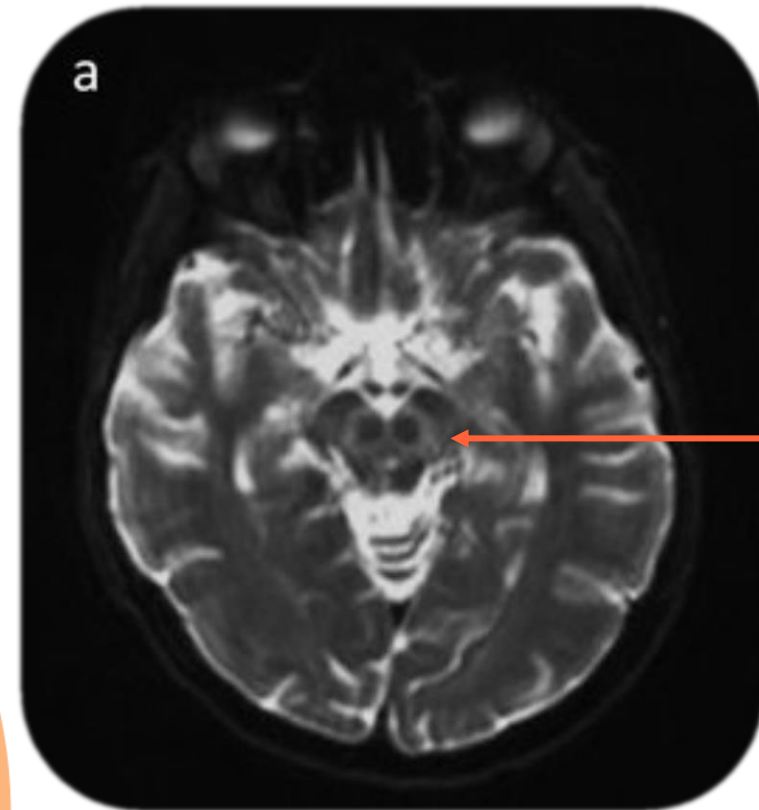
Elles se localisent au niveau de structures profondes, principalement la substance grise, les noyaux dentelés et la substance noire et en particulier :

le striatum

le tronc cérébral

le cervelet

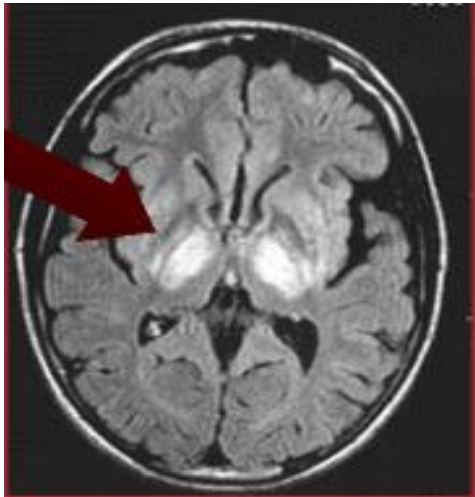
On peut aussi observer une atrophie sous-corticale (région sous le cortex cérébral).



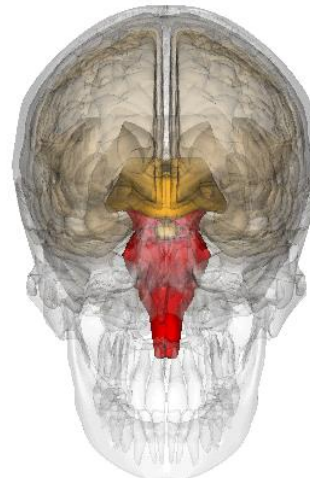
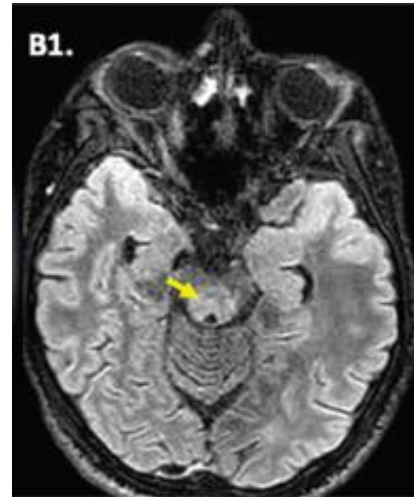
BILAN NEUROLOGIQUE



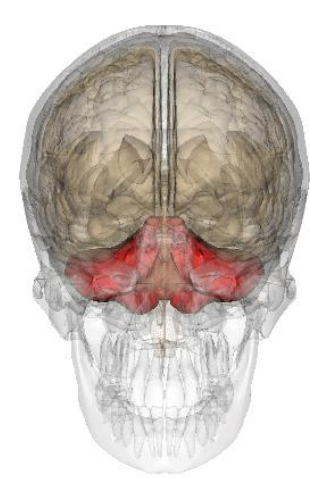
le striatum



le tronc cérébral



le cervelet



DIAGNOSTIC

BILAN CUPRIQUE



Cuprémie
Cuprurie
Céruleoplasminémie

BILAN GENETIQUE



Biologie moléculaire
Dépistage familial

NEUROLOGIE



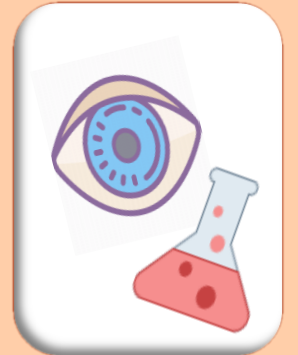
Clinique
Psychologique
Imagerie

BILAN HEPATIQUE



Biopsie
Imagerie
Bilan biochimique

AUTRES



Anneau de Kayser-Fleischer
Bilan biologique

BILAN HÉPATIQUE



Le bilan hépatique ne confirme pas le diagnostic car les anomalies qu'il renseigne sont non spécifiques. Mais il renseigne sur **l'atteinte hépatique** notamment grâce aux dosages de différents marqueurs, à l'imagerie et à la clinique. Il est donc important de le réaliser pour **suivre son évolution**.

Marqueurs d'une cytolyse :

Transaminases ASAT / ALAT

Ce sont des enzymes contenues, entre autres, dans le cytoplasme des hépatocytes.

Marqueurs d'une cholestase :

γ -GT : enzyme impliquée dans le métabolisme des acides aminés.

Phosphatases alcalines : enzymes clivant une liaison phosphoester, retrouvées dans le foie.

Bilirubine totale : pigment jaune issu, entre autres, de la dégradation de l'hémoglobine dans le foie.

Marqueurs d'une insuffisance hépatocellulaire :

Facteur V et TP (taux de prothrombine) : facteurs de coagulation synthétisés par le foie.

INR : indicateur du temps de coagulation.

