



Centre National de
Référence Bernard Pépin
pour la maladie de Wilson

**Nouveautés dans l'exploration du métabolisme
du cuivre, dans le diagnostic et le suivi
de la maladie de Wilson :
importance de la relation biologiste-clinicien**

J. Poupon – F. Woimant

CNR Wilson

Hôpital Lariboisière – Paris

cnrwilson@lrb.aphp.fr

*Colloque National des Biologistes des Hôpitaux
Marseille - Novembre 2014*



UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
ECOLE DOCTORALE MTCE

Année 2010

THESE

Pour l'obtention du grade de
Docteur de l'université Paris 5

Présenté et soutenu publiquement par

EL BALKHI Souleiman

Le 30 novembre 2010

Titre :

Métabolisme du cuivre et maladie de Wilson : approche
bioanalytique réalisée dans le plasma de sujets sains et
chez des patients atteints de la pathologie.

Recherche de marqueurs biologiques de suivi et de diagnostic.

Membres du jury :

Directeur de thèse :	Dr. Massicot France
Co-directeur :	Dr. Poupon Joël
Rapporteur :	Dr. Bost Muriel
Rapporteur :	Dr. Bouyssiere Brice
Examineur :	Pr. Coudoré François
Examineur :	Pr. Laprévote Olivier
Examineur :	Pr. Warnet Jean-Michel
Examineur :	Dr. Woimant France



Le cuivre, un oligo-élément essentiel

Activité enzymatique par changement $\text{Cu}^{1+} \leftrightarrow \text{Cu}^{2+}$

- Céruloplasmine : ferroxidase
- Cytochrome C oxydase : respiration cellulaire
- Superoxyde dismutase (Cu-Zn SOD)
- Dopamine- β -hydroxylase : dopamine \rightarrow noradrénaline
- Histaminase : dégradation de l'histamine
- Lysyl-oxydase : formation de tropoélastine et tropocollagène
- Tyrosinase : tyrosine \rightarrow DOPA (précurseur de la mélanine)



Apports et absorption

- Essentiellement la nourriture
- Les apports par l'eau de boisson sont très variables, car ils dépendent de la nature des canalisations d'adduction d'eau et de la robinetterie (conc. limite légale : 2 mg/L).

Insee, 1989 : - Hommes : 1,1 - 1,3 mg/j
- Femmes : 0,9 mg/j

AJR : 1 mg/j

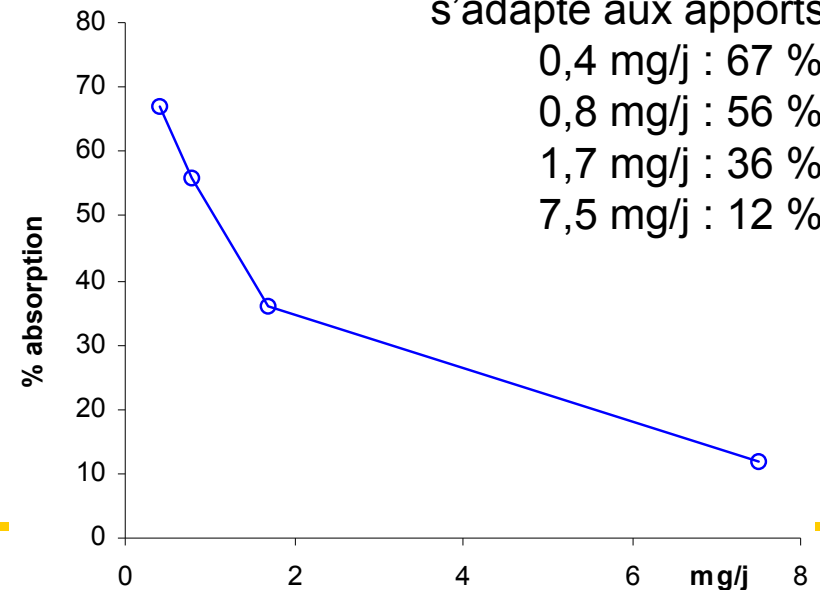
Étude Val-de-Marne (1991) (Femmes) : 1,3 - 1,9 mg/j

50 % sont absorbés (77 % chez les enfant)
Essentiellement : Intestin

Les mécanismes de transport sont saturables
Peut être stocké sous forme de complexe non toxique (métallothionéines)

L'absorption digestive s'adapte aux apports :





0,4 mg/j : 67 %
0,8 mg/j : 56 %
1,7 mg/j : 36 %
7,5 mg/j : 12 %





Cuivre circulant

➤ Molécules endogènes fixant le cuivre :

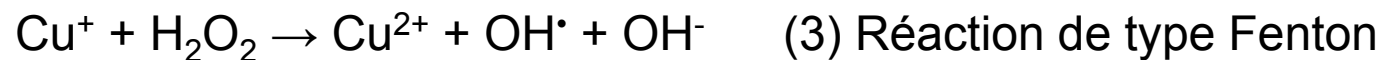
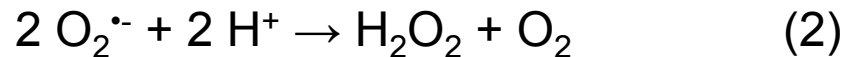
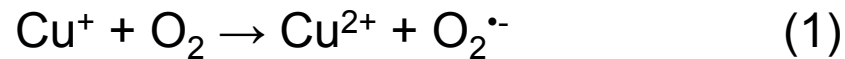
- Céruloplasmine  Cu lié à la céruloplasmine
 - Albumine et autres  Cu échangeable
 - Acides aminés  Cu libre
 - Cu⁺⁺  Cu libre
- } Cu non lié à la céruloplasmine

➤ Cu non lié à la céruloplasmine = Cu total – n x céruloplasmine
n est le facteur pour Cu lié/mg de céruloplasmine

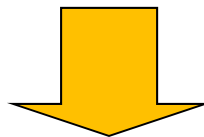
➤ 6-8 atomes de Cu par molécule de céruloplasmine

Toxicité du cuivre

- L'excès détruit les mitochondries
- Favorise la formation de radicaux hydroxyls, toxiques pour la cellule (cycle de Haber-Weiss)



- Le dépôt de Cu inhibe les IPA (inhibitors of apoptosis proteins) et accélère l'apoptose



Déversement du Cu libre dans le sang



Statut en cuivre

Marqueurs directs

- Cuivre sérique total
- Céruloplasmine (massique et enzymatique)
- Cuivre urinaire
 - Spontané : échantillon ou mieux, urines de 24 h
 - Test au Trolovol
- *Cuivre non lié à la céruloplasmine (calcul)*
- Cuivre hépatique



Biomarqueurs enzymatiques du statut en cuivre

Plusieurs cuproenzymes ont été proposées comme biomarqueurs du statut cuprique avec des résultats peu probants (déficit) ou nuls (surcharge).

