

La Maladie de **Wilson** en 60 questions



Réalisé par l'équipe du site coordonnateur
du CRMR Maladie de Wilson et autres
maladies rares liées au cuivre (Paris).

www.crmrwilson.com



SOMMAIRE

LA MALADIE 6

1. Qu'est-ce que la maladie de Wilson ?
2. Depuis quand est connue la maladie de Wilson ?
3. En France, combien de personnes sont atteintes de la maladie de Wilson ?
4. La maladie de Wilson est-elle héréditaire ?
5. Comment le cuivre s'accumule-t-il dans l'organisme ?
6. Comment s'expliquent les symptômes ?
7. À quel âge apparaissent les premiers symptômes de la maladie de Wilson ?
8. Quels sont les principaux symptômes révélateurs de la maladie de Wilson ?
9. Quelle est l'évolution de la maladie de Wilson ?

LES DIFFÉRENTES ATTEINTES : HÉPATIQUE, OCULAIRE, NEUROLOGIQUE ET AUTRES..... 13

- 10.** Comment se manifeste l'atteinte du foie dans la maladie de Wilson ?
- 11.** Une forme hépatique de la maladie de Wilson peut-elle évoluer vers une forme neurologique ?
- 12.** Quels examens permettent de diagnostiquer l'atteinte hépatique ?
- 13.** Les patients avec des atteintes hépatiques sévères sont-ils sujets à développer d'autres maladies ?
- 14.** Qu'est-ce que l'anneau de Kayser-Fleischer ?
- 15.** Comment évolue l'anneau de Kayser-Fleischer ?
- 16.** Comment se manifeste l'atteinte du cerveau dans la maladie de Wilson ?
- 17.** Comment évoluent les symptômes neurologiques dans la maladie de Wilson ?
- 18.** Quels examens permettent de diagnostiquer l'atteinte du cerveau ?
- 19.** D'autres organes peuvent-ils être atteints dans la maladie de Wilson ?

LE DIAGNOSTIC..... 20

- 20.** Comment diagnostique-t-on la maladie de Wilson ?
 - Les arguments cliniques
 - Les arguments biologiques
 - Les arguments radiologiques
- 21.** Peut-on diagnostiquer la maladie de Wilson avant qu'elle n'entraîne des symptômes ?

LA GÉNÉTIQUE..... 23

- 22.** Qu'est-ce qu'une maladie autosomique récessive ?
- 23.** En quoi consiste l'étude génétique ?
- 24.** L'étude génétique permet-elle toujours de confirmer le diagnostic ?
- 25.** Quels sont les risques pour un patient atteint de la maladie de Wilson de transmettre la maladie à ses enfants ?

LE BILAN CUPRIQUE 26

- 26.** Pourquoi dans cette maladie qui est une surcharge en cuivre, le taux de cuivre dans le sang (ou cuprémie) est-il bas ?
- 27.** Le taux de cuivre dans les urines est-il toujours augmenté ?
- 28.** La céruloplasmine est-elle toujours abaissée dans la maladie de Wilson ?

LES TRAITEMENTS 29

- 29.** Comment traite-t-on la maladie de Wilson ?
- 30.** En quoi consiste un régime pauvre en cuivre ?
- 31.** Dispose-t-on de plusieurs types de médicaments ?
- 32.** En quoi consiste le traitement initial de la maladie de Wilson ?
- 33.** Sur quels critères est basé le choix du traitement ?
- 34.** Quels sont les effets secondaires liés au traitement ?
- 35.** À quels patients propose-t-on une transplantation hépatique ?
- 36.** En quoi consiste le traitement d'entretien de la maladie de Wilson ?
- 37.** Peut-on interrompre son traitement médical ?
- 38.** Le traitement médical est-il toujours efficace ?
- 39.** Le traitement est-il différent chez l'enfant ?
- 40.** Le traitement doit-il être poursuivi pendant la grossesse ?
- 41.** Une patiente atteinte de la maladie de Wilson peut-elle allaiter ?
- 42.** Faut-il se faire vacciner contre les hépatites, contre la Covid-19 ou la grippe, quand on est atteint de la maladie de Wilson ?
- 43.** Quels traitements complémentaires peuvent être proposés en cas d'atteinte hépatique ?
- 44.** Quels traitements complémentaires peuvent être proposés en cas d'atteinte neurologique ?
- 45.** En quoi consiste la prise en charge orthophonique ?
- 46.** En quoi consiste la prise en charge neuropsychologique ?
- 47.** En quoi consiste la prise en charge kinésithérapique ?
- 48.** En quoi consiste la prise en charge psychologique ?
- 49.** Que peuvent apporter les techniques de relaxation ou l'hypnose ?
- 50.** Quel est le rôle de l'assistante sociale ?
- 51.** En quoi consiste la prise en charge diététique ?
- 52.** En quoi consiste le suivi des patients atteints de la maladie de Wilson ?
- 53.** Comment bénéficier de l'Affection Longue Durée (ALD), en France ?

AU QUOTIDIEN..... **43**

- 54.** Quelles sont les conséquences de la maladie de Wilson sur la vie quotidienne ?
- 55.** Les patients atteints de la maladie de Wilson peuvent-ils poursuivre leur activité professionnelle ?
- 56.** Quelles sont les conséquences de la maladie de Wilson pour les enfants ?
- 57.** En cas de handicap persistant, de quelles aides sociales dispose-t-on, en France ?
- 58.** L'entourage ou les aidants peuvent-ils disposer d'une aide ?

EN SAVOIR PLUS..... **46**


- 59.** Où en est la recherche sur la maladie de Wilson ?
Quelles conséquences pour les patients ?
- 60.** Où obtenir des informations complémentaires ?

**SPÉCIFICITÉ DE LA PRISE EN CHARGE
DE LA MALADIE DE WILSON EN FRANCE**..... **49**

- Le Plan National Maladies Rares
- Le réseau du centre de référence maladies rares, Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre.

GLOSSAIRE..... **51**





C'est pour mieux vous informer sur la maladie de Wilson que le Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) « Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre » édite ce guide pratique. Vous y trouverez les réponses aux principales questions que vous pouvez vous poser et qui concernent la maladie, le diagnostic, le traitement, le suivi. Chaque patient est particulier, aussi certaines informations contenues dans ce guide pratique peuvent ne pas être adaptées à votre cas. N'hésitez pas à demander des compléments d'informations aux professionnels de santé qui vous suivent.

Le signe * après certains mots renvoie au glossaire page 51 pour leur définition.

LA MALADIE

1. Qu'est-ce que la maladie de Wilson ?

La maladie de Wilson est une maladie rare caractérisée par une accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, plus particulièrement dans le foie et le cerveau. Fait exceptionnel pour une maladie génétique*, on dispose d'un traitement médical efficace à condition que le traitement soit institué précocement et poursuivi toute la vie. Lorsqu'elle n'est pas traitée, la maladie de Wilson peut être mortelle.



2. Depuis quand est connue la maladie de Wilson ?

La maladie de Wilson a été décrite en 1912 par un neurologue anglais, Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937), sous le terme de « Dégénérescence hépato-lenticulaire progressive. Maladie nerveuse familiale associée à la cirrhose du foie ». Il décrit que cette maladie peut toucher les enfants et les adultes, avec des lésions du foie et du cerveau. Il émet l'hypothèse que les anomalies cérébrales sont liées à un toxique généré par le foie malade.

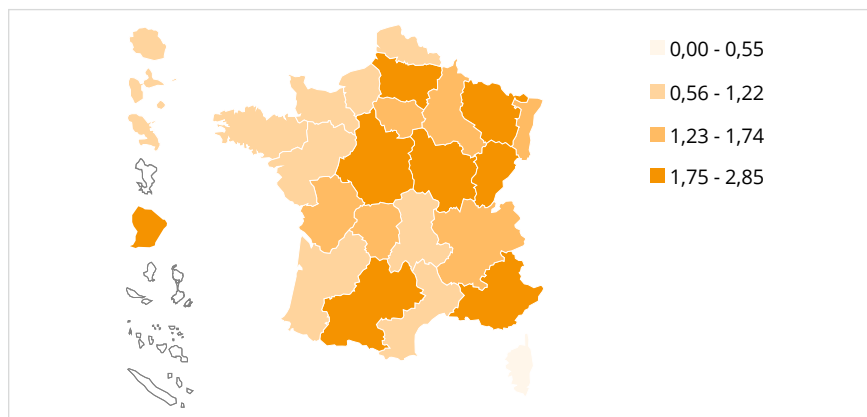
Les grandes étapes de la connaissance de la maladie de Wilson



3. En France, combien de personnes sont atteintes de la maladie de Wilson ?

On estime le nombre de personnes atteintes de la maladie de Wilson entre 1 et 3 personnes sur 100 000 ; soit entre 640 et 2100 en France. Une étude épidémiologique nationale a permis de recenser en 2013, 907 personnes atteintes de maladie de Wilson, soit 1,5 personnes sur 100 000¹.

Toutefois, des études récentes anglaise et française montrent que la **prévalence*** de la maladie de Wilson pourrait être plus importante: de 14 à 26 sur 100 000¹. Il se peut que des patients atteints de maladie de Wilson ne soient pas diagnostiqués, en particulier s'ils présentent des formes peu sévères et peu évolutives.



Distribution de la prévalence de la maladie de Wilson en France en 2013 (pour 100 000 habitants).

4. La maladie de Wilson est-elle héréditaire* ?

La maladie de Wilson est une maladie génétique. Elle est liée à un gène défectueux, le gène ATP7B localisé sur le chromosome 13. Ce gène permet la fabrication d'une protéine (la protéine ATP7B) qui régule la concentration du cuivre dans l'organisme. Chaque individu possède deux exemplaires de chaque gène, l'un provenant du père, l'autre de la mère. Pour développer la maladie, il faut avoir reçu deux gènes ATP7B défectueux, un de chaque parent. Un seul gène défectueux ne cause pas la maladie de Wilson. Aussi, les parents qui ont transmis un gène défectueux ne sont pas atteints de la maladie de Wilson, ils sont appelés « porteurs sains » ou hétérozygotes sains.

POUR EN SAVOIR PLUS

QUESTION 22

1- Characteristics and prevalence of Wilson's disease : A 2013 observational population-based study in France. Poujois A, Woimant F et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017.

5. Comment le cuivre s'accumule-t-il dans l'organisme ?

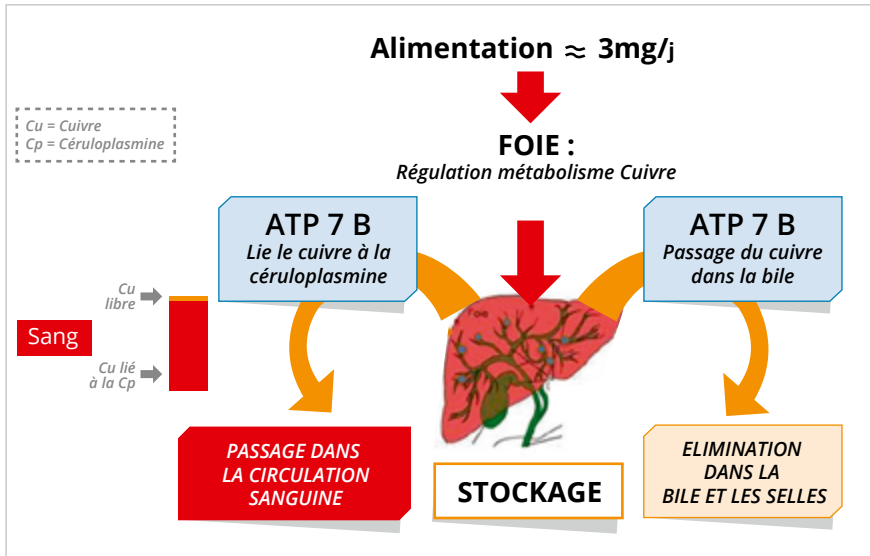
Le cuivre est présent dans de nombreux aliments que nous ingérons au quotidien. Dans le corps, il est indispensable, en petite quantité (entre 1,3 et 1,6 mg/j), pour la fabrication de nombreuses protéines et pour rester en bonne santé. Le cuivre ingéré est transporté vers le foie où il est stocké.

Lorsque les quantités de cuivre arrivant au foie sont trop importantes, le cuivre excédentaire est éliminé dans la **bile***, grâce à l'intervention d'une protéine transporteuse de cuivre, l'ATP7B. Cette protéine permet également à une autre partie du cuivre présent dans le foie de se fixer à une molécule, la céruloplasmine, qui va transporter le cuivre dans le sang et vers les différents organes du corps.