DIAGNOSTIC

BILAN CUPRIQUE



Cuprémie
Cuprurie
Céruleoplasminémie

BILAN GENETIQUE



Biologie
moléculaire
Dépistage
familial

NEUROLOGIE



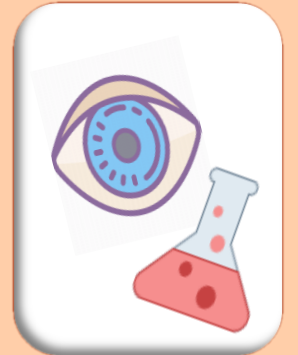
Clinique
Psychologique
Imagerie

BILAN HEPATIQUE



Biopsie
Imagerie
Bilan
biochimique

AUTRES



Anneau de
Kayser-
Fleischer
Bilan
biologique

BILAN BIOLOGIQUE



Le bilan biologique ne confirme par le diagnostic car les anomalies qu'il renseigne sont non spécifiques. Mais ces anomalies peuvent être associées à des atteintes sous-jacentes évoluant à bas bruit. Il est donc important d'en réaliser régulièrement pour le **confronter aux autres bilans diagnostics**, suivre **l'évolution de la maladie** et le **suivi thérapeutique**.

HÉMOGRAMME

- Thrombopénie (*baisse du nombre de plaquettes*)

- **Anémie hémolytique** :

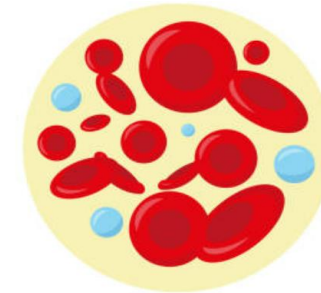
Quantification des réticulocytes : pour caractériser une anémie régénérative.

Haptoglobine plasmatique : diminuée car elle dégrade l'hémoglobine libérée par les GR hémolysés (= détruits).

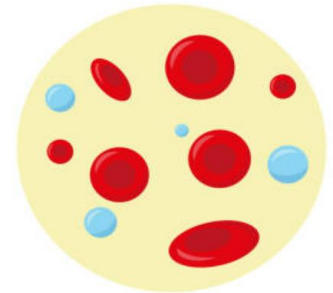
LDH (lactate déshydrogénase) : enzyme contenue dans le cytoplasme, son taux sanguin augmente lors d'une lyse cellulaire.

Bilirubine libre : son taux sera augmenté car l'hémoglobine libérée va se dissocier en hème pour ensuite synthétiser la bilirubine.

Valeurs usuelles, diapositive 67



NORMAL



ANEMIA

LEXIQUE

Anémie régénérative : anémie due à la destruction des GR, indépendamment de la moelle osseuse

Réticulocytes : précurseurs des globules rouges produits par la moelle osseuse

Cytolyse : destruction des hépatocytes

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

La maladie de Wilson est l'une des seules maladies génétiques bénéficiant d'un traitement efficace et spécifique (mais non curatif).

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Traiter précocement pour éviter les complications liées à la maladie.

Choisir le traitement optimal en fonction de la forme clinique et de la tolérance.

Administer la dose nécessaire et adaptée à l'atteinte et au patient.

Éduquer le patient sur la maladie et sur l'importance du traitement.

LES SITES D'ACTION

Inhiber l'absorption intestinale du cuivre :
SEL DE ZINC

Inhiber le passage du cuivre dans le sang :
SEL DE ZINC

Fixer le cuivre pour former un complexe non toxique et permettre son excrétion urinaire : **CHÉLATEURS DE CUIVRE**

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

SEL DE ZINC

Il bloque l'absorption du cuivre en entrant en **compétition** au niveau du récepteur de l'entérocyte.

Si le cuivre et le zinc sont en quantité équivalente, le cuivre inhibe l'entrée du zinc car il a une **affinité supérieure** au récepteur.

Mais si la concentration du zinc est au minimum **10 fois plus élevée**, c'est le zinc qui sera absorbé en dépit du cuivre.

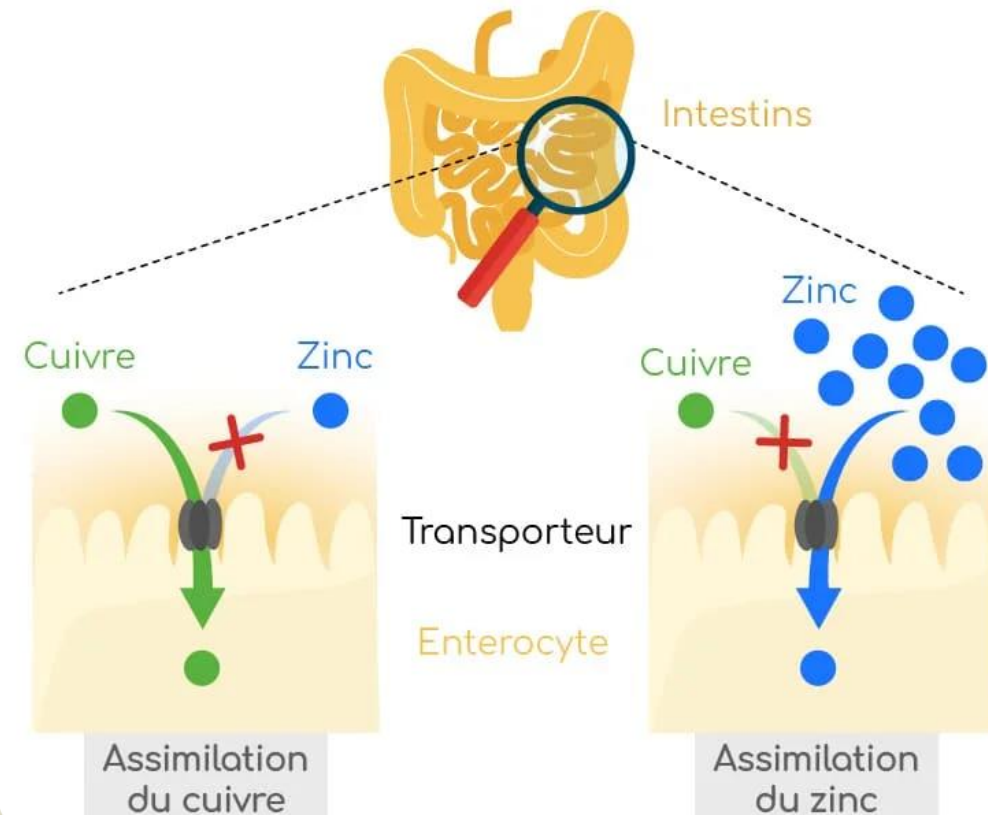
Ils induisent aussi la synthèse d'une **métallothionéine** intestinale pour fixer le cuivre libre toxique.

Ces mécanismes vont empêcher la séquestration hépatique du cuivre et neutraliser sa toxicité.

Acétate de zinc, WILZIN® (50 ou 25 mg)

Adulte : 150 mg/j en 3 prises

Enfant : 50 à 150 mg/j selon l'âge et le poids



TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

SEL DE ZINC

Il bloque l'absorption du cuivre en entrant en **compétition** au niveau du récepteur de l'entérocyte.

Si le cuivre et le zinc sont en quantité équivalente, le cuivre inhibe l'entrée du zinc car il a une **affinité supérieure** au récepteur.

Mais si la concentration du zinc est au minimum **10 fois plus élevée**, c'est le zinc qui sera absorbé en dépit du cuivre.

