

Maladie de Wilson : les 10 essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en pédiatrie



Wilson's disease: 10 key points for managing pediatric patients

Groupe d'experts français de la maladie de Wilson

D. Habes^a
 A. Lachaux^b
 O. Guillaud^c
 F. Ory-Magne^d
 N. Oussedik-Djebrani^e
 A. Poujois^f
 R. Sobesky^g
 C. Vanlemmens^h
 F. Woimantⁱ

^aService d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques, CHU Paris-Sud-Hôpital de Bicêtre, AP-HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

^bService de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU de Lyon, 69500 Bron, France

^cService de gastro-entérologie, hépatologie adultes, CHU de Lyon, 69500 Bron, France

^dUnité neurologie cognitive, épilepsie, sommeil et mouvements anormaux, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^eBiologiste pharmacien, centre antipoison, hôpital Lariboisière, AP-HP, 75475 Paris cedex 10, France

^fService de neurologie, hôpital fondation Adolphe-de-Rothschild, 75019 Paris, France

^gUnité d'hospitalisation hépatologie Fred Siguier, centre hépato-biliaire, hôpital Paul-Brousse, 94800 Villejuif, France

^hService d'hépatologie, hôpital Jean-Minjoz, CHRU de Besançon, 25000 Besançon, France

ⁱService de neurologie, hôpital Lariboisière, CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière Fernand Vidal, AP-HP, 75475 Paris cedex 10, France

MOTS CLÉS

Maladie de Wilson (MW)
 Dépistage
 Diagnostic
 Traitement
 Ratio cuivre échangeable/
 cuivre total (REC)
 Cuivre échangeable

KEYWORDS

Wilson's disease (DW)
 Screening
 Diagnosis
 Treatment
 Genetics
 Neurological symptoms
 Relative exchangeable
 copper (REC)
 Exchangeable copper

RÉSUMÉ

En France, on estime entre 1000 et 1500 le nombre de patients atteints de maladie de Wilson (MW). C'est une affection monogénique de transmission autosomique récessive dont le gène est localisé sur le chromosome 13. La MW est caractérisée par une accumulation excessive de cuivre dans l'organisme initialement dans le foie puis dans d'autres organes (cerveau, cornée, globules rouges), évoluant vers une affection systémique. La plupart des patients pédiatriques atteints de MW présentent une maladie du foie alors que les symptômes neuropsychiatriques sont plus fréquents chez les adultes. La MW peut se présenter à tout âge. Le screening familial est indispensable. Une fois le diagnostic évoqué, le bilan cuprique et, en particulier l'étude du ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC) plasmatique (test rapide et sensible), permet en règle générale une confirmation du diagnostic avec en parallèle la recherche de mutations du gène ATP7B qui se révèle positive dans 98 % des cas. Les nouveaux traitements par sel de trientine permettent d'adapter la prise en charge des enfants intolérants à la D-penicillamine.

© 2020 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Auteur correspondant :

A. Lachaux,
 Service de gastro-entérologie,
 hépatologie et nutrition
 pédiatriques, hôpital Femme-Mère-
 Enfant, CHU de Lyon, 69500
 Bron, France.
 Adresse e-mail :
 alain.lachaux@chu-lyon.fr

SUMMARY

In France, the number of patients with Wilson's disease (WD) is estimated at between 1000 and 1500. WD is a monogenic disorder of autosomal recessive transmission whose gene is located on chromosome 13. WD is linked to excessive copper storage initially in the liver and then in other organs, progressing to a systemic disorder. Most pediatric patients with WD present with liver disease, while neuropsychiatric symptoms are more common in adults. WD may present at any age, and screening must be carried out in the whole family. Once the diagnosis is suspected, cupric assessment is made. In particular the study of the ratio of exchangeable copper/total copper (REC) in plasma (rapid and sensitive test) allows, as a rule, for the confirmation of the diagnosis while at the same time highlighting mutations via molecular biology analysis in 98% of cases. New trientine salt treatments make it possible to adapt the management of children intolerant to D-penicillamine.