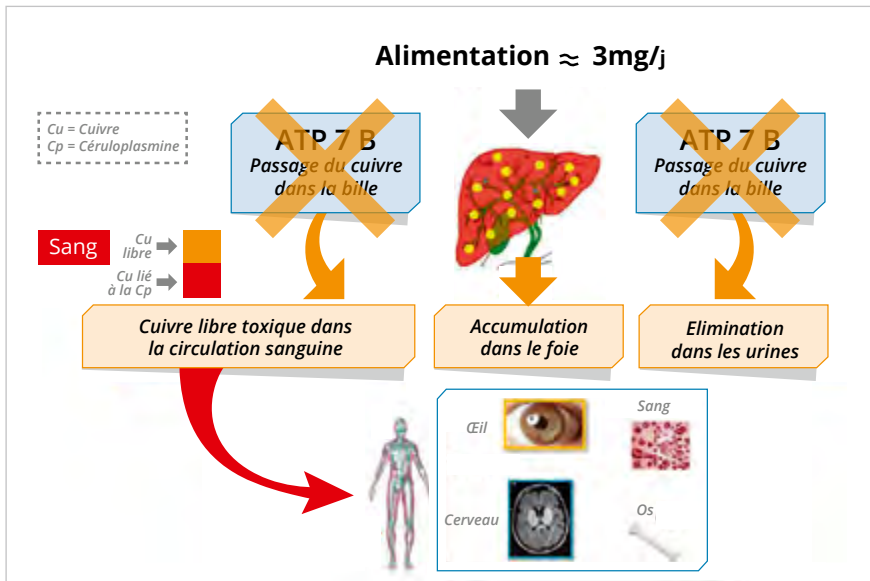
En cas de maladie de Wilson, la protéine ATP7B est défectueuse et l'élimination du cuivre en excès dans le foie vers la bile se fait mal, conduisant à une accumulation toxique du cuivre dans le foie. De plus, le cuivre qui passe dans le sang, se fixe mal à la céruloplasmine, et circule sous une forme dite « libre » qui est toxique pour les différents organes tels que l'œil, le cerveau, les reins etc... L'élimination du cuivre en excès ne pouvant plus se faire vers la bile et les selles, se fait par voie urinaire.

Ainsi la maladie de Wilson est au début une maladie du foie; quand les capacités de stockage en cuivre du foie sont dépassées, le cuivre passe sous une forme libre et toxique dans le sang et s'accumule alors dans différents organes, comme le cerveau et la cornée de l'œil. La maladie du foie va devenir une maladie du foie, de l'œil, du cerveau et parfois d'autres organes. Les traitements médicaux permettent de capturer le cuivre en excès et de l'éliminer dans les urines (traitements dits **chélateurs*** du cuivre) et/ou de limiter l'absorption intestinale du cuivre ingéré (c'est la fonction du zinc).



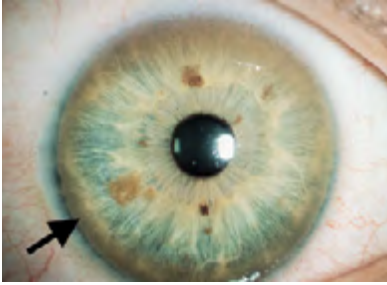


Métabolisme normal du cuivre dans l'organisme



Métabolisme du cuivre modifié dans la maladie de Wilson

6. Comment s'expliquent les symptômes ?



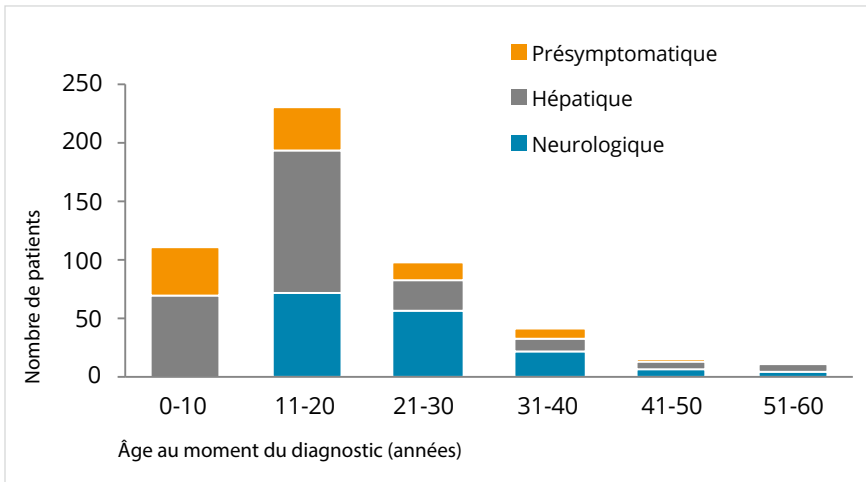
Anneau de Kayser-Fleisher

Les symptômes résultent de l'accumulation de cuivre dans les différents organes. Celle-ci débute dès la naissance, mais il faut plusieurs années pour que l'accumulation devienne symptomatique.

Le cuivre s'accumule d'abord dans le foie, donnant les symptômes **hépatiques***, puis en l'absence de traitements, le cuivre toxique gagne les autres organes et principalement le cerveau et l'œil.

7. À quel âge apparaissent les premiers symptômes de la maladie de Wilson ?

Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent entre 10 et 20 ans, mais les premières manifestations peuvent être plus précoces ou plus tardives. Aussi, il faut évoquer la maladie de Wilson à tout âge.



Âge au diagnostic en fonction des différentes formes de la maladie de Wilson (Registre France-2016)

La maladie étant initialement une maladie du foie, les patients pour lesquels cette dernière est découverte sur des symptômes en lien avec des problèmes hépatiques sont plus jeunes que ceux pour lesquels la maladie est découverte sur des symptômes neurologiques.

8. Quels sont les principaux symptômes révélateurs de la maladie de Wilson ?

L'accumulation du cuivre débute dans le foie. Pour 47 % des patients, les premiers symptômes vont être en lien avec cette atteinte du foie : fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunisse (ictère), gonflement de l'abdomen dû à la présence d'un liquide (**ascite***), œdèmes des membres inférieurs.

Dans 32 % des cas, la maladie va se révéler par des symptômes neurologiques d'aggravation progressive tels qu'un tremblement, des difficultés à articuler appelées **dysarthrie***, des raideurs musculaires appelées dystonies, troubles de la coordination et de l'équilibre, une baisse des performances scolaires ou professionnelles. Les premiers symptômes peuvent aussi être des modifications du comportement et de l'humeur avec irritabilité, anxiété, dépression...

Parmi les autres symptômes qui doivent faire évoquer la maladie, citons, chez la femme : les fausses couches répétées ou avortements spontanés, les irrégularités ou l'arrêt des règles.

Dans environ 20 % des cas, la maladie est diagnostiquée lors d'une enquête familiale, les patients étant asymptomatiques.

9. Quelle est l'évolution de la maladie de Wilson?

Nous disposons de traitements pour la maladie de Wilson, traitements d'autant plus efficaces que débutés précocement et poursuivis sans interruption toute la vie. Dans ces cas, l'espérance de vie est celle de la population générale. Les patients suivis en France sont âgés de 5 à 83 ans (la moyenne d'âge est de 25 ans). Lorsque le diagnostic est porté plus tardivement, le traitement permet le plus souvent d'améliorer les symptômes, certains patients gardant toutefois des séquelles d'intensité variable. En l'absence de traitement, les symptômes s'aggravent pouvant conduire au décès.

LES DIFFÉRENTES ATTEINTES : HÉPATIQUE, OCULAIRE, NEUROLOGIQUE ET AUTRES

10. Comment se manifeste l'atteinte du foie dans la maladie de Wilson ?

Chez toutes les personnes atteintes de maladie de Wilson, l'accumulation du cuivre débute dans le foie.

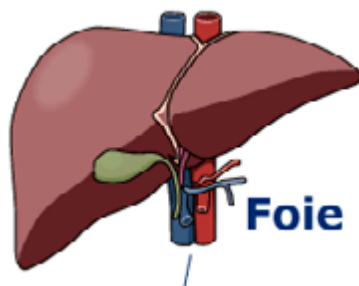
L'atteinte du foie est de sévérité très variable; elle peut rester longtemps silencieuse, se manifester de manière progressive ou brutale.

L'atteinte du foie peut ressembler à une hépatite virale : fatigue importante, perte d'appétit, élévation des enzymes hépatiques appelés **transaminases*** (ASAT et ALAT).

Parfois cette atteinte se manifeste par une jaunisse (ictère avec une coloration jaune de la peau, du blanc des yeux) associée à un gonflement du ventre dû à l'accumulation de liquide (ascite), et/ou à un gonflement des chevilles (œdème des membres inférieurs).

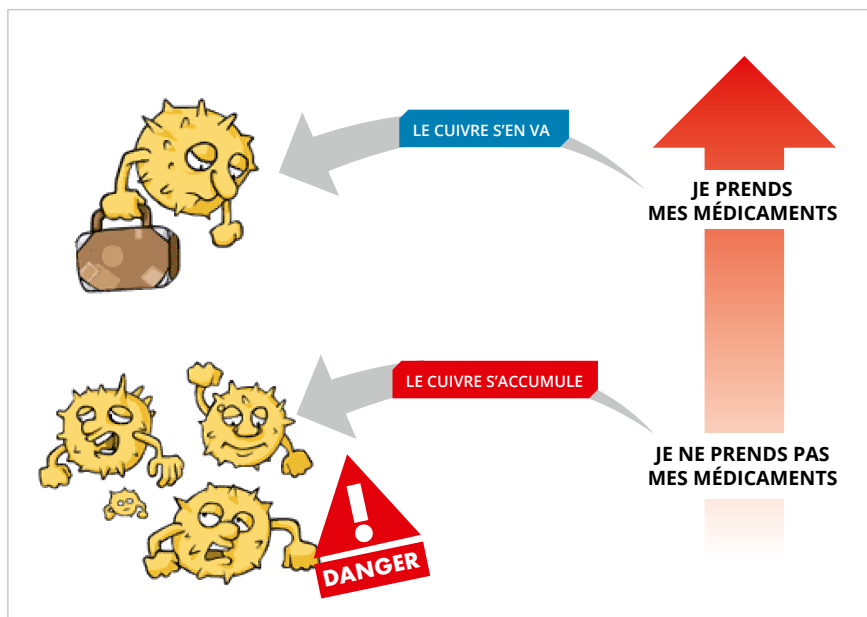
Lorsque le foie est sévèrement endommagé et que son fonctionnement est très altéré, on parle d'insuffisance hépatique qui peut mettre la vie du patient en danger.

Enfin l'atteinte du foie peut évoluer vers une maladie hépatique chronique sévère. Cela correspond à la transformation progressive du foie en un organe «dur» composé de tissu «cicatriciel» fibreux. Cette maladie hépatique s'accompagne parfois d'une augmentation de volume de la rate et d'une dilatation des veines de l'œsophage (varices œsophagiennes).



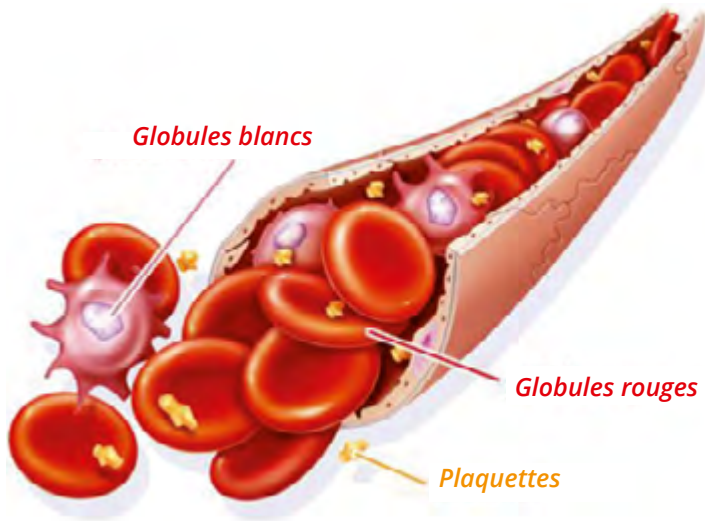
11. Une forme hépatique de la maladie de Wilson peut-elle évoluer vers une forme neurologique ?

Les formes hépatiques peuvent évoluer vers une forme neurologique. Ceci s'observe essentiellement lorsque les traitements sont arrêtés ou pris irrégulièrement.



12. Quels examens permettent de diagnostiquer l'atteinte hépatique ?

- **Les analyses de sang** peuvent confirmer l'atteinte du foie en révélant un taux élevé de transaminases hépatiques ; mais il faut savoir que ce bilan sanguin de la fonction du foie peut être normal. En cas d'insuffisance hépatique, les taux de prothrombine* (TP) et d'albumine* sont abaissés. En cas d'ictère, le taux de bilirubine* est élevé, en cas de maladie hépatique chronique sévère le taux de plaquettes* peut être bas. Enfin, l'augmentation du cuivre « toxique » dans le sang peut s'accompagner d'une anémie* par destruction anormale des globules rouges.

