

# **Synthèse à destination du médecin traitant**

**Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Maladie de Wilson**

**Novembre 2021**

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

## Sommaire

<b>Synthèse à destination du médecin traitant</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Évaluation initiale</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>4</b>
<b>3. L'éducation thérapeutique</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Traitement</b> .....	<b>4</b>
<b>5. Associations de patients</b> .....	<b>4</b>
<b>6. Suivi</b> .....	<b>4</b>
<b>7. Registre national Wilson</b> .....	<b>5</b>
<b>8. Informations utiles</b> .....	<b>5</b>

## Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre : essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. Cette maladie monogénique résulte de mutations dans le gène ATP7B porté par le chromosome 13; ce gène code pour la protéine ATP7B qui assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte.

La prévalence clinique mondiale de la maladie varie en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. En France, une étude épidémiologique réalisée en 2013 a retrouvé 906 cas de MW, ce qui conduit à une prévalence de 1,5 cas pour 100 000 habitants. La découverte récente de la fréquence élevée du portage hétérozygote sur le territoire (1/31), fait évoquer une variabilité clinique importante, une pénétrance incomplète ou l'existence de gènes modificateurs.

La maladie se révèle chez environ 45% des patients par des symptômes hépatiques, chez 35% des patients par des signes neurologiques et chez 10% des patients par des troubles psychiatriques. Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéo-articulaires. Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés. La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 12 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la MW apparaissent entre 5 et 35 ans. Mais des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées. 8% des patients déclarent leur maladie après 40 ans.

### 1. Évaluation initiale

Le diagnostic des formes neurologiques de MW est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (diminution de la céruloplasminémie, augmentation de la cuprurie des 24 heures, ratio cuivre échangeable/cuivre sérique total (REC) >18.5% et cuivre échangeable >2  $\mu\text{mol/l}$ ), de la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péri-cornéen) quasi constant dans ces formes et des anomalies en imagerie par résonance magnétique (IRM). Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique où manquent souvent l'anneau de Kayser-Fleischer, voire l'augmentation de la cuprurie des 24 heures et où le cuivre échangeable est volontiers normal. Le REC apporte une aide majeure au diagnostic de même que l'analyse moléculaire du gène ATP7B. Le dosage de cuivre intrahépatique lors d'une biopsie hépatique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. En cas de difficulté diagnostique, le diagnostic de MW doit être confirmé en lien avec le centre de référence.

## 2. Prise en charge thérapeutique

Toute MW relève de l'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD 17 (maladies métaboliques héréditaires). La prise en charge d'un patient atteint de la MW est multidisciplinaire faisant intervenir des spécialités différentes : neurologues, hépatologues, pédiatres, psychiatres, en association avec les professions paramédicales (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, neuropsychologues, ergothérapeutes et infirmier(e)s).

## 3. L'éducation thérapeutique

Elle doit veiller à la bonne compréhension de la maladie par le patient ayant une MW et ses proches. L'information doit porter :

- sur la maladie, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les traitements prescrits, l'importance vitale de leur prise régulière à vie, et leurs effets indésirables possibles ;
- sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.
- sur les conseils diététiques (aliments pauvres en cuivre).

## 4. Traitement

Le traitement de la MW repose sur l'utilisation soit de chélateurs du cuivre, tels que la D-Pénicillamine ou les sels de trientine (ou Triéthylènetétramine (TETA)), éliminant le cuivre dans les urines, soit du Zinc qui permet une diminution de l'absorption du cuivre. Toute personne nouvellement diagnostiquée doit être traitée, même si elle est asymptomatique. Le traitement doit impérativement être suivi à vie. Dans les atteintes hépatiques fulminantes ou les cirrhoses décompensées, il est nécessaire d'avoir recours à une transplantation hépatique. Dans les formes neurologiques ne répondant pas au traitement médical, la transplantation hépatique est discutée au cas par cas en concertation avec les centres de référence de la maladie de Wilson.

Un régime alimentaire pauvre en cuivre est associé au traitement médical, surtout lors de la phase active de chélation.

## 5. Associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence de l'association de patients pour la maladie de Wilson par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

## 6. Suivi

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement.

Il comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les autres organes et une partie du bilan qui est spécifique du traitement choisi.

Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens paracliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation.

Le suivi minimum comprend :

- Une consultation spécialisée en moyenne tous les 6 mois ;
- Un bilan biologique (hépatique, NFS, Plaquettes, TP) et cuprique (cuivre échangeable, cuivre urinaire des 24 heures), rythmé par le suivi clinique en consultation ;
- Une échographie doppler hépatique, dont la fréquence dépend de l'atteinte hépatique initiale (semestrielle si cirrhose, sinon annuelle);

La recherche d'anneau de Kayser-Fleischer et l'IRM cérébrale seront réalisées en fonction de la présence de signes neurologiques.

Le bilan est à réaliser à une fréquence plus élevée en début de traitement ou si l'évolution clinique le nécessite.

## 7. Registre national Wilson

Dans le cadre des missions du CRMRWilson, un registre national dédié à la MW a été mis en place depuis 2006. Chaque nouveau patient se voit proposer de participer à ce registre et une lettre d'information lui est remise. Conformément aux recommandations de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et du CPP (Comité de Protection des Personnes), un consentement éclairé signé doit être obtenu pour chaque patient. L'objectif du registre Français de la maladie de Wilson (Registre Wilson 2.0) est de générer des données sur l'histoire naturelle de la maladie et son évolution sous l'effet des traitements. Ce registre se veut être une source de données pour la recherche scientifique et clinique ainsi qu'une aide à la prise de décisions cliniques, organisationnelles, réglementaires et médico-économiques.

## 8. Informations utiles

PNDS disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (rubrique ALD)

Centre de référence <https://www.crmrwilson.com/>

Informations générales : <http://www.orphanet.net/> (rubrique Maladie de Wilson)

Association de patients : <https://www.abpmaladiewilson.fr>