© 2020 Société Française de Pédiatrie (SFP). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

INTRODUCTION

Maladie génétique rare, la maladie de Wilson (MW) a récemment connu des avancées notables dans ses modalités de diagnostic et de traitement. Un groupe d'experts français, travaillant dans les 10 centres labélisés pour la prise en charge de la MW en France, ont identifié 10 points essentiels présentés à chaque fois par un message simple et pratique suivi d'un argumentaire, pour permettre aux pédiatres de diagnostiquer la maladie et mettre en place la prise en charge la plus adaptée aux enfants.

LE DÉPISTAGE DE LA MW : TOUTE LA FAMILLE EST CONCERNÉE

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).

La maladie de Wilson 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 aussi dans le cerveau.

La prévalence clinique de la MW est certainement sous-estimée. Selon les éléments issus de la base nationale de données médico-administratives SNIIR-AM (2013), la prévalence clinique en France est 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 sont envisagées pour expliquer ce décalage entre prévalences clinique et génétique : pénétrance incomplète de la maladie, gènes modificateurs à l'origine de phénotypes « peu sévères », maladie encore largement sous-diagnostiquée.

A cela, 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).

LE DIAGNOSTIC DE LA MW

La surcharge cuprique progressive du foie peut être responsable d'anomalies du bilan hépatique dès l'âge de

2 ans, mais les symptômes apparaissent très progressivement dans l'enfance et le diagnostic est en règle plus tardif.

Le diagnostic est porteur sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, radiologiques voire histologiques et doit être évoqué devant toute hépatopathie aiguë ou chronique chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans [3].

La maladie de Wilson est la conséquence d'une anomalie du métabolisme du cuivre qui 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 surtout neurologiques et/ou psychiatriques mais aussi ophtalmologiques, hématologiques (hémolyse) et rénales.

Il est à souligner la variabilité phénotypique importante : dans une même famille, certains membres débute la maladie par des symptômes hépatiques, d'autres par des symptômes neuropsychiatriques alors que l'atteinte hépatique est avérée mais au second plan ; certains avant l'âge de 10 ans, d'autres après l'âge de 40 ans.

Chez l'enfant, la situation habituelle est celle d'une atteinte hépatique qui se révèle en moyenne vers l'âge de 10 ans. Le tableau clinique est celui d'une hépatopathie aiguë (y compris une hépatite fulminante) ou chronique (cirrhose compensée ou décompensée).

Les formes neurologiques, qui sont plus fréquentes chez l'adulte, peuvent également se voir chez l'adolescent.

Le délai diagnostique des formes neurologiques est de 18 mois, deux fois plus que celui des formes hépatiques. Il passe à 2 ans lorsque la présentation est uniquement psychiatrique ;

L'ATTEINTE HÉPATIQUE DANS LA MW EST LE « PRIMUM MOVENS » DE LA MALADIE, DE SÉVÉRITÉ VARIABLE ET REPRÉSENTE LA PREMIÈRE MANIFESTATION CHEZ L'ENFANT

L'atteinte hépatique, secondaire à l'accumulation chronique de cuivre dans le foie, 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 également se présenter sous la forme d'insuffisance hépatique aiguë, voire d'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. Puis, l'aspect est celui d'hépatite chronique active avec un infiltrat de cellules mononuclées. Cet aspect n'est pas spécifique et

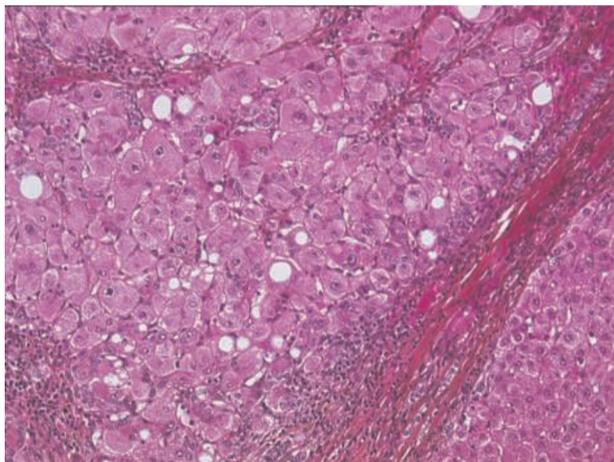


Figure 1. Maladie de Wilson : lésions de stéatose, inflammation portale et fibrose. HPS \times 400.

