



Maladie de Wilson

Dr GUILLAUD Olivier

Clinique de la Sauvegarde – Lyon

Centre de Référence pour la maladie de Wilson – HFME – Bron

LIENS D'INTERET

- Orphalan : Board, orateur
- Alexion : Board, orateur

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

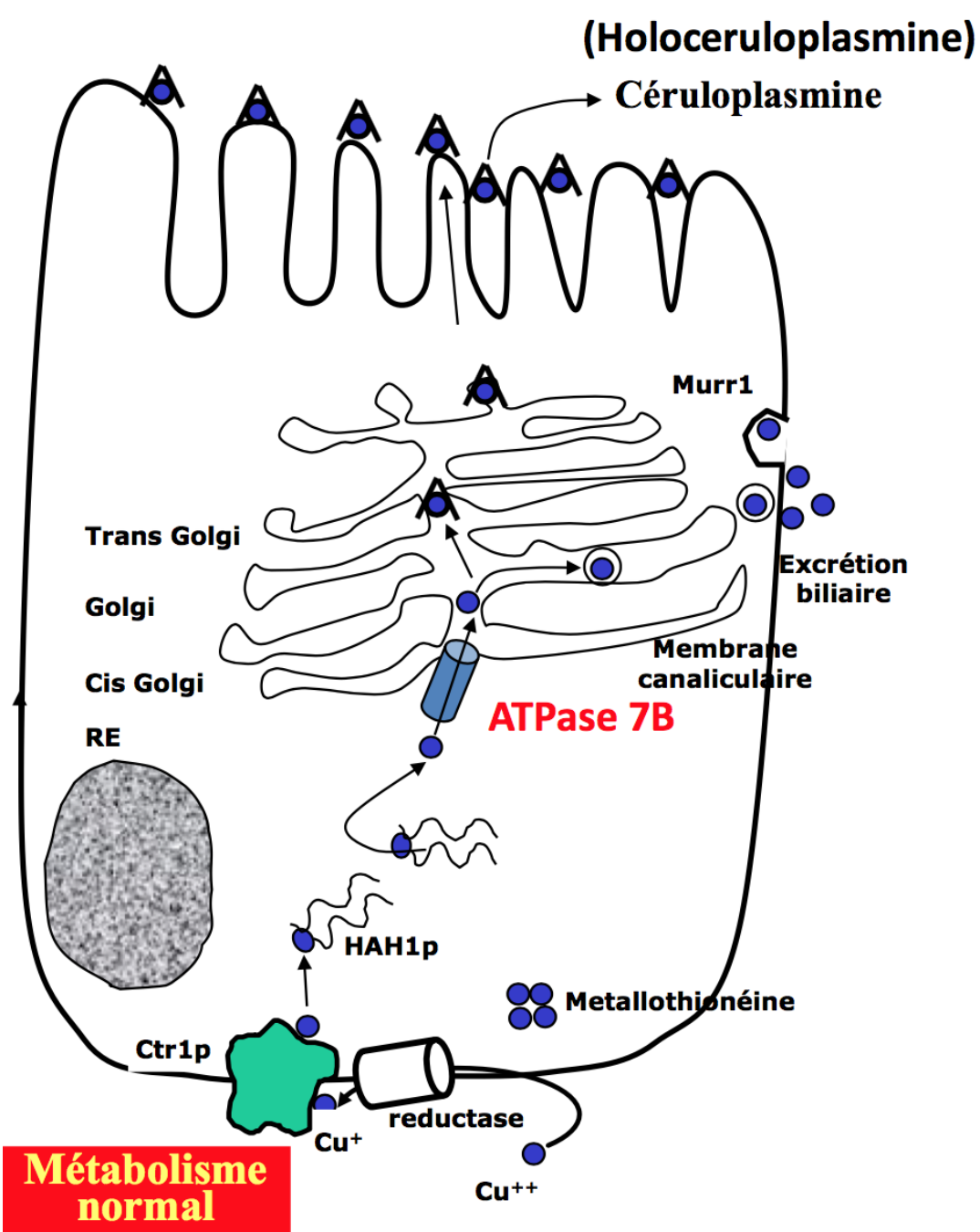
- Savoir évoquer une maladie de Wilson
- Connaître les démarches diagnostiques
- Connaître les critères pronostiques
- Connaître les modalités du traitement et de sa surveillance
- Savoir mener l'enquête génétique

INTRODUCTION

- Maladie **autosomique récessive rare**
 - Prévalence génétique **1/30 000**
 - Prévalence clinique **1.5/100 000**
- Liée à mutation gène *ATP7B* (chr 13) codant pour un transporteur du cuivre **ATPase 7B**
- Responsable d'un **défaut d'excrétion biliaire du cuivre** aboutissant à une **surcharge cuprique** de l'organisme (foie, cerveau, oeil, ...)



