

# Maladie de Wilson

 **Olivier GUILLAUD**

 Centre de référence de la maladie de Wilson - Hôpital Femme Mère Enfant - Hospices civils de Lyon - 59 Boulevard Pinel - 69500 Bron (France)

 [olivierguillaud.pro@gmail.com](mailto:olivierguillaud.pro@gmail.com)

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évoquer une maladie de Wilson
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les critères pronostiques
- Connaître les modalités du traitement et de sa surveillance
- Savoir mener l'enquête génétique

## LIENS D'INTÉRÊT

Orphanan ; Alexion

## MOTS-CLÉS

Maladie de Wilson ; Diagnostic ; Traitement

## ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

## Généralités

La maladie de Wilson (MW) est une maladie génétique rare due à l'accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, principalement dans le foie et dans le cerveau. Il s'agit d'une affection monogénique de transmission autosomique récessive, due à la présence de mutations dans le gène localisé sur le chromosome 13 codant pour une protéine transporteuse du cuivre essentiellement localisée dans le foie, l'ATPase 7B. En cas de dysfonctionnement de l'ATPase 7B, il existe un défaut d'excrétion biliaire du cuivre qui a pour conséquence une accumulation toxique de cuivre libre, initialement dans le foie puis secondairement dans les autres organes via le passage dans la circulation générale (1).

La prévalence génétique classique de la MW est de 1/30 000 mais serait peut-être plus fréquente d'après certaines études génétiques récentes. La prévalence des hétérozygotes varie entre 1/40 et 1/90. La prévalence clinique de la MW est certainement sous-estimée. Selon les données médico-administratives nationale SNIIR-AM (2013), elle serait de l'ordre de 1,5/100 000 en France. La différence entre prévalence clinique et génétique pourrait être expliquée par une péné-

trance incomplète de la maladie et/ ou la présence de gènes modificateurs (non connus) à l'origine de phénotypes peu sévères et/ ou une maladie encore largement sous diagnostiquée (2).

## Les éléments du diagnostic

Le diagnostic de la MW repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques (**tableau 1**). Le score de Leipzig est un score qui a été proposé par des experts internationaux permettant d'aider le clinicien à établir un diagnostic de MW à partir de ces différents items mais n'a pas été réactualisé depuis 2003, ne prenant pas en compte les nouveaux biomarqueurs actuellement disponibles (3) (**tableau 2**).

## La présentation clinique

La MW est un caméléon clinique auquel il faut savoir penser. Elle touche habituellement le sujet jeune, classiquement entre 5 ans et 40 ans, avec un pic de révélation lors des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> décennies, toutefois des formes symptomatiques de révélation précoces (2 ans) ou tardives (>70 ans) ont

**Tableau 1 : Éléments du diagnostic de la maladie de Wilson**

	Forme présymptomatique (dépistage)	Forme hépatique chronique asymptomatique (dépistage)	Forme hépatique chronique symptomatique	Forme neurologique	Forme hépatique fulminante
<b>Manifestations</b>	BH normal Absence de symptômes neurologiques	Cytolyse Absence de symptômes neurologiques	Cytolyse + asthénie +/- douleur abdo +/- signes neurologiques	Signes neuro au premier plan +/- signes hépatiques associés	Ictère, douleur abdo, anémie hémolytique +/- symptômes neurologiques
<b>Cuivre sérique total</b>	diminué	diminué	diminué	diminué	augmenté
<b>Céruoplasmine (0,20-0,40 g/L)</b>	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée ou normale
<b>Cuivre échangeable</b>	normal	normal	normal ou augmenté	augmenté	très augmenté
<b>REC</b>	>15%	>15%	>18,5%	>18,5%	?
<b>Cuprurie/24h</b>	peut être normale	modérément augmentée (40 à 100 µg/j) (0,6-1,6 µmol/j)	en général augmentée <ou> 100 µg/j (<ou> 1,6 µmol/j)	Augmentée >100µg/j (>1,6 µmol/j)	Très augmentée >100 µg/j voire >1000 µg/j (>1,6 µmol/j voire >16 µmol/j)
<b>Dosage pondéral Cuivre hépatique</b>	?	?	augmenté (>250 µg/g) (>4 µmol/g)	augmenté (>250 µg/g) (>4 µmol/g)	augmenté (>250 µg/g) (>4 µmol/g)
<b>Anneau de KF</b>	absent	le plus souvent absent	environ 50%	>95%	environ 50%
<b>Anomalie à l'IRM cérébrale</b>	normal	le plus souvent normale	environ 50%	>95%	environ 50%
<b>Biologie moléculaire</b>	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B	2 mutations ATPase 7B

