



L'essentiel de l'information  
scientifique et médicale

[www.jle.com](http://www.jle.com)

Le sommaire de ce numéro

<http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/hpg/sommaire.md?type=text.html>

**HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE**  
Revue officielle de FMC  
Volume 27 • Numéro 10 • Décembre 2020

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), Société Française de Gastro-Entérologie (SFGE), Fédération Française de Coloproctologie (FFCD), Association Française pour l'Étude du Cancer (AFEF), Société Française de Gastro-Entérologie (SFGP)

**ÉDITORIAL**  
Cancer du rectum, le grand bouleversement !  
Retour sur le congrès de l'ASCO 2020

**MINI-REVUES**

- Sarcopénie et cirrhose, l'ennemi silencieux
- Maladie de Wilson : 10 notions essentielles pour la prise en charge
- Risques infectieux en endoscopie
- Nutrition entérale en oncologie
- Les fistules ano-rectales de cause infectieuse bactérienne spécifique
- La maladie digestive du greffon contre l'hôte

**BREVE D'HISTOIRE**

- D'une « Grande opération » à un hymne national...

**DOSSIER THÉMATIQUE**  
Diverticulose et diverticulite  
• Coordination :  
Leon Maggiori

REVUE PRIMÉE  
SPEPS  
Grand prix éditorial 2021

John Libbey Eurotext  
ISSN 2115-0010  
Prix de numéro : 12 euros

Arceuil, le 02/01/2021

Alain Lachaux

**Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :**  
Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients

**paru dans**

Hépatogastro, 2020, Volume 27, Numéro 10

**John Libbey Eurotext**

*Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.*

*Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.*

© John Libbey Eurotext, 2020

# Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients

*Wilson's disease:  
Ten essential keys to  
optimize the care of  
patients*

Alain Lachaux<sup>1</sup>  
Nouzha Djebrani-Oussedik<sup>2</sup>  
Dalila Habes<sup>3</sup>  
Olivier Guillaud<sup>4</sup>  
Fabienne Ory-Magne<sup>5</sup>  
Aurélia Poujois<sup>6</sup>  
Rodolphe Sobesky<sup>7</sup>  
Claire Vanlemmens<sup>8</sup>  
France Woimant<sup>9</sup>

<sup>1</sup> CHU de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, 69677 Bron

<sup>2</sup> CHU Paris-GH Saint-Louis Lariboisière Fernand Widal, Hôpital Lariboisière, Laboratoire de toxicologie biologique, 75010 Paris

<sup>3</sup> CHU Paris-Sud-Hôpital de Bicêtre, Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

<sup>4</sup> CHU de Lyon, Service de gastro-entérologie, hépatologie adultes, 69677 Bron

<sup>5</sup> CHU de Toulouse, Unité Neurologie cognitive, épilepsie, sommeil et mouvements anormaux, 31059 Toulouse

<sup>6</sup> Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Service de neurologie, 75019 Paris

<sup>7</sup> Hôpital Paul Brousse, Centre hépatobiliaire, Unité d'hospitalisation hépatologie Fred Siguier, 94800 Villejuif

<sup>8</sup> CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Service d'hépatologie, 25000 Besançon

<sup>9</sup> CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière Fernand Widal, Hôpital Lariboisière, Service de neurologie, 75010 Paris

Correspondance : A. Lachaux  
alain.lachaux@chu-lyon.fr

## ▼ Résumé

En France, on estime entre 1 000 et 1 500 le nombre de patients atteints de maladie de Wilson. La maladie de Wilson est une affection monogénique de transmission autosomique récessive dont le gène est localisé sur le chromosome 13. Elle entraîne une accumulation de cuivre dans le foie puis ensuite évolue vers une affection systémique. Les premières manifestations sont le plus souvent hépatiques chez l'enfant, neuropsychiatriques et hépatiques chez l'adulte. Le diagnostic peut être porté à tout âge et le dépistage doit être réalisé dans toute la famille. Une fois le diagnostic évoqué, le bilan cuprique et en particulier l'étude du ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC) (test rapide et sensible) permet en règle une confirmation du diagnostic avec en parallèle une mise en évidence des mutations par biologie moléculaire dans 98 % des cas. Enfin, les nouveaux traitements par sels de trientine permettent d'adapter les prises en charge au plus près des besoins des patients.