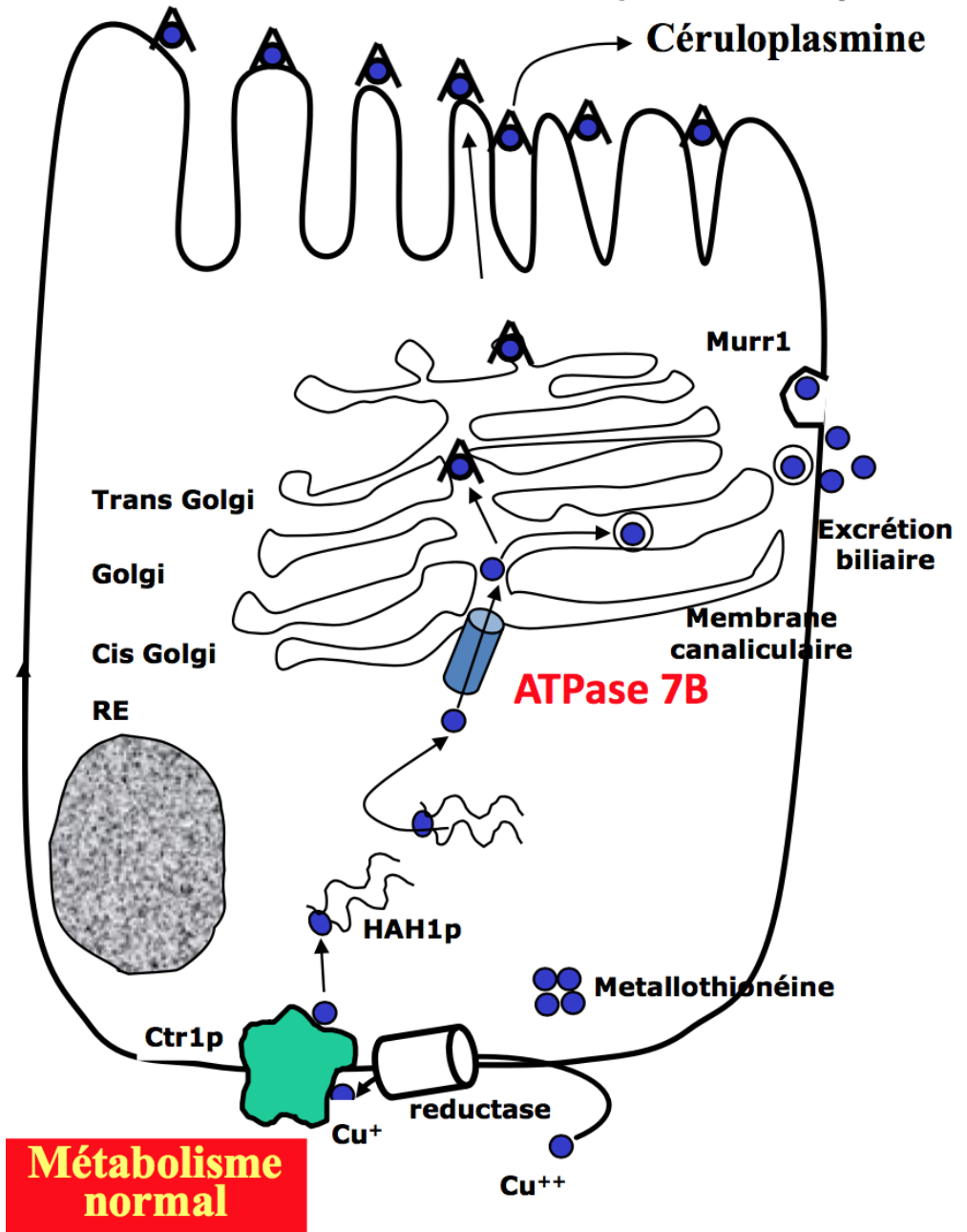
WILSON
1878-1937



- Élément trace essentiel
- 70 à 100 mg Cu dans l'organisme
- Absorption digestive environ 2-3 mg/j (ATPase 7A*) (*maladie de Menkès)
- Elimination biliaire environ 2-3 mg/j (ATPase 7B*) (*maladie de Wilson)
- Elimination urinaire marginale <0,050 mg/j

Métabolisme normal

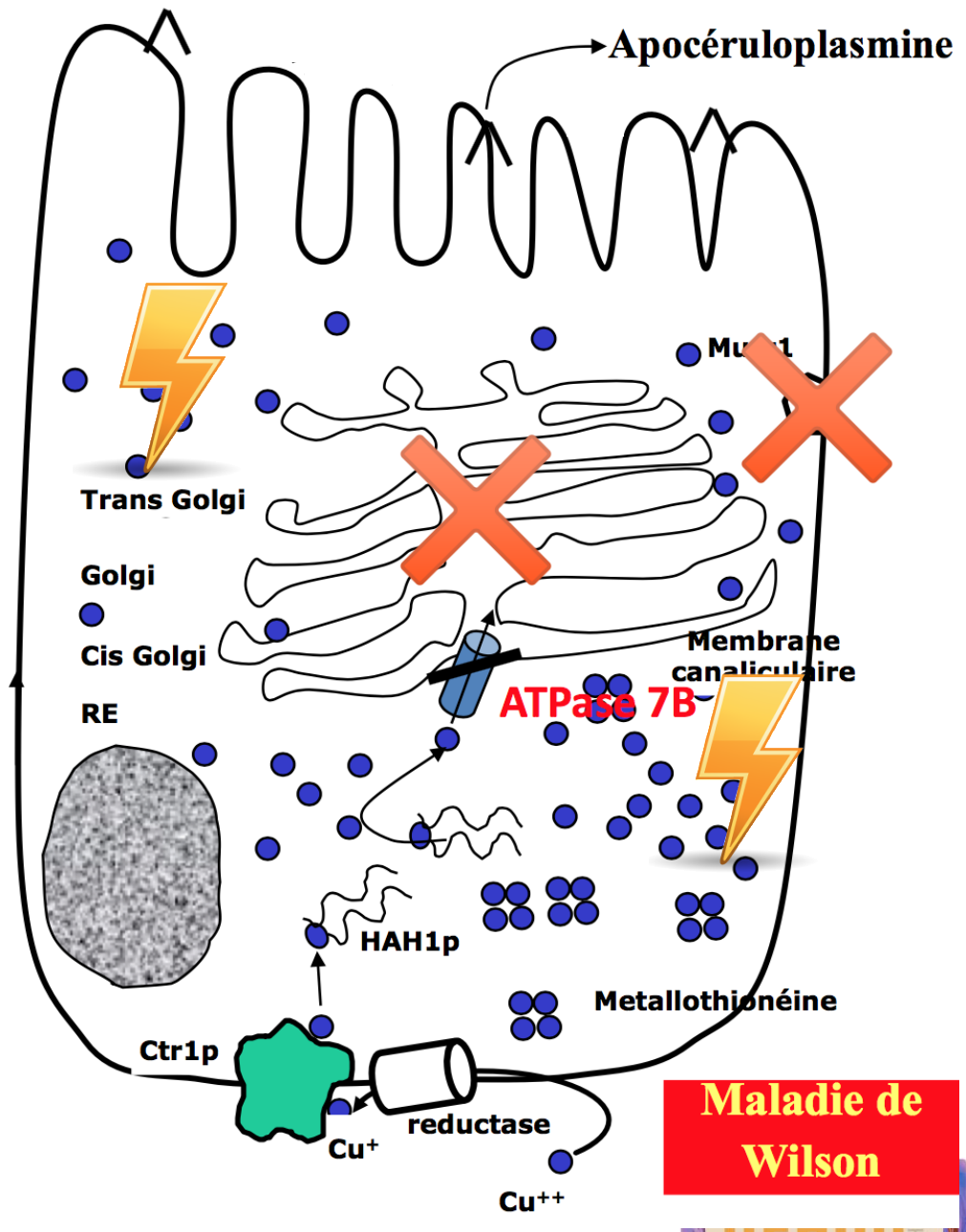
(Holoceruloplasmine)



Métabolisme normal

Gitlin JD. Gastroenterol 2003, 125: 1868-77

(Apoceruloplasmine)

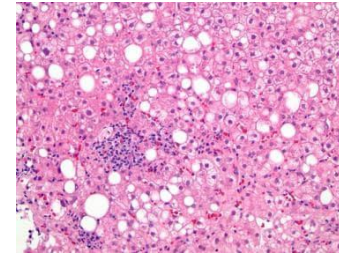
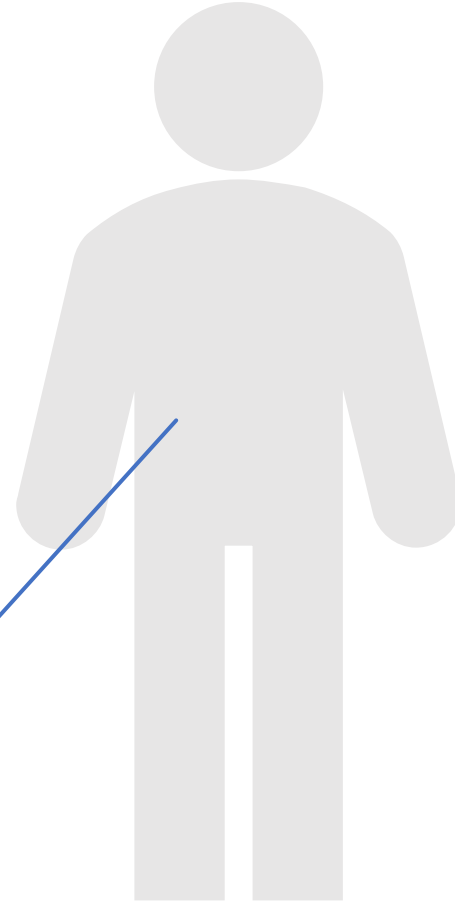


Maladie de Wilson

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

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

MODES DE RÉVÉLATION DE LA MALADIE DE WILSON



Hépatique

Elévation asymptotique des enzymes hépatiques, hépatite aigue, hépatite fulminante, cirrhose¹

KF, Kayser-Fleischer

1. Litwin T et al. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:199-211; 2. Sharma S et al. Indian J Hematol Blood Transfus 2010;26:101-102; 3. EASL. J Hepatol 2012;56:671-685a