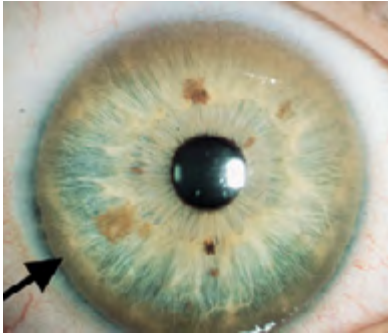


- **L'échographie hépatique** réalisée avec une sonde posée sur le ventre, est un examen qui permet d'évaluer la taille, la morphologie et la structure du foie et de la rate. Cet examen indolore peut dans certains cas être complété par une IRM hépatique.
- **Le fibroscan** permet de mesurer l'élasticité ou la dureté du foie ; celle-ci est liée à l'atteinte du foie. Cet examen est indolore et est réalisé avec une sonde posée sur l'abdomen.
- **La biopsie du foie** est effectuée dans les cas de diagnostic difficile. Elle permet de mesurer le taux de cuivre dans le foie et d'analyser finement les lésions qui s'y trouvent. Elle se fait sous anesthésie locale ou générale.

13. Les patients avec des atteintes hépatiques sévères sont-ils sujets à développer d'autres maladies ?

Les patients ayant une atteinte hépatique peuvent parfois développer des tumeurs hépatiques. Donc, le dépistage régulier par échographies hépatiques voire des examens en imagerie par résonance magnétique (IRM), est indispensable. Le suivi échographique est au minimum annuel, voire semestriel s'il y a des signes de cirrhose.

14. Qu'est-ce que l'anneau de Kayser-Fleischer ?

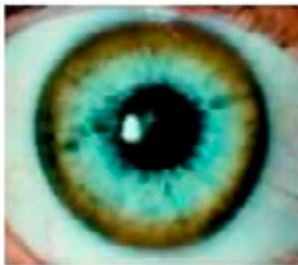


Anneau de Kayser-Fleischer

L'examen de l'œil est particulièrement important dans la maladie de Wilson. En effet, au diagnostic 40 % des patients et quasiment tous ceux qui ont des symptômes neurologiques ont un anneau péricornéen, brun verdâtre, doré, caractéristique, l'anneau de Kayser-Fleischer. Cet anneau, exceptionnellement visible à l'œil nu, doit être recherché en ophtalmologie, par un examen spécifique totalement indolore, à la lampe à fente*. Cet anneau ne modifie pas l'acuité visuelle.

15. Comment évolue l'anneau de Kayser-Fleischer ?

L'anneau de Kayser-Fleischer disparaît sous traitement, d'abord sur les côtés, puis en bas, et enfin en haut. Cela peut prendre plusieurs années.



Anneau de Kayser-Fleischer
au diagnostic : circonférentiel



Diminution de l'anneau de
Kayser-Fleischer après plusieurs
années de traitement

16. Comment se manifeste l'atteinte du cerveau dans la maladie de Wilson ?

Les symptômes neurologiques varient en fonction des zones du cerveau endommagées, ils peuvent être isolés ou associés. Il s'agit par ordre de fréquence de :

- tremblements des bras, des jambes, de la tête
- difficultés à articuler (dysarthrie)
- contractions anormales des muscles qui entraînent des torsions des mains, des pieds, de la face (dystonie)
- lenteurs d'exécution des mouvements
- difficultés à écrire
- difficultés à avaler (troubles de la déglutition) : dysphagie
- troubles de la coordination et de l'équilibre (syndrome cérébelleux)
- changements de comportement avec désinhibition, addiction, changements d'humeur, irritabilité, impulsivité, dépression...
- troubles neuropsychologiques associant difficultés de concentration, d'attention, entraînant un affaiblissement des résultats scolaires ou des difficultés professionnelles

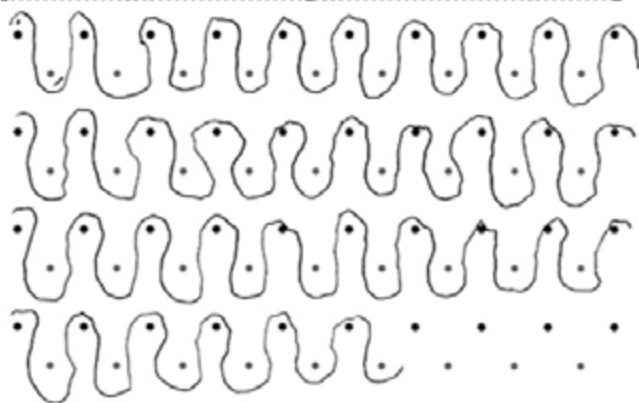
Il est important de savoir que les patients présentant des symptômes neurologiques ont toujours une atteinte du foie.

17. Comment évoluent les symptômes neurologiques dans la maladie de Wilson ?

Les symptômes neurologiques s'aggravent en l'absence de traitement.

Sous traitement, l'amélioration est lente, ne pouvant apparaître qu'après plusieurs mois. De plus, lors de l'instauration du traitement, on peut observer une aggravation des symptômes qui est le plus souvent réversible. Des échelles neurologiques permettent de suivre précisément l'évolution, par exemple l'Unified Wilson Disease Rating Scale (UWDRS). L'évaluation des tremblements ou d'une raideur distale peut être réalisée par des tests d'écriture comme le DPRE (Débit Précision Rythmicité Echelle visuelle analogique ; *T. Peron-Magnan*). Ce test est utilisé pour mesurer le ressenti du patient par rapport à l'écriture. Ecrire le plus vite possible pendant une minute la phrase « je respire le doux parfum des fleurs », tracer l'intérieur de spirales et enfin slalomer entre des points dans les mêmes conditions.

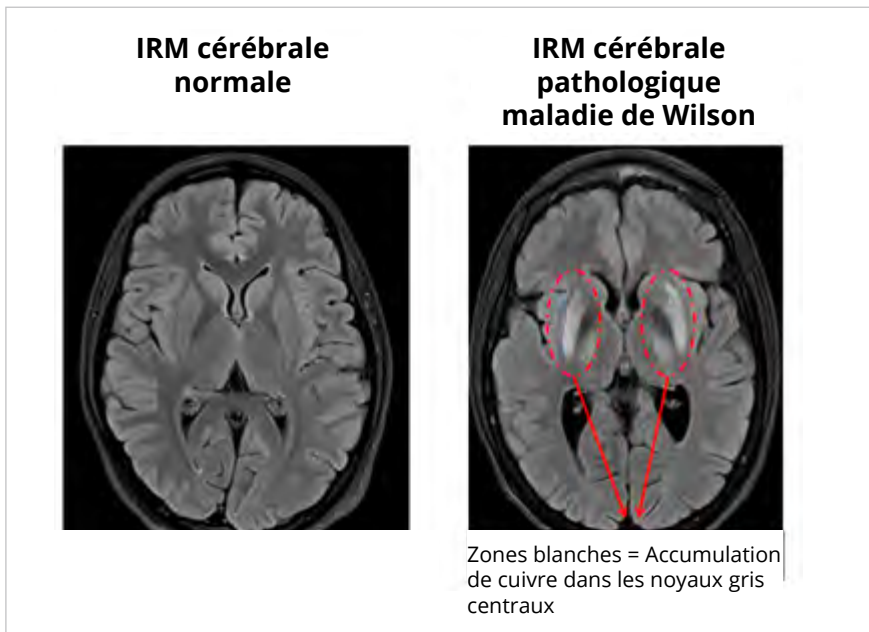
je respire le doux parfum des fleurs
je respire le doux parfum des fleurs
je respire le doux parfum des fleurs
je respire le doux



Test DPRE (Débit Précision Rythmicité Échelle visuelle analogique)

18. Quels examens permettent de diagnostiquer l'atteinte du cerveau ?

Outre l'examen du neurologue, l'examen de référence est l'**IRM cérébrale** qui permet de visualiser les lésions du cerveau témoignant de l'accumulation cérébrale du cuivre et même parfois d'un autre métal, le fer ; celle-ci est le plus souvent anormale chez les patients ayant des signes neurologiques.



19. D'autres organes peuvent-ils être atteints dans la maladie de Wilson ?

Chez les femmes, les règles peuvent être irrégulières. Cela peut être le premier symptôme. Avant le diagnostic, les fausses couches sont également fréquentes. Certains patients peuvent souffrir d'un mauvais fonctionnement des reins. Les **calculs*** (**lithiases***) urinaires ou biliaires sont fréquents.

Les patients avec forme sévère ayant entraîné un alitement prolongé peuvent développer une atteinte osseuse. Une carence en vitamine D est fréquente en hiver et nécessite une supplémentation adaptée.

LE DIAGNOSTIC

20. Comment diagnostique-t-on la maladie de Wilson ?

Le diagnostic de maladie de Wilson repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

Les arguments cliniques

Il s'agit de **l'atteinte du foie associée chez certains patients à une atteinte du cerveau.**

- **L'examen de l'œil** est particulièrement important dans la maladie de Wilson. En effet, presque 40 % des patients et quasiment tous ceux qui ont des symptômes neurologiques ont un anneau péricornéen, brun verdâtre, caractéristique. Cet anneau, exceptionnellement visible à l'œil nu doit être recherché par un examen à la lampe à fente.

POUR EN SAVOIR PLUS

QUESTION 14

Les arguments biologiques



Les analyses de sang peuvent confirmer l'atteinte du foie en révélant un taux élevé de transaminases hépatiques ; mais il faut savoir que ce bilan sanguin de la fonction du foie peut être normal.

- **Le bilan du cuivre associe**

- **Le dosage de la céruloplasmine** : la concentration de céruloplasmine est abaissée dans le sang.
- **Le dosage du cuivre total dans le sang ou cuprémie** : le cuivre total comprend le cuivre lié à la céruloplasmine et le cuivre libre. Il est abaissé.

POUR EN SAVOIR PLUS

QUESTION 26



La maladie de Wilson est une maladie de surcharge en cuivre localisé dans certains organes dont le foie, mais le taux de cuivre total dans le sang est bas !

• **Suite aux publications de l'équipe de toxicologie clinique de l'hôpital Lariboisière (Paris, AP-HP)**, il faut ajouter dans le bilan cuprique* le REC ou Cuivre Echangeable Relatif. C'est le rapport du cuivre libre ou échangeable (qui est le cuivre toxique) sur le cuivre total dans le sang. Il est supérieur à 18,5 % chez les patients atteints de la maladie de Wilson¹.

• **Le dosage du cuivre dans les urines** recueillies sur une période de 24 heures est un élément important du diagnostic. Il retrouve une augmentation du taux de cuivre urinaire.

- La recherche des mutations génétiques* (diagnostic moléculaire)

La recherche des mutations génétiques permet de confirmer le diagnostic. Plus de 900 mutations différentes ont été décrites dans la maladie de Wilson et elles ne sont pas toutes connues.

POUR EN SAVOIR PLUS

QUESTION 22

1- Woimant et al. New tools for Wilson's disease diagnosis : exchangeable copper fraction. Ann. Trans. Med. 2019.



Les arguments radiologiques

- **L'échographie hépatique** permet de mieux apprécier l'atteinte hépatique et de rechercher une augmentation du volume de la rate. Elle peut dans certains cas être complétée par une IRM hépatique.



Exemple d'échographie du foie

- **L'IRM cérébrale** permet de rechercher des lésions du cerveau témoignant de l'accumulation cérébrale de cuivre ; celle-ci est anormale dans les formes avec signes neurologiques.

21. Peut-on diagnostiquer la maladie de Wilson avant qu'elle n'entraîne des symptômes ?

On peut diagnostiquer la maladie avant que les symptômes n'apparaissent, à un stade dit pré-symptomatique, et ce dans la fratrie de la personne atteinte. Dans cette maladie dite **autosomique récessive***, le risque d'être malade pour les frères/soeurs d'un patient atteint de maladie de Wilson est de 25 %. Il est donc essentiel de rechercher la maladie chez les frères/soeurs des patients pour débiter le plus précocement possible le traitement. Cette recherche est également proposée aux autres membres de la famille (parents, oncles, tantes, cousins).

Il est réalisé une prise de sang et un examen des urines afin d'y doser le cuivre. Plus spécifiquement, le dosage de la céruloplasmine, de la cuprémie totale, du REC - Cuivre Echangeable Relatif et de la cuprurie des 24 heures, ainsi qu'un test génétique sont effectués. Ces dosages sont faits au sein du CRMR Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre. Si la maladie est diagnostiquée, un traitement est mis en place afin d'éviter l'apparition des symptômes.