• **Mots clés** : maladie de Wilson, dépistage, diagnostic, traitement, prise en charge, génétique, symptômes neurologiques, ratio cuivre échangeable/cuivre total, cuivre échangeable, transplantation hépatique, observance

## ▼ Abstract

*In France, the number of patients with Wilson's disease is estimated between 1,000 and 1,500. It is a monogenic disorder of autosomal recessive transmission whose gene is located on chromosome 13. Wilson's disease is linked to an accumulation of copper in the liver and then progresses to a systemic disorder. The first symptoms are most often hepatic in children and neuro psychiatric and hepatic in adults. The diagnosis can be made at any age and screening must be carried out in the whole family. Once the diagnosis has been mentioned, the copper balance and in particular the study of the ratio of exchangeable copper/total copper (REC) (rapid and sensitive test) allows, as a rule, confirmation of the diagnosis, while at the same time highlighting mutations by molecular biology in 98% of cases. Finally, the new trientine salt treatments make it possible to adapt the treatment as closely as possible to the needs of the patients.*

• **Key words**: Wilson's disease, screening, diagnosis, treatment, referral centers, disease management, genetics, neurological symptoms, relative exchangeable copper, exchangeable copper, liver transplant, treatment adherence

Pour citer cet article : Lachaux A, Djebrani-Oussedik N, Habes D, Guillaud O, Ory-Magne F, Poujois A, Sobesky R, Vanlemmens C, Woimant F. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2020 ; 27 : 990-998. doi : 10.1684/hpg.2020.2075

## Le dépistage de la maladie de Wilson: toute la famille est concernée

La maladie de Wilson (MW) est une affection monogénique de transmission autosomique récessive, due à des mutations dans le gène *ATP7B* localisé sur le chromosome 13. Ce gène code pour une ATPase, protéine transporteuse du cuivre essentiellement localisée dans le foie mais présente aussi dans le cerveau. La prévalence clinique de la MW est certainement sous-estimée. Selon les données de la base de données médico-administratives nationale SNIIR-AM (2013), la prévalence clinique en France de 1,54/100 000, en accord avec les données européennes [1].

La prévalence génétique de la maladie serait quant à elle de l'ordre de 14/100 000, selon trois études récentes, anglaises, coréennes et françaises [2]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce décalage entre prévalence clinique et génétique : pénétrance incomplète de la maladie, gènes modificateurs à l'origine de phénotypes atténués, maladie sous-diagnostiquée. Par ailleurs, il importe de rappeler quelques cas de transmission pseudo-dominante. Compte tenu de ces données, il est important de proposer un dépistage large de la maladie (voir ci-dessous chapitre diagnostic). Dans une famille présentant un cas de maladie de Wilson, un dépistage doit porter sur tous les membres sans exclusion (fratrie, parents, enfants, oncles, tantes et neveux du cas index).

**/// Dans une famille présentant un cas de maladie de Wilson, un dépistage doit porter sur tous les membres sans exclusion (fratrie, parents, enfants, oncles, tantes et neveux du cas index) ///**

## Le diagnostic de la maladie de Wilson

Le diagnostic de la MW doit être évoqué devant toute hépatopathie aiguë ou chronique. À partir de l'âge de deux ans, quel que soit l'âge et même chez des patients septuagénaires [3]. Il se base sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques voire histologiques qui sont la conséquence d'une anomalie du métabolisme du cuivre. Le cuivre va progressivement s'accumuler dans le foie où il sera responsable de lésions évolutives (stéatose puis hépatite chronique et enfin cirrhose). Secondairement, le relargage du cuivre dans la circulation générale est responsable des manifestations extra-hépatiques variées : neurologiques et ou psychiatriques, ophtalmologiques, hématologiques (hémolyse) et rénales.

Il est souligné que la variabilité phénotypique est importante : dans une même famille certains débentent la maladie par des symptômes hépatiques, d'autres par des symptômes neuropsychiatriques, certains avant l'âge de 10 ans, d'autres après l'âge de 40 ans. Chez l'enfant, à un âge moyen entre 10 et 13 ans, c'est l'atteinte

hépatique qui le plus souvent sera révélatrice de la maladie alors que chez l'adolescent et l'adulte ce sont les signes neurologiques.