MODES DE RÉVÉLATION DE LA MALADIE DE WILSON



Neurologique

Mouvement anormaux, troubles du langage, hypersialorrhée, troubles de la marche et de l'équilibre¹



Psychiatrique

Troubles de la personnalité, troubles de l'humeur, psychose, troubles cognitifs¹



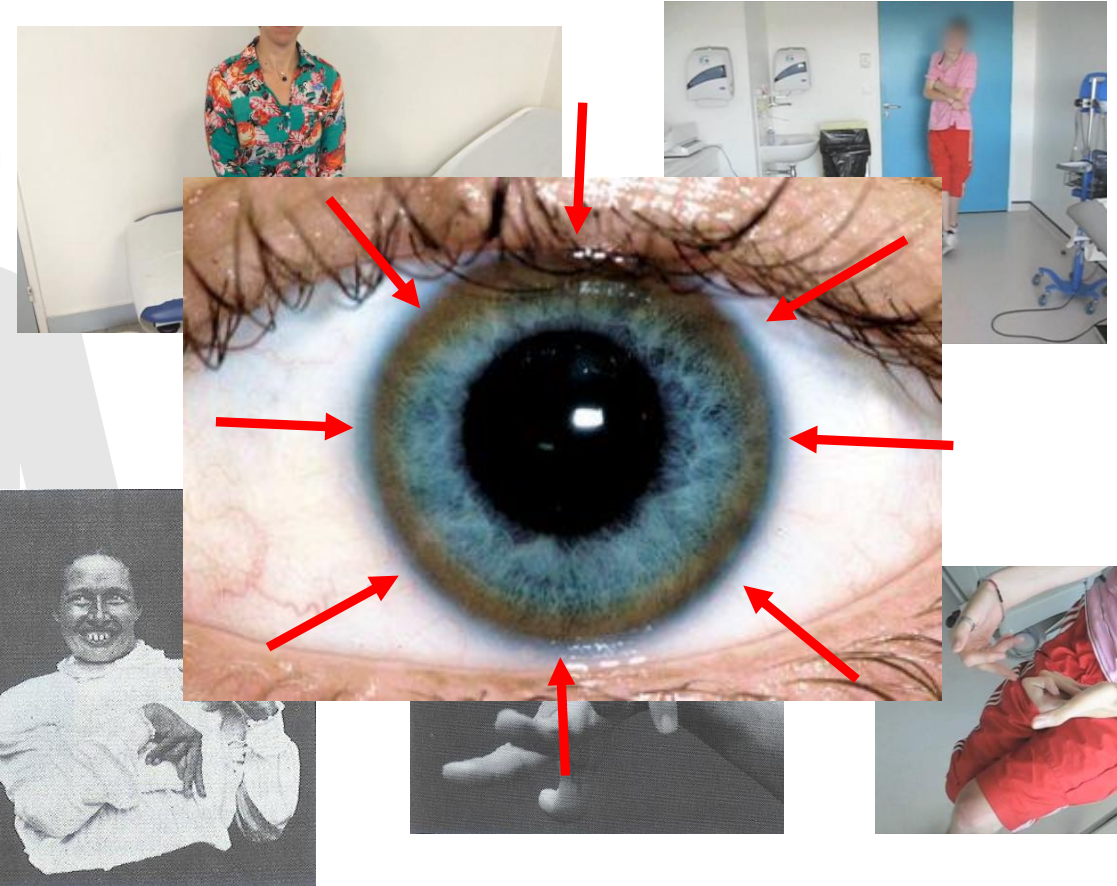
Ophthalmologique

Anneau de KF, cataracte en fleur de tournesol¹



Hépatique

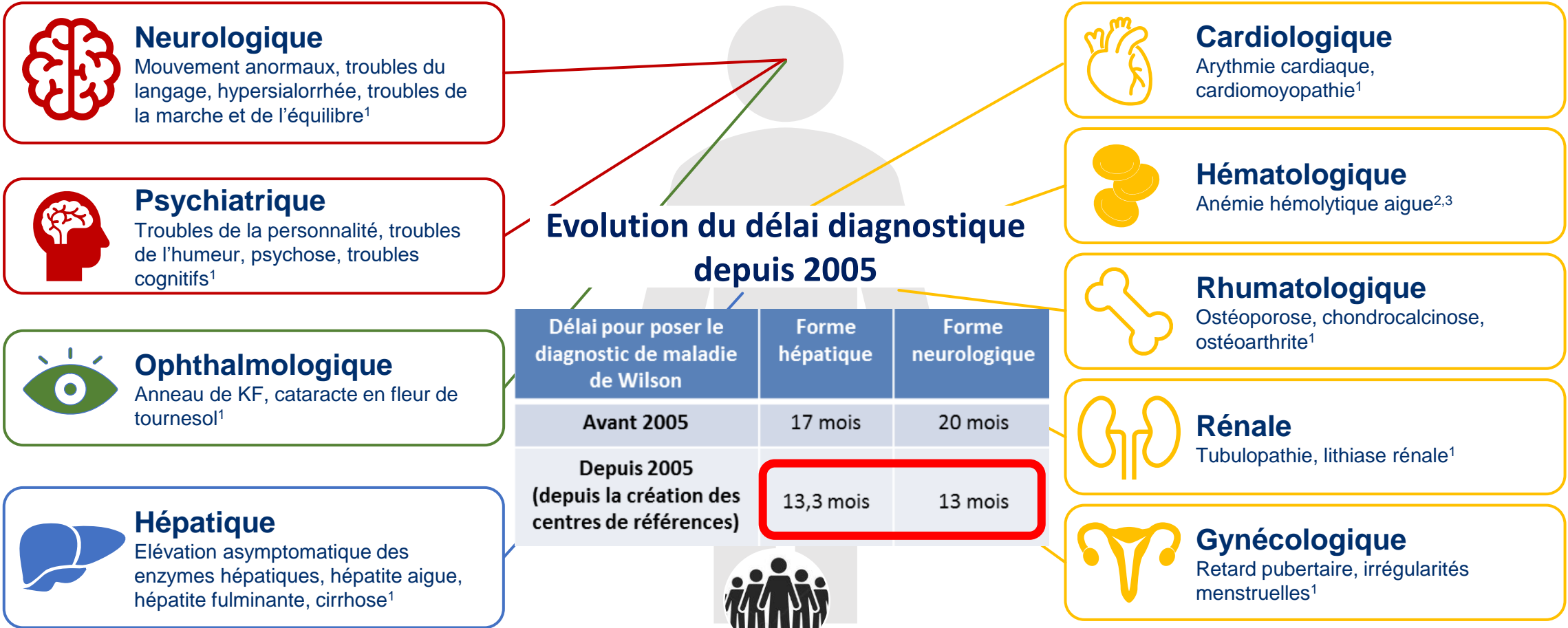
Élévation asymptotique des enzymes hépatiques, hépatite aigue, hépatite fulminante, cirrhose¹



KF, Kayser-Fleischer

1. Litwin T et al. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:199-211; 2. Sharma S et al. Indian J Hematol Blood Transfus 2010;26:101-102; 3. EASL. J Hepatol 2012;56:671-685a

MODES DE RÉVÉLATION DE LA MALADIE DE WILSON



Neurologique

Mouvement anormaux, troubles du langage, hypersialorrhée, troubles de la marche et de l'équilibre¹