**Tableau 2 : Score de Leipzig (score développé pour le diagnostic de maladie de Wilson)**

Paramètres	Points
<b>CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES SPÉCIFIQUES</b>	
<b>Anneau de Kayser-Fleischer (examen à la lampe à fente)</b>	
Présence	2
Absence	0
<b>Symptômes neuropsychiatriques évocateurs de maladie de Wilson (ou lésions radiologiques typiques sur l'IRM cérébrale)</b>	
Présence	2
Absence	0
<b>Anémie hémolytique à test de Coombs négatif (+ élévation du cuivre sérique)</b>	
Présence	1
Absence	0
<b>TESTS BIOLOGIQUES</b>	
<b>Cuprurie /24h (en absence d'hépatite aigue)</b>	
Valeur normale (<100 µg/24h chez l'adulte et <40 µg/24h chez l'enfant)	0
1-2x la valeur normale	1
>2x la valeur normale	2
Valeur basale normale mais > 500 µg/24h après test à la D-penicillamine (2x500mg)	2

été décrites. Dans ces conditions, l'âge en soi ne permet pas d'éliminer un diagnostic de MV.

La MW peut se présenter par un grand nombre de manifestations principalement hépatiques, neurologiques et/ ou psychiatriques avec de multiples combinaisons possibles. L'atteinte hépatique est variable et peut se manifester par de simples anomalies des tests hépatiques, une stéatose hépatique et/ ou une hépatomégalie en imagerie, une hépatite aiguë ou chronique, une cirrhose ou une hépatite fulminante. L'atteinte neurologique peut accompagner l'atteinte hépatique ou être au premier plan. La dysarthrie est le symptôme le plus fréquemment observé lors du diagnostic pouvant être associé à

<b>Dosage du cuivre intra-hépatique</b>	
Valeur normale (< 50 µg/g de poids sec)	-1
jusqu'à 5x la valeur normale	1
>5x la valeur normale	2
<b>Coloration positive des hépatocytes par la Rhodanine (seulement si le dosage du cuivre intrahépatique n'est pas disponible)</b>	
Présence	0
Absence	1
<b>Céruloplasmine sérique (dosage par méthode néphélométrique, valeur normale : &gt; 20 mg/dL)</b>	
Valeur normale	0
10-20	1
<10	2
<b>Recherche de mutation du gène <i>ATP7B</i> par biologie moléculaire</b>	
Mutations pathogènes sur les 2 chromosomes	4
Mutations pathogènes sur un seul chromosome	1
Absence de mutations pathogènes détectées	0
<b>SCORE TOTAL (si des données ne sont pas disponibles pour un item mettre un score 0)</b>	
<b>Evaluation du score diagnostique pour la maladie de Wilson</b>	
<b>4 points ou plus : Diagnostic de maladie de Wilson hautement probable</b>	
<b>2-3 : Diagnostic de maladie de Wilson possible mais non certain, compléter par des explorations complémentaires</b>	
<b>0-1 point : Diagnostic de maladie de Wilson peu probable</b>	

une atteinte dystonique, un tremblement, des troubles de la marche, un syndrome parkinsonien et des mouvements anormaux choréiques. La dysarthrie, la dystonie, le tremblement et le syndrome parkinsonien peuvent également être des symptômes isolés lors de la révélation de la MW. Les manifestations psychiatriques sont probablement sous-estimées et sont également variées : troubles de l'humeur incluant la dépression et des troubles bipolaires, troubles de la personnalité incluant comportement antisocial et désinhibition sexuelle, troubles cognitifs. Tout patient porteur d'une MW doit faire l'objet d'un examen neurologique approfondi et en cas d'atteinte neurologique avérée, l'évaluation neurologique devra être faite au moyen d'une échelle dédiée, appelée UWDRS (Unified Wilson Disease Rating Scale) (4), qui a un intérêt pronostique mais également permettra un suivi de l'évolution de l'atteinte sous traitement.

### Les anomalies biologiques

**En cas de suspicion d'une MW, les tests cupriques importants à réaliser sont les dosages du cuivre échangeable, de la céruloplasmine, de la cuprémie totale et de la cuprurie des 24 heures.** 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* (**tableau 1**) (5).