⇒ La **SOD1 érythrocytaire** : ni sensible ni fiable comme indicateur de déficit, n'a aucune valeur en cas de surcharge et est influencée par d'autres facteurs que le statut cuprique.

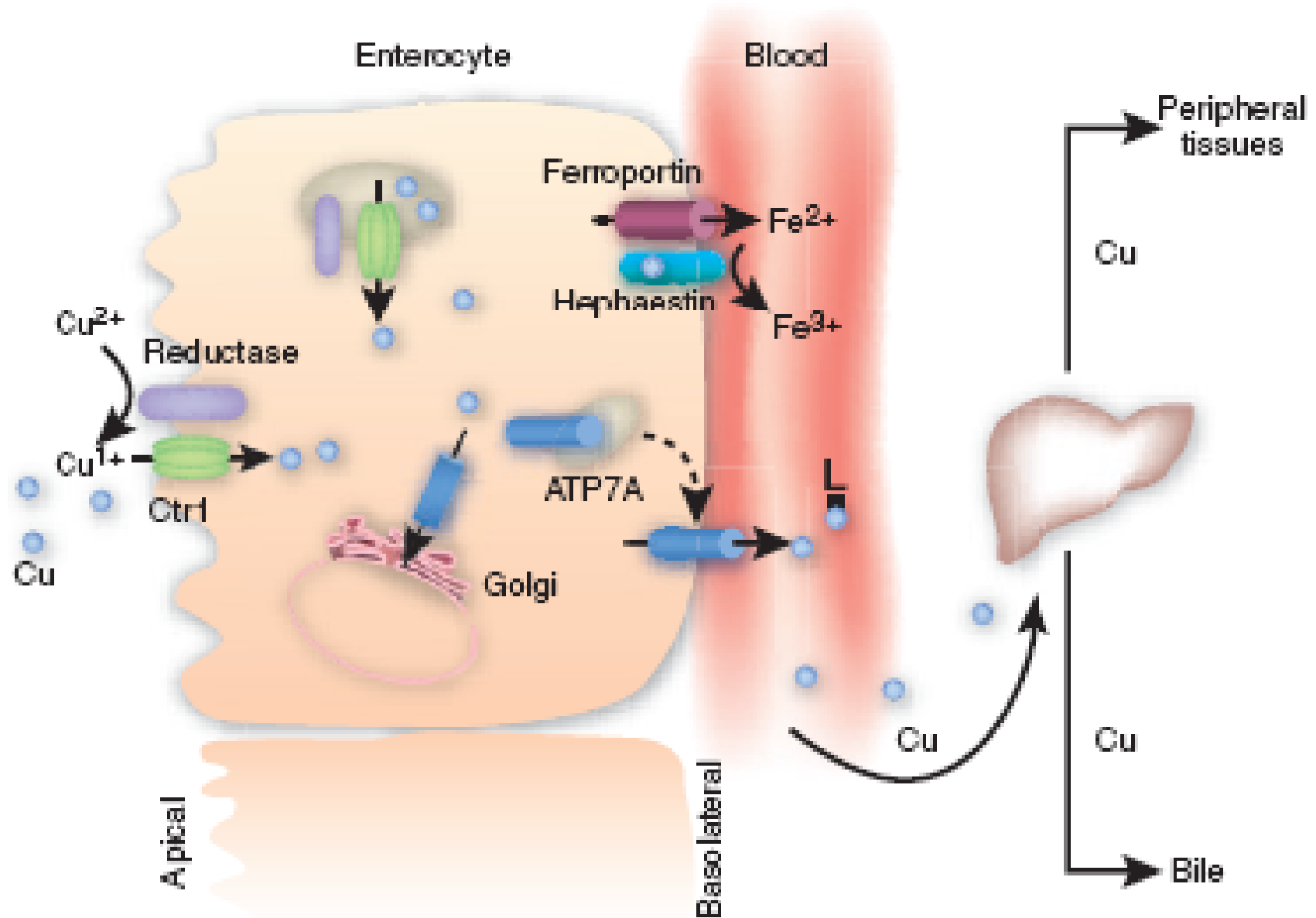
⇒ La **cytochrome C oxydase plaquettaire**, s'est révélée sensible à un apport alimentaire pauvre en Cu mais la grande variabilité interindividuelle de la CCO limite son utilisation comme biomarqueur de déficit.

⇒ La **diamine oxydase plasmatique** est un bon indicateur de déficit marginal et sévère, mais est augmentée dans les lésions tissulaires et intestinales ce qui restreint son intérêt.

⇒ La **peptidylglycine α -amidating monooxygénase** semble être l'enzyme la plus sensible à un déficit cuprique et a été utilisée chez les malades atteints de la maladie de Menkes et du syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX où l'enzyme est épuisée.

⇒ La **lysyl oxydase** semble aussi être un bon candidat puisque mais son expression, principalement dans les tissus conjonctifs, la rend inaccessible pour une utilisation de routine.