Psychiatrique

Troubles de la personnalité, troubles de l'humeur, psychose, troubles cognitifs¹



Ophthalmologique

Anneau de KF, cataracte en fleur de tournesol¹



Hépatique

Élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, hépatite aigue, hépatite fulminante, cirrhose¹



Cardiologique

Arythmie cardiaque, cardiomyopathie¹



Hématologique

Anémie hémolytique aigue^{2,3}



Rhumatologique

Ostéoporose, chondrocalcinose, ostéoarthrite¹



Rénale

Tubulopathie, lithiase rénale¹



Gynécologique

Retard pubertaire, irrégularités menstruelles¹

KF, Kayser-Fleischer

1. Litwin T et al. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:199-211; 2. Sharma S et al. Indian J Hematol Blood Transfus 2010;26:101-102; 3. EASL. J Hepatol 2012;56:671-685a



Registre
France

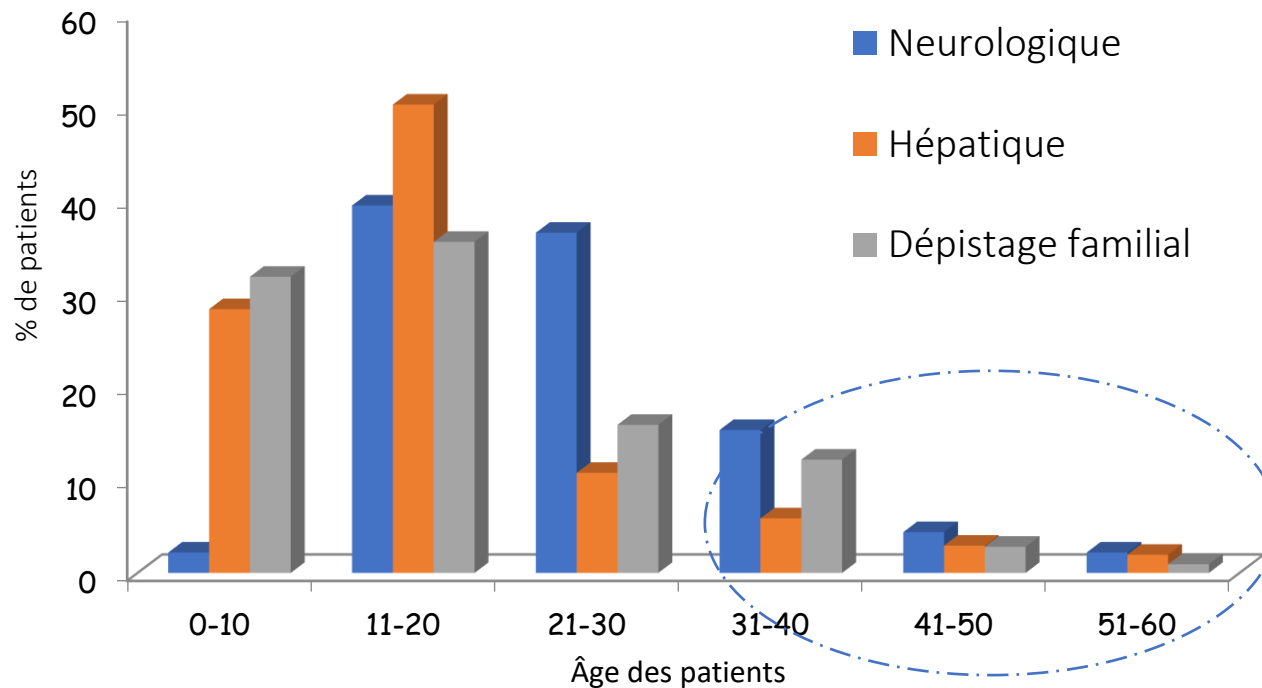
AGE DE RÉVÉLATION

FORMES HÉPATIQUES

- Age moyen : 16.8 +/- 11 ans (min 3 – max 64)
- F: 57.6%
- 70% diagnostiqués < 20 ans

FORMES NEUROLOGIQUES

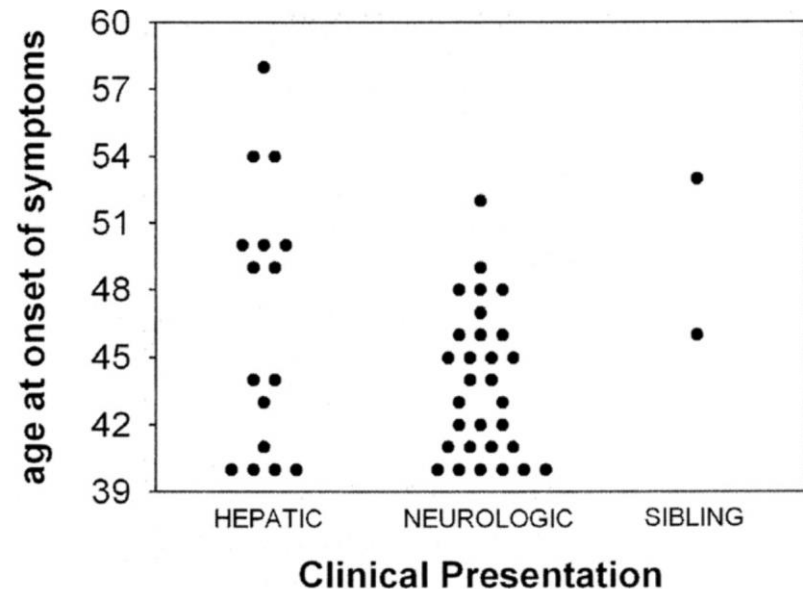
- Age moyen : 23.6 +/- 10,2 ans (min 4 – max 61)
- H: 54.2%
- 46% diagnostiqués < 20 ans



17,7% après 30 ans

Formes de révélation tardive (>40 ans)

Late-Onset Wilson's Disease



Ferenci, Gastroenterology, 2007

Research article



JHEP|Reports

Liver transplantation for late-onset presentations of acute liver failure in Wilson's disease: The UK experience over 2 decades



Samuel Shribman,^{1*} Gwilym Webb,² Rhiannon Taylor,³ Thomas T. Warner,¹ Adam Duckworth,² Alexander Gimson,² Achuth Shenoy,⁴ William Griffiths²

Age	Sex	Tx	Outcome
64	F	No	Died
58	F	No	Died
54	F	Yes	Survived
44	F	No	Died
44	F	No	Died
44	F	Yes	Died
42	F	Yes	Survived
55	F	No	(Delisted)
45	F	Yes	Survived
44	M	Yes	Survived
43	M	Yes	Survived
41	F	Yes	Died
41	M	Yes	Survived
40	M	Yes	Survived
40	M	Yes	Survived
62	M	Yes	Survived

6† / 16
(38%)

Shribman, 2020



Diagnostic de la maladie de Wilson

- Pré-requis :
 - Le diagnostic de la maladie de Wilson (WD) repose sur un **faisceau d'arguments**
 - Les éléments du diagnostic diffèrent :
 1. entre le « WD chronique » et le « WD aigu/fulminant »
 2. dans le « WD chronique » : entre les formes présymptomatiques, les formes hépatiques et les formes neurologiques