En dehors de l'atteinte fulminante, le diagnostic biologique repose sur des anomalies du bilan cuprique avec la triade classique « hypocuprémie-hypocéruloplasminémie-hyper-

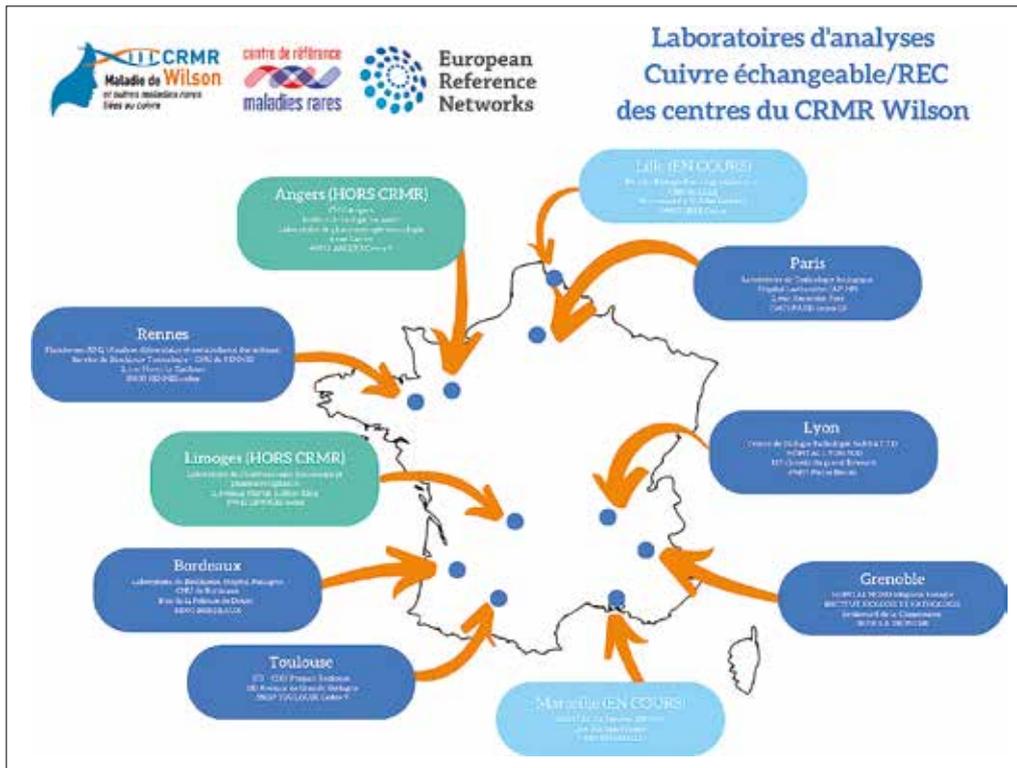
cuprurie » associée à une élévation du REC (ratio cuivre échangeable/cuivre total).

Bien qu'étant une maladie de surcharge de l'organisme en cuivre, on observe habituellement, en dehors des atteintes aiguës sévères, une diminution du **cuivre sérique total** chez le patient atteint de MW qui s'explique par la forte diminution de la quantité de cuivre lié à la céruloplasmine qui représente la fraction majoritaire chez le sujet sain (> 90 %). La quantité de cuivre toxique, non lié à la céruloplasmine, est le plus souvent augmenté chez le sujet atteint de la maladie de Wilson. Le dosage de la fraction de cuivre non lié à la céruloplasmine, appelé **cuivre échangeable**, est un des éléments importants du diagnostic : le **REC** (ratio cuivre échangeable/cuivre sérique total) est le plus souvent augmenté (> 18,5 %) chez les patients atteints de MW alors qu'il

est habituellement bas (< 10 %) chez les sujets indemnes notamment les hétérozygotes ou les patients atteints d'une autre hépatopathie chronique. Un taux augmenté de cuivre échangeable > 2 µmol/L est très souvent rencontré chez les patients atteints de MW en cas d'atteinte extra-hépatique (6,7). La **figure 1A** présente la liste des laboratoires réalisant le dosage du cuivre échangeable.

Une diminution importante de la **céruloplasminémie** (< 0,10 g/L) est très évocateur du diagnostic de MW. Des taux intermédiaires (0,10-0,20 g/L) doivent faire rechercher une maladie de Wilson mais sont moins spécifiques et des taux normaux (> 0,20 g/L) peuvent être observés chez 5 à 20 % des patients, un taux normal n'éliminant donc pas formellement le diagnostic de MW. La céruloplasminémie peut être diminuée dans d'autres situations que la MW notamment en cas de cirrhose en lien avec l'insuffisance hépatique, mais également en cas de malabsorption, de dénutrition, de syndrome néphrotique, de carence acquise en cuivre et d'autres maladies métaboliques rares mimant une MW (maladie de Menkes, acéruloplasminémie, syndrome CDG, maladie de Niemann-Pick de type C, syndrome MEDNIK). Par ailleurs, 20 % des hétérozygotes pour une mutation de l'*ATPase 7B* ont un taux de céruloplasminémie légèrement diminué entre 0,15-0,19 g/L. À l'inverse, la céruloplasminémie est augmentée en cas de syndrome inflammatoire ou d'état d'hyperœstrogénie, par exemple en cas de prise de contraception orale de type oestroprogestatif ou de grossesse.