Absorption du cuivre par les entérocytes

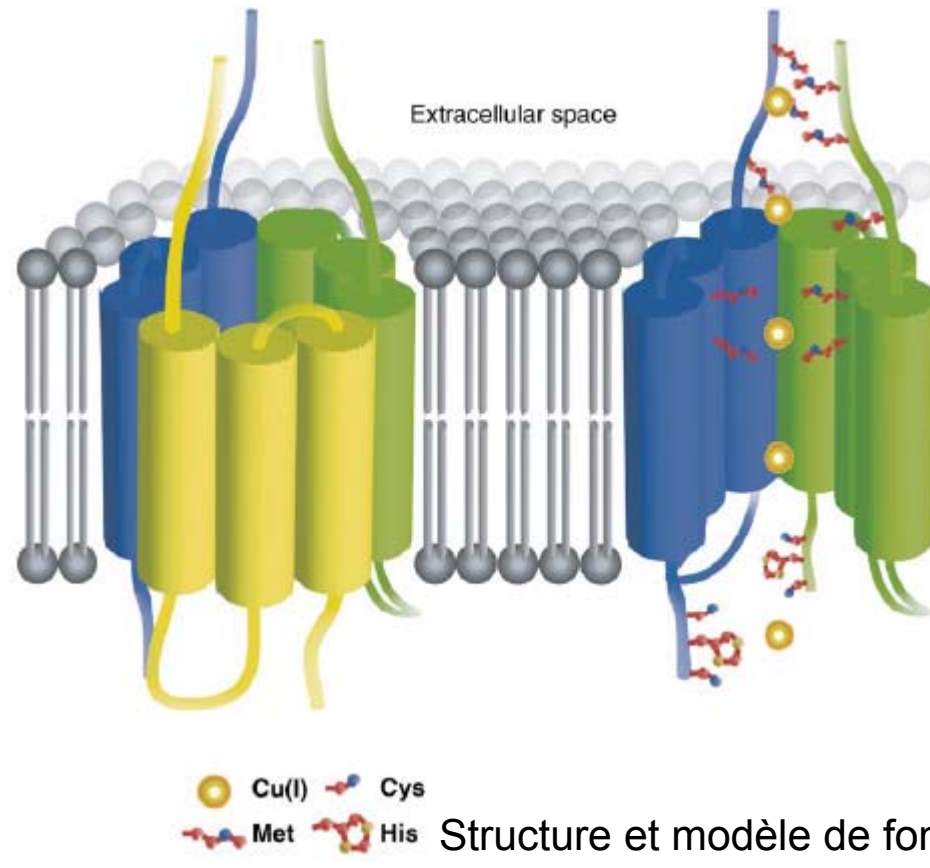


(Kim BE et al., 2008)



Ctr1 (Copper transporter)

Très forte affinité pour Cu(I)
Transport par coordination du Cu
Rôle indispensable



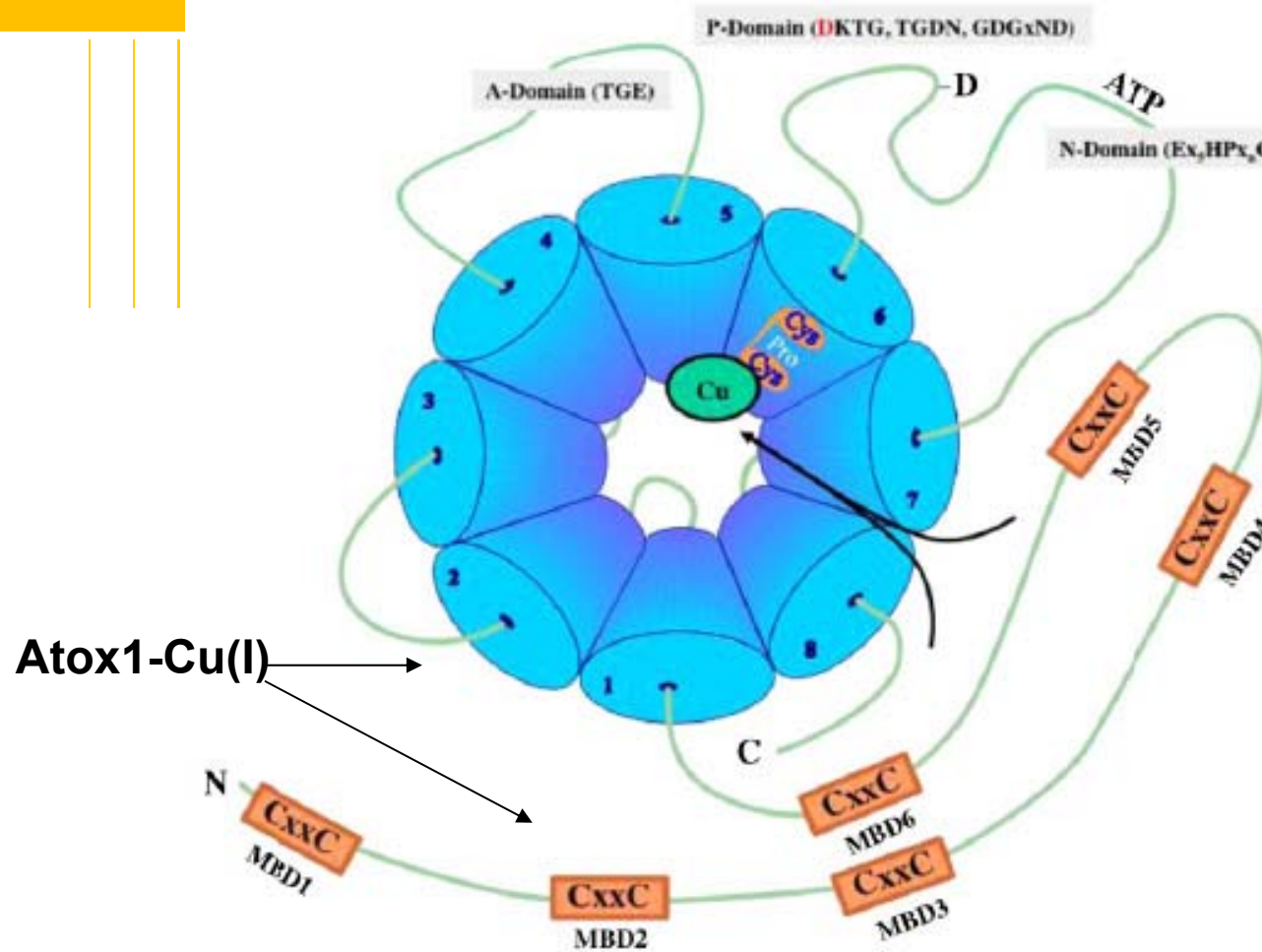
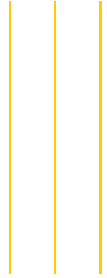
Structure et modèle de fonctionnement du hCtr1.
A gauche, le transporteur sous sa forme homotrimerè incrusté dans la bicouche lipidique et à droite le cheminement d'un ion Cu(I) lors de sa réception d'après (Nose et coll., 2006b).