Les éléments du diagnostic : WD chronique

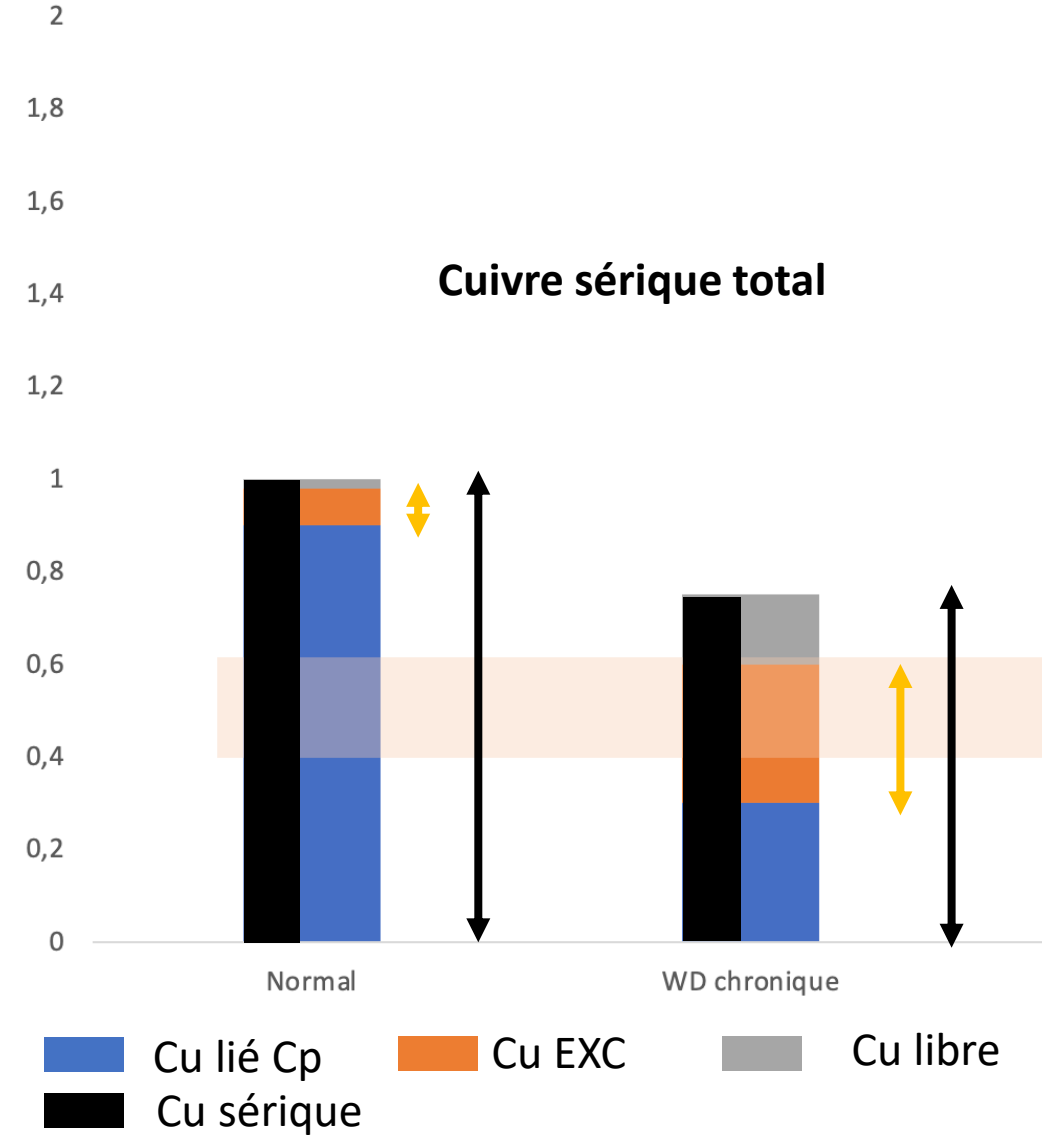
Anomalies du bilan cuprique		
(Biopsie hépatique)		
Ex. Ophtalmo (LAF)		
IRM cérébrale		
Biologie moléculaire		

Les éléments du diagnostic : WD chronique

Anomalies du bilan cuprique		
	Céruleoplasmine	↘
	Cuivre sérique	↘
	Cuprurie/24h	↗
(Biopsie hépatique)		
Ex. Ophtalmo (LAF)		
IRM cérébrale		
Biologie moléculaire		

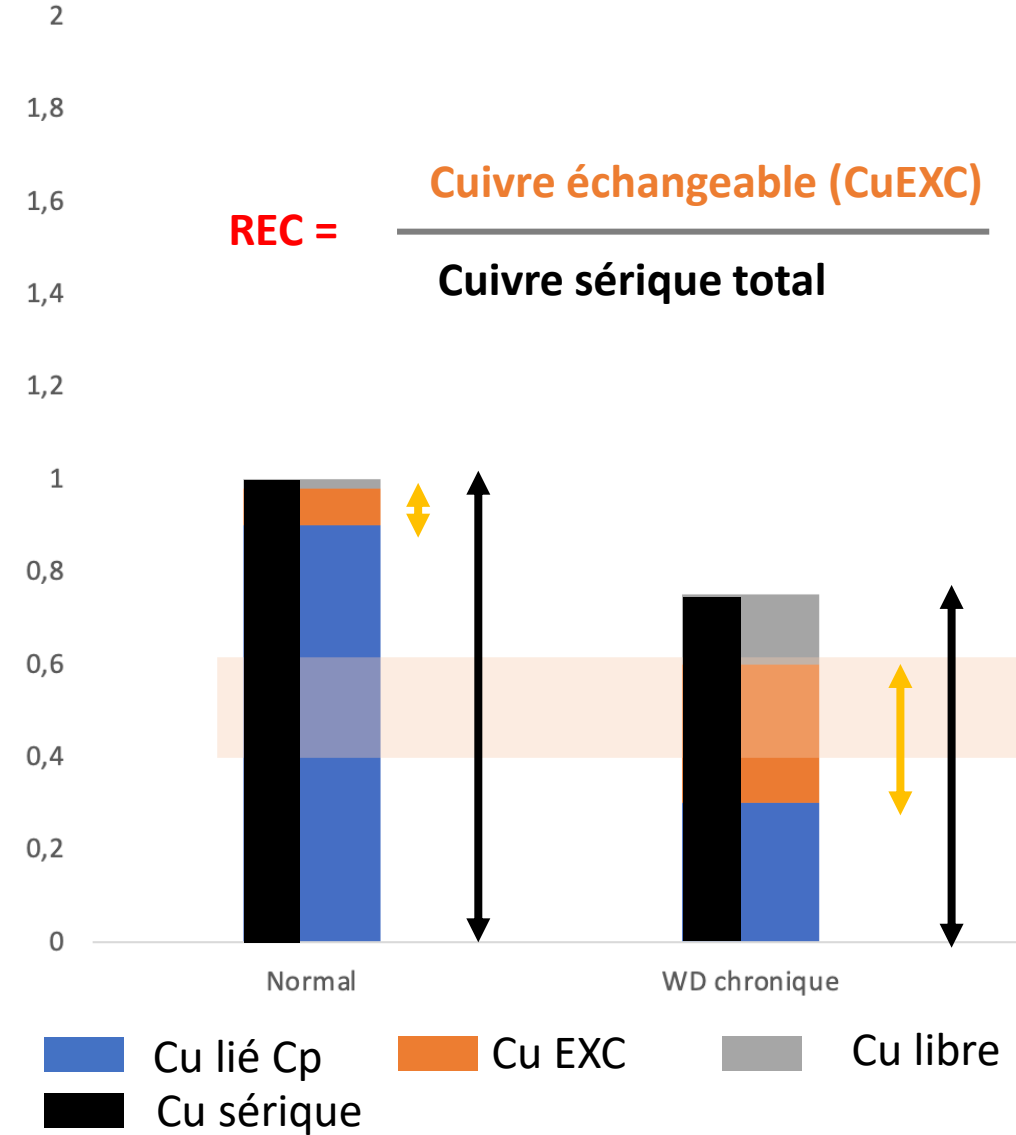
Les éléments du diagnostic : WD chronique