Ils induisent aussi la synthèse d'une **métallothionéine** intestinale pour fixer le cuivre libre toxique.

Ces mécanismes vont empêcher la séquestration hépatique du cuivre et neutraliser sa toxicité.

Acétate de zinc, WILZIN® (50 ou 25 mg)

Adulte : 150 mg/j en 3 prises

Enfant : 50 à 150 mg/j selon l'âge et le poids

EFFETS INDESIRABLES

Troubles digestifs
Pancréatites biologiques
(c'est-à-dire qu'on en retrouvera les marqueurs biologiques augmentés)

SUIVI

Bilan cuprique
Bilan lipidique
Zincémie
Zincurie des 24 heures

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

CHÉLATEURS DU CUIVRE

Ils se combinent au cuivre ionique pour former un **complexe non toxique** éliminé par voie rénale.

Ils induisent aussi la synthèse de **métallothionéines** pour fixer le cuivre libre toxique.

Ces mécanismes vont augmenter l'excrétion urinaire du cuivre et neutraliser sa toxicité.

D-pénicillamine, TROLOVOL® (300 mg)
(Traitement de référence, 1^{ère} intention)

- **Chélation active initiale** : 1200 à 1800 mg/j
 - **Stabilisation** : 600 mg à 1200 mg/j
 - **Enfant** : 20 à 30 mg/kg/j (max 1800 mg/j)
- Dose progressive, à prendre 1h avant le repas ou 2h après.*

EFFETS INDESIRABLES

Court terme : Réactions allergiques, troubles hématologiques

Retardé : Lupus érythémateux, Glomérulopathie réversible

Long terme : Lésions cutanées

SUIVI

Bilan
cuprique

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

CHÉLATEURS DU CUIVRE

En 2^{ème} intention,

en cas d'intolérance ou de résistance au TROVOLOL, on peut passer aux sels de triéthylènetramine (TETA) ou **SELS DE TRIENTINE.**

**Dichlorhydrate de trientine,
CUFENCE® (200 mg)**

Adulte : 600 et 1 600 mg/j en 2 à 4 prises

Enfant : 20 mg/kg/j en 2 à 4 prises (max 1 500 mg/j)

**Tetrachlorhydrate de trientine,
CUPRIOR® (150 mg)**

Adulte : 450 mg à 1 050 mg/j en 2 à 4 prises

Enfant : 300 à 600 mg/j en 2 à 4 prises

EFFETS INDESIRABLES

Anémie sidéroblastique
Syndrome Lupus-like

SUIVI

Bilan cuprique
Tous les 2 mois les 6 premiers mois

CHÉLATEURS DU CUIVRE

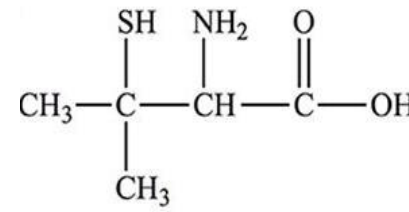
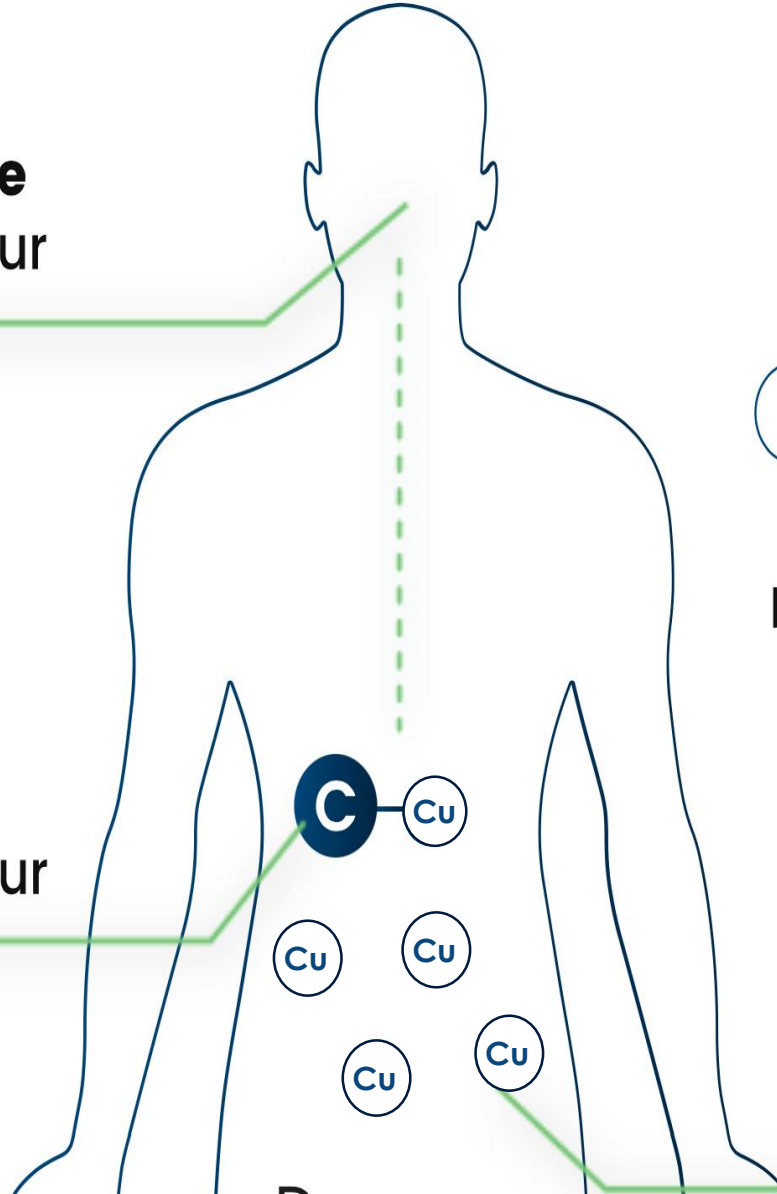
Étape 1

Prise orale
du chélateur

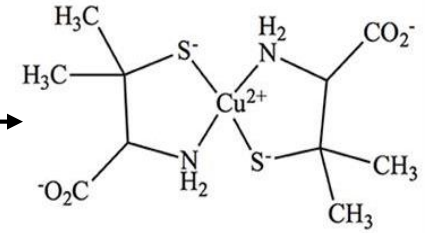


Étape 2

Liaison
du chélateur

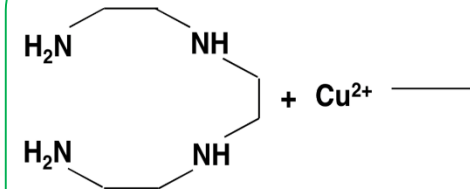


D-Pénicillamine

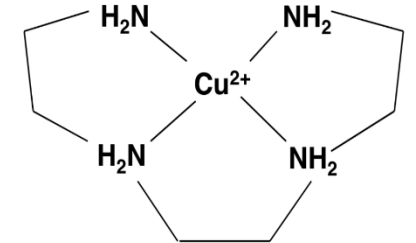


Complexe cuivre -
D-Pénicillamine

Étape 3



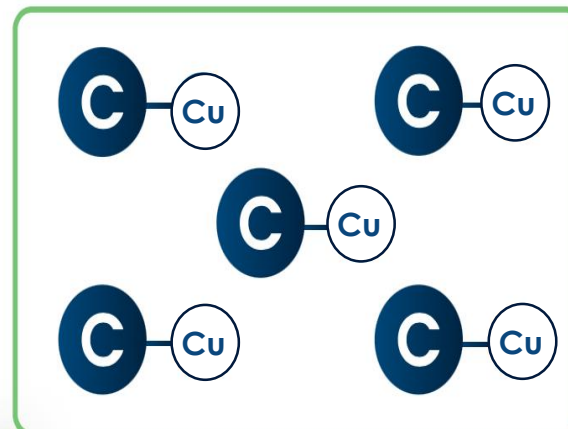
Trientine



Trientine-copper complex

[19] Cure Drug Metab, 2012

Excrétion urinaire de l'organisme
des complexes chélatés



STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de la maladie de Wilson est un traitement à vie.