ATP7A et ATP7B

- Ce sont des ATPases (hydrolyse de l'ATP → énergie)
 - 2 rôles principaux
 - Incorporation de Cu dans des apo-protéines
 - Excrétion du Cu hors de la cellule
 - **ATP7A** : assure le passage de Cu entérocytaire vers la circulation
Ubiquitaire
 - **ATP7B** : - incorpore le Cu à la céruloplasmine (foie)
- libère le Cu dans la bile
Tissu-spécifique (foie, cerveau...)





20 % des AA

HIS 1069/GLU

La Fontaine et al., 2010

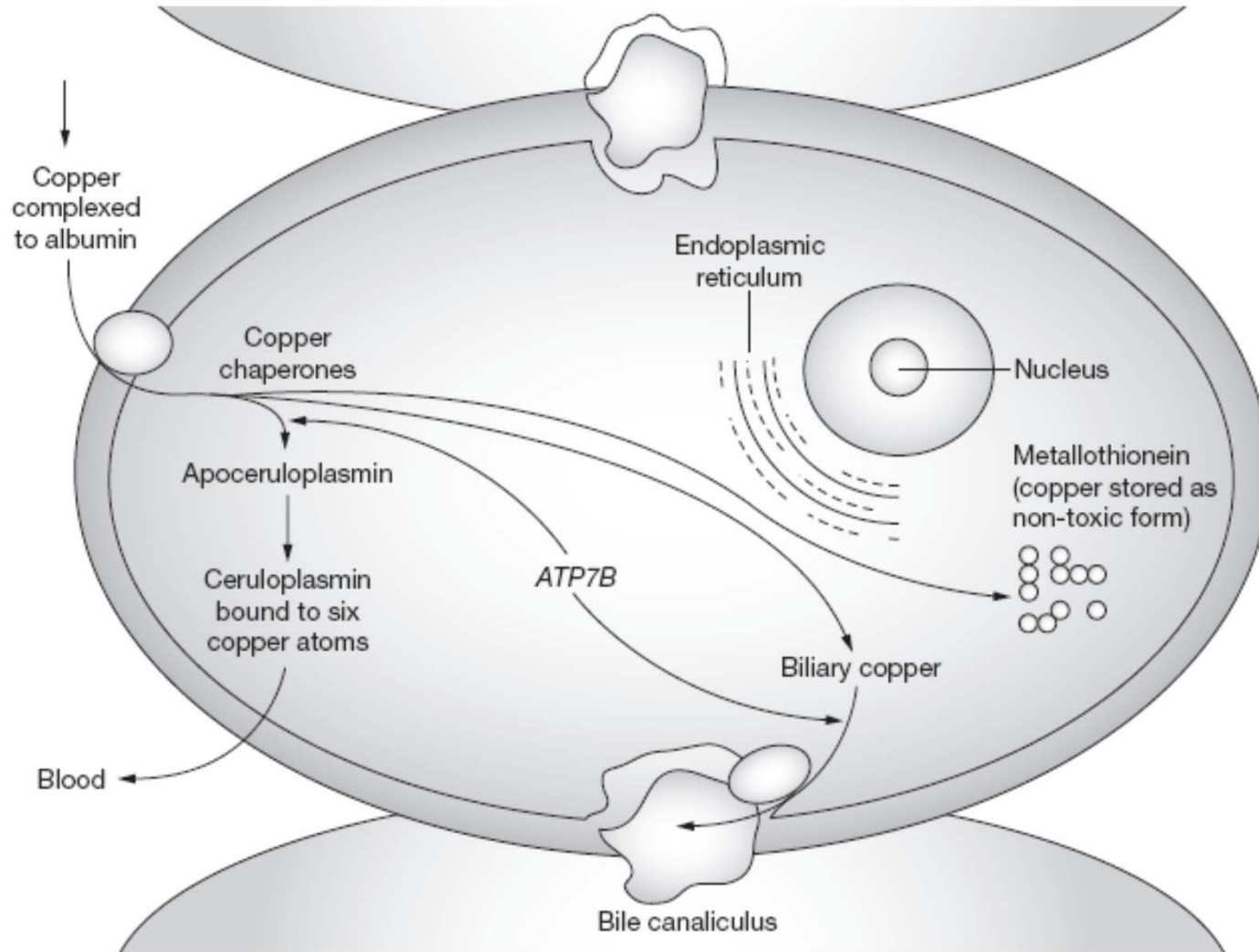
Mutations invalidantes

ATP7A : défaut d'apport du Cu : **Maladie de Menkes**

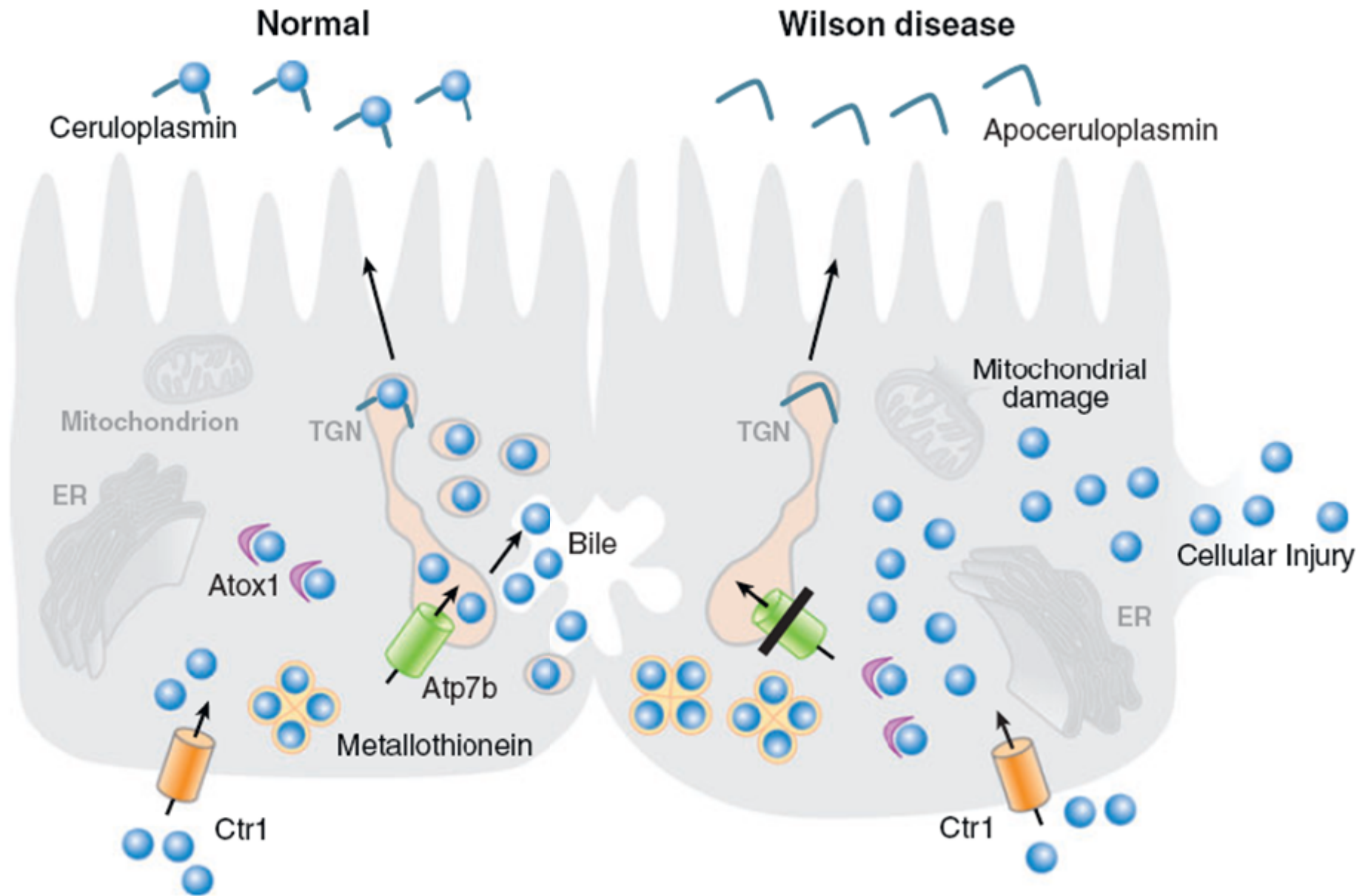
ATP7B : défaut de transport et d'élimination du Cu : **Maladie de Wilson**



Métabolisme du cuivre hépatique



Métabolisme du cuivre hépatique normal et pathologique



(Madsen & Gitlin, 2007)

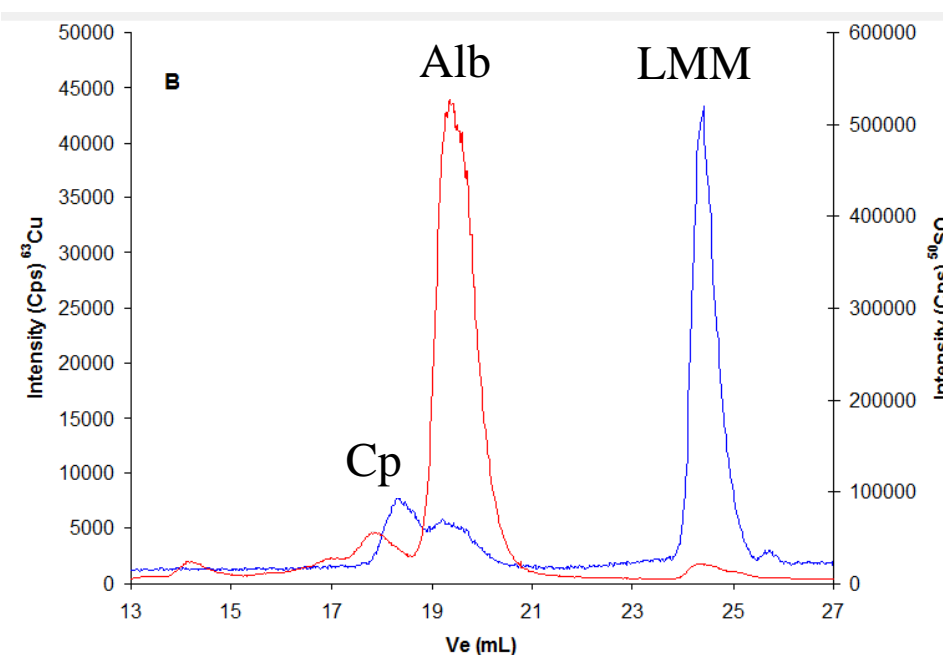
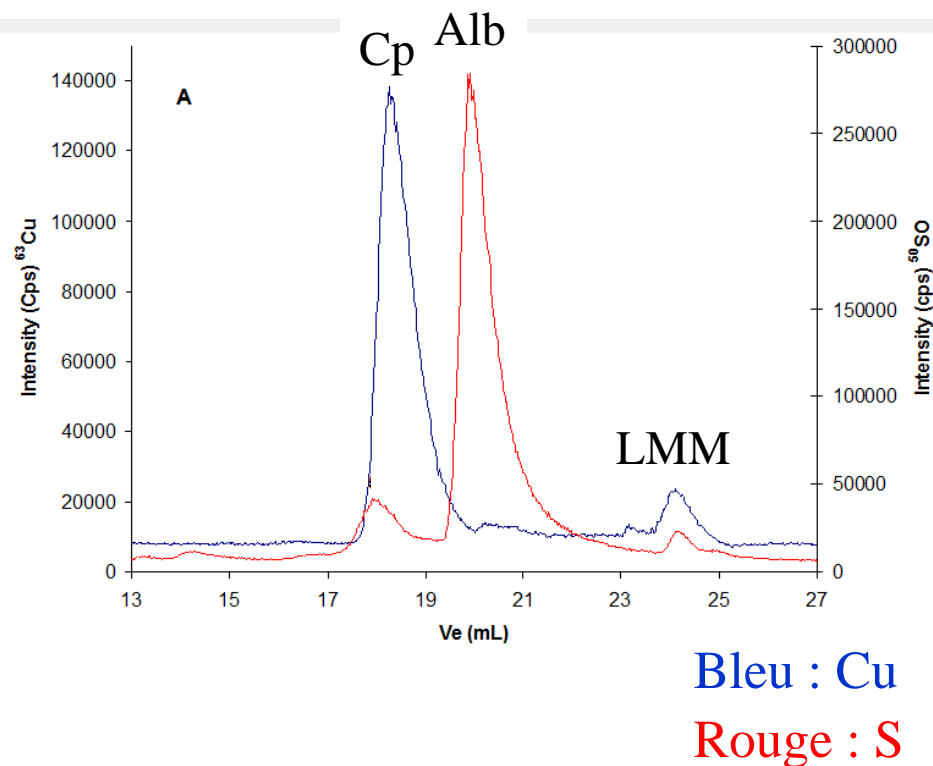