Anomalies du bilan cuprique		
	Céruleplasmine	↘
	Cuivre sérique	↘
	Cuprurie/24h	↗
(Biopsie hépatique)		
Ex. Ophtalmo (LAF)		
IRM cérébrale		
Biologie moléculaire		



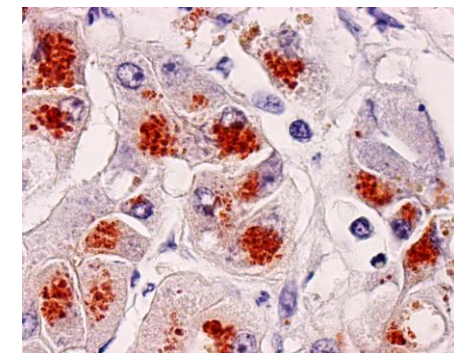
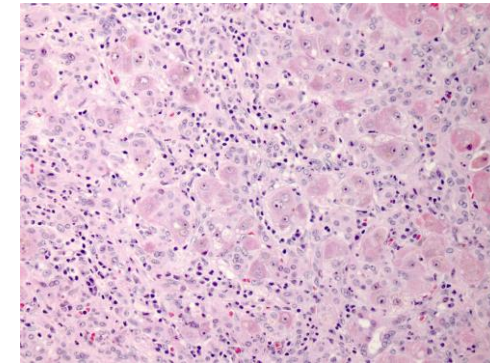
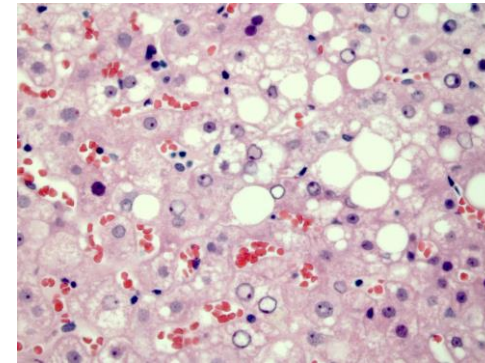
Les éléments du diagnostic : WD chronique

Anomalies du bilan cuprique		
	Céruleplasmine	↘
	Cuivre sérique	↘
	Cuprurie/24h	↗
	REC (CuEXC/CuS)	↗
(Biopsie hépatique)		
Ex. Ophtalmo (LAF)		
IRM cérébrale		
Biologie moléculaire		



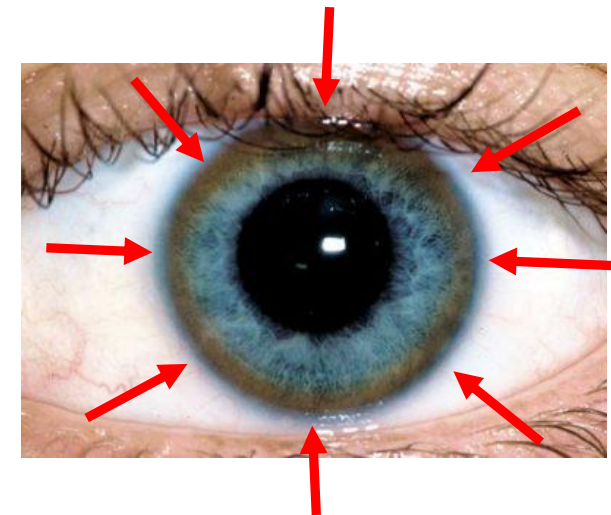
Les éléments du diagnostic : WD chronique

Anomalies du bilan cuprique		
	Céruleplasmine	↘
	Cuivre sérique	↘
	Cuprurie/24h	↗
	REC (CuEXC/CuS)	↗
(Biopsie hépatique)		
	Histologie	anomalies non spécifiques
	Dosage Cu intrahép	↗
	Coloration rhodanine	positive
Ex. Ophtalmo (LAF)		
IRM cérébrale		
Biologie moléculaire		



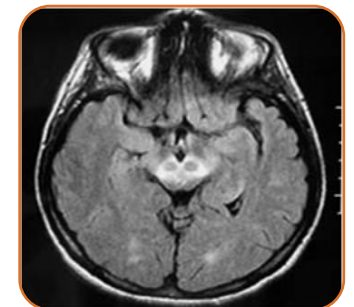
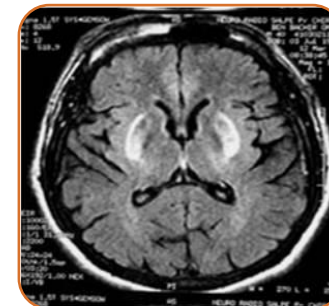
Les éléments du diagnostic : WD chronique

Anomalies du bilan cuprique		
	Céruleoplasmine	↘
	Cuivre sérique	↘
	Cuprurie/24h	↗
	REC (CuEXC/CuS)	↗
(Biopsie hépatique)		
	Histologie	anomalies non spécifiques
	Dosage Cu intrahép	↗
	Coloration rhodanine	positive
Ex. Ophtalmo (LAF)	Anneau de KF	bilatéral
IRM cérébrale		
Biologie moléculaire		



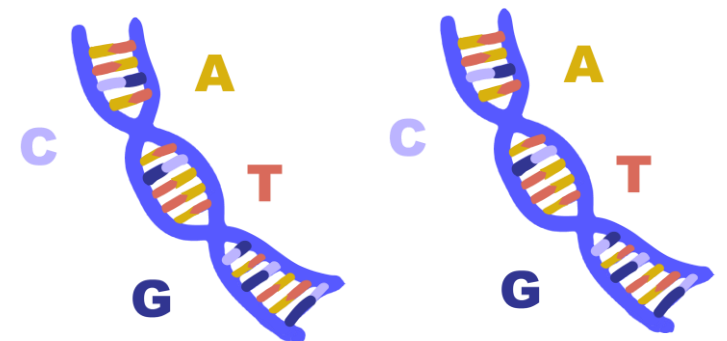
Les éléments du diagnostic : WD chronique

Anomalies du bilan cuprique		
	Céruleplasmine	↘
	Cuivre sérique	↘
	Cuprurie/24h	↗
	REC (CuEXC/CuS)	↗
(Biopsie hépatique)		
	Histologie	anomalies non spécifiques
	Dosage Cu intrahép	↗
	Coloration rhodanine	positive
Ex. Ophtalmo (LAF)	Anneau de KF	bilatéral
IRM cérébrale		hypersignaux NGC et tronc cérébral
Biologie moléculaire		



Les éléments du diagnostic : WD chronique

Anomalies du bilan cuprique		
	Céruleoplasmine	↘
	Cuivre sérique	↘
	Cuprurie/24h	↗
	REC (CuEXC/CuS)	↗
(Biopsie hépatique)		
	Histologie	anomalies non spécifiques
	Dosage Cu intrahép	↗
	Coloration rhodanine	positive
Ex. Ophtalmo (LAF)	Anneau de KF	bilatéral
IRM cérébrale		hypersignaux NGC et tronc cérébral
Biologie moléculaire		2 mutations