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 (Fig. 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 choréïques ;
- un tremblement intentionnel et d'attitude, parfois associé à une ataxie ;
- un syndrome parkinsonien [3].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, lue par un médecin connaissant bien cette maladie, est toujours anormale chez les patients présentant des symptômes neurologiques [3].

La maladie peut être évoquée devant l'existence d'anneaux de Kayser Fleischer à l'examen à la lampe à fente. Ceux-ci sont le reflet de la surcharge extra-hépatique en cuivre et donc du SNC. Ils sont pratiquement constants en cas d'atteinte neurologique et moins fréquents en cas d'atteinte hépatique.

LES MARQUEURS BIOLOGIQUES : SENSIBLES ET SPÉCIFIQUES

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 μ mol/L) et hypercuprurie (1,6 μ mol/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 le taux de céruloplasmine (Cp), son transporteur plasmatique, qui est abaissé.

Toutefois, en cas de forme hépatique fulminante, le dosage du cuivre sérique total peut augmenter à cause d'un relargage massif de cuivre liée à la nécrose hépatocytaire, d'où l'importance de doser le cuivre libre ou cuivre échangeable non liée 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 μ mol/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 ATP 7 B. Plus de 600 mutations du gène Wilson (ATP 7 B) 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 3 mutations différentes.

Les recherches de corrélations génotypes-phénotypes sont restées jusqu'à présent décevantes.

LE TRAITEMENT À LA PHASE AIGUË : D'EMBLÉE DÈS LE DIAGNOSTIC

Le traitement doit être instauré d'emblée en fonction des taux de cuivre échangeable et de cuprurie des 24 h.

La stratégie thérapeutique spécifique de la MW repose sur (Tableau I) :

- les chélateurs du cuivre :
 - D-pénicillamine (DP) (Trolovol®),
 - Dichlorhydrate de trientine (Trientine® et Cufence®),
 - Tétrachlorhydrate de trientine (Cuprior®) ;
- l'acétate de zinc ou Wilzin®.

Les 2 sels de trientine se distinguant notamment par leur dispensation et leur mode de conservation :

- Cuprior® : se conserve à température ambiante et est dispensé en officine après une prescription hospitalière initiale puis annuelle ;
- Trientine® et Cufence® : se conservent à $+ 4$ °C ; la Trientine® est délivrée dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), Cufence®, prochainement dans le cadre de l'AMM.

Tableau I. Traitements actuels de la maladie de Wilson.

	Trolovol®	Cuprior®	Trientine®	Cufence®*	Wilzin®
DCI	D-pénicillamine (DP)	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 présymptomatiques 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 comprimé/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

*Disponible en France en juin 2020. Avis favorable de remboursement de la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) du 4 mars 2020 (SMR V).

Le traitement de la MW, qui est un traitement à vie, est plus efficace lorsqu'il est administré à un stade précoce de la maladie.

Des mesures hygiéno-diététiques, notamment un régime pauvre en cuivre (abats dont foie, chocolat noir, fruits secs, champignons, crustacés...), sont recommandées pendant les premières années de traitement.

En France, la Haute Autorité de santé (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 présymptomatiques voire asymptomatiques, diagnostiquées dans le cadre d'un *screening* familial, le traitement recommandé par la HAS est l'acétate de zinc (à partir de l'âge de 3 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].

LES AGGRAVATIONS SOUS TRAITEMENT : RECONNAÎTRE LES SIGNES POUR ADOPTER LA BONNE CONDUITE

Chez l'enfant, dans les formes hépatiques, les aggravations sont exceptionnelles en cas de bonne observance. La transplantation hépatique (TH) 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].

Chez l'enfant comme chez l'adulte, 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

Tableau II. 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		Hyperamylasémie
Hématologie	Neutropénie et/ou thrombopénie	Anémie sidéroblastique	

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 5 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.