Spéciation du cuivre sérique par couplage SEC-ICP-MS

BioSep-SEC-S 2000 et SEC-S 3000 (300 × 7.8 mm) (Phenomenex).

Chromatogramme d'un sujet sain

Chromatogramme d'un sujet wilsonien



El Balkhi S., Poupon J., Trocello, J.-M., Woimant F., Massicot F., Laprévotte O.

Human plasma copper proteins speciation by size exclusion chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. Solutions for columns calibration by sulfur detection.

Anal. Chem., 2010, 82 : 6904-6910



Maladie de Wilson

- Décrite il y a 100 ans par Sir Wilson

**DÉGÉNÉRATION LENTICULAIRE PROGRESSIVE
MALADIE NERVEUSE FAMILIALE ASSOCIÉE A LA
CIRRHOSE DU FOIE**

Par S.-A.-K. Wilson, M. D. (Londres).

(Société de Neurologie de Paris.)

Séance du 25 janvier 1912.



**WILSON
1878-1937**

B R A I N .

[MARCH, 1912.]

pp 296 – 508

PART IV., VOL. 34.

Original Articles and Clinical Cases.

PROGRESSIVE LENTICULAR DEGENERATION:
A FAMILIAL NERVOUS DISEASE ASSOCIATED WITH
CIRRHOSIS OF THE LIVER.¹

BY S. A. KINNIER WILSON, M.D., B.Sc.EDIN., M.R.C.P.LOND.

Registrar to the National Hospital, Queen Square, London.

(From the Laboratory of the National Hospital, Queen Square.)



Maladie de Wilson

- **Maladie rare**

- Entre 1 000 et 1 500 patients en France
- Portage hétérozygote : 1/100

- **Maladie métabolique**

- caractérisée par l'accumulation toxique de cuivre dans l'organisme

- **Maladie génétique**

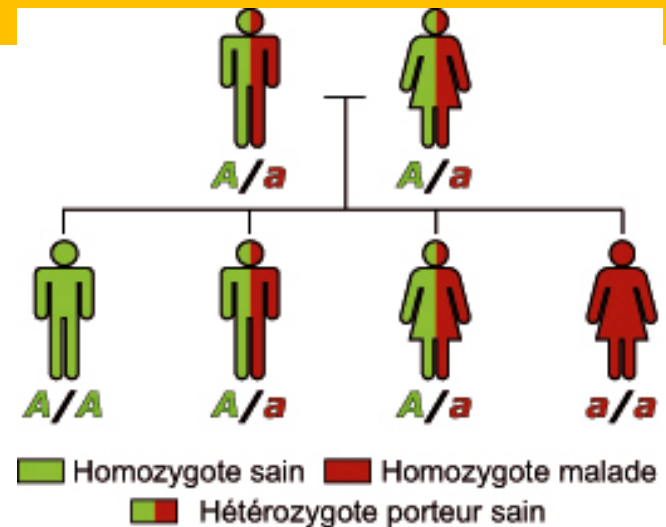
- Autosomique récessive
- Mutation du gène ATP7B (13q14) intervenant ds métabol. du Cu