Figure 1A : Liste des laboratoires réalisant le dosage du cuivre échangeable (mise à jour décembre 2022)



Décembre 2022

En cas d'hépatite fulminante, la triade classique hypocuprémie-hypocéru-  
loplasminémie-hypercuprurie est souvent prise en défaut. Dans cette situation, il est fréquent d'observer des taux normaux voire augmentés de cuivre sérique lié au relargage de cuivre libre par les hépatocytes, le taux de céru-  
loplasminémie peut être abaissé, normal voire augmenté et le dosage de cuprurie/24 h est habituellement très augmenté mais de manière non spécifique car il est fréquemment observé une hypercuprurie dans les hépatopathies sévères non wilsoniennes. Le dosage du cuivre échangeable est habituellement très élevé. Dans ce cas particulier, en plus de la recherche d'une anémie hémolytique à Coombs négatif, la mise en évidence d'une relative augmentation de

La mesure de la **cuprurie/24 heures** est un des éléments clés du diagnostic de la MW. Il s'agit d'un test simple et sensible qui reflète le niveau de cuivre libre non lié à la céru-  
loplasmine dans la circulation. Dans une étude réalisée chez 111 volontaires sains, le taux moyen de cuprurie/24 h était de 21 µg/24 h (0,34 µmol/24 h) (8). D'après les recomman-  
dations internationales, un taux supérieur à 100 µg/24 h (> 1,6 µmol/24 h) est très évocateur du diagnostic de MW chez un sujet non traité (9). Ce cut-off paraît toutefois trop élevé notamment chez les enfants présentant une atteinte hépa-  
tique ainsi qu'en cas de formes présymptomatiques et un cut-off de 40 µg/24 h (0,64 µmol/24 h) a été proposé avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 88 % (10). La mesure de l'augmentation de la cuprurie/24 h après prise de D-pénicillamine (test au Trolovol) peut être proposée dans certaines situations difficiles. Ce test a essentiellement été validé chez l'enfant et est de moins en moins utilisé depuis la mise en place du dosage du cuivre échangeable et de la mesure du REC. La mesure de la cuprurie/24 h est également utilisée pour la surveillance de l'efficacité des traitements de la MW.

L'anémie hémolytique à Coombs négatif est un des éléments classiques du diagnostic de la MW. Elle est observée chez 4 à 10 % des patients et est hautement évocatrice quand elle est associée à une hépatopathie inexpliquée ou en cas de mouvements anormaux. Elle peut être révélatrice de la maladie dans certains cas et le diagnostic de MW doit toujours être éliminé en cas d'anémie hémolytique à Coombs négatif survenant chez un enfant ou un adulte jeune. Chez les patients présentant une forme fulminante, une hémolyse marquée est souvent retrouvée (50-80 % des cas), liée au relargage massif de cuivre libre toxique par les hépatocytes lésés.

transaminases (< 2 000 UI/L) avec un ratio AST/ALT > 1, des valeurs normales ou faiblement augmentées du taux de Phosphatases alcalines (PAL) contrastant avec une élévation importante de la bilirubine (avec notamment un ratio PAL/bilirubine totale (en mg/dL) <4) est évocateur du diagnostic de MW (11).

### La biopsie hépatique

L'atteinte histologique de la MW n'est pas spécifique. De façon précoce, on observe des lésions de stéatose micro et/ou macrovacuolaire. Ensuite, l'aspect est celui d'une hépatite chronique active avec un infiltrat de cellules mononucléées, ressemblant à celui qui est observé dans une hépatite chronique virale ou auto-immune. Enfin, des lésions de fibrose apparaissent évoluant progressivement vers une cirrhose mixte micro et macronodulaire avec stéatose périportale. Lors des poussées d'insuffisance hépatique, on note l'apparition de larges zones de nécrose hépatocytaire. La biopsie hépatique est surtout réalisée en cas de forme atypique ou dans les formes sévères afin d'éliminer les diagnostics différentiels. Les colorations du cuivre (coloration à la rhodanine) permettent de voir tardivement l'accumulation de cuivre stocké dans les lysosomes. Si une biopsie hépatique est pratiquée pour suspicion de maladie de Wilson, il est important de réaliser un dosage du cuivre intrahépatique. Chez les patients non traités, un taux augmenté de cuivre intrahépatique supérieur à 250 µg/g (4 µmol/g) est évocateur du diagnostic de MW mais un taux plus faible voire normal n'exclut pas le diagnostic du fait de la distribution hétérogène des dépôts de cuivre intrahépa-  
tocytaires (5). Les hépatopathies cholestatiques et les cirrhoses peuvent être à l'origine de faux positifs.