PHASE D'ATTAQUE

En **1^{ère} intention** des formes symptomatiques, on initie une phase initiale de chélation active par **TROLOVOL**.

En **2^{ème} intention**, en cas d'intolérance à la D-pénicillamine, on initie des **sels de trientine**.

Le **sel de zinc** peut être instauré pour les formes pré-symptomatiques ou asymptomatiques.

PHASE D'ENTRETIEN

Après plusieurs années de stabilisation, il est recommandé de relayer la D-pénicillamine par du **sel de zinc** ou des **sels de trientine** car ils sont mieux tolérés.

LEXIQUE

Pré-symptomatique : présence de 2 mutations pathogènes et bilans normaux.

L'objectif du traitement est la **normalisation du bilan cuprique et biologique** et surtout du **taux de cuivre échangeable**.

L'effet des chélateurs peut entraîner une **aggravation neurologique** parfois irréversible chez **20%** des patients neurologiques.

Il est conseillé d'augmenter très progressivement les doses de chélateurs avec des paliers espacés de 10 à 15 jours.

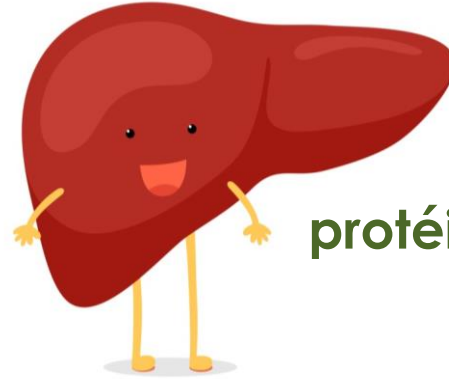
TRANSPLANTATION

La transplantation hépatique est proposée dans quelques cas en dernier recours.

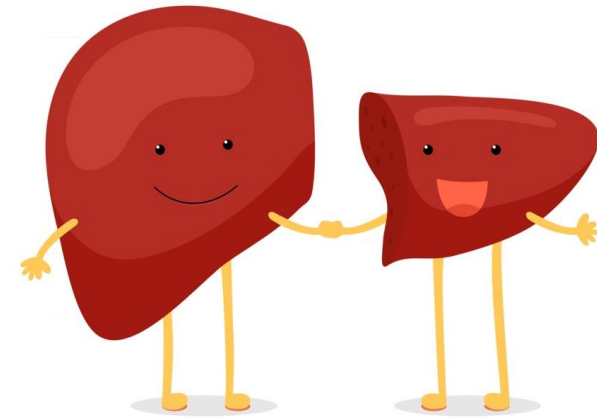
C'est le **seul** traitement possible des **formes hépatiques fulminantes** des **cirrhoses décompensées** et des **formes neurologiques sévères** toutes trois **résistantes au traitement médical**.

La transplantation hépatique améliore significativement ces formes neurologiques graves.

La survie post transplantation est très bonne ; le **taux de survie à 5, 10 et 15 ans est de 87%**.^[22] Toutefois, ce taux de survie est moins élevé dans les formes neurologiques que dans les indications hépatiques.^[1]



Le foie transplanté dispose d'une **protéine ATP7B fonctionnelle** assurant la bonne régulation du cuivre.



Les patients ne prennent plus de traitement anti-wilsoniens mais un **traitement immunosuppresseur anti-rejet à vie**.

Thérapie génique

Il n'existe pour l'instant pas de telle technologie sur le marché.

Cependant, **Vivet Therapeutics** associé à **Pfizer** ont lancé un essai clinique pour un nouveau médicament expérimental de thérapie génique : le **VTX-801**.^[18]

Il s'agit d'un vecteur adéno-associé recombinant (AAVr) conçu pour transférer un gène miniaturisé ATP7B qui codera ensuite pour synthétiser une protéine ATP7B fonctionnelle et permettre la régulation de l'homéostasie du cuivre.

L'objectif de l'essai est d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'activité pharmacologique du produit. Celui-ci a commencé en 2021 et prendra fin en 2027.

« Il s'agit d'une étape très importante pour la communauté de la maladie de Wilson pour qui le VTX-801 pourrait potentiellement apporter un bénéfice thérapeutique significatif. »^[25]

Jean-Philippe Combal, Président de Vivet.



SUIVI

Le suivi est effectué par les médecins d'un centre de référence ou de compétence.

OBJECTIF DU SUIVI

Suivre l'évolution des lésions et de la maladie.

Adapter le traitement.

S'assurer de **l'efficacité** du traitement.

S'assurer de la bonne **tolérance** au traitement.

S'assurer de **l'observance** du patient.

Apporter **l'aide paramédical** nécessaire au patient.

En vue du panel de manifestations cliniques, peuvent contribuer aux consultations de suivi :

psychologue, pédiatre, assistante social, IDE, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste et tout autre personnel paramédical.

SUIVI

Le suivi est effectué par les médecins d'un centre de référence ou de compétence.

Un suivi est réalisé :

Tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement.

Tous les 3 mois de la première année de traitement.

Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.

Consultations semestrielles avec un neurologue pour les patients ayant des formes neurologiques .

Les examens cliniques et biologiques sont effectués le plus souvent en même temps.

Les examens biologiques seront effectués selon le traitement prescrit, mais sont communs à tous :
hémogramme, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan cuprique, bilan immunologique.

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

L'éducation thérapeutique est une part importante de la prise en charge du patient.

« Elle 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)

Elle concerne le patient et son entourage.

OBJECTIFS DE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Compréhension de la maladie, du suivi et du traitement *(reconnaissance des signaux d'alarme, plan de prise, effets indésirables)*

Mise en œuvre d'une hygiène de vie adaptée *(régime pauvre en cuivre)*

Prévention des facteurs de risque de comorbidité hépatique *(alcool, médicaments hépatotoxiques, obésité, virus à hépatite)*

Possibilité d'envisager une grossesse *(le traitement ne doit pas être arrêté mais la posologie doit être diminuée)*

Aide au retour à la normale de la vie sociale/professionnelle

OBSERVANCE

Entre 25 et 33% patients wilsoniens ne sont pas observants à leur traitement au long cours dont 55% de patients pré-symptomatiques^[20].