Les éléments du diagnostic : WD chronique

		Présymptomatique	Hépatique	Neurologique
Anomalies du bilan cuprique				
	Céruleplasmine	↘	↘	↘
	Cuivre sérique	↘	↘	↘
	Cuprurie/24h	N ou <100 µg/24h	>100 µg/24h +/-	>100 µg/24h
	REC (CuEXC/CuS)	>15%	>18,5%	>18,5%
(Biopsie hépatique)				
	Histologie	anomalies non spécifiques		
	Dosage Cu intrahép	?	↗ (>250 µg/24h)	↗ (>250 µg/24h)
	Coloration rhodanine	?	+/-	+/-
Ex. Ophtalmo (LAF)	Anneau de KF	<30%	50%	>95%
IRM cérébrale	hypersignaux NGC et tronc cérébral	<30%	50%	>95%
Biologie moléculaire		2 mutations		

Les éléments du diagnostic : WD aigu (fulminant)

- Asthénie, douleur abdominale, ictère, +/- EH
- Anomalies BH :
 - Transaminases <2000
 - AST/ALT >1
 - PAL/bilirubine totale (mg/dL) <4
- Anémie hémolytique non autoimmune (Coombs négatif)
- Anomalies du bilan cuprique
 - Céruloplasmine : ↘ (<50%), le plus souvent N ou ↗
 - Cuprémie élevée
 - Cuprurie/24h très élevée (>500 µg/24h)
 - REC ?
- AKF : 50%
- Histologie hépatique : nécrose hépatocytaire, cirrhose

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

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

Critères pronostiques

- Atteinte hépatique
 - Facteur V <50%
 - Encéphalopathie hépatique
 - New Wilson Index

	<i>Score Bilirubin (mg/dl)</i>	<i>INR</i>	<i>AST (IU/l)</i>	<i>WCC (10⁹/l)</i>	<i>Albumin (g/dl)</i>
0	0–5.85	0–1.29	0–100	0–6.7	>4.5
1	5.86–8.77	1.3–1.6	101–150	6.8–8.3	3.4–4.4
2	8.78–11.69	1.7–1.9	151–300	8.4–10.3	2.5–3.3
3	11.70–17.54	2.0–2.4	301–400	10.4–15.3	2.1–2.4
4	>17.55	>2.5	>401	>15.4	<2.0

AST, Aspartate aminotransferase; INR, International normalized ratio; WCC, White blood -cells

Critères pronostiques

- Atteinte hépatique

- Facteur V <50%
- Encéphalopathie hépatique
- **New Wilson Index >10**

- Atteinte neurologique

- **CuEXC > 2µmol/L** : risque d'atteinte neurologique
- Echelle **UWDRS**

	<i>Score Bilirubin (mg/dl)</i>	<i>INR</i>	<i>AST (IU/l)</i>	<i>WCC (10⁹/l)</i>	<i>Albumin (g/dl)</i>
0	0–5.85	0–1.29	0–100	0–6.7	>4.5
1	5.86–8.77	1.3–1.6	101–150	6.8–8.3	3.4–4.4
2	8.78–11.69	1.7–1.9	151–300	8.4–10.3	2.5–3.3
3	11.70–17.54	2.0–2.4	301–400	10.4–15.3	2.1–2.4
4	>17.55	>2.5	>401	>15.4	<2.0

AST, Aspartate aminotransferase; INR, International normalized ratio; WCC, White blood -cells



Critères pronostiques

- Atteinte hépatique

- Facteur V <50%
- Encéphalopathie hépatique
- **New Wilson Index >10**

	<i>Score Bilirubin (mg/dl)</i>	<i>INR</i>	<i>AST (IU/l)</i>	<i>WCC (10⁹/l)</i>	<i>Albumin (g/dl)</i>
0	0–5.85	0–1.29	0–100	0–6.7	>4.5
1	5.86–8.77	1.3–1.6	101–150	6.8–8.3	3.4–4.4
2	8.78–11.69	1.7–1.9	151–300	8.4–10.3	2.5–3.3
3	11.70–17.54	2.0–2.4	301–400	10.4–15.3	2.1–2.4
4	>17.55	>2.5	>401	>15.4	<2.0

AST, Aspartate aminotransferase; INR, International normalized ratio; WCC, White blood -cells

- Atteinte neurologique

- **CuEXC > 2µmol/L** : risque d'atteinte neurologique
- Echelle **UWDRS**
 - Score **≥68** :
Risque séquelles neurologiques sévères
 - Score **≥ 97** :
risque décès dans 2 années



Traitement de la maladie de Wilson

- Régime pauvre en cuivre
- Traitements médicamenteux spécifiques
 - Chélateurs
 - Sels de Zinc
 - (Futur : tétrathiomolybdate, thérapie génique)
- Transplantation hépatique
 - Forme hépatique aiguë fulminante (d'emblée ou après arrêt de traitement)
 - Forme hépatique chronique décompensée ne répondant pas au traitement (3 mois)
 - (Forme neurologique ne répondant pas au traitement ou s'aggravant ?)
- Traitements médicamenteux non spécifiques
 - Formes neurologiques +++
 - Toxine botulique, beta-bloquants, benzodiazepines, neuroleptiques, antidépresseurs, ...
 - Rééducation (kiné, orthophonie, ...)

Traitement de la maladie de Wilson

- **Traitement d'attaque** : 6-24 mois
 - “start low, go +/- slow”

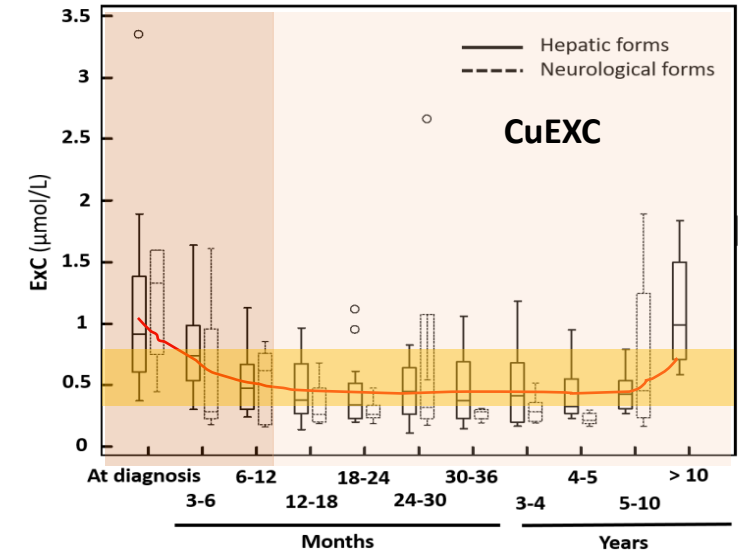
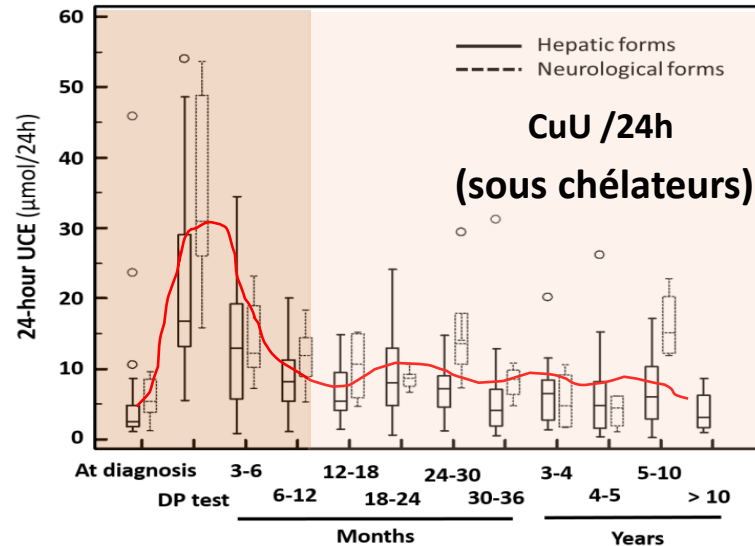
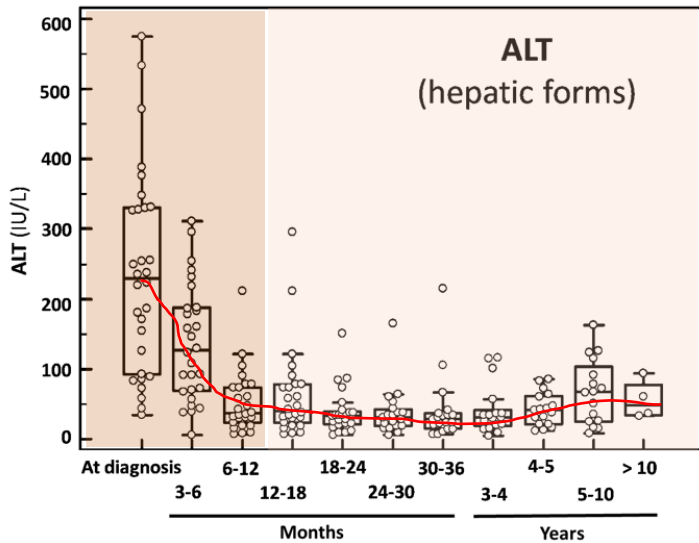
- **Traitement d'entretien** : à vie