LA GÉNÉTIQUE

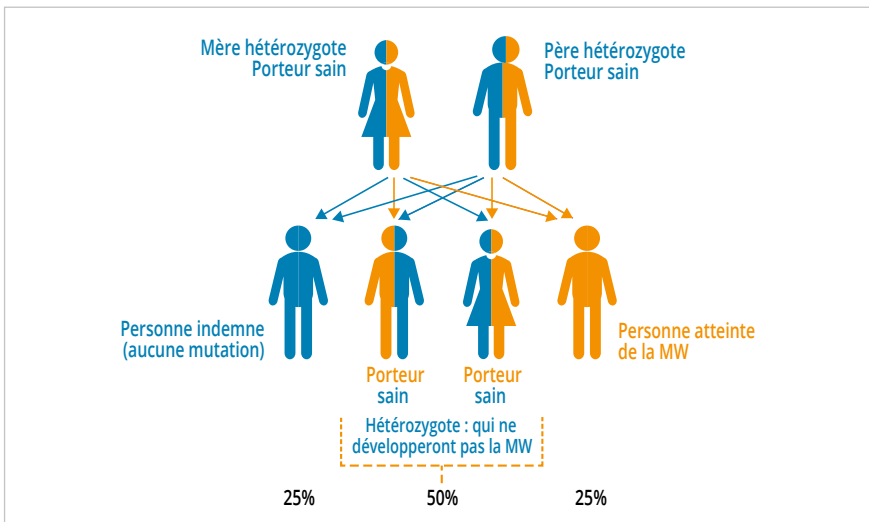
22. Qu'est-ce qu'une maladie autosomique récessive ?

Nous avons tous 46 chromosomes : un jeu de 23 chromosomes hérité de notre mère et un jeu de 23 chromosomes hérité de notre père, soit 23 paires.

- Chaque chromosome contient des milliers de gènes différents
- Chaque gène possède 2 allèles (1 hérité du père et 1 de la mère)
- Le gène de maladie de Wilson est situé sur le chromosome 13
- Plus de 900 anomalies du gène Wilson (ATP7B) ont été décrites

Pour être atteint de la maladie de Wilson, il faut que les 2 allèles du gène Wilson soient altérés.

Les parents d'une personne atteinte de maladie de Wilson sont porteurs d'un seul allèle anormal. Ils sont dits hétérozygotes ou porteurs sains car ils ne développeront pas la maladie.



Transmission selon un mode autosomique récessif

23. En quoi consiste l'étude génétique ?

L'étude génétique consiste à rechercher les mutations du gène de l'ATP7B sur les 2 allèles du chromosome 13. La détermination des mutations peut être rapide si le patient présente les mutations les plus fréquentes ; dans les autres cas, la recherche des mutations peut prendre plusieurs semaines.

24. L'étude génétique permet-elle toujours de confirmer le diagnostic ?

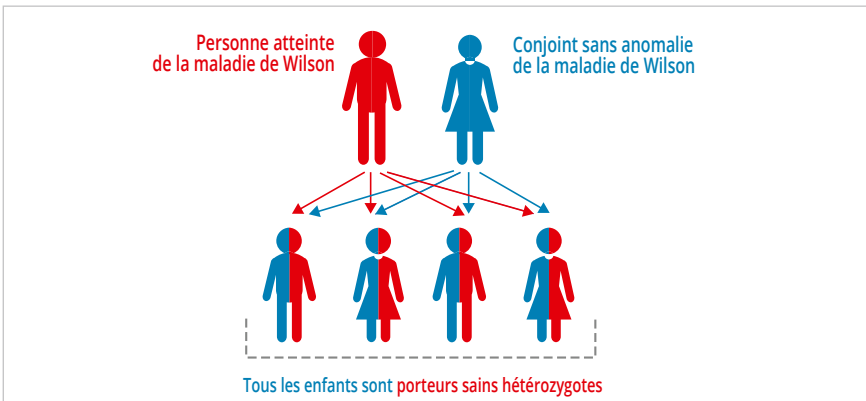
Plus de 900 mutations du gène de l'ATP7B ont été décrites. Certaines ne sont pas encore connues. L'expérience du service de Génétique de l'hôpital Lariboisière (Paris, AP-HP), travaillant avec le CRMR montre que l'identification précise des 2 mutations est actuellement possible dans 98 % des cas. Pour 2 % des patients atteints de la maladie de Wilson, 1 seule des 2 mutations est actuellement retrouvée. Si la symptomatologie clinique et le bilan cuprique sont très évocateurs de la maladie de Wilson, le diagnostic n'est pas remis en question et le traitement doit être débuté.

25. Quels sont les risques pour un patient atteint de la maladie Wilson de transmettre la maladie à ses enfants ?

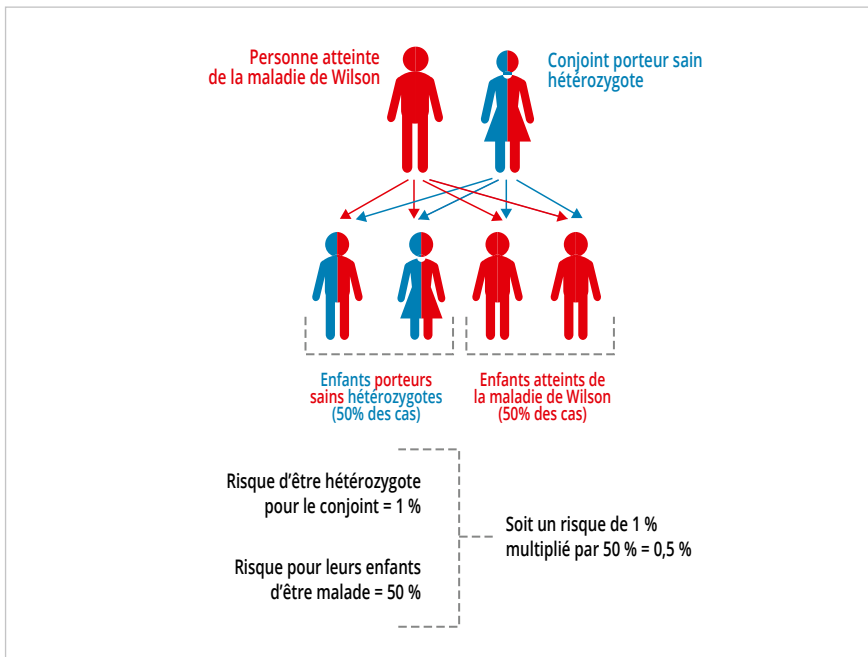
Le risque pour les enfants d'avoir la maladie de Wilson est évalué à 0,5%. Le risque est donc faible mais il est indispensable de dépister la maladie chez les enfants pour débiter un traitement. Ce dépistage est fait à partir de l'âge de 3 ans.

En théorie, il y a 2 possibilités :

- **Le conjoint n'a aucune anomalie sur le gène ATP7B** (cas le plus fréquent, 99/100). Tous les enfants sont hétérozygotes – donc porteurs sains ; ils ne développeront pas la maladie de Wilson.



- **Le conjoint est hétérozygote** (probabilité 1%), porteur sain. Dans ce cas, à chaque naissance, le risque que l'enfant soit malade est de 0,5 %.



En pratique, en dehors de mariage consanguin, on ne connaît pas le statut « génétique » du conjoint. En effet, il n'est pas actuellement recommandé de rechercher les anomalies génétiques chez un conjoint non apparenté ; toutes les anomalies du gène Wilson n'étant pas connues, les résultats de l'analyse génétique pourraient être faussement rassurants.

LE BILAN CUPRIQUE

Le bilan cuprique associe le dosage dans le sang de la céruloplasmine, du cuivre total, du cuivre échangeable, le calcul du REC et le dosage du cuivre dans les urines.

26. Pourquoi dans cette maladie qui est une surcharge en cuivre, le taux de cuivre dans le sang (ou cuprémie) est-il bas ?

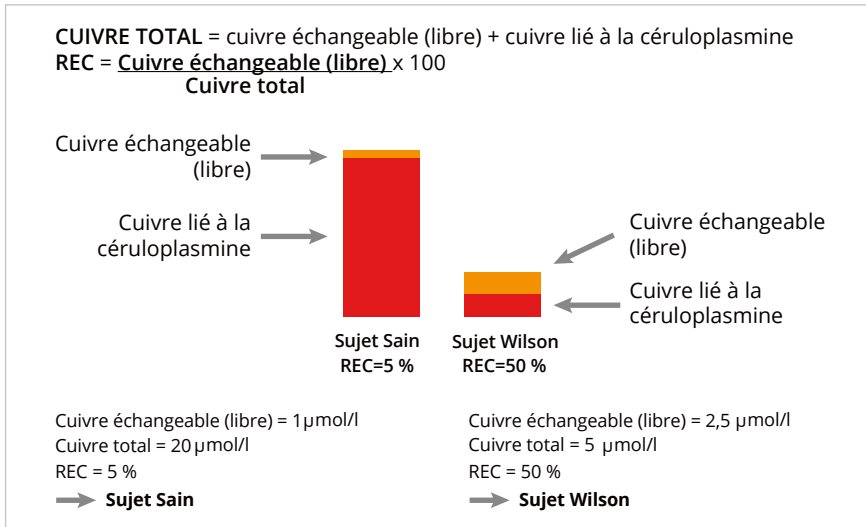
Le cuivre dans le sang est essentiellement lié à une protéine appelée céruloplasmine. En l'absence de maladie de Wilson, la cuprémie totale ou taux de cuivre dans le sang est essentiellement le reflet du cuivre lié à la céruloplasmine, le cuivre libre circulant étant en petite quantité.

En cas de maladie de Wilson, le cuivre se fixe difficilement à la céruloplasmine et circule sous forme libre. La cuprémie totale va être basse car elle reflète essentiellement la part de cuivre liée à la céruloplasmine. Le cuivre sous forme libre augmente mais dans des proportions bien inférieures à la diminution du cuivre lié à la céruloplasmine.

Le dosage du cuivre échangeable (technique mise en place en 2009 par l'équipe de l'Hôpital Lariboisière, Paris AP-HP) permet de doser ce cuivre libre. Chez les patients atteints de la maladie de Wilson, le REC ou cuivre échangeable relatif qui est le rapport du cuivre libre sur le cuivre total, est augmenté (>18,5 %).



La maladie de Wilson est une maladie de surcharge en cuivre localisé dans certains organes dont le foie, mais le taux de cuivre total dans le sang est bas !



Rappel des définitions

27. Le taux de cuivre dans les urines est-il toujours augmenté ?

Le dosage du cuivre dans les urines recueillies sur une période de 24 heures est un élément important au diagnostic. On y retrouve une augmentation du taux de cuivre urinaire. Dans la maladie de Wilson, le cuivre ne pouvant plus être éliminé par la bile et les selles, il est éliminé par les urines. Le taux de cuivre dans les urines de 24 heures (ou cuprurie des 24h) est augmenté au moment du diagnostic.

Sous traitement, la surveillance de la cuprurie (cuivre dans les urines) est importante :

- **sous chélateur** [D-Pénicillamine (Trolovo®) ou Trientine 2HCL (Cufence®) ou Trientine 4HCL (Cuprior®)], elle reste élevée. Dans ce cas, le médicament chélateur attrape le cuivre et l'élimine dans les urines.
- **sous zinc**, [(Acétate de zinc (Wilzin®), sulfate de zinc (préparation magistrale))] l'absorption digestive du cuivre est diminuée, il est éliminé dans les selles. Dans ce cas, la cuprurie des 24 heures est basse.

28. La céruloplasmine est-elle toujours abaissée dans la maladie de Wilson ?

La céruloplasmine est plus souvent basse dans la maladie de Wilson. En effet, la protéine ATP7B étant déficiente, elle ne permet pas de fixer le cuivre sur cette protéine. Dans certaines formes hépatiques de la maladie de Wilson, la céruloplasmine peut être élevée. Des traitements hormonaux comme la pilule ou la grossesse peuvent augmenter le taux de céruloplasmine.



CARACTÉRISTIQUES DU BILAN CUPRIQUE AU DIAGNOSTIC :

- Céruloplasmine basse
- Cuprémie totale basse
- Cuivre échangeable élevé dans les formes neurologiques² ($>2\mu\text{mol/l}$)
 - REC élevé ($> 18,5\%$)
 - Cuprurie élevée



Structure de la céruloplasmine vue au microscope électronique.

2. Poujois et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. Eur J Neurol. 2016



LES TRAITEMENTS

29. Comment traite-on la maladie de Wilson ?

Une fois le diagnostic de la maladie de Wilson porté, que le patient présente ou non des symptômes, **le traitement médical doit être rapidement débuté**, associé à un régime pauvre en cuivre.