Le délai diagnostique des formes neurologiques est de 18 mois, deux fois plus long que celui des formes hépatiques. Il passe à deux ans lorsque la présentation est uniquement psychiatrique. Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des fausses-couches spontanées répétées [3].

**/// Le diagnostic de maladie de Wilson doit être évoqué devant toute hépatopathie aiguë ou chronique ///**

## L'atteinte hépatique dans la maladie de Wilson

Elle est plus précoce et plus fréquente chez l'enfant. Secondaire à l'accumulation chronique de cuivre dans le foie, elle peut prendre la forme d'une hépatopathie asymptomatique de découverte fortuite, d'une hépatite aiguë, d'une hépatite chronique, d'une cirrhose compensée ou décompensée mais peut aussi se présenter sous la forme d'insuffisance hépatique aiguë, voire une hépatite fulminante.

L'accumulation de cuivre dans le foie explique les différents tableaux cliniques observés. De façon précoce, on observe des lésions de stéatose micro- et/ou macro-vacuolaire. Ensuite l'aspect est celui d'une d'hépatite chronique active avec un infiltrat de cellules mononucléées. Cet aspect n'est pas spécifique et ressemble à celui qui est observé dans une hépatite chronique virale ou auto-immune. Ensuite apparaissent des lésions de fibrose évoluant progressivement vers une cirrhose mixte micro- et macro-nodulaire avec stéatose péri-portale (figure 1).

Lors des poussées d'insuffisance hépatique, on note l'apparition de zones de nécrose hépatocytaire. Les colorations du cuivre permettent de voir tardivement l'accumulation de cuivre stocké dans les lysosomes.

Les symptômes neurologiques apparaissent toujours après une atteinte hépatique d'importance variable souvent peu symptomatique et pouvant passer inaperçue. Les trois principaux tableaux neurologiques, souvent associés entre eux, sont :

- un syndrome dystonique généralisé ou focal avec parfois des mouvements choréiques ;
- un tremblement intentionnel et d'attitude, parfois associé à une ataxie ;
- un syndrome parkinsonien [3].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est toujours anormale chez les patients présentant des symptômes neurologiques [3]. La maladie peut être

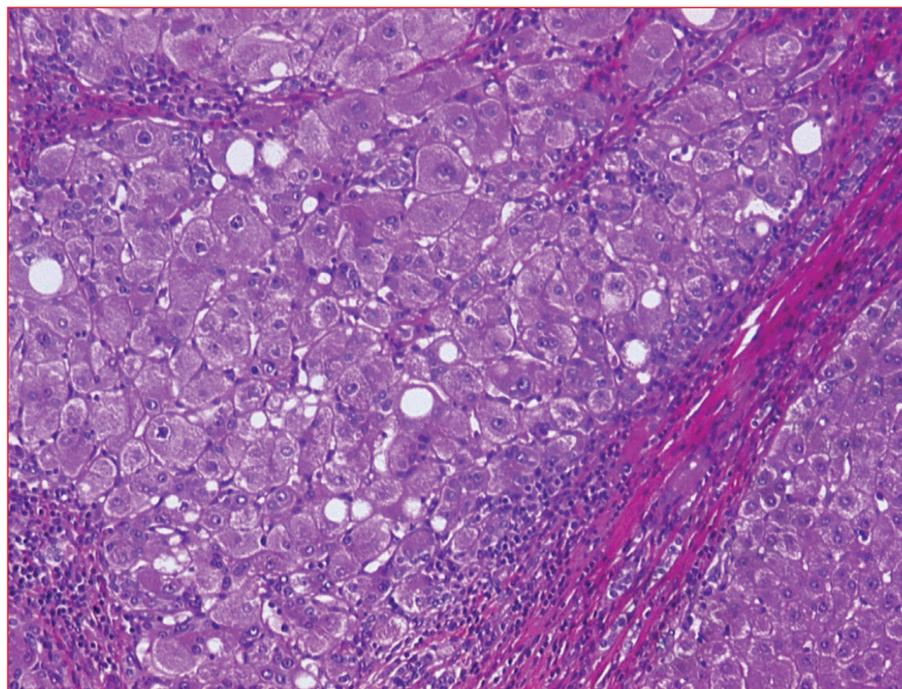


Figure 1 • Penser à la maladie de Wilson en présence de lésions de stéatose, inflammation portale et fibrose. HPS × 400.