## L'examen ophtalmologique

Les anomalies ophtalmologiques les plus fréquemment observées en cas de maladie de Wilson sont l'anneau de Kayser-Fleischer et la cataracte en tournesol. L'anneau de Kayser-Fleischer consiste en un dépôt de cuivre en forme d'anneau dans la couche interne de la cornée au niveau de la membrane de Descemet mis en évidence à l'examen à lampe à fente. Il s'agit d'une atteinte bilatérale retrouvée chez plus de 90 % des patients présentant une atteinte neurologique et environ la moitié des patients avec atteinte hépatique (36 % des enfants) (5). Cette anomalie est liée à la présence d'un excès de cuivre libre dans la circulation. Elle est très évocatrice du diagnostic de MW mais n'est pas pathognomonique car peut être retrouvée en cas de défaut d'excrétion biliaire du cuivre notamment en cas de cholestase chronique. Cette anomalie peut régresser sous traitement de la MW. La cataracte en tournesol est un signe classique mais rare de la MW avec des dépôts de cuivre au niveau du cristallin. Cette atteinte n'affecte pas l'acuité visuelle et peut également régresser sous traitement.

## L'IRM cérébrale

L'IRM cérébrale est l'examen de neuro-imagerie le plus sensible pour le diagnostic de maladie de Wilson. Des hypersignaux symétriques des ganglions de la base, du thalamus et/ou du tronc cérébral en séquences T2 ou FLAIR sont très évocateurs d'une MW et retrouvés chez plus de 90 % des patients avec atteinte neurologique et environ 50 % des patients avec atteinte hépatique (5). Le signe classique de la "tête de panda" caractérisé par des hypersignaux T2 entourant les noyaux rouges et la substance noire est très spécifique de la MW mais seulement retrouvé chez une minorité de patients. Des signes d'atrophie cérébrale diffuse +/- associés à des hyposignaux en séquences T2/T2\* et SWI de la substance grise en lien avec une accumulation du fer sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de MW. Dans une étude de validation d'un score pronostique de sévérité des lésions IRM réalisées chez 39 patients naïfs de traitement le sous-score de toxicité aiguë basé sur la distribution et l'intensité des anomalies inflammatoires s'améliorait avec le traitement ( $p = 0,02$ ) mais n'était pas corrélé avec le score UWDRS à baseline et après 2 ans de traitement. Le sous-score de toxicité chronique basé sur le degré d'atrophie cérébrale et les hyposignaux T2/T2\*/SWI était par contre corrélé avec le score UWDRS à baseline ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,005$ ) et après 2 ans de traitement ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ) (12).

Figure 1B : Liste des laboratoires de biologie moléculaire des centres du CRMR Wilson réalisant l'analyse du gène *ATP7B* (mise à jour décembre 2022)



Décembre 2022

## La biologie moléculaire

Le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence de mutations du gène *ATP7B*. La **figure 1B** présente les laboratoires de biologie moléculaire réalisant cette analyse génétique du gène *ATP7B*. L'analyse génétique n'est réalisée que si le patient (ou ses parents si le patient est mineur) a signé un consentement éclairé. Plus de 600 mutations ont été décrites. 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*. La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon permet actuellement de confirmer le diagnostic de MW dans 98 % des cas (5). En l'absence de mariages consanguins, la majorité des patients est hétérozygote composite avec une mutation différente sur chaque allèle. Les recherches de corrélations génotypes-phénotypes sont restées jusqu'à présent décevantes. Du fait du nombre important de mutations existantes, l'analyse génétique peut durer plusieurs semaines mais ne doit pas faire retarder l'instauration d'un traitement des formes présentant les critères classiques de la MW.

## Les autres explorations hépatiques

En cas de diagnostic d'une MW, notamment en cas d'atteinte neurologique, des examens morphologiques hépatiques par échographie voire scanner et/ou IRM seront à réaliser systématiquement à la recherche de signes d'hépatopathie chronique (stéatose, hépatomégalie, dysmorphie hépatique, splénomégalie, ascite, réseau de dérivations collatérales, lésion focalisée).

Les données concernant les performances des tests non invasifs de fibrose dans la population de malades atteints d'une MW sont relativement rares. Dans une étude portant chez des sujets naïfs de traitement le seuil de 9,9 kPa a été proposé pour identifier les patients à risque de cirrhose (5). Les valeurs d'élasticité peuvent s'améliorer sous traitement comme observé dans d'autres hépatopathies.

Enfin, il est probable que l'on puisse s'appuyer sur les recommandations de BAVENO VII pour le dépistage d'une hypertension portale cliniquement significative bien qu'aucune étude n'a été réalisée spécifiquement dans la population de malades atteints d'une MW.

## Le dépistage familial

Il est essentiel de réaliser un dépistage familial en cas de nouveau diagnostic de MW. 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 (5).