Il n'est pas proposé de diagnostic prénatal dans cette pathologie, qui peut faire l'objet d'un diagnostic précoce avant toutes manifestations cliniques et qui bénéficie des traitements simples qui permettant d'avoir une vie normale.

LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN : PLUSIEURS TRAITEMENTS DISPONIBLES

D-pénicillamine, sel de trientine, 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 et l'akinésie répondent souvent mieux au traitement que les dystonies axiales et la dysarthrie. Les troubles du comportement s'estompent après plusieurs années [3].

L'OBSERVANCE AU TRAITEMENT : UN CRITÈRE SOUS SURVEILLANCE

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 présymptomatiques [3].

Afin de favoriser l'adhésion au traitement et d'éviter ainsi l'aggravation de la maladie, il est recommandé d'adapter le mieux possible le mode de traitement aux habitudes de vie des patients.

LE SUIVI : TOUS LES 6 MOIS

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 h, 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 µmol/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.

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.

Les principaux effets secondaires des traitements sont indiqués dans le *Tableau II*.

LE SUIVI PLURIDISCIPLINAIRE : ESSENTIEL À UNE BONNE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

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 atteints de MW et des autres maladies rares liées au cuivre.

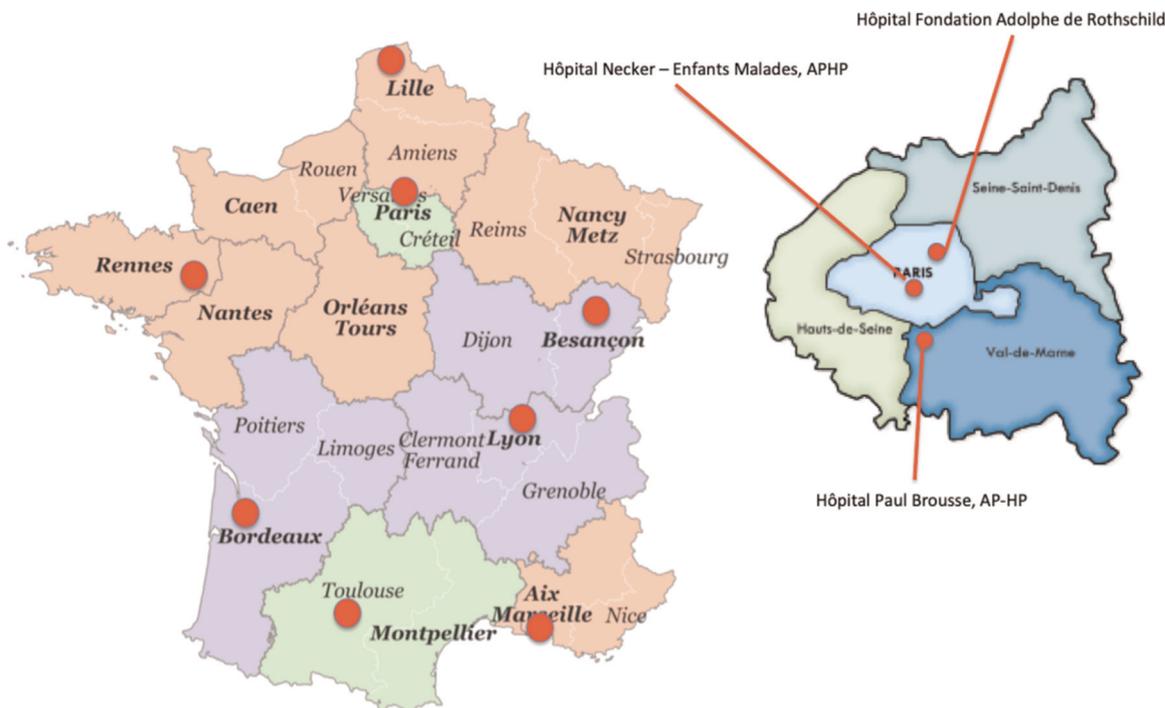


Figure 2. Carte des centres spécialisés dans la prise en charge de la maladie de Wilson.