Ce chiffre s'explique par différentes caractéristiques :

Le traitement : nombre élevé de comprimés en prise quotidienne, durée du traitement

Les effets indésirables (voir photos)

Les facteurs intrinsèques au patient : jeûne, âge, troubles cognitifs ou psychologiques

L'environnement social : manque de soutien, isolement



Élastopathie



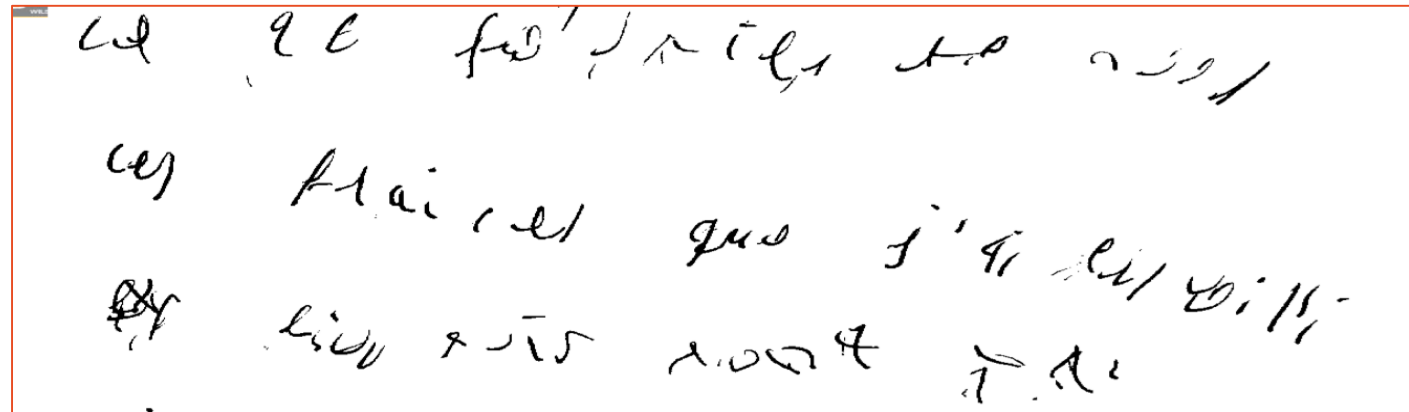
Elastome perforant sparginieux

2 patientes sous D-pénicillamine depuis 26 et 25 ans respectivement. ^[22]

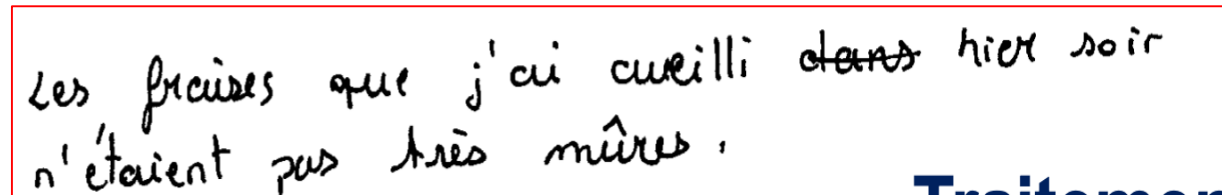
Le traitement ne doit jamais être arrêté sous risque d'aggravations irréversibles.

OBSERVANCE

Amélioration de l'écriture après 3 ans de traitement au WILZIN.



Les fraises que j'ai cueilli hier soir
n'étaient pas très mûres.













Les fraises que j'ai cueilli hier soir
n'étaient pas très mûres.

« Les fraises que j'ai cueilli hier soir n'étaient pas très mûres. »

Toutefois, un traitement bien pris permet l'amélioration significative de la **qualité de vie** et la **diminution des symptômes**.

Ainsi la prise en charge **multidisciplinaire adaptée** au patient ainsi que le **suivi régulier** sont primordiaux.