Le dépistage est à réaliser en priorité dans la fratrie, chaque frère et sœur du cas index ayant un risque de 25 % d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite). 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, il est également recommandé de proposer un dépistage chez les oncles, tantes et cousins/ cousines du cas index.

Enfin, pour les enfants du cas index, le dépistage sera proposé après l'âge de trois ans pour le diagnostic des formes présymptomatiques.

## Le traitement de la maladie de Wilson

Il doit être entrepris le plus rapidement possible et maintenu à vie. Les traitements médicamenteux spécifiques de la MW sont les chélateurs oraux du cuivre (D-pénicillamine, Trientine) et le zinc (**tableau 3**).

**Tableau 3 : Traitement médicamenteux spécifiques de la maladie de Wilson**

	Chélateurs		Sels de Zinc
	D-Pénicillamine	Trientine	Acétate de Zinc
	Trolovol® cp 300mg	Cufence® (TETA-2HCL) gél 200mg Cuprior® (TETA_4HCL) cp 150 mg	Wilzin® gél 50mg
<b>Mode d'action</b>			
Élimination urinaire du cuivre	↑↑↑	↑↑	-
Absorption digestive du cuivre	-	↓	↓↓
<b>Posologie (chez l'adulte)</b>			
Attaque	1200 à 1800 mg/j	Cufence 800 à 1600 mg Cuprior 600 à 1050 mg	100 à 150 mg/j
Entretien	600 à 1200 mg	Cufence 400 à 800 mg Cuprior 450 à 900 mg	100 à 150 mg/j
<b>Indication</b>			
	1 <sup>ère</sup> ligne des formes symptomatiques (hépatique ou neurologique)	2 <sup>ème</sup> ligne si effets secondaires ou échappement 1 <sup>ère</sup> ligne si allergie pénicilline	1 <sup>ère</sup> ligne des formes présymptomatiques 2 <sup>ème</sup> ligne si effets secondaires ou échappement
<b>Surveillance</b>			
Cuivre échangeable	↓	↓	↓
Cuprurie/24h	↑↑	↑	↓
<b>Tolérance</b>			
Risque d'aggravation neurologique	++(+)	++	+
Toxicité	+++	+	+
Effets secondaires	Cutané, hématologique, rénal, rhumatologique, maladies auto-immunes	Hématologique, digestif	Digestif



La trientine est un traitement de deuxième intention utilisé en cas de survenue d'effets indésirables à la D-pénicillamine ou aux sels de Zinc ou en cas d'échappement thérapeutique à l'une de ces molécules. Ce traitement peut également être utilisé en première intention en cas de contre-indication à la D-pénicillamine.

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. Les transaminases doivent également se normaliser.

**Les sels de zinc** ont un mode d'action différents des chélateurs oraux : ils bloquent 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, ils induisent également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang (5).

Le sel de Zinc le plus utilisé est le Wilzin®. La posologie habituelle chez l'adulte est de 150 mg/j en 3 prises à distance des repas. Chez l'enfant, la posologie dépend de l'âge et du poids et varie 25 mgx2/j (avant 6 ans) à 50 mgx3/j après 16 ans pour un poids de plus de 57 kg. En cas d'intolérance gastrique, surveillant 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.

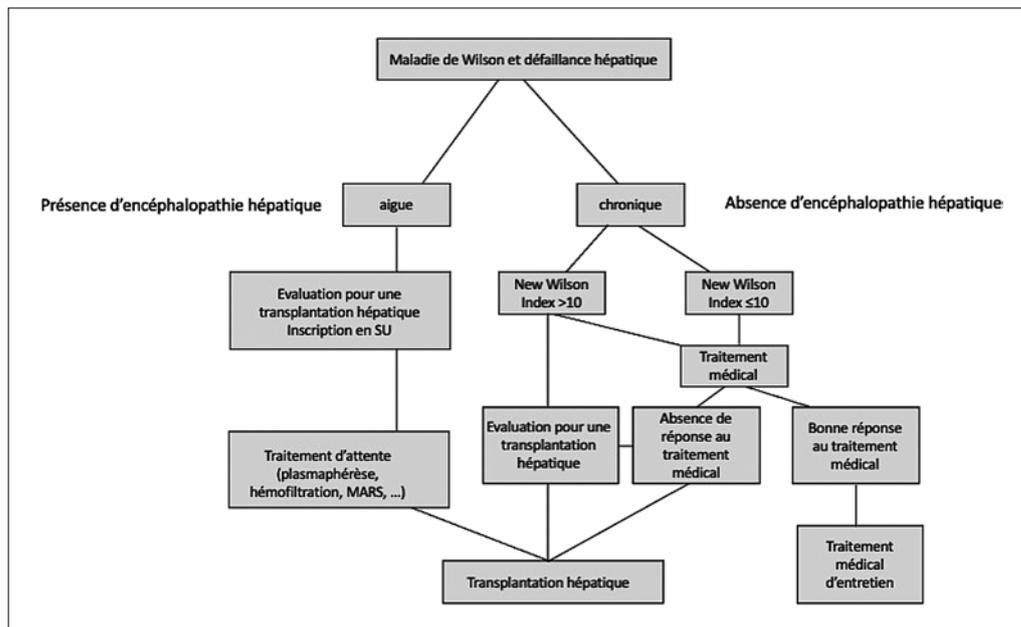
L'objectif à terme de ce traitement est d'obtenir une normalisation du cuivre échangeable et une diminution de la cuprurie/24 heures avec des seuils < 75-100 µg/j (< 1,2 à 1,6 µmol/j). Il s'agit du traitement de première intention des formes présymptomatiques. Il peut également être utilisé en 2<sup>e</sup> intention en cas d'intolérance ou d'échappement thérapeutique à la D-pénicillamine et à la Trientine.