		Chélateurs		Sels de zinc
		D-pénicillamine Trolovol® cp 300mg	Trientine Cufence® (TETA-2HCL) gél 200mg Cuprior® (TETA-4HCL) cp 150 mg	Acetate de Zinc Wilzin® gél 50mg
Mode d'action				
	Élimination urinaire Cu	↗↗↗	↗↗	-
	Absorption dig Cu	-	↘ ?	↘↘↘
Posologie				
	attaque	1200 à 1800 mg/j	Cufence 800 à 1200 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
Indication				
		1 ^{ère} ligne formes symptomatiques (hép ou neuro)	2 ^{ème} ligne si effets secondaires ou échappement 1 ^{ère} ligne si allergie pénicilline	1 ^{ère} ligne formes présymptomatiques 2 ^{ème} ligne si effets secondaires ou échappement

		Chélateurs		Sels de zinc
		D-pénicillamine Trolovol® cp 300mg	Trientine Cufence® (TETA-2HCL) gél 200mg Cuprior® (TETA-4HCL) cp 150 mg	Acetate de Zinc Wilzin® gél 50mg
Surveillance				
	CuEXC	↘	↘	↘
	CuU/24h	↗	↗	↘
Tolérance				
	Risque aggravation neuro	++(+)	++	+
	Toxicité	+++	+	+
	Arrêt traitement lié à effets secondaires	29%	7%	11%
	Effets secondaires	Cutané, hémato, rénal, rhumato,dig lupus ...	Hémato, digestif	digestif

Surveillance d'un patient traité

- **Efficacité**



+ échographie, élastométrie hépatique, UWDRS, ophtalmo, IRMc

- **Tolérance** : NFP, protéinurie/24h*, ACAN*

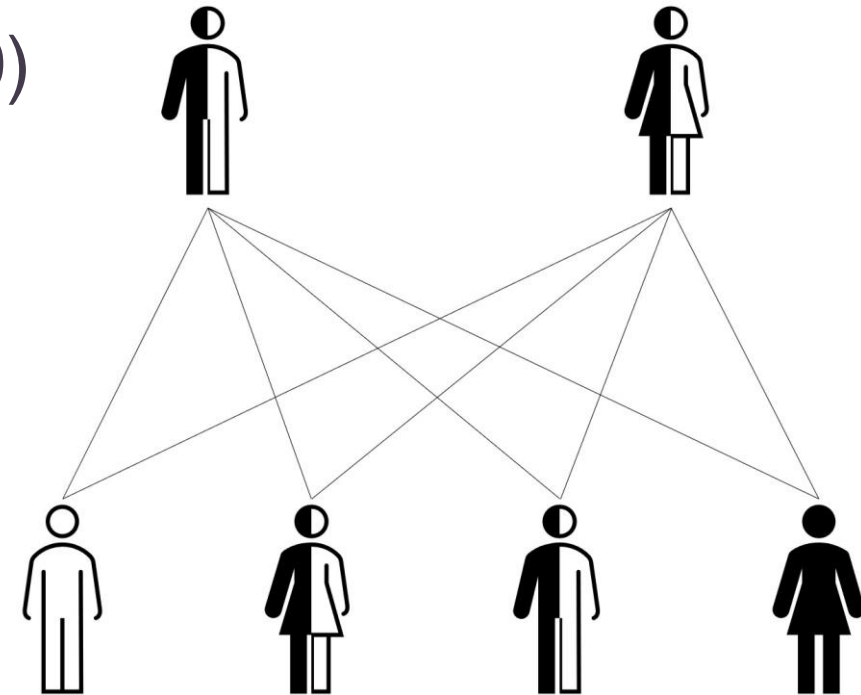
*sous chélateurs

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

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

Dépistage familial

- Maladie autosomique récessive rare ($1/30\ 000$)
- Fréquence des hétérozygotes : $1/90$ (voire $1/30$)
Fréq malade : $1/90 \times 1/90 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \simeq 1/30\ 000$
- **Fratrie du cas index +++ :**
 $\frac{1}{4}$ sain, $\frac{1}{2}$ hétérozygote, $\frac{1}{4}$ homozygote malade



Dépistage familial

- **Comment :**

- biologie hépatique
- céruloplasmine, CuEXC, REC, CuU/24h
- biologie moléculaire *ATP7B*

- **Qui :**

- Fratrie +++
- Parents : ++
- Enfants cas index (à partir de 3 ans)
- Oncles, tantes, cousins, cousines (surtout si consanguinité)

2
Gm Maladies rares Hérititaires du Métabolisme
Filière nationale de santé

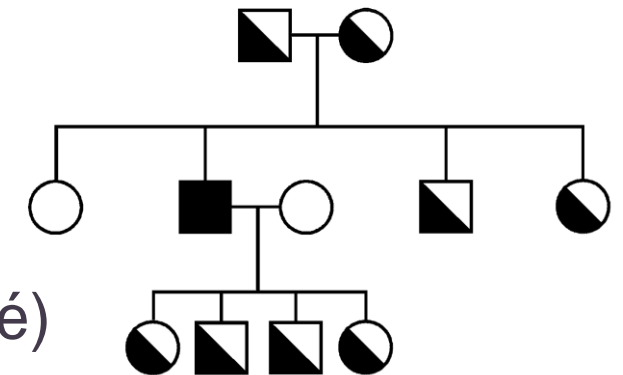
Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS

Maladie de Wilson

8 Novembre 2021
MAJ 25 Juillet 2022

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

CRMR Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre
maladies rares
European Reference Networks



POINTS FORTS

1. 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 inexplicée quel que soit l'âge du patient**.
2. le diagnostic est évoqué devant une augmentation du ratio cuivre échangeable / cuivre total (**REC**) >18,5%, de la **cuprurie des 24 heures**, et une diminution de la **céruleoplasmine** et de la **cuprémie totale**.
3. Le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence d'une **mutation du gène *ATP7B*** sans retarder l'instauration d'un traitement
4. 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 2ème intention
5. Le cas index doit être adressé à un centre de référence qui organisera le **dépistage familial** indispensable.