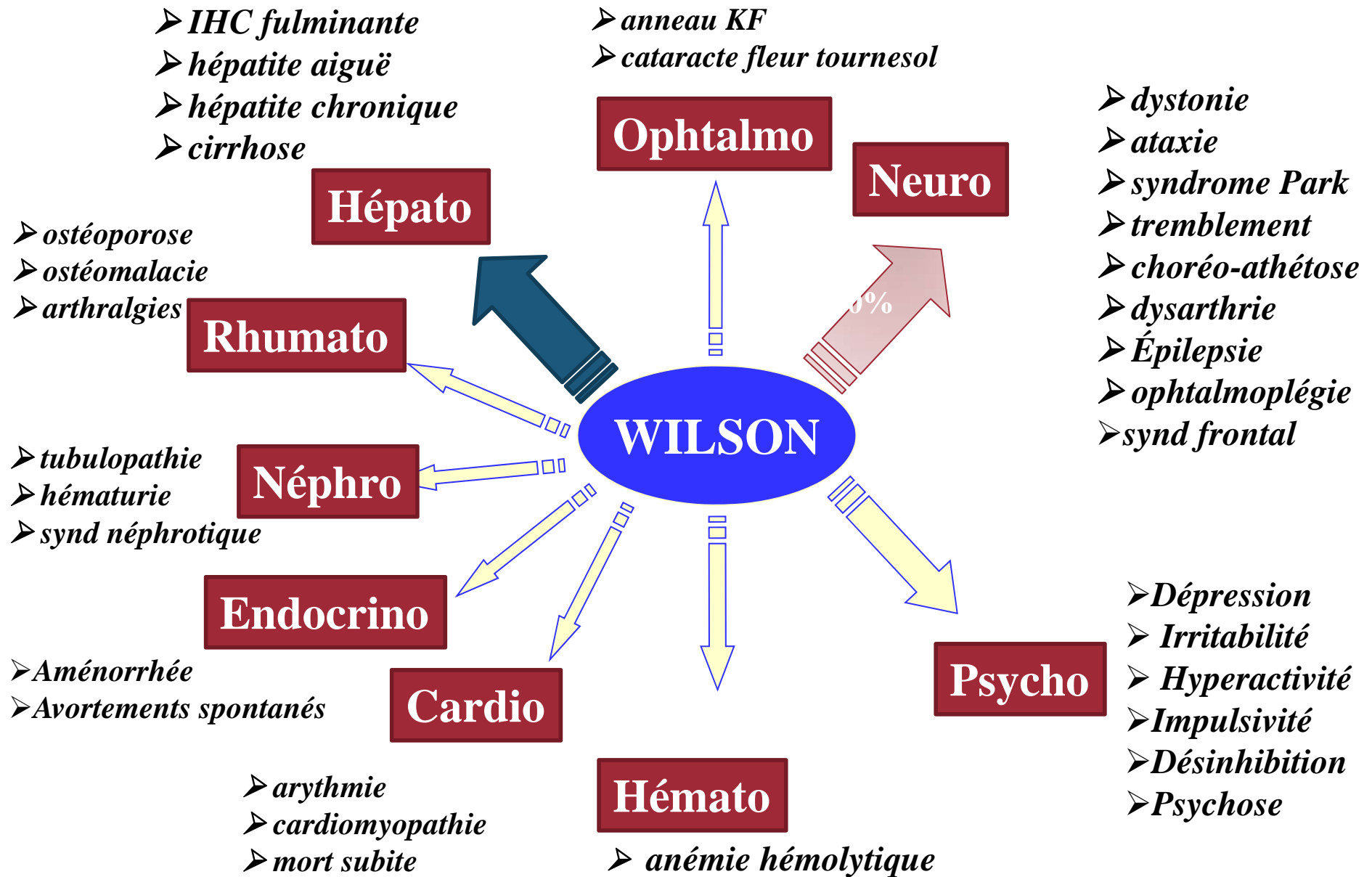
- **Maladie pouvant être traitée efficacement:**

- Si dg précoce
- Traitement à vie

- **Maladie initialement hépatique**

- En l'absence de traitement devient multisystémique
- Mode d'entrée multiples





Quand évoquer une maladie de Wilson ?

A quel âge ?
Quels symptômes ?



Age aux premiers symptômes ou lors du screening familial

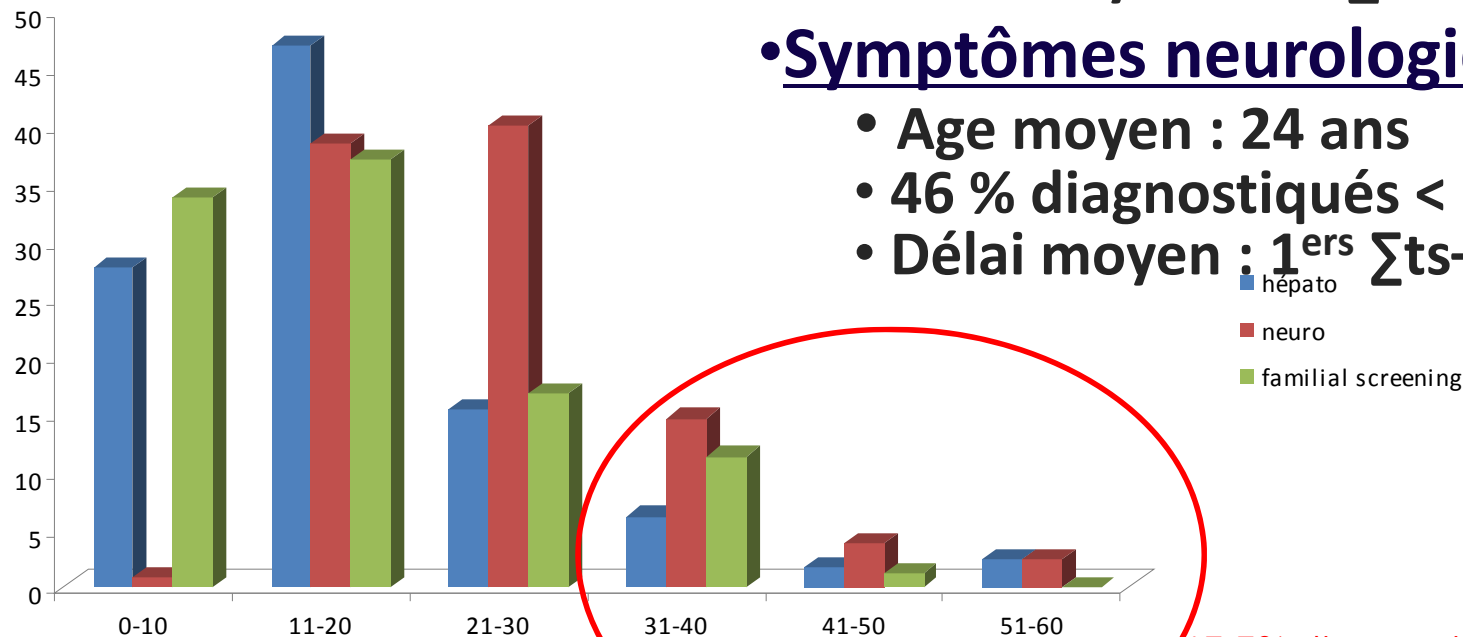
Cohorte 459 patients CNR Wilson

• Symptômes hépatiques

- Age moyen : 17 ans
- 80 % diagnostiqués < 20 ans
- Délai moyen : 1^{ers} Σ ts-dg : 12 mois

• Symptômes neurologiques

- Age moyen : 24 ans
- 46 % diagnostiqués < 20 ans
- Délai moyen : 1^{ers} Σ ts-dg : 19 mois