évoquée sur un examen ophtalmologique révélant des anneaux de Kayser-Fleisher.

**/// L'atteinte hépatique dans la maladie de Wilson est de sévérité variable ///**

## Les marqueurs biologiques

Le ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC), une spécificité française, est un test rapide et très sensible permettant une confirmation rapide du diagnostic. Lorsqu'il est supérieur à 18,5 %, il permet d'initier rapidement le traitement le mieux adapté. La MW se caractérise par la triade classique hypocéruloplasminémie (< 0,10 g/L), hypocuprémie (< 10 µmol/L) et hypercupurie (1,6 µmol/24 h) [4].

Attention ! La MW est une maladie de surcharge mais contrairement à ce que l'on pourrait attendre le dosage sérique du cuivre total est diminué en lien avec la céruloplasmine (Cp) qui est basse. Toutefois, en cas de forme hépatique fulminante, le dosage du cuivre sérique total peut augmenter à cause d'un relargage massif de cuivre lié à la nécrose hépatocytaire, d'où l'importance de doser le cuivre libre ou cuivre échangeable non lié à la Cp. Ce cuivre échangeable peut être normal au moment du diagnostic des formes hépatiques non fulminantes, mais il s'élève quand la maladie devient multisystémique ; un taux de cuivre échangeable > 2 µmol/L signe une atteinte neurologique.

Le REC (*Relative Exchangeable Copper*) est le rapport cuivre échangeable/cuivre total. C'est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proches de 100 %, lorsque sa valeur est supérieure à 18,5 % [4]. Il permet de différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autres étiologies (NASH, auto-immune, infectieuse) [5]. De plus, dans le dépistage familial de la MW, le REC permet de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades [4].

*Biologie moléculaire* : le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence de mutations du gène *ATP7B*. Plus de 600 mutations du gène Wilson (*ATP7B*) sont décrites ; d'autres restent à découvrir. La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon du gène permet actuellement de confirmer le diagnostic de MW dans 98 % des cas [6]. En l'absence de mariages consanguins, la majorité des patients est hétérozygote composite avec une mutation différente sur chaque allèle. Mais certains patients sont porteurs de trois mutations différentes. Les recherches de corrélations génotypes-phénotypes sont restées jusqu'à présent décevantes.

**/// Le ratio cuivre échangeable/cuivre total est sensible et spécifique ///**

## Le traitement à la phase aiguë d'une maladie de Wilson

La stratégie thérapeutique spécifique de la MW repose sur les médicaments suivants (*tableau 1*) :

- Les chélateurs du cuivre :
  - D-pénicillamine (DP) (Trolovol<sup>®</sup>),
  - dichlorhydrate de trientine (Trientine<sup>®</sup> et Cufence<sup>®</sup>),
  - tétrachlorhydrate de trientine (Cuprior<sup>®</sup>) ;
- l'acétate de zinc ou Wilzin<sup>®</sup>.

Les deux sels de trientine se distinguent notamment par leur dispensation et leur mode de conservation :

- Cuprior<sup>®</sup> se conserve à température ambiante et est dispensé en officine après une prescription hospitalière initiale puis annuelle ;
- Trientine<sup>®</sup> et Cufence<sup>®</sup> se conservent à + 4 °C. La Trientine<sup>®</sup> est délivrée dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU), Cufence<sup>®</sup> a obtenu un avis favorable de remboursement de la Commission de transparence de la Haute autorité de Santé (HAS) du 4 mars 2020 (ASMR V) et est disponible depuis juin 2020.