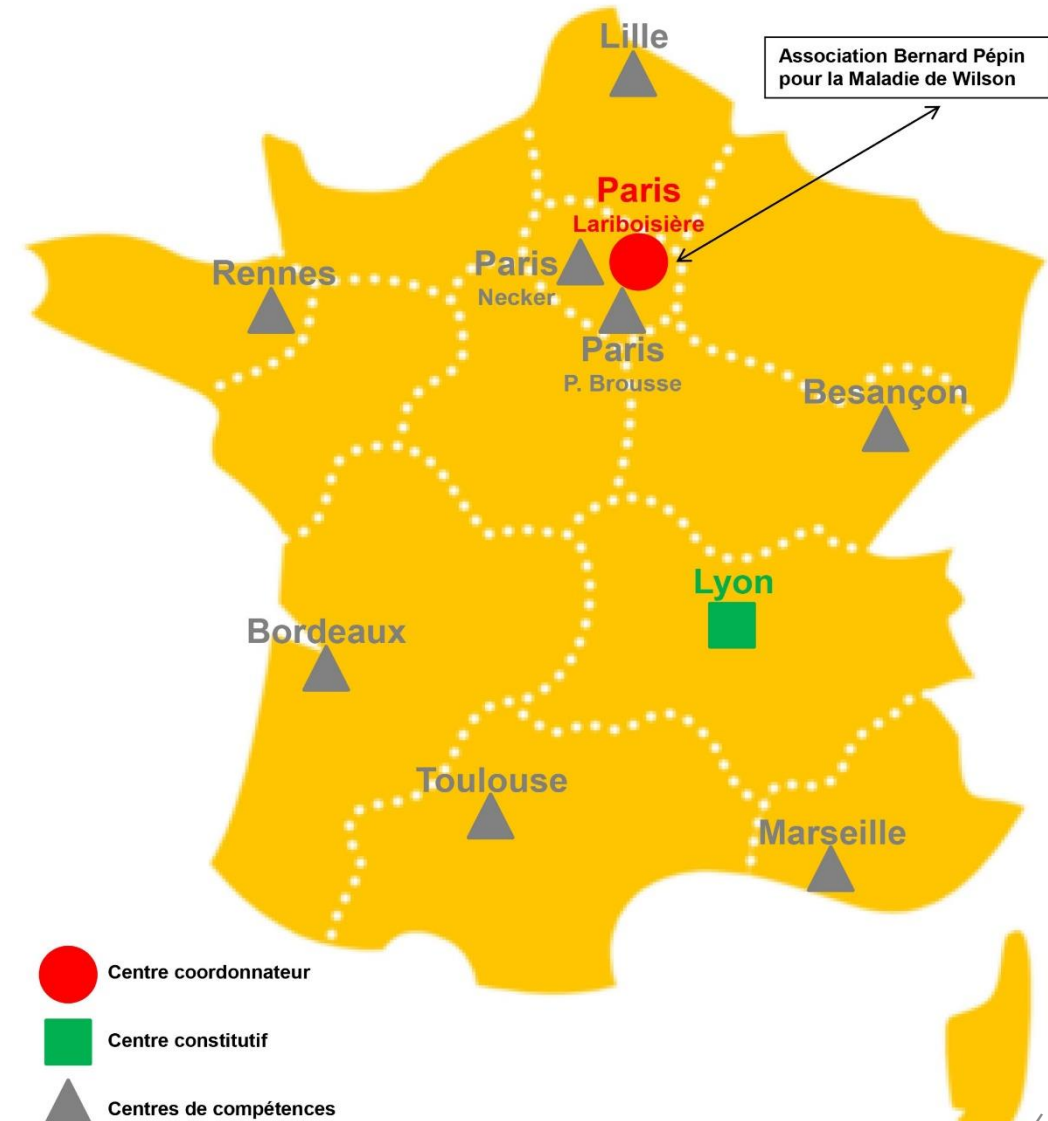
	AUTORISÉ	AVEC MODÉRATION	EXCEPTIONNELLEMENT	À ÉVITER
GROUPE	< 0,30 mg de cuivre/100 g	0,30 à 1 mg de cuivre/100 g	1 à 3 mg de cuivre/100 g	≥ 3 mg de cuivre/100 g
 BOISSONS	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les eaux minérales (Contrex®, Volvic®, Evian®) et gazeuses • Sodas : Ex : Coca cola®, Limonade, Schweppes® (*0,00 mg /100 ml) • Jus et nectars de fruits : Ex : nectar orange pêche abricot U® (*0,24 mg/l), jus d'orange Bio carrefour® (*0,25 mg /l), jus à base de fraise (30 %) Granini 1L® (*0,12 mg/l) • Café et thé : Ex : poudre pour café cappuccino (*0,01 mg /100 g), Lipton® infusion (*0,002 à 0,004 mg / 1 tasse de 150 ml) • Boissons chocolatées : Ovomaltine® (*0,14 mg /1 cuillère à soupe = 20 g), Nesquik® (*0,20 mg /1 cuillère à soupe = 20 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Jus et nectars de fruits : jus de raisins Réa® (*0,48 mg/l), • Boissons chocolatées : Poudre de chocolat Poulain® (*0,41 mg /1 cuillère à soupe = 20 g) 		<ul style="list-style-type: none"> • Boissons chocolatées : Cacao Van Houten® (*4,8 mg / 100g)
 VIANDES, CHARCUTERIES & ABATS	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les viandes fraîches, surgelées au naturel, conserves ou au naturel, toutes les volailles sauf le canard, tous les gibiers, le lapin • Charcuteries : salami, saucissons... 	<ul style="list-style-type: none"> • Canard (0,46 mg/150 g) • Rognons (0,68 mg /100 g), cœur (*0,33 mg à 0,66 mg /100 g) • Foie gras (*0,38 mg/100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Foie de porc (2,5 mg / 100 g), gésiers de volaille (*1,15 mg / 100 g) • Pâté de foie de volailles 	<ul style="list-style-type: none"> • Foies de veau (*de 13 à 18 mg / 100 g), d'agneau (20,4 mg / 100 g), de volaille (*6,4 mg / 100 g), de bœuf (3,75 mg / 100 g)
 PRODUITS DE LA MER	<ul style="list-style-type: none"> • Poissons maigres et gras, crevettes (0,25 mg /1 poignée =100 g), saumon fumé (*0,05 mg / 2 tranches = 80 g), thon naturel en conserve (*0,03 mg à 0,07 mg / 100 g), sardine à l'huile (*0,20 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Calamar (0,52 mg / 100 g), moules (0,40 mg / 200 g), langoustines (0,85 mg / 3 langoustines = 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecrevisses (2 mg / 100 g), crabe (1,8 mg / 100 g), bigorneaux (1,7 mg /2 poignées = 100 g comestible), langouste et homard (1,35 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Coquille Saint-Jacques (10 mg / 3 = 100 g), palourdes (6,1 mg / 120 g), bulots (6 mg / 100 g), huîtres (4 mg / 6 à 10 huîtres)
 ŒUFS	<ul style="list-style-type: none"> • Tous autorisés sous toutes les formes 			
 LÉGUMES & LÉGUMES SECS	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les légumes verts : frais, surgelés naturels, en conserve Ex : brocolis frais (*0,18 mg / 200g), Haricots verts frais (*0,26 mg / 200 g), Haricots verts conserve (*0,16 mg / 200 g), Petit pois (*0,30 mg/200 g), Mais conserve (*0,05 mg / 100 g), Carottes (*0,04 mg/ 100 g), Tomate (*0,02 mg à 0,15 mg / 100 g), coulis de tomates (*0,08 mg / 1 briquette 20 cl), Persil (*0,07 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Champignons frais (0,4 mg / 100 g), Soja cuit (0,32 mg / 100 g) • Lentilles en conserve (*0,60 mg / 200 g) • Lentilles cuites (0,66 mg / 200g) 		
 PAIN & FÉCULENTS	<ul style="list-style-type: none"> • Pâtes, semoule, riz (sauf riz complet) • Pommes de terre : ex : pommes de terre frites (0,11 mg / 100 g), Chips apéritifs (*0,026 mg / 10 chips soit 23 g) • Pain : ex : pain blanc (*0,13 mg /100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Riz complet (*0,38 mg / 200 g) 		
 FRUITS & FRUITS SECS	<ul style="list-style-type: none"> • Tous autorisés frais, en conserve, nature, surgelés : ex : raisin frais (0,39 mg/100 g), figue (0,15 mg/1 figue), banane moyenne (0,15 mg/banane), mûres fraîches (*0,10 mg / 100 g), ananas en boîte (* 0,05 mg / 100 g), mangue fraîche du Pérou (*0,03 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits secs : pruneaux secs (* 0,33 mg / 5 pruneaux = 100 g), noix (0,44 mg /10 noix ou 1,34 mg / 100 g), noix de coco (0,56 mg / 100 g), pistaches (*0,66 mg /environ 65 pistaches = 100 g), beurre de cacahuètes (0,70 mg / 100 g ou 0,07 mg/ 1 cuillère à café), pâte d'amande (0,50 mg /100 g) • Fruits frais : Groseilles (0,81 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits secs : graines de tournesol (2,27 mg / 100 g), noix de cajou (2 mg / 3 poignées = 100 g), noix du Brésil (1,76 mg / 25 noix =100 g), graines de sésame (1,46 mg /100 g), pignons de pin (1,32 mg / 3 poignées = 100 g), noisettes (1,2 mg / environ 65 noisettes = 100 g), noix de Pécan (1,07 mg / 3 poignées =100 g), amandes (0,50 mg / 50 g), cacahuètes (1,02 mg / 3 poignées = 100 g) 	
 LAITAGES	<ul style="list-style-type: none"> • Lait entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT, laitages préparés à base de soja, yaourts, suisses, fromages blancs... • Tous les fromages sauf le parmesan : Ex. La vache qui rit® (*0,00 mg/ portion), fromage pour croque-monsieur Tenery® (*0,00 mg /tranche). 	<ul style="list-style-type: none"> • Parmesan (0,34 mg /40 g) 		
 SUCRE, DESSERTS & PRODUITS SUCRÉS	<ul style="list-style-type: none"> • Chocolat : Ex : chocolat blanc, chocolat au lait (0,02 mg / 100 g), Lindt Pyrénéens au lait® (*0,019 mg / 1 chocolat = 7 g), Ferrero Rocher® (*0,080 mg / 1 chocolat = 12,5 g), Barres chocolatées : Ex : Mars® (*0,07 mg / 1 barre = 50 g), Milky Way® (0,03 mg / 1 barre), Desserts chocolat : Ex : Crème lactée au chocolat au lait (0,08 mg/pot), Mousse au chocolat au lait du commerce (0,07 mg / 1 pot), Dany au chocolat® (*0,13 mg / pot), sundae chocolat noisette (0,05 mg / 100 g), Céréales petit-déjeuner au chocolat : Ex : Choco pops® (*0,21 mg / 60 g) • Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux sans chocolat ou chocolat au lait pour les gâteaux « maison » • Glaces et sorbets sans chocolat • Compotes, confitures par exemple : Compote pommes-fraises Vergers gourmand® (*0,04 mg / 100 g), Confiture de fraise (*0,03 mg / 100 g), Gelée de groseille Carrefour® (*0,02 mg / 100 g), Gelée de groseille Valade® (*0,03 mg / 100 g), crème de marron (*0,10 mg / 100 g), Compote de pomme (*0,04 mg/ 100 g) • Autres desserts : Crème dessert (sauf chocolat), semoule au lait Nestlé (*0,01 mg / 100 g), préparation pour crème anglaise (*0,01mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chocolat : Crunch® (*0,45 mg / 100 g), Nutella® (*0,60 mg / 100 g soit 7 cuillères à café), Barres chocolatées : Ex : Bounty® (0,26 mg / 1 barre), Snikers® (0,24 mg / 1 barre), Kit Kat® (0,13 mg / 1 paquet de 4 barres), Smarties® (0,1 mg / 1 paquet = 40 g), Twix® (*0,22 mg /1 paquet de 2 barres), Milka® barre chocolatée (*0,10 mg / 1 barre de 30 g), Desserts chocolat : Ex : Profiteroles au chocolat (0,18 mg / 100 g) • Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux : pain d'épices (*0,5 mg / 50 g soit 2 tranches), céréales petit-déjeuner blé soufflé (0,33 mg / 60 g), gaufrettes noisettes Favorini® (*0,39 mg /100 g = 4 gaufrettes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chocolat : noir (0,65 mg / 2 carrés), chocolat noir Côte d'Or® 70 % (*0,27 mg / 2 carrés) • Viennoiserie chocolat : Ex : pain au chocolat 	<ul style="list-style-type: none"> • Chocolat : cacao Van Houten® (*4,81 mg / 100 g) (le cacao peut être utilisé à raison de 10 g dans une préparation)
 MATIÈRES GRASSES	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les huiles, beurre, margarine, crème fraîche 			