17,7% diagnostiqués après 30 ans



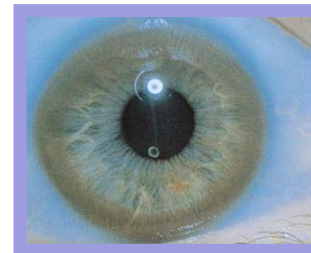
Mode de révélation

■ Maladie hépatique

- ▶ **Asymptomatique et "fortuit"**
 - Hépto ou splénomégalie
 - Cytolyse hépatique
- ▶ **Symptômes non spécifiques**
 - Nausées et vomissements
 - Anorexie, malaise, douleur abdominale et fatigue
- ▶ **Maladie hépatique**
 - Hépatite aiguë
 - Hépatite fulminante
 - Hépatite chronique active
 - Cirrhose compensée ou non

■ Manifestations extra- hépatiques

- ▶ **Œil :**
 - anneau de Kayser Fleischer
- ▶ **Cerveau :**
 - Mouvements anormaux,
 - Troubles neuropsychologiques
- ▶ **Sang :**
 - Anémie hémolytique
- ▶ **Endocrine :**
 - Aménorrhée,
 - avortements spontanés





Maladie psychiatrique ?

Atteinte cognitive sous corticale ? Trouble psychiatrique ?

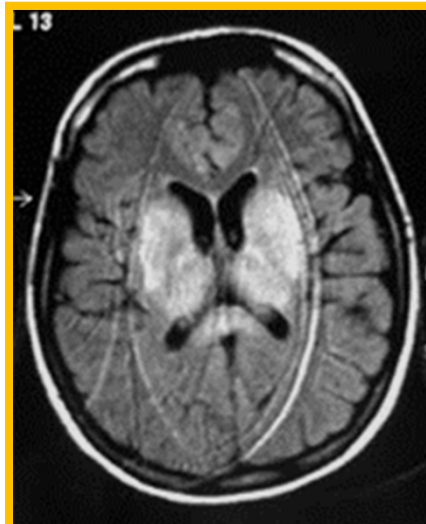
■ Troubles du comportement

- Apathie
- Irritabilité
- Persévérance
- Obsession
- Désinhibition
- Addiction
-

Troubles cognitifs

- Troubles mnésiques
- Troubles attentionnels
- Planification
- Flexibilité mentale

Abstraction conceptuelle



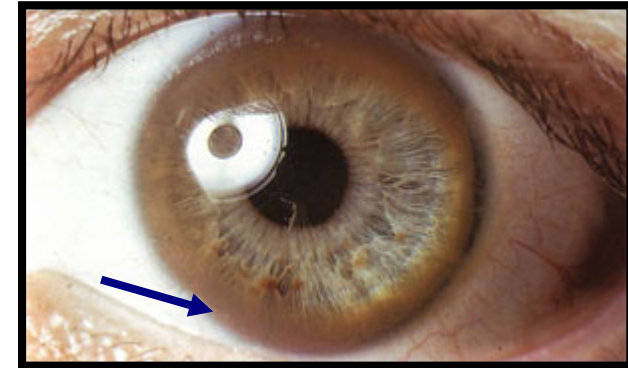
Comment affirmer le dg de maladie de Wilson ?



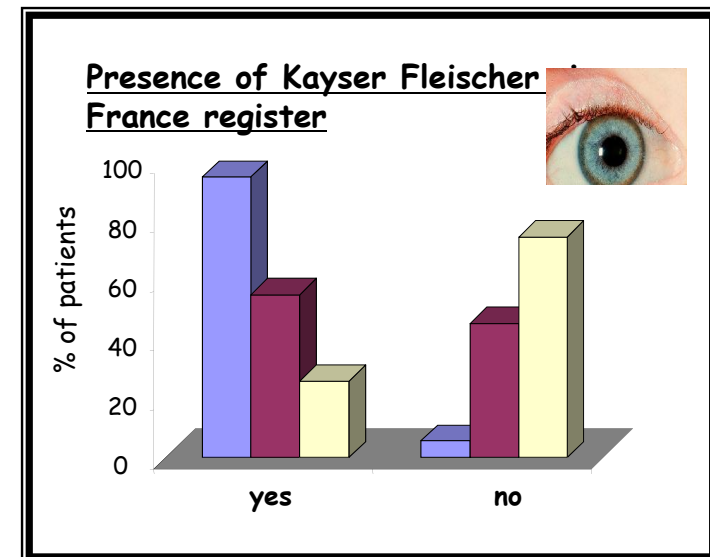


Dg de maladie de Wilson

- Repose sur un faisceau d'arguments
- Clinique
- Anneaux de KF (lampe à fente)
- Biologie
 - NFS plaquettes
 - Bilan hépatique (peut être normal)
 - Bilan cuprique
- Biologie moléculaire
- IRM cérébrale
- Biopsie hépatique
Dans les cas où le dg est incertain

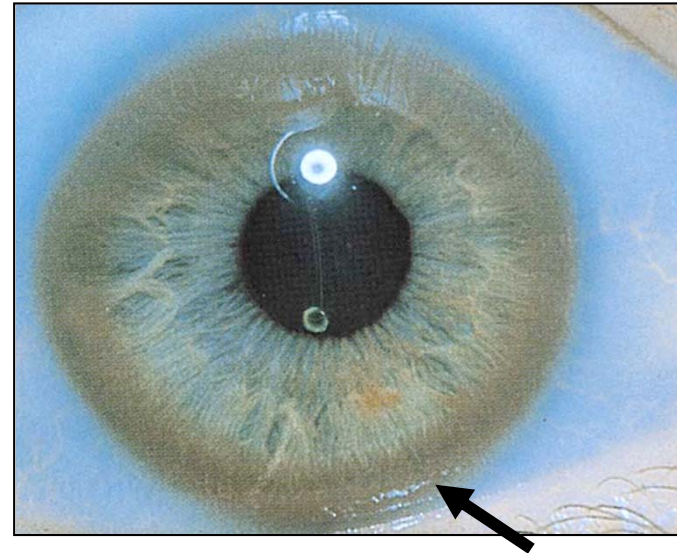