Le traitement de la MW est un traitement qui doit être pris pendant toute la vie. Il permet d'obtenir une réversion totale de l'atteinte hépatique lorsqu'il est administré à un stade précoce de la maladie. Des mesures hygiéno-diététiques, notamment un régime pauvre en cuivre, sont recommandées pendant les premières années de traitement. Les différents traitements peuvent être source d'effets secondaires et requièrent une surveillance spécifique (*tableau 2*). En France, la HAS [7] recommande les chélateurs en première intention chez les patients symptomatiques. Le traitement doit être initié dès que possible en concertation avec les centres de référence. Pour les formes pré-symptomatiques voire asymptomatiques, diagnostiquées dans le cadre d'un screening familial, le traitement recommandé par la HAS est l'acétate de zinc (proposé à partir de l'âge de trois ans).

La D-pénicillamine est contre-indiquée en cas d'allergie à la pénicilline. En parallèle, la HAS recommande la vaccination contre les hépatites A et B ainsi que le dépistage des complications de cirrhoses (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire).

Parmi les perspectives de traitement, le tétrathiomolybdate, actuellement à l'étude, pourrait limiter les aggravations neurologiques initiales. Enfin, le traitement de la MW pourrait être révolutionné dans les années à venir par la thérapie génique [3].

**/// Le traitement à la phase aiguë doit être instauré dès que le diagnostic est réalisé. Ce traitement doit être pris pendant toute la vie ///**

## Les aggravations sous traitement

Dans les formes hépatiques, les aggravations sont exceptionnelles en cas de bonne observance. La transplantation hépatique est considérée chez les patients présentant une forme hépatique fulminante ou une cirrhose décompensée. Les résultats de la transplantation

hépatique sont satisfaisants avec un taux de survie de 87 % à 5, 10 et 15 ans [8].

Une aggravation de la maladie neurologique est observée chez environ 15 % des patients. Dans un tiers des cas, cette aggravation n'est pas réversible, la maladie continuant à évoluer sous traitement [3]. Les mécanismes suggérés sont la mobilisation rapide du cuivre par le traitement, une action trop lente du traitement ou des présentations suraiguës. Pour les patients s'aggravant sur le plan neurologique sous traitement pris régulièrement, une transplantation hépatique (TH) peut être discutée au cas par cas avec le centre de référence coordonnateur. Dans notre expérience portant sur 18 patients avec une indication neurologique de TH, une amélioration clinique a été observée chez plus de 60 % des patients avec un suivi moyen de cinq ans [9].

Pendant le traitement d'entretien, une aggravation de l'atteinte hépatique ou neurologique doit faire évoquer une mauvaise observance du traitement. Le traitement ne doit pas être interrompu pendant la grossesse : tout arrêt peut conduire à la réapparition des symptômes ou à une aggravation de la maladie.

**/// Les aggravations sous traitement : adopter la bonne conduite ///**

## Le traitement d'entretien

Il repose sur la D-pénicillamine, les sels de trientine ou l'acétate de zinc. Quel que soit le choix thérapeutique, celui-ci doit être poursuivi à vie y compris pendant les grossesses, situation pendant laquelle la posologie est souvent diminuée pour éviter la carence en cuivre chez le fœtus [3]. Le tremblement, l'hypertonie des membres, l'akinésie répondent souvent mieux au traitement que les dystonies axiales et la dysarthrie. Les troubles du comportement s'estompent après plusieurs années [3].

**/// Plusieurs traitements d'entretien sont disponibles ///**

## L'observance au traitement

L'observance des patients peut être facilitée par un suivi multidisciplinaire intégrant les équipes hospitalières, le médecin traitant et les pharmaciens d'officine qui dispensent les produits. La mauvaise observance thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Wilson est rapportée chez environ 25 % à 33 % des patients symptomatiques et 55 % chez les patients pré-symptomatiques [3]. Afin de favoriser l'adhésion au traitement et d'éviter ainsi l'aggravation de la maladie, il est recommandé d'adapter le mieux