LE CRMR WILSON

Le CRMR Wilson (Centre de Référence Maladies Rares) est une structure experte dans la prise en charge de la Maladie de Wilson.

Il est constitué **d'un site coordonnateur** (Paris), **un site constitutif** (Lyon) et 8 centres de compétences répartis en France.

Sur chaque site une équipe multidisciplinaire (pédiatre, hépatologue, neurologue...) assure la prise en charge, le suivi thérapeutique, social et psychologique ainsi que l'éducation thérapeutique des patients Wilsoniens.



LE CRMR WILSON



MISSIONS DU CRMR

Améliorer, assurer et coordonner la prise en charge des patients.

Structurer l'offre de soins.

Assurer le suivi des patients.

Informier et former les professionnels.

Organiser des consultations multidisciplinaires.

Définir les référentiels et protocoles thérapeutiques.

Coordonner les activités de recherche.

Surveillance épidémiologique.

ASSOCIATIONS DE PATIENTS



OBJECTIFS

Apporter un soutien moral et matériel aux patients.

Informer la population sur cette maladie rare.

Sensibiliser le corps médical pour un diagnostic précoce.

Contribuer à la recherche.

L'association de patients française est l'**association Bernard PEPIN** localisée à Paris.



ASSOCIATION BERNARD PEPIN
POUR LA MALADIE DE WILSON

Les autres associations de patients européennes :



Italie



Pays-bas



Royaume-Unis



Espagne

cliquer sur le logo de l'association pour être redirigé vers le site



Allemagne



Roumanie

**WILSON
PATIENT
FORENINGEN**

Danemark

AUTRES MALADIES LIÉES AU CUIVRE

MALADIE DE MENKES [15]

C'est une maladie génétique dégénérative et récessive liée à l'X causée par la mutation du **gène ATP7A** codant pour la protéine de transport du cuivre du même nom.

Il y a donc un déficit de synthèse des enzymes au cuivre qui se manifeste dès la naissance par des **proéminences osseuses, des hernies, une hypotonie, des troubles digestifs, des cheveux en aspect « fil de fer »** et une **détérioration motrice**.

ACÉRULOPLASMINÉMIE [16]

C'est une maladie génétique autosomique récessive neurodégénérative rare. Elle est liée à des mutations touchant le **gène de la céruloplasmine**.

Il n'y a donc **aucune activité de la céruloplasmine/ferroxydase** ce qui entraîne le développement d'une **surcharge en fer** touchant le foie, le pancréas, mais aussi le cerveau (unique pour une pathologie liée au fer).

Elle se manifeste à l'âge adulte par des **troubles neurologiques (ataxie, mouvement involontaire, syndrome parkinsonien), diabète sucrée, dégénérescence rétinienne**.