La surveillance de l'efficacité des traitements est basée sur l'amélioration des signes cliniques de décompensation hépatique, des symptômes neurologiques (avec suivi de l'évolution du score UWDRS), des tests hépatiques et des fonctions de synthèse hépatique. En parallèle, la surveillance de la cuprurie/24 heures couplé au dosage du cuivre échangeable sera réalisé régulièrement. Les objectifs de cuprurie dépendent de la phase de traitement (initial vs. entretien) et du type de traitement (chélateurs vs. sels de zinc). Le suivi du cuivre échangeable représente également un outil intéressant pour le suivi de l'efficacité des traitements mais les seuils optimaux d'efficacité restent à déterminer.

### La transplantation hépatique

La transplantation hépatique permet de corriger l'anomalie métabolique en rétablissant une excrétion biliaire par le greffon qui est porteur d'une ATPase 7B fonctionnelle. Les indications classiques de transplantation hépatique chez les patients présentant une MW sont l'hépatite fulminante révélant la MV ou compliquant un arrêt prolongé de traitement et la cirrhose décompensée ne répondant pas au traitement médical spécifique (le plus souvent chélateur) (**figure 2**) (15,16). En cas d'hépatite aigue sévère, la détermination du score NWI (New Wilson Index ou score

**Figure 2 : Algorithme décisionnel en cas de maladie de Wilson avec défaillance hépatique (adapté d'après Ahmad et al., Handbook of Clinical Neurology, 2017 (Chapitre 16 Liver transplantation for Wilson disease))**



**Tableau 5 : New Wilson Index. Un score >10 est associé avec un risque augmenté de mortalité**

Score	Bilirubine (µmol/L)	INR	ASAT (UI/L)	GB (10 <sup>9</sup> /L)	Albumine (g/L)
0	0-100	0-1,29	0-100	0-6.7	>44
1	101-150	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	151-200	1,7-1,9	151-300	8,4-10,3	25-33
3	201-300	2,0-2,4	301-400	10,4-15,3	21-24
4	>300	>2,4	>400	>15,3	<21

de Nazer modifié) permet d'aider à la décision thérapeutique (**tableau 5**). Le NWI correspond à un score pronostique regroupant cinq variables (bilirubine totale, INR, ASAT, globules blancs, albuminémie) dont deux communes avec le MELD, développé initialement dans une cohorte pédiatrique (17). Un score supérieur à 10 est associé à un risque de mortalité accru mais n'est pas une contre-indication à l'instauration d'un traitement médical spécifique (en l'absence d'encéphalopathie hépatique) sous surveillance rapprochée stricte dans un centre de transplantation hépatique. Les indications de greffe pour carcinome hépatocellulaire, complication relativement rare chez les patients atteints de MW, suivent le score AFP. Le pronostic post-greffe immédiat et à long terme des patients atteints de MW est bon. Dans la cohorte française de 121 patients transplantés entre 1985 et 2009, les taux de survie des patients étaient à 89 % à 1 an et 87 % à 5, 10 et 20 ans. Les taux de survie des greffons étaient à 81 % à 1 an, 80 % à 5 ans, 79 % à 10 ans et 70 % à 20 ans (18). Le jeune âge des patients, l'absence de comorbidités, l'absence de récurrence de la maladie initiale sur le greffon et la faible proportion de patients greffés pour un carcinome hépatocellulaire expliquent ces bons résultats. L'indication de greffe pour atteinte neurologique sévère ne répondant pas au traitement ou s'aggravant sous traitement ne fait pas l'objet d'un consensus international et reste débattue, bien que des données récentes rapportent des résultats intéressants (19). En France, cette indication est discutée au cas par cas entre le centre de transplantation et le centre de référence pour la maladie de Wilson.