**TABLEAU 1 •** Traitements actuels de la maladie de Wilson.

	Trolovol <sup>®</sup>	Cuprior <sup>®</sup>	Trientine <sup>®</sup>	Cufence <sup>®</sup>	Wilzin <sup>®</sup>
DCI	D-pénicillamine	TETA 4HCL	TETA 2HCL	TETA 2HCL	Acétate de zinc
Mode d'action	Chélate le cuivre	Chélate le cuivre Diminue l'absorption digestive du cuivre	Chélate le cuivre Diminue l'absorption digestive du cuivre	Chélate le cuivre Diminue l'absorption digestive du cuivre	Diminue l'absorption digestive du cuivre
Indication	Traitement initial Toutes formes	Deuxième intention si DP non supportée ou inefficace Traitement d'entretien Toutes formes	Deuxième intention si DP non supportée ou inefficace Traitement d'entretien Toutes formes	Deuxième intention si DP non supportée ou inefficace Traitement d'entretien Toutes formes	Traitement initial des sujets pré-symptomatiques ou asymptomatiques Phase d'entretien de toutes les formes
Mode de dispensation	Officine	Officine Prescription hospitalière initiale puis annuelle	ATU Pharmacie hospitalière	Officine Prescription hospitalière initiale puis annuelle	Pharmacie hospitalière
Mode de conservation	Température ambiante	Température ambiante	+ 4 °C	+ 4 °C	Température ambiante
Galénique et dosage	Comprimé sécable de 300 mg	Comprimé sécable de 150 mg	Gélule de 300 mg	Gélule de 200 mg	Gélule de 50 mg et de 25 mg (forme pédiatrique)
Posologie habituelle (adulte 60-70 kg)	3 comprimés/j	3 comprimés/j	3 gélules/j	3 gélules/j	50 mg × 3/j
Posologie habituelle (enfant)	2 comprimés/j puis 3 comprimés/j	Enfant de 5 ans et plus : 1,5 comprimés/j, puis 2 comprimés/j puis 2,5 comprimés/j	2 gélules/j puis 3 gélules/j	Enfant de 5 ans et plus : 2 gélules/j puis 3 gélules/j	Avant 6 ans : 25 mg × 2/j Entre 6 et 16 ans : 25 mg × 3/j

**TABLEAU 2** • Principaux effets secondaires des traitements.

	D-pénicillamine	Sels de trientine	Acétate de zinc
Évaluation clinique	Réactions allergiques (rash cutané, fièvre...) Agueusie Atteintes auto-immunes : – myasthénie, – polymyosite, – lupus... Élastopathie	Lupus-like syndrome	Dyspepsie, irritation gastrique, douleurs abdominales
Biologie (non cuprique)	Protéinurie Anticorps antinucléaires	Anticorps antinucléaires	Hyperamylasémie
Hématologie	Neutropénie et/ou thrombopénie	Anémie sidéroblastique	

possible le mode de traitement aux habitudes de vie des patients.

### **/// L'observance au traitement est à surveiller ///**

## **Le suivi**

Durant la phase d'entretien, un suivi régulier semestriel clinique et biologique est recommandé, que la maladie soit symptomatique ou non, afin de contrôler l'observance et la tolérance des traitements.

Les traitements sont ajustés selon les résultats des dosages du cuivre échangeable et de la cuprurie des 24 heures, indispensables pour détecter une mauvaise observance avant la survenue d'une aggravation hépatique et/ou neurologique ou pour éviter un « sur-traitement » et une carence en cuivre [3]. La cuprurie est élevée sous traitements chélateurs par D-pénicillamine et sels de trientine, et basse sous sels de zinc notamment pour les formes hépatiques, avec un objectif inférieur à 1,6  $\mu\text{mol}/\text{jour}$  [10]. Les trois traitements entraînent une normalisation du cuivre échangeable et une normalisation des tests fonctionnels hépatiques notamment des transaminases en cas d'atteinte hépatique. Les effets secondaires des traitements sont à surveiller, notamment la survenue d'une élastopathie sous D-pénicillamine.

Une échographie hépatique couplée à un FibroScan® et/ou une élastométrie est réalisée au moins une fois par an (amélioration de la fibrose, dépistage du carcinome hépatocellulaire et aussi l'élasticité du foie) [6]. L'utilisation des tests non invasifs de fibrose (mesure de

l'élasticité du foie par FibroScan®) est utile pour estimer la sévérité de la maladie et suivre l'évolution sous traitement par chélateurs ou sels de zinc.