Ce traitement devra être poursuivi durant toute la vie. En effet, toute interruption du traitement entraîne à plus ou moins longue échéance, une réapparition ou une aggravation des symptômes, parfois brutalement et le plus souvent grave. L'objectif du traitement médical de la maladie de Wilson est de réduire les lésions causées par le cuivre et d'éviter la survenue de nouvelles lésions.

On distingue deux phases au traitement :

- **La phase initiale** qui cherche à éliminer le cuivre accumulé dans l'organisme
- **La phase d'entretien**, lorsque la maladie est stabilisée

Si nécessaire, une prise en charge kinésithérapique, orthophonique et psychologique est associée.

Dans quelques rares cas, une transplantation hépatique est proposée.



30. En quoi consiste un régime pauvre en cuivre ?

Dans la maladie de Wilson, les experts conseillent de réduire les apports en cuivre dans les aliments :

- **à moins de 1 mg/jour** en début de traitement
- **à moins de 2 mg/jour** (1,3 mg/j pour les femmes et 1,6 mg/j pour les hommes) quand la maladie est stabilisée

Les aliments qui contiennent beaucoup de cuivre sont les abats, le chocolat noir, les crustacés et les fruits secs.

Ce document montre la teneur en cuivre des principaux aliments

AUTORISÉ	
< 0,30 mg de cuivre/100 g	
GROUPES	
Boissons	 <ul style="list-style-type: none"> • Toutes les eaux minérales (Contrex[®], Volvic[®], Evian[®]) et gazeuzes • Sodas : Coca cola[®], Limonade, Schweppes[®] (*0,00 mg /100 ml) • Jus et nectars de fruits : Ex : nectar orange pêche abricot U[®] (*0,24 mg/l), jus d'orange Bio carrefour[®] (*0,25 mg /l), jus à base de fraise (30 %) Granini 1L[®] (*0,12 mg/l) • Café et thé : poudre pour café cappuccino (*0,01 mg /100 g), Lipton[®] infusion (*0,002 à 0,004 mg / 1 tasse de 150 ml) • Boissons chocolatées : Ovomaltine[®] (*0,14 mg /1 cuillère à soupe = 20 g), Nesquik[®] (*0,20 mg /1 cuillère à soupe = 20 g)
Viandes, charcuteries & abats	 <ul style="list-style-type: none"> • Toutes les viandes fraîches, surgelées au naturel, conserves ou au naturel, toutes les volailles sauf le canard, tous les gibiers, le lapin • Charcuteries : salami, saucissons...
Produits de la mer	 <ul style="list-style-type: none"> • Poissons maigres et gras, crevettes (0,25 mg /1 poignée =100 g), saumon fumé (*0,05 mg / 2 tranches = 80 g), thon naturel en conserve (*0,03 mg à 0,07 mg / 100 g), sardine à l'huile (*0,20 mg / 100 g)
Œufs	 <ul style="list-style-type: none"> • Tous autorisés sous toutes les formes
Légumes et légumes secs	 <ul style="list-style-type: none"> • Tous les légumes verts : frais, surgelés naturels, en conserve : brocolis frais (*0,18 mg / 200 g), Haricots verts frais (*0,26 mg /200 g), Haricots verts conserve (*0,16 mg / 200 g), Petit pois (*0,30 mg /200 g), Maïs conserve (*0,05 mg /100 g), Carottes (*0,04 mg /100 g), Tomate (*0,02 mg à 0,15 mg /100 g), coulis de tomates (*0,08 mg /1 briquette 20 cl), Persil (*0,07 mg /100 g)
Pain et féculents	 <ul style="list-style-type: none"> • Pâtes, semoule, riz (sauf riz complet) • Pommes de terre : ex : pommes de terre frites (0,11 mg / 100g), Chips apéritifs (*0,026 mg / 10 chips soit 23 g) • Pain : ex : pain blanc (*0,13 mg /100 g)
Fruits et Fruits secs	 <ul style="list-style-type: none"> • Tous autorisés frais, en conserve, nature, surgelés : Ex : raisin frais (0,39 mg / 100 g), figue (0,15 mg/1 figue), banane moyenne (0,15 mg/banane), mûres fraîches (*0,10 mg / 100 g), ananas en boîte (* 0,05 mg / 100 g), mangue fraîche du Pérou (*0,03 mg / 100 g)
Laitages	 <ul style="list-style-type: none"> • Lait entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT, laitages préparés à base de soja, yaourts, suisses, fromages blancs... • Tous les fromages sauf le parmesan : Ex. La vache qui rit[®] (*0,00 mg / portion), fromage pour croque-monsieur Tenery[®] (*0,00 mg / tranche).
Sucre, desserts et produits sucrés	 <ul style="list-style-type: none"> • Chocolat : Ex : chocolat blanc, chocolat au lait (0,02 mg / 100 g), Lindt Pyrénéens au lait[®] (*0,019 mg / 1 chocolat = 7 g), Ferrero Rocher[®] (*0,080 mg / 1 chocolat = 12,5 g), Barres chocolatées : Mars[®] (*0,07 mg / 1 barre = 50 g), Milky Way[®] (0,03 mg / 1 barre), Desserts chocolat : Ex : Crème lactée au chocolat au lait (0,08 mg/pot), Mousse au chocolat au lait du commerce (0,07 mg / 1 pot), Dany au chocolat[®] (*0,13 mg / pot), sundae chocolat noisette (0,05 mg / 100 g), Céréales petit-déjeuner au chocolat : Ex : Choco pops[®] (*0,21 mg / 60 g) • Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux sans chocolat ou chocolat au lait pour les gâteaux « maison » • Glaces et sorbets sans chocolat • Compotes, confitures par exemple : Compote pommes-fraises Vergers gourmand[®] (*0,04 mg / 100 g), Confiture de fraise (*0,03 mg / 100 g), Gelée de groseille Carrefour[®] (*0,02 mg / 100 g), Gelée de groseille Valade[®] (*0,03 mg / 100 g), crème de marron (*0,10 mg / 100 g), Compote de pomme (*0,04 mg / 100 g) • Autres desserts : Crème dessert (sauf chocolat), semoule au lait Nestlé (*0,01 mg / 100 g), préparation pour crème anglaise (*0,01 mg / 100 g)
Matières Grasses	 <ul style="list-style-type: none"> • Toutes les huiles, beurre, margarine, crème fraîche

AVEC MODÉRATION	EXCEPTIONNELLEMENT	À ÉVITER
0,30 à 1 mg de cuivre/100 g	1 à 3 mg de cuivre/100 g	≥ 3 mg de cuivre/100 g
<ul style="list-style-type: none"> Jus et nectars de fruits : jus de raisins Réa® (*0,48 mg/l), Boissons chocolatées : Poudre de chocolat Poulain® (*0,41 mg/1 cuillère à soupe = 20 g) 		<ul style="list-style-type: none"> Boissons chocolatées : Cacao Van Houten® (*4,8 mg / 100g)
<ul style="list-style-type: none"> Canard (0,46 mg/150 g) Rognons (0,68 mg /100 g), cœur (*0,33 mg à 0,66 mg/100 g) Foie gras (*0,38 mg/100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Foie de porc (2,5 mg / 100 g), gésiers de volaille (*1,15 mg / 100 g) Pâté de foie de volailles 	<ul style="list-style-type: none"> Foies de veau (*de 13 à 18 mg / 100 g), d'agneau (20,4 mg / 120 g), de volaille (*6,4 mg / 100 g), de bœuf (3,75 mg / 100 g)
<ul style="list-style-type: none"> Calamar (0,52 mg / 100 g), moules (0,40 mg / 200 g), langoustines (0,85 mg / 3 langoustines = 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Ecrevisses (2 mg / 100 g), crabe (1,8 mg / 100 g), bigorneaux (1,7 mg / 2 poignées = 100 g comestible), langouste et homard (1,35 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Coquille Saint-Jacques (10 mg / 3 = 100 g), palourdes (6,1 mg / 120 g), bulots (6 mg / 100 g), huîtres (4 mg / 6 à 10 huîtres)
<ul style="list-style-type: none"> Champignons frais (0,4 mg / 100 g), Soja cuit (0,32 mg / 100 g) Lentilles en conserve (*0,60 mg / 200 g) Lentilles cuites (0,66 mg / 200 g) 		
<ul style="list-style-type: none"> Riz complet (*0,38 mg / 200 g) 		
<ul style="list-style-type: none"> Fruits secs : pruneaux secs (* 0,33 mg / 5 pruneaux = 100 g), noix (0,44 mg / 10 noix ou 1,34 mg / 100 g), noix de coco (0,56 mg / 100 g), pistaches (*0,66 mg / environ 65 pistaches = 100 g), beurre de cacahuètes (0,70 mg / 100 g ou 0,07 mg/ 1 cuillère à café), pâte d'amande (0,50 mg/100 g) Fruits frais : Groseilles (0,81 mg / 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Fruits secs: graines de tournesol (2,27 mg / 100 g), noix de cajou (2 mg / 3 poignées = 100 g), noix du Brésil (1,76 mg / 25 noix = 100 g), graines de sésame (1,46 mg / 100 g), pignons de pin (1,32 mg / 3 poignées = 100 g), noisettes (1,2 mg / environ 65 noisettes = 100 g), noix de Pécan (1,07 mg / 3 poignées = 100 g), amandes (0,50 mg / 50 g), cacahuètes (1,02 mg / 3 poignées = 100 g) 	
<ul style="list-style-type: none"> Parmesan (0,34 mg / 40 g) 		
<ul style="list-style-type: none"> Chocolat : Crunch® (*0,45 mg / 100 g), Nutella® (*0,60 mg / 100 g soit 7 cuillères à café), Barres chocolatées : Ex : Bounty® (0,26 mg / 1 barre), Snikers® (0,24 mg / 1 barre), Kit Kat® (0,13 mg / 1 paquet de 4 barres), Smarties® (0,1 mg / 1 paquet = 40 g), Twix® (*0,22 mg / 1 paquet de 2 barres), Milka® barre chocolatée (*0,10 mg / 1 barre de 30 g), Desserts chocolat : Ex : Profiteroles au chocolat (0,18 mg / 100 g) Pâtisseries, viennoiseries, gâteaux : pain d'épices (*0,5 mg / 50 g soit 2 tranches), céréales petit-déjeuner blé soufflé (0,33 mg / 60 g), gaufrettes noisettes Favorini® (*0,39 mg / 100 g = 4 gaufrettes) 	<ul style="list-style-type: none"> Chocolat: noir (0,65 mg / 2 carrés), chocolat noir Côte d'Or® 70 % (*0,27 mg / 2 carrés) Viennoiserie chocolat : pain au chocolat 	<ul style="list-style-type: none"> Chocolat: cacao Van Houten® (*4,81 mg / 100 g) (le cacao peut être utilisé à raison de 10 g dans une préparation)
<ul style="list-style-type: none"> Toutes les huiles, beurre, margarine, crème fraîche 		

31. Dispose-t-on de plusieurs types de médicaments ?

Nous disposons de deux types de médicaments :

- **les chélateurs du cuivre** [D-Pénicillamine (Trolovol®), Trientine 2HCL (Cufence®) et Trientine 4HCL (Cuprior®)] qui captent le cuivre et l'éliminent dans les urines
- **les sels de zinc** [Acétate de zinc (Wilzin®), sulfate de zinc (préparation magistrale)] qui augmentent l'élimination du cuivre par voie digestive, dans les selles

D'autres traitements, comme le tétrathiomolybdate qui est un chélateur puissant sont à l'étude.

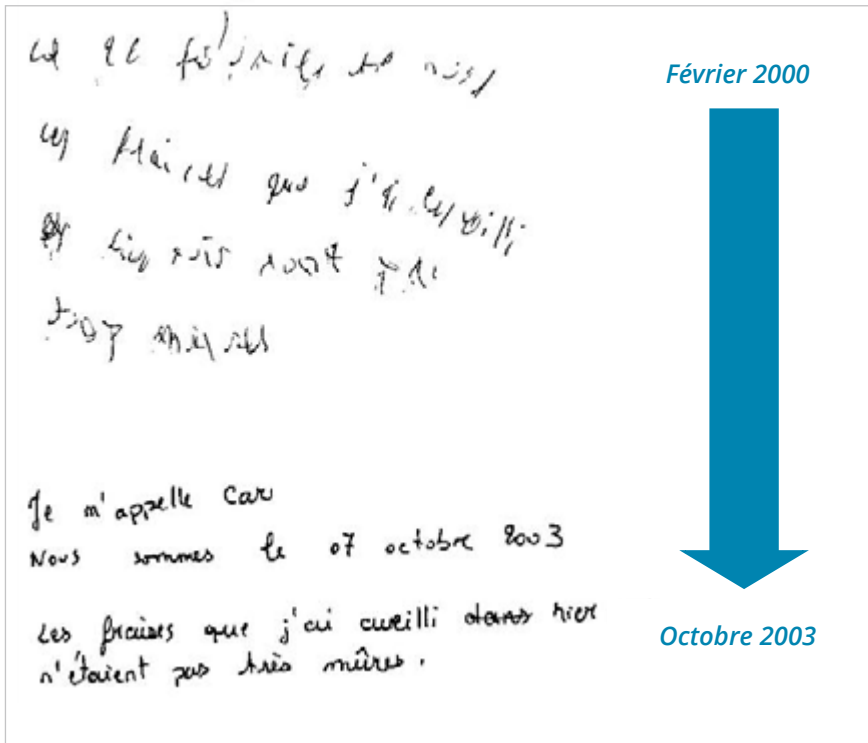
32. En quoi consiste le traitement initial de la maladie de Wilson ?