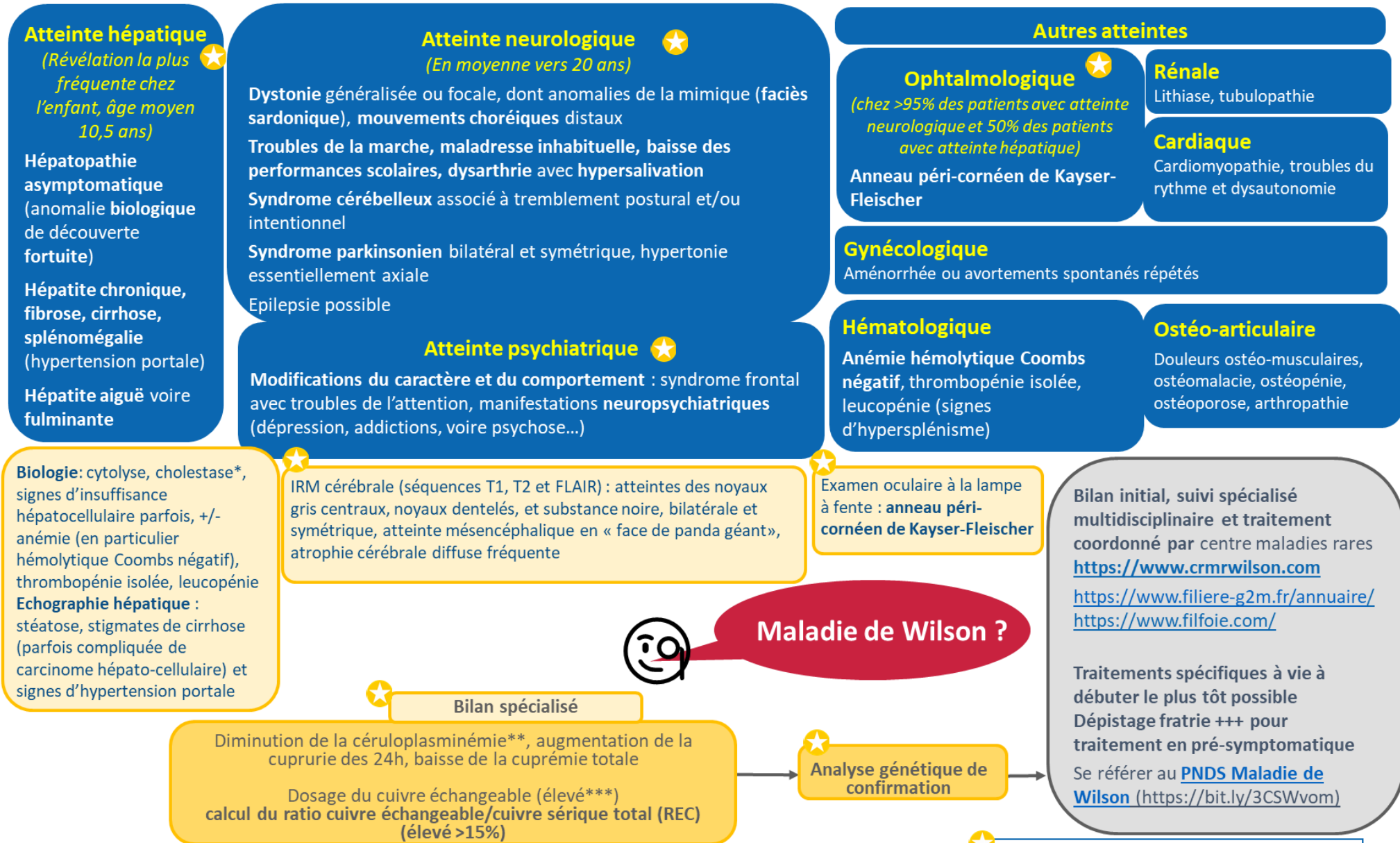
ANNEXE : VALEURS USUELLES



	Femmes	Hommes
ALAT :	6 – 25 UI/L	8 – 35 UI/L
ASAT :	6 – 25 UI/L	8 – 30 UI/L
GGT :	< 35 UI/L	< 45 UI/L
LDH :	190 – 400 UI/L	
Phosphatases alcalines :	30 – 100 UI/L	
Bilirubine totale :	< 20 mmol/L	
Bilirubine libre :	< 18 mmol/L	
Erythrocytes (GR) :	4,2 – 5,2 G/L	4,5 – 5,7 G/L
Thrombocytes :	150 – 450 G/L	
Réticulocytes :	20 – 80 G/L	
Hémoglobine :	130 – 170 g/L	120 – 160 g/L

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre. Protocole national de diagnostic et de soin. 2021
- [2] Nutrixeal Info. Cuivre [Internet]. 28 Jan 2021 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/cuivre/>
- [3] Poujois A, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Woimant F. Maladie de Wilson. Revue Francophone des Laboratoires. 1 juin 2021;2021(533):44-54.
- [4] Weil B. Chapitre 24 Méthode en immunologie [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm
- [5] Poupon J, Woimant F. Nouveautés dans l'exploration du métabolisme du cuivre, dans le diagnostic et le suivi de la maladie de Wilson : :61.
- [6] Ernst DJ, Clinical and Laboratory Standards Institute. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture: approved standard. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
- [7] Wilson Disease : Medicine [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1992/05000/Wilson_Disease.4.aspx
- [8] Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. J Clin Med. 30 oct 2021;10(21):5097.
- [9] Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2021;92(10):1053-61.
- [10] El-Youssef M. Wilson Disease. Mayo Clinic Proceedings. sept 2003;78(9):1126-36.
- [11] Maladie de Wilson | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. Juin 2019 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-wilson>
- [12] CRMR Wilson. La maladie de Wilson en 60 questions [Internet], 2021 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur : https://www.crmwilson.com/wp-content/uploads/2021/09/La-maladie-de-Wilson-en-60-questions_som_inter_02.pdf.
- [13] CRMR Wilson. [Internet] [cité 21 juill 2022].
- [14] G, Guillerme J, Fraissinet F, Brunel V, Chagraoui A, Dumant-Forest C, Lahary A. Diagnostic d'une maladie de Wilson devant une anémie hémolytique. Ann Biol Clin 2020 ; 78(4) : 425-32
- [15] Orphanet: Maladie de Menkes [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=565
- [16] Orphanet: Acéroléoplasminémie [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=48818&lng=FR
- [17] Picoat A. LE CUIVRE : DES BENEFCES AUX RISQUES. 2011. Dossier d'information n°3 :37.
- [18] Maladie de Wilson : Vivet Therapeutics et Pfizer annoncent [...] la thérapie génique expérimentale de Vivet MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/maladie-de-wilson-vivet-therapeutics-et-pfizer-annoncent-lautorisation-de-la-fda-de-letude-de-phase-1-2-de-la-therapie-genique-experimentale-de-vivet>
- [19] Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Drug Metab. 1 mars 2012;13(3):237-50.
- [20] E. Jacquelet, J. Beretti, A. De-Tassigny, et al, L'observance dans la maladie de Wilson : intérêt d'un suivi rapproché au long cours, 1 mars 2018; 5861(3):155-160
- [21] P. Grasland. Les cataractes. [Internet]. [cité le 9 août]. Disponible sur: <http://p.jean2.pagesperso-orange.fr/diapo/patholo/cataracte.pdf>
- [22] A. Poujois, D. Habes, O. Guillaud, A. Lachaux et al. Neurologies. Mai 2020; 23(228):152-159
- [23] F. Woimant, J.-M. Trocello, N. Girardot-Tinant, P. Chaine, R. Sobesky, J.-C. Duclos-Valée, et al. Maladie de Wilson. EMC – Neurologie. Avril 2013;10(2):1-14
- [24] Phase I/II Study of VTX-801 in Adult Patients With Wilson's Disease (GATEWAY) | Clinicaltrials.gov [Internet] ; 2022 août [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04537377>
- [25] Maladie de Wilson : Vivet Therapeutics et Pfizer annoncent l'autorisation de la FDA de l'étude de Phase 1/2 de la thérapie génique expérimentale de Vivet MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/maladie-de-wilson-vivet-therapeutics-et-pfizer-annoncent-lautorisation-de-la-fda-de-letude-de-phase-1-2-de-la-therapie-genique-experimentale-de-vivet>



*Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique : stéatose ou fibrose évoluant à bas bruit (intérêt du Fibroscan®)

** La céruloplasminémie peut être normale, et il existe des diminutions dans d'autres contextes (hétérozygotes sains, hépatite virale, malnutrition...)

*** le cuivre échangeable peut parfois être normal (notamment dans des formes hépatiques, ou asymptomatiques)