### **/// Un suivi régulier semestriel clinique et biologique est recommandé, que la maladie soit symptomatique ou non ///**

## **Le suivi pluridisciplinaire**

Le suivi doit être régulier, semestriel, clinique et biologique pour s'assurer de l'observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement, que la maladie soit symptomatique ou non. Le Centre national de référence de la MW et autres maladies rares liées au cuivre (CRMWilson) a pour mission d'améliorer la prise en charge de patients souffrant de MW et des autres maladies rares liées au cuivre.

Au sein des établissements de référence, les équipes multidisciplinaires font intervenir des spécialités différentes : neurologues, hépatologues, pédiatres, IDE, en association avec les professions paramédicales (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, assistantes sociales). Le CRMWilson organise régulièrement des réunions de concertation pluridisciplinaire nationales qui permettent de prendre des décisions collégiales pour l'instauration du traitement et dans le suivi. La liste des centres spécialisés dans la prise en charge de la maladie de Wilson<sup>1</sup> est représentée sur la *figure 2*.

### **/// Un suivi pluridisciplinaire est essentiel à une bonne prise en charge ///**

<sup>1</sup> <https://www.crmwilson.com>

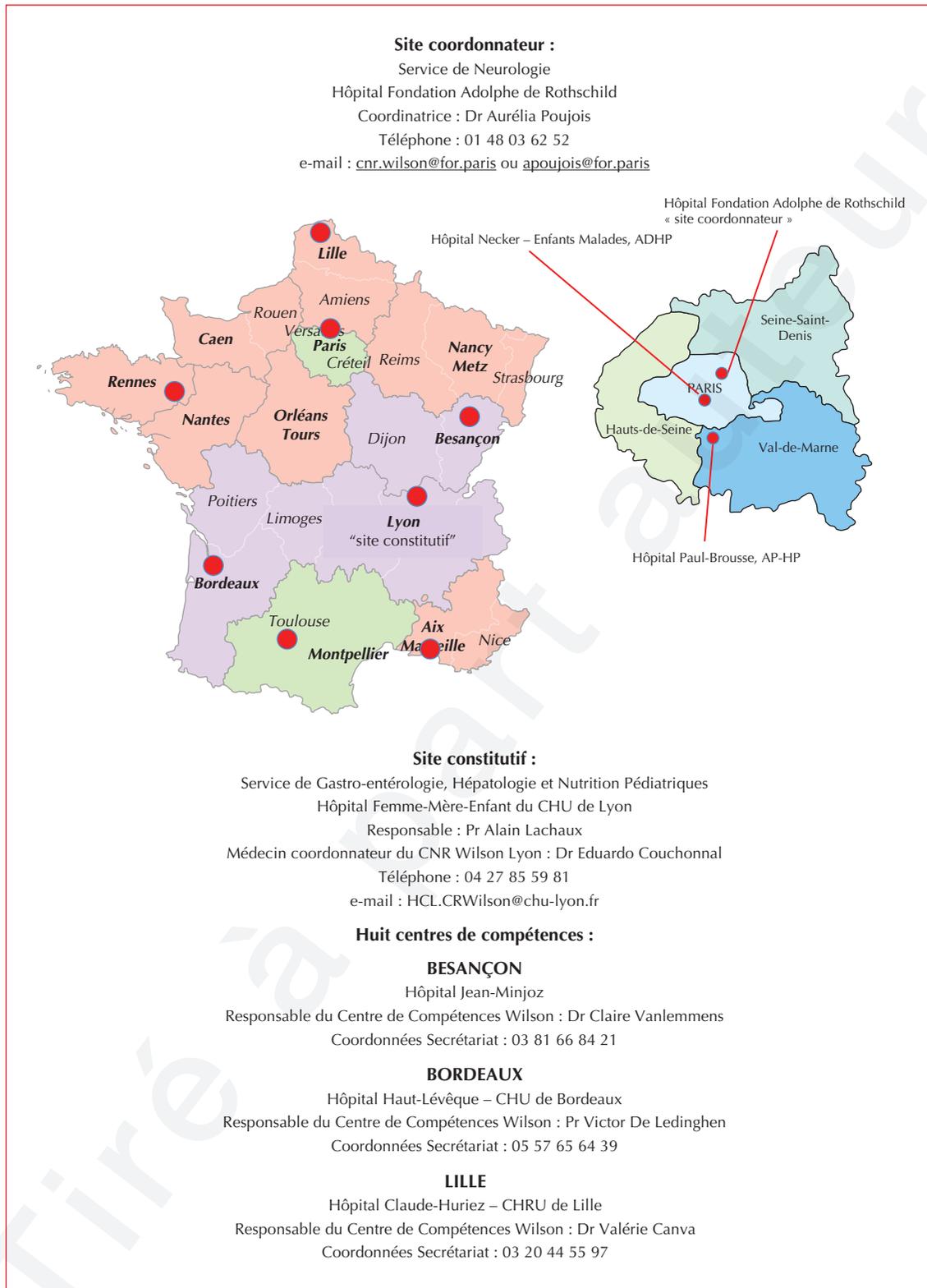


Figure 2 • Carte des centres spécialisés dans la prise en charge de la maladie de Wilson (d'après : <https://www.cmrwilson.com>).

<b>MARSEILLE</b>
Hôpital de la Timone, AP-HM Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Frédérique Fluchère Coordonnées Secrétariat : 04 91 38 43 33
<b>PARIS</b>
Hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Dominique Debray Coordonnées Secrétariat : 01 44 49 25 88
<b>PARIS SUD</b>
Hôpital Paul-Brousse, AP-HP Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Rodolphe Sobesky Coordonnées Secrétariat : 01 45 59 34 33
<b>RENNES</b>
Hôpital Pontchaillou – CHU de Rennes Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Edouard Bardou-Jacquet Coordonnées Secrétariat : 02 99 28 42 98
<b>TOULOUSE</b>
Hôpital Purpan – CHU de Toulouse Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Fabienne Ory-Magne Coordonnées Secrétariat : 05 61 77 25 35

Figure 2 • (Suite)

**TAKE HOME MESSAGES**

- Le dépistage de la maladie de Wilson concerne toute la famille et son diagnostic doit être envisagé à partir de deux ans, quel que soit l'âge et même chez des patients septuagénaires.