Dans les formes hépatiques, le traitement est augmenté progressivement sur environ un mois.

Dans les formes neurologiques, le traitement initial doit être instauré en augmentant très progressivement la **posologie***, ceci afin de réduire le risque d'aggravation neurologique qui existe en début de traitement. Cette aggravation est observée avec tous les traitements ; elle est le plus souvent réversible. Une surveillance clinique et biologique très rapprochée est indispensable en début de traitement.

Le risque d'aggravation neurologique initiale pourrait être moindre avec le tétrathiomolybdate qui réduit l'absorption intestinale du cuivre et qui forme dans le sang un complexe avec le cuivre et l'albumine, complexe éliminé dans la bile. Ce traitement fait actuellement l'objet d'études internationales et n'est pas encore commercialisé en France.

L'amélioration sous traitement n'est pas immédiate et peut n'apparaître qu'après plusieurs mois (3-6 mois voire plus).



Amélioration de l'écriture chez un patient suivant bien son traitement

33. Sur quels critères est basé le choix du traitement ?

La maladie de Wilson est une maladie rare et il n'y a pas eu d'études pour comparer les différents traitements.

L'instauration d'un traitement se fait en fonction des symptômes au diagnostic :

- **dans les formes neurologiques sévères et dans les formes hépatiques**, le traitement est généralement débuté par la D-Pénicillamine (Trolovol®). Si la D-Pénicillamine (Trolovol®) est mal tolérée, elle est remplacée par un sel de Trientine 2HCL (Cufence®) ou 4HCL (Cuprior®).
- **dans les formes neurologiques modérées**, le traitement débuté est soit le Trolovol®, soit le zinc (Wilzin®).
- **dans les formes asymptomatiques**, le traitement est habituellement le zinc (Wilzin®).

La décision est prise au cas par cas et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de prendre l'avis du Centre de Référence Maladies Rares pour la maladie de Wilson avant d'instaurer le traitement³.

34. Quels sont les effets secondaires liés au traitement ?

Le Trolovol® ou D-Pénicillamine peut être à l'origine d'une baisse du nombre des globules blancs et des plaquettes dans le sang, de l'apparition de protéines dans les urines et plus rarement de **maladies auto-immunes* (lupus*, myasthénie*)**, réversibles à l'arrêt du traitement. Après plusieurs années de traitement, on peut constater chez certains patients une peau anormalement ridée. L'apparition de ces effets secondaires conduit à arrêter la D-Pénicillamine et à remplacer soit par un sel de Trientine 2HCL (Cufence®) ou 4HCL (Cuprior®) soit par un sel de Zinc.

Les sels de zinc, quant à eux, peuvent entraîner des nausées voire des vomissements, en début de traitement.

Ce qu'il faut retenir est que le risque majeur est celui de ne pas prendre son traitement, car cela conduit inexorablement à une aggravation de la maladie.

35. À quels patients propose-t-on une transplantation hépatique ?

La transplantation hépatique est proposée aux patients présentant une hépatite fulminante ou une maladie hépatique chronique sévère décompensée.

L'indication de transplantation hépatique reste controversée dans les formes neurologiques sévères, sans décompensation hépatique, échappant à tous les traitements médicaux. Elle pourrait arrêter l'aggravation de certaines formes neurologiques fulminantes résistantes aux traitements habituels⁴.

Le nouveau foie transplanté dispose d'une protéine ATP7B fonctionnelle permettant de normaliser le métabolisme du cuivre dans le foie. Aussi, les traitements spécifiques à la maladie de Wilson sont le plus souvent arrêtés ; mais le patient devra suivre un traitement immunosuppresseur anti-rejet à vie et continuera à avoir un suivi très régulier.

3- Protocole National de Diagnostic et de Soins
Maladie de Wilson : <http://www.cnrwilson.com/maladie-wilson/>

4- Poujois, A. et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology* 2020.

36. En quoi consiste le traitement d'entretien dans la maladie de Wilson ?

Une fois la maladie stabilisée, on entre dans la phase dite d'entretien. Le traitement doit être poursuivi à vie.

La posologie du traitement est à adapter individuellement en fonction des données cliniques et biologiques dont le bilan cuprique (cuivre échangeable et cuprurie). L'ajustement de la posologie durant cette phase d'entretien est très important pour éviter un « sur-traitement » et une carence en cuivre.

Lorsque la maladie est stabilisée après plusieurs années de suivi, un traitement initial par chélateur peut être éventuellement remplacé par des sels de zinc (Wilzin®).

La principale difficulté est l'observance au traitement. En effet, tout arrêt de prise de médicament conduit à une aggravation de la maladie qui peut être brutale et non réversible sous traitement médical.

Une prise en charge kinésithérapique, orthophonique et psychologique est souvent associée au traitement médicamenteux.

37. Peut-on interrompre son traitement médical ?

Dans la maladie de Wilson, il ne faut en aucun cas arrêter son traitement. En effet, l'arrêt du traitement entraîne, dans des délais très variables, mais de manière constante, une réapparition ou une ré-aggravation des symptômes. Ces rechutes (hépatiques et/ou neurologiques), souvent brutales, peuvent être gravissimes, ce d'autant plus que la réponse au traitement est alors souvent médiocre. Elles peuvent également survenir chez des patients ayant été traités pour une forme asymptomatique.

38. Le traitement médical est-il toujours efficace ?

Sous traitement, des régressions parfois spectaculaires d'une symptomatologie prononcée sont observées. Le plus souvent, l'atteinte hépatique se stabilise, puis s'améliore. Le tremblement, l'hypertonie* des membres, l'akinésie* répondent souvent mieux au traitement que les dystonies* axiales, la dysarthrie et les troubles du comportement. L'anneau de Kayser-Fleischer s'efface tout d'abord au niveau de ses bords latéraux, pour disparaître le plus souvent complètement. Toutefois, quelques patients présentent une maladie résistante aux traitements médicamenteux habituels. Dans ces cas, une transplantation hépatique peut être discutée.

39. Le traitement est-il différent chez l'enfant ?

Chez l'enfant, le traitement est le même que chez l'adulte ; la posologie des médicaments (chélateurs ou sels de zinc) est à adapter en fonction du poids.

40. Le traitement doit-il être poursuivi pendant la grossesse ?

Pendant la grossesse, il est indispensable de poursuivre le traitement, tout arrêt pouvant conduire à une aggravation rapide et à une réapparition des symptômes. Les traitements par Trolovol[®], Cufence[®], Cuprior[®] ou Wilzin[®] sont donc poursuivis à des doses réduites. La fréquence des consultations cliniques de suivi et des bilans biologiques (dont le bilan cuprique) est plus importante pendant la grossesse. Après l'accouchement, la dose habituelle du traitement est reprise.

41. Une patiente atteinte de la maladie de Wilson peut-elle allaiter ?

Il y a peu de données dans la littérature médicale sur les risques de l'allaitement sous traitement. Celui-ci est en général déconseillé. Toutefois, des allaitements de courte durée peuvent être décidés en accord avec le médecin au cas par cas avec le plus souvent une proposition d'alternance entre le lait maternel et le lait en poudre (l'allaitement maternel se faisant juste avant de prendre le médicament). Le dosage du cuivre dans le lait maternel peut être proposé pour adapter les recommandations de l'allaitement.



42. Vaccins: faut-il se faire vacciner contre les hépatites, contre le COVID-19 ou la grippe, quand on est atteint de la maladie de Wilson ?

Lorsque l'on a une maladie de Wilson, il est très fortement recommandé de se faire vacciner contre les virus de l'hépatite A et B ; la survenue d'une hépatite virale risquant d'aggraver la maladie de Wilson. Il n'y a pas de vaccin contre l'hépatite C qui se transmet principalement par voie sanguine. **Attention aux tatouages et aux piercings qui sont sources d'infections...!!!**

La vaccination contre le COVID-19 est fortement conseillée, d'autant plus si le patient est greffé du foie ou qu'il a une cirrhose ou une atteinte neurologique. De même, pour la vaccination contre la grippe.

43. Quels traitements complémentaires peuvent être proposés en cas d'atteinte hépatique?

Lorsqu'il y a une atteinte hépatique, d'autres traitements peuvent être proposés pour :

- **les varices œsophagiennes et/ou gastriques** compliquant une hypertension portale ; bêtabloquants, ligature* ou sclérose* de varices
- **les œdèmes des membres inférieurs ou l'ascite** : régime hyposodé et diurétiques

44. Quels traitements complémentaires peuvent être proposés en cas d'atteinte neurologique?

Dans les formes neurologiques, peuvent être proposés des traitements pour :

- **la dystonie** (anticholinergiques, benzodiazépines, injections de toxine botulique)
- **le tremblement** (bêtabloquants)
- **un syndrome dépressif** (antidépresseurs, régulateurs de l'humeur)
- **les troubles psychiatriques** (anxiolytiques, neuroleptiques atypiques de préférence)
- **l'épilepsie symptomatique** (anti-épileptiques)

Des interventions orthopédiques peuvent être envisagées en cas de déformations et de rétractions liées aux postures dystoniques.

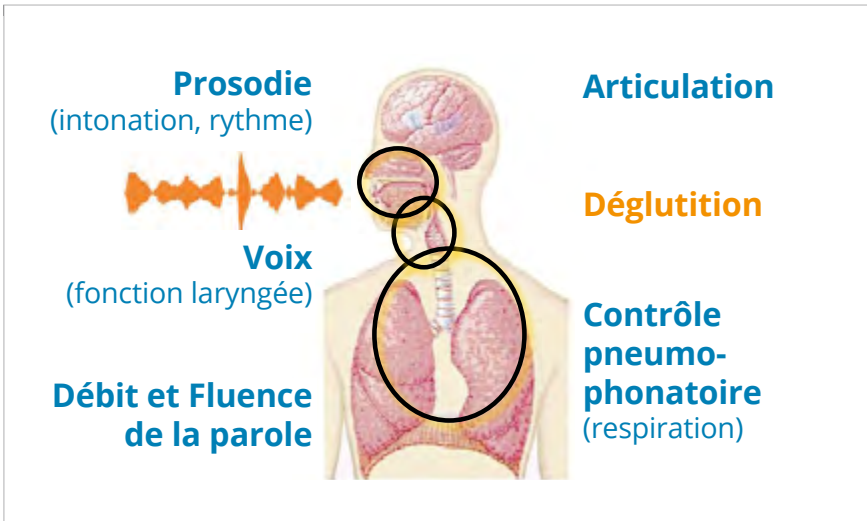
45. En quoi consiste la prise en charge orthophonique ?

L'orthophoniste intervient pour réaliser un bilan orthophonique de la voix, de la parole et de la déglutition. Cet examen permet d'analyser les modifications de l'articulation, de la voix, du débit de parole, de l'intonation... pouvant gêner la communication.

Suite au bilan orthophonique, des conseils concernant la déglutition peuvent être alors proposés au patient et à son entourage, tout comme des moyens permettant de faciliter sa communication, avec, à l'appui, des documents spécifiques à la maladie de Wilson.

Au terme de l'évaluation, en fonction des résultats et en concertation avec les membres de l'équipe médicale et non médicale du CRMR pour la maladie de Wilson, une rééducation orthophonique peut être mise en place. L'orthophoniste du CRMR est alors en lien avec les orthophonistes prenant en charge le patient à proximité de son domicile afin de coordonner le suivi orthophonique. Le patient est ensuite ré-évalué régulièrement lors de ses venues au sein du CRMR afin d'ajuster au mieux la prise en charge orthophonique.

L'orthophoniste a également une mission d'information et de formation auprès de ses collègues.



Prise en soin de la communication (voix, parole, langage) et de la déglutition.

46. En quoi consiste la prise en charge neuropsychologique ?

La prise en charge neuropsychologique est proposée aux patients ayant des troubles cognitifs et comportementaux consécutifs à la maladie de Wilson.