### Les traitements non spécifiques

Concernant les traitements non spécifiques de l'atteinte hépatique, les modalités de prise en charge de l'hypertension portale cliniquement significative s'appuient sur les recommandations de BAVENO VII. Une vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A et l'hépatite B seront à proposer au patient ainsi qu'une vaccination prophylactique contre la grippe, la COVID et le pneumocoque en cas de cirrhose.

Concernant les traitements non spécifiques de l'atteinte neurologique, des traitements sont proposés au cas par cas pour la prise en charge des symptômes neuropsychiatriques : dystonie (anticholinergique, toxine botulique), tremblement (B-bloquant), mouvements choréiques (neuroleptique atypique), spasticité (baclofène), hypersalivation (anticholinergique, toxine botulique), syndrome dépressif (IRS, tricycliques), troubles psychotiques (neuroleptique atypique), épilepsie symptomatique (antiépileptiques). En parallèle une prise en charge paramédicale (kinésithérapie, ergothérapie, orthophoniste, psychologique, neuropsychologique) sera associée (5).

### L'adhérence thérapeutique

L'adhérence est la clé du succès thérapeutique et représente un véritable défi chez les patients atteints d'une MW, souvent jeunes, parfois asymptomatiques, afin d'éviter la survenue d'une aggravation de l'atteinte existante ou l'apparition de nouveaux symptômes. Des études récentes rapportent des problèmes d'adhérence chez près d'un tiers des patients particulièrement en cas de formes hépatiques ou présymptomatiques (20).

## Références

- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet*. 2007;369(9559):397-408. doi:10.1016/S0140-6736(07)60196-2.
- Lachaux A, Djebrani-Oussedik N, Habes D, et al. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. 2020;27:10.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139-142. doi:10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x
- Członkowska A, Tarnacka B, Möller JC, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2007;41(1):1-12.
- Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) maladie de Wilson. Published online November 8, 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds\\_wilson\\_texte\\_8nov21.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_wilson_texte_8nov21.pdf)
- El Balkhi S, Trocillo 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(23-24):2254-2260. doi:10.1016/j.cca.2011.08.019
- Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018;38(2):350-357. doi:10.1111/liv.13520
- Sieniawska CE, Jung LC, Olufadi R, Walker V. Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 4):341-351. doi:10.1258/acb.2011.011179
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671-685. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007
- Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11). doi:10.1002/14651858.CD012267.pub2
- Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. 2008;48(4):1167-1174. doi:10.1002/hep.22446
- Dusek P, Smolinski L, Redzia-Ogrodnik B, et al. Semiquantitative Scale for Assessing Brain MRI Abnormalities in Wilson Disease: A Validation Study. *Mov Disord*. 2020;35(6):994-1001. doi:10.1002/mds.28018
- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, 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;66(2):334-344. doi:10.1097/MPG.0000000000001787
- Ngwanou DH, Couchonnal E, Parant F, et al. Long-Term Urinary Copper Excretion and Exchangeable copper in children with Wilson Disease under chelation therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Published online June 16, 2022. doi:10.1097/MPG.0000000000003531
- Guillaud O. Insuffisance(s) hépatique(s) et maladie de Wilson. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2021;28(1):123-126. doi:10.1684/hpg.2020.2109
- Ahmad A, Torrazza-Perez E, Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:193-204. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00016-1
- 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;11(4):441-448. doi:10.1002/lt.20352
- Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol*. 2014;60(3):579-589. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.025

19. Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology*. 2020;94(21):e2189-e2202. doi:10.1212/WNL.0000000000009474
20. Jacquelet E, Poujois A, Pheulpin MC, et al. Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: A cross sectional study of Wilson's disease. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(6):1481-1488. doi:10.1002/jimd.12430

## ABRÉVIATIONS

- Maladie de Wilson (MW)  
Unified Wilson Disease Rating Scale (UWDRS)  
Ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC)  
Next Generation Sequencing (NGS)  
New Wilson Index (NWI)

# 5

## Les cinq points forts

- La maladie de Wilson est rare et se révèle habituellement avant 40 ans par des manifestations hépatiques et/ ou neuropsychiatriques. Elle doit cependant être évoquée devant toute anomalie hépatique aigue ou chronique inexpliquée quel que soit l'âge du patient.
- Le diagnostic est évoqué devant une augmentation du ratio cuivre échangeable/ cuivre total (REC) > 18,5 %, de la cupurie des 24 heures, et une diminution de la céruloplasmine et de la cuprémie totale.
- Le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence d'une mutation du gène ATP7B sans retarder l'instauration d'un traitement.
- Le traitement pharmacologique de référence de première intention des formes symptomatiques est la D-pénicillamine, et les sels de zinc pour les formes présymptomatiques. La trientine est habituellement utilisée en 2e intention.
- Le cas index doit être adressé à un centre de référence qui organisera le dépistage familial indispensable.