- L'atteinte hépatique est de sévérité variable, plus précoce et plus fréquente chez l'enfant.
- Le ratio cuivre échangeable/cuivre total est le marqueur biologique sensible et spécifique.
- Le traitement, à instaurer dès le diagnostic, repose en première intention sur la D-pénicillamine et en seconde intention sur les sels de trientine, l'acétate de zinc étant indiqué dans les formes pré-symptomatiques voire asymptomatiques.
- Le traitement d'entretien doit être poursuivi à vie avec un suivi tous les six mois pour améliorer notamment l'observance du patient.
- Les aggravations sous traitement doivent être repérées dès que possible pour adopter la bonne conduite.
- Un suivi pluridisciplinaire en ayant recours aux centres de référence est essentiel à une bonne prise en charge des patients.

**Liens d'intérêts :**

les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants. NDO : conférences en qualité d'intervenant (GMP-Orphan). OG : board (GMP-Orphan). DH : conseil (GMP-Orphan). AL : conseil (GMP-Orphan). FOM : interventions ponctuelles (GMP-Orphan). AP : activité de conseil et participation à des boards d'experts (Alexion, Univar, GMP-Orphan et Vivet Therapeutics). CV déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. RS : conseil (GMP-Orphan). FW : conseil (GMP-Orphan).

**Références**

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Poujois A, Woimant F, Samson S, *et al.* Characteristics and Prevalence of Wilson's Disease: A 2013 Observational Population-Based Study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018 ; 42 (1) : 57-63.
- 2 • Collet C, Laplanche JL, Page J, *et al.* High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet* 2018 ; 19 (1) : 143.
- 3 • Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, *et al.* The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2018 ; 174(9) : 589-96.
- 4 • Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med* 2019 ; 7 (Suppl. 2) : S70.
- 5 • 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.
- 6 • Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018 ; 42 : 512-20.

**7 •** Haute Autorité de Santé. Maladie de Wilson Protocole National de Diagnostic et de Soins. HAS, janvier 2008.

**8 •** 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) : 579-89.

**9 •** Poujois A, Sobesky R, Meissner W, *et al.* Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurological forms of Wilson's disease. *Neurology* 2020 ; 94 (21) : e2189-202.

**10 •** European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014 ; 60 (2) : 392-420.