Les troubles cognitifs sont constitués par des difficultés touchant différentes fonctions intellectuelles comme :

- **La mémoire** : mémoire immédiate ou mémoire plus ancienne, oublis fréquents des rendez-vous ou des petits objets du quotidien, manque du mot
- **Les fonctions exécutives** : l'organisation du quotidien, l'attention en simple et en double tâche, la concentration...
- **Les gestes et leurs significations**, l'organisation de l'espace

Le bilan neuropsychologique permet d'évaluer chacune de ces fonctions ainsi que d'apprécier les troubles du comportement (irritabilité, manque de motivation...) et de proposer aux patients une rééducation spécifique aux difficultés repérées.

47. En quoi consiste la prise en charge kinésithérapique ?

Le kinésithérapeute participe à l'évaluation clinique, avec l'ensemble de l'équipe, sur le versant fonctionnel locomoteur. Des signes minimes, comme une raideur, un tremblement, peuvent perturber des gestes fins (ex: écriture), mais peuvent apparaître également des handicaps plus ou moins invalidants (ex: altération de la marche).

Le kinésithérapeute évalue, établit un diagnostic kinésithérapique et propose, dans la mesure du possible, des préconisations sous forme de stratégies rééducatives. Il est en lien avec ses collègues qui prennent en charge les patients à proximité de leur domicile. Il a une mission d'information et de formation auprès de ses confrères et dans le cadre de la formation initiale et continue des kinésithérapeutes.

48. En quoi consiste la prise en charge psychologique ?

Le psychologue propose des entretiens individuels ou familiaux, ponctuels ou réguliers pour :

- **Accompagner les patients et leur famille face aux réactions émotionnelles** (stress, anxiété, angoisse, tristesse), aux questionnements et aux changements que peut engendrer l'annonce de la maladie
- **Soutenir les patients en cas de difficultés à prendre leur traitement** : En effet, prendre un traitement à vie n'est pas toujours simple. Nombreux sont les patients qui, à un moment donné, sont en difficulté, parfois sans même

comprendre pourquoi la prise du traitement leur pose problème. Cette situation peut entraîner un sentiment de honte, de culpabilité, et même amener les patients à fuir le milieu médical et à repousser leurs consultations. Si tel est le cas, il faut savoir que ce problème est fréquent et qu'il existe autant de solutions que de patients. Il ne faut pas hésiter à en parler au psychologue ou à tout autre membre de l'équipe médicale.

- **Soutenir les proches**, notamment les parents pour qui l'annonce de la maladie est parfois source de culpabilité, ou leurs enfants si besoin.
- **Ou toute autre demande d'aide** sur le plan psychologique

49. Que peuvent apporter les techniques de relaxation ou l'hypnose ?

La relaxation peut avoir sa place dans la rééducation. Elle permet au patient de favoriser le relâchement, de canaliser et d'atténuer l'anxiété, la douleur et le stress engendrés par la maladie. Différentes techniques existent, on peut citer Jacobson, Schultz, la relaxation à type d'imagerie mentale.

L'hypnose médicale réalisée par un/e hypnothérapeute (le plus souvent Ericksonienne) peut être proposée pour aider les patients à gérer l'anxiété, le stress ou les douleurs.

50. Quel est le rôle de l'assistante sociale ?

L'assistante sociale accompagne les patients ayant besoin d'aide pour leur insertion dans la vie sociale et professionnelle, pour retrouver ou maintenir leur autonomie, en coordination avec les partenaires engagés dans le projet thérapeutique.

Elle informe et oriente, éventuellement instruit, sur les dossiers administratifs d'accès aux droits ou à des prestations dans le cadre du handicap. Elle reçoit en entretien les personnes et/ou leurs proches en vue d'une évaluation des problématiques sociales. Elle participe à la mise en place des aides au maintien à domicile ainsi qu'à la recherche d'établissements spécialisés si besoin.

51. En quoi consiste la prise en charge diététique ?

Les diététiciens du CRMR Wilson ont élaboré un livret ayant pour objectif de donner aux patients des conseils pour limiter la quantité de cuivre dans leur alimentation tout en respectant l'équilibre alimentaire.

Un livre de recettes pauvres en cuivre « Recettes façon Wilson » a été rédigé par le CRMR maladie de Wilson avec l'association de patients, créé et illustré par une patiente atteinte de la maladie de Wilson. Il est disponible sur demande à cnr.wilson@for.paris.



52. En quoi consiste le suivi des patients atteints de la maladie de Wilson ?

Le suivi régulier des patients atteints de maladie de Wilson est indispensable pour s'assurer de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement. La fréquence des consultations est définie par les médecins : d'abord pluri-mensuelle, puis semestrielle.

Le suivi clinique est multidisciplinaire, réalisé par les médecins spécialisés (pédiatres, hépatologues et neurologues) et si nécessaire infirmiers, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, neuropsychologues, assistantes sociales, diététiciens.

Le suivi biologique comprend :

- **le dosage des enzymes hépatiques**, de la bilirubine, du taux de prothrombine, de la numération formule sanguine
- **le dosage du cuivre urinaire des 24 heures** qui est élevé (jusqu'à 8 $\mu\text{mol}/\text{jour}$) sous traitements chélateurs par D-Pénicillamine (Trolovol®) ou Triéthylènetétramine (Cufence®, Cuprior®) et bas (inférieur à 2 $\mu\text{mol}/\text{jour}$) sous sels de zinc
- **le dosage du cuivre échangeable** ; les trois traitements entraînent une diminution du cuivre échangeable ou cuivre libre « toxique » sérique
- **la protéinurie des 24h** et anticorps antinucléaires chez les patients prenant de la D-Pénicillamine (Trolovol®)

Une aggravation clinique et biologique doit faire évoquer une mauvaise observance au traitement.

La surveillance hépatique comprend en plus de l'examen par le médecin et la prise de sang, la réalisation d'une échographie abdominale annuelle ou bi-annuelle (si signe de maladie hépatique chronique sévère) associée à un fibroscan qui mesure l'élasticité du foie.

À plus long terme, quelques rares patients semblent prédisposés à développer des tumeurs hépatiques, d'où la nécessité d'un suivi régulier par échographie hépatique voire IRM hépatique.

La surveillance neurologique clinique est complétée en fonction de la décision du neurologue par un contrôle de l'IRM cérébrale et de l'examen ophtalmologique, surtout s'ils étaient anormaux lors du diagnostic. Les lésions du cerveau et de l'œil liées au cuivre s'estompent habituellement au cours du temps.

53. Comment bénéficier de l'Affection Longue Durée (ALD), en France ?

Le médecin traitant doit remplir le protocole de prise en charge à 100 %, au titre d'une Affection Longue Durée (ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé), que l'on doit ensuite adresser au médecin conseil de sa caisse de Sécurité Sociale. Il faut compter environ 2 mois pour avoir un accord de prise en charge, dont la durée est de 5 ans. Il faudra donc penser à en demander le renouvellement. Depuis 2020, le renouvellement de l'ALD est conditionné à la consultation du patient dans un des centres de référence ou de compétence du CRMR Wilson dans les cinq dernières années.

Ce protocole permet d'être dispensé de l'avance des frais pour les traitements, soins, examens... en lien avec la maladie de Wilson et sous réserve de faire appel à un professionnel qui ne pratique pas de dépassement d'honoraires.

AU QUOTIDIEN

54. Quelles sont les conséquences de la maladie de Wilson sur la vie quotidienne ?

Les conséquences dépendent de la rapidité du diagnostic et de l'observance quotidienne au traitement. Un patient diagnostiqué et traité précocement pourra ne garder que peu, voire aucun symptôme. En revanche, lorsque la maladie n'est pas traitée suffisamment tôt, elle peut être handicapante entraînant parfois une perte d'autonomie avec des difficultés à la marche, des troubles du langage et de la déglutition. Ces cas sont heureusement rares actuellement, la maladie étant diagnostiquée plus rapidement.

Tout patient présentant une maladie de Wilson devra prendre un traitement à vie, en 2 à 3 prises par jour, le plus souvent à distance des repas, ce qui peut être contraignant dans la vie de tous les jours.

Un traitement est distribué par les pharmacies hospitalières : Wilzin®. De plus, le Cufence® Trientine 2HCL doit être conservé au réfrigérateur, à + 4°C. Les Trolovol® et Cuprior® sont délivrés en officines de ville.



55. Les patients atteints de la maladie de Wilson peuvent-ils poursuivre leur activité professionnelle ?

Sauf en cas de troubles neurologiques sévères, les patients atteints de maladie de Wilson conservent ou reprennent leur activité professionnelle, après quelques mois de traitement.

Les étudiants poursuivent ou reprennent leurs études avec d'éventuels accompagnements.



56. Quelles sont les conséquences de la maladie de Wilson pour les enfants ?

Il est important d'expliquer aux enfants la maladie avec des mots simples, et ce dès qu'ils sont en âge de comprendre. Un livret destiné aux enfants et à leur famille a été créé par le CRMR maladie de Wilson. Il est disponible à l'hôpital ou via cnr.wilson@for.paris.

La plupart des enfants est scolarisée ; la scolarité peut être aménagée grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou un projet personnel de scolarisation (PPS).

Le traitement peut être difficile à accepter, surtout à l'adolescence. La famille, l'équipe du

CRMR maladie de Wilson et les psychologues sont là pour aider. La transition dans le suivi entre les équipes pédiatriques et adultes peut également être difficile et doit être accompagnée.

57. En cas de handicap persistant, de quelles aides sociales dispose-t-on, en France ?

Dans le cas où le patient est en situation d'emploi ou indemnisé au titre du chômage, sous certaines conditions il peut percevoir des indemnités journalières (IJ) pendant son arrêt maladie. Les IJ sont versées par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie et la durée maximale de versement est de 3 ans.

Si l'état du patient ne lui permet pas de reprendre le travail, une mise en invalidité est possible au bout d'une certaine durée d'arrêt maladie. Elle donne droit au versement d'une pension, sous réserve d'affiliation, calculée selon le salaire. En fonction de la perte de capacité de travail, on peut être classé en invalidité de 1^{ère} ou 2^e catégorie, situations compatibles avec un travail à temps partiel.

Le patient ou le médecin traitant en fait la demande. C'est le médecin-conseil de la Sécurité Sociale qui donne l'accord.

Dans les autres situations, on peut percevoir l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), qui doit être demandée à la Maison Départementale des Personnes Handicapées, sous condition de handicap et de ressources.

58. L'entourage ou les aidants peuvent-ils disposer d'une aide ?

Ces mesures s'appliquent en France :

- **Si le proche aidé perçoit la Majoration pour Tierce Personne**, tout membre de la famille qui l'assiste peut être dédommagé. En revanche, lorsque la personne aidée bénéficie de la **Prestation de Compensation du Handicap** (aides humaines), elle ne peut salarier (ou dédommager) son conjoint, ascendant ou descendant que si elle a besoin d'une aide constante pour les actes de la vie quotidienne. Quel que soit son état de santé, elle peut salarier d'autres membres de sa famille sous réserve que ceux-ci soient à la retraite ou aient renoncé partiellement ou totalement à leur activité professionnelle.

- **Le congé de présence parentale** est ouvert à tout salarié, dont l'enfant à charge est âgé de moins de 20 ans et nécessite une présence soutenue à ses côtés et des soins contraignants.

Ce congé peut être au maximum de 3 ans, en périodes fractionnées ou à temps plein. Il se demande auprès de la Caisse d'Allocations Familiales afin d'obtenir le versement de l'**Allocation Journalière de Présence Parentale** (AJPP) qui se substitue au salaire, mais dont le montant est plafonné.

- **Le congé de proche aidant est un congé non rémunéré**, pour les salariés. L'aidant familial d'une personne handicapée peut suspendre son activité professionnelle pour s'occuper de ce proche. D'une durée de 3 mois renouvelables, ce congé ne peut excéder un an pour l'ensemble de la carrière.

- **L'affiliation gratuite d'un aidant familial** à l'assurance vieillesse permet à l'aidant familial de valider des trimestres pour sa retraite pendant toute la période durant laquelle il s'occupe de son proche sans qu'il ait besoin de verser des cotisations auprès de sa caisse de retraite (sous conditions relatives au handicap de la personne aidée et aux ressources du foyer).

EN SAVOIR PLUS

59. Où en est la recherche sur la maladie de Wilson ? Quelles conséquences pour les patients ?

Si de nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années, permettant de mieux comprendre les mécanismes de la maladie, il reste encore des zones d'ombre en particulier concernant le métabolisme du cuivre dans le cerveau. La recherche sur la maladie de Wilson tend à mieux comprendre ces mécanismes.

L'objectif est de développer de nouveaux traitements comme des chélateurs agissant spécifiquement sur les cellules du foie pour former un complexe avec le cuivre, éliminé dans la bile.