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 (RCP) nationales qui permettent de prendre des décisions collégiales pour l'instauration du traitement et dans le suivi.

Liste des centres spécialisés dans la prise en charge de la maladie de Wilson (<https://www.cmrwilson.com>) (Fig. 2) (Annexe 1).

SOURCE DE FINANCEMENT

Aucune.

Déclaration de liens d'intérêts

N. Djebrani-Oussedik – conférences en qualité d'intervenants : GMP-Orphan.

O. Guillaud : board, invitation congrès : Gilead ; invitation congrès : Abbvie ; Board : GMP-Orphan.

D. Habes – GMP-Orphan.

A. Lachaux – expertise : agence biomédecine, région Aquitaine ; conseil : Abbvie, GMP Orphan CSL Behring ; essais et études : Abbvie, Albireo, Alfa Wassermann, Astellas, CHRU de Lille, Gilead, groupe hospitalier de l'Institut catholique de Lille, Imagine Institute, IPSEN PHARMA, Janssen Biologics BV, Janssen Research, LFB, ministère des Affaires sociales et de la Santé, Novartis Pharma.

F. Ory-Magne – Interventions ponctuelles : Abbvie, Aguetant, Everpharma, GMP-Orphan, Homeperf, Medtronic, NHC, Orkyn.

A. Poujois – Activité de conseil et participation à des boards d'experts : Alexion, Univar, GMP-Orphan et Vivet Therapeutics ; Invitations en qualité d'auditeur : Merz Pharma.

C. Vanlemmens – GMP Orphan.

R. Sobesky – GMP orphan.

F. Woimant – conseil : GMP-Orphan.

ANNEXE 1.

Site coordonnateur

Service de Neurologie
Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild
Coordinatrice : Dr Aurélie Poujois
Téléphone : 01 48 03 62 52
Mail : cnr.wilson@for.paris ou apoujois@for.paris

Site constitutif

Service de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques
Hôpital Femme-Mère-Enfant du CHU de LYON
Responsable : Pr Alain Lachaux
Médecin coordonnateur du CNR Wilson Lyon : Dr Eduardo Couchonnal
Téléphone : 04 27 85 59 81
Mail : HCL.CRWilson@chu-lyon.fr

Huit centres de compétences

- BESANÇON



Hôpital Jean Minjoz
Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Claire Vanlemmens
Coordonnées Secrétariat : 03 81 66 84 21
- BORDEAUX
Hôpital Haut-Lévêque – CHU de Bordeaux
Responsable du Centre de Compétences Wilson : Pr Victor De Ledinghen
Coordonnées Secrétariat : 05 57 65 64 39
- LILLE
Hôpital Claude Huriez – CHRU de Lille
Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Valérie Canva
Coordonnées Secrétariat : 03 20 44 55 97
- MARSEILLE
Hôpital de la Timone, AP-HM
Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Frédérique Fluchère
Coordonnées Secrétariat : 04 91 38 43 33
- PARIS
Hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP
Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Dominique Debray
Coordonnées Secrétariat : 01 44 49 25 88
- PARIS SUD
Hôpital Paul Brousse, AP-HP
Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Rodolphe Sobesky
Coordonnées Secrétariat : 01 45 59 34 33
Dr Dalila Habes, pédiatre, secrétariat : 01 45 21 31 70
- RENNES
Hôpital Pontchaillou – CHU de Rennes
Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Edouard Bardou-Jacquet
Coordonnées Secrétariat : 02 99 28 42 98
- TOULOUSE
Hôpital Purpan – CHU de Toulouse

Responsable du Centre de Compétences Wilson : Dr Fabienne Ory-Magne
Coordonnées Secrétariat : 05 61 77 25 35

RÉFÉRENCES

- [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;42:57–63.
- [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;19:143.
- [3] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, et al. The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:589–96.
- [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;38:350–7.
- [6] Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:512–20.
- [7] HAS. Maladie de Wilson Protocole National de diagnostic et de soins; 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;60:579–89.
- [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:e2189–202.
- [10] European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.