Bien sûr de multiples interrogations persistent : quels sont les patients chez lesquels on doit craindre une aggravation de la maladie en début de traitement ? Quel est le meilleur traitement en fonction de la forme de la maladie et de son évolution ? Jusqu'à quel point réduire la quantité de cuivre dans l'organisme ?

La recherche concerne également la thérapie génique, les premiers résultats sur les modèles animaux sont prometteurs et les premières études cliniques chez l'homme vont débiter en 2021-22.

Des traitements de stimulation de certaines zones du cerveau sont également à l'étude pour tenter de diminuer les dystonies invalidantes que peuvent présenter certains patients.

Vous pouvez aider la recherche sur la maladie de Wilson en faisant un don à l'association « **ALIAGE** » dont le siège est au Centre de Référence Maladies Rares, Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, à l'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, 29 rue Manin, 75019 Paris.



60. Où obtenir des informations complémentaires ?



Le Centre de Référence Maladies Rares « Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre » a pour mission d'améliorer la prise en charge de patients souffrant de ces pathologies. Il est coordonné par le Docteur Aurélia Poujois et se situe dans le service de Neurologie de l'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, 29 rue Manin, 75019 Paris.

Contact : cnr.wilson@for.paris ou 01 48 03 62 52

Site web : www.crmrwilson.com



Le Centre de Référence Maladies rares « Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre » est rattaché à la filière de Santé maladies rares G2M depuis Avril 2016.

Site web : www.filiere-g2m.fr



La SFEIMA est la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme chez l'adulte.

Site web : www.sfeima-asso.fr



Serveur d'informations sur les maladies rares.

Site web : www.orpha.net



L'association française Bernard Pépin pour la maladie de Wilson a pour objectifs :

- d'aider les patients atteints de maladie de Wilson et leur famille en leur apportant une aide morale et matérielle
- d'informer la population sur cette maladie
- de sensibiliser le corps médical pour un diagnostic précoce
- de contribuer à la recherche: génétique, physiopathologique et thérapeutique

Contact : communicationbpwilson@gmail.com
05 45 91 12 29 ou 06 47 43 22 71

Site web : www.abpmladiewilson.fr



Le site européen EuroWilson contient des informations à propos de la maladie de Wilson qui peuvent intéresser à la fois les patients, leur famille et les professionnels de santé.

Site web : www.eurowilson.org



Alliance européenne d'associations de patients et de personnes actives dans le domaine des maladies rares.

Site web : www.eurordis.org

Où obtenir des informations complémentaires ?



Association loi 1901 créée en octobre 2011, « Maladies Rares Info Services » est un dispositif de téléphonie en santé dédié aux maladies rares. Il est destiné aux malades, à leurs proches ainsi qu'aux professionnels de santé. Vous pouvez vous exprimer librement et être écouté(e) au cours d'une conversation où votre anonymat sera respecté.

Contact : 01 56 53 81 36

Site web : www.maladiesraresinfo.org



La mission de l'Alliance Maladies Rares est de susciter, de développer, sur les questions communes aux maladies rares et aux handicaps rares, d'origine génétique ou non, toutes actions d'information, de formation, d'entraide, de revendication et de recherche.

Site web : www.alliance-maladie-rares.org



L'objectif de la Fondation Maladies Rares est de développer la recherche dans le domaine des maladies rares pour favoriser l'émergence de nouvelles thérapeutiques et également pour améliorer le parcours de vie des patients et de leur entourage.

Site web : www.fondation-maladiesrares.org

SPÉCIFICITÉ DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE WILSON EN FRANCE

Le Plan National Maladies Rares (PNMR) :

La France joue un rôle pionnier dans le domaine des maladies rares : elle est le 1^{er} pays en Europe à avoir élaboré et mis en œuvre un plan national. En 2003 un plan stratégique pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares a été mis en œuvre. Ce 1^{er} PNMR (2005-2008) a, entre autres, permis d'identifier les centres de référence et de compétence. Le 2^d PNMR (2011-2016) a vu la création des filières de santé maladies rares. Le 3^e PNMR (2018-2022), s'inscrit dans la continuité du 1^{er} PNMR avec la création de 23 filières de santé s'appuyant sur 387 centres de référence et 1 800 centres de compétence pour un suivi global et au plus proche des personnes malades.

Le réseau du centre de référence :

Les patients atteints de la maladie de Wilson sont pris en charge au sein du réseau du Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) « Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre ».

Le CRMR est coordonné par le Docteur Aurélia Poujois et se situe dans le service de Neurologie de l'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, 29 rue Manin 75019 Paris.

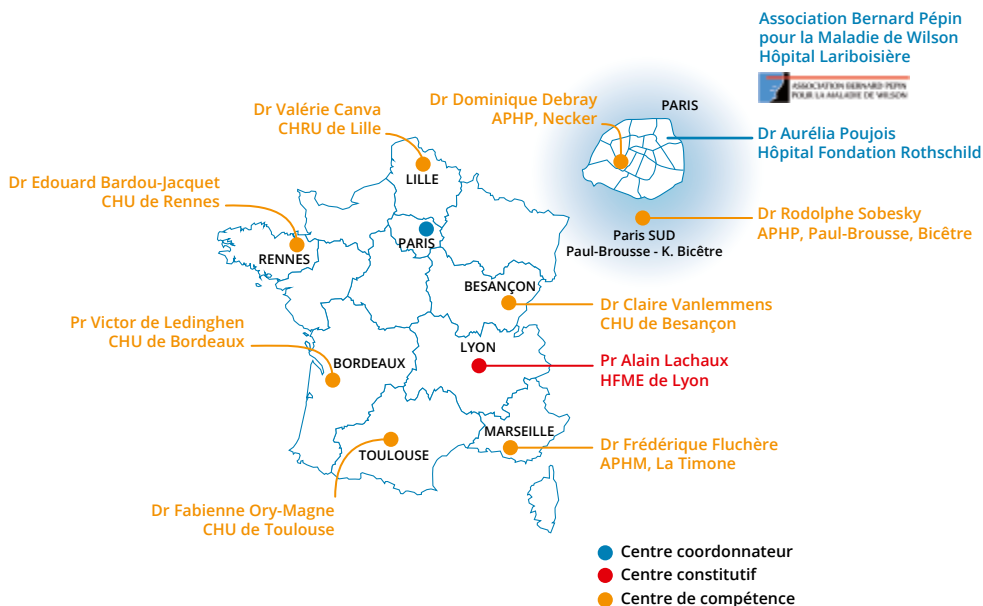
Le CRMR a été labellisé par le Ministère de la Santé et des Solidarités, en octobre 2005 et re labellisé en septembre 2017. Depuis juin 2016, il fait partie de la Filière G2M (Groupement des Maladies Héréditaires du Métabolisme).

Le CRMR associe des équipes cliniques aux compétences complémentaires pour permettre une prise en charge optimale du patient atteint d'une maladie de Wilson, et ce, de l'enfant à l'adulte.

Les missions du CRMR sont de :

- Structurer l'offre de soins
- Coordonner la prise en charge du patient
- Prendre en charge les patients car le diagnostic et le traitement sont particulièrement complexes
- Organiser des consultations multidisciplinaires
- Définir les référentiels et protocoles thérapeutiques
- Informer et former les professionnels
- Coordonner les activités de recherche
- Assurer la veille épidémiologique et le suivi des patients

Sur le territoire, le réseau est constitué d'un centre coordonnateur, d'un centre constitutif et de huit centres de compétence.



GLOSSAIRE

Acuité visuelle : L'acuité visuelle est la capacité à distinguer nettement des petits détails à proche ou longue distance.

Akinésie : L'akinésie est une lenteur d'initiation et de réalisation des mouvements.

Albumine : L'albumine est la protéine la plus représentée dans le sang. Une baisse d'albumine dans le sang survient essentiellement lors d'une insuffisance hépatique ou d'une maladie rénale.

Anémie : L'anémie est une baisse anormale des globules rouges dans le sang.

Ascite : L'ascite est définie comme la présence d'un liquide non sanglant dans la cavité abdominale.

Autosomique récessive : Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste.

- **Homozygote :** Un homozygote est un individu qui porte deux allèles identiques d'un même gène. Ce gène est alors à l'état homozygote.
- **Hétérozygote :** Un hétérozygote est un individu qui porte deux allèles différents d'un même gène. Ce gène est alors à l'état hétérozygote.

Bilan cuprique : Le bilan cuprique est un bilan sanguin et urinaire servant à déterminer le taux de cuivre dans le sang et les urines.

Bile : La bile est un liquide visqueux, de couleur jaune ou verdâtre, produit par le foie.

Bilirubine : La bilirubine est un pigment jaune, produit de dégradation de l'hémoglobine mais aussi d'autres hémoprotéines dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère, qui peut relever de causes très diverses.

Calcul rénal : Les calculs rénaux sont des formations semblables à des pierres se développant au niveau des reins et des voies urinaires.

Chélateur : Substance capable de former avec le cuivre ou d'autres métaux un complexe éliminable dans les urines.

Dysarthrie : La dysarthrie est un trouble de l'exécution de la parole et de son contrôle. Elle donne lieu à une altération de la voix, de l'articulation, de la vitesse et de la mélodie de la parole. La dysarthrie peut rendre les patients difficiles à comprendre.

Dystonie : trouble du tonus musculaire caractérisé par des contractions musculaires involontaires, prolongées, d'une ou de plusieurs parties du corps, responsables d'attitudes anormales.

Hépatique : Qui constitue le foie ou qui se rapporte au foie.

Héréditaire : Qui se transmet selon les lois génétiques de l'hérédité.

Hérédité : Transmission des caractères génétiques des parents à leurs descendants.

Hypertonie : Exagération du tonus musculaire qui se manifeste par une augmentation de la résistance du muscle lors de son étirement.

Hyposodé : Le régime hyposodé restreint les apports en sel dans l'alimentation.

Lampe à fente : Sorte de microscope muni d'un dispositif d'éclairage, une fente lumineuse, permettant d'étudier la cornée et le cristallin.

Ligature : Opération chirurgicale qui consiste à serrer un lien autour d'un vaisseau.

Lithiase : Constitution de calculs au niveau des reins ou des voies urinaires (lithiase rénale), dans la vésicule biliaire (lithiase vésiculaire), ...

Lupus : Le lupus est une maladie auto-immune chronique, de manifestations diverses, qui peut atteindre un ou plusieurs organes.

Maladie auto-immune : Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme.

Maladie génétique : Les maladies génétiques désignent l'ensemble des maladies qui sont causées par un ou plusieurs gènes défectueux ou par une anomalie chromosomique. Elles peuvent être héréditaires ou non.

Mutation génétique : Une mutation génétique est une altération du matériel génétique de la cellule qui peut être à l'origine d'une maladie génétique.

Myasthénie : La myasthénie est une maladie neuromusculaire, qui entraîne une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables.

Posologie : Chaque médicament que l'on prend a des doses, minimale et maximale, à respecter afin d'être efficace. La posologie est l'étude de ces doses.

Prévalence : Nombre de personnes atteintes par une maladie. Elle s'exprime en générale pour 100 000 personnes.

Prothrombine : Le taux de prothrombine est une analyse de biologie médicale utilisée pour évaluer la coagulation sanguine.

Sclérose : La sclérose des varices consiste en l'injection intraveineuse d'un produit qui va créer une lésion inflammatoire de la veine et entraîner son occlusion.

Taux de plaquettes : Les plaquettes sanguines sont des petites cellules que l'on trouve dans le sang au même titre que les globules rouges et les globules blancs. Elles ont un rôle essentiel dans la coagulation.

Transaminases : Les transaminases sont des enzymes présentes dans de nombreux organes. Un taux augmenté de transaminases est le reflet de lésions du foie, du cœur ou des muscles.

Ce guide pratique, coordonné par le Dr France Woimant,
le Dr Aurélie Poujois et Mme Emeline Ruano, a été élaboré en 2018
par les professionnels du site coordonnateur de l'hôpital Lariboisière (Paris)
sous l'égide du CRMR maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre.
En septembre 2021, il a été mis à jour par les professionnels du site coordonnateur
de l'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild.

Nous remercions l'Association Bernard Pépin pour la maladie de Wilson
pour sa relecture et ses suggestions.

© photos : D.R. - © Pixabay
Graphisme : tcgraphite

La Maladie
de **Wilson**
en 60 questions

A stylized graphic of a DNA double helix, consisting of two curved lines forming a loop with three vertical bars in the center, positioned above the letter 'i' in the word 'Wilson'.

**Ensemble, soutenons
la recherche en faveur
des patients atteints de
la Maladie de Wilson**

**Faites un don
à ALIAGE**

Centre de Référence Maladies Rares
Maladie de Wilson

Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild

29, rue Manin - 75019 Paris

aliage@for.paris

*Brochure disponible auprès du centre de référence
ou par mail aliage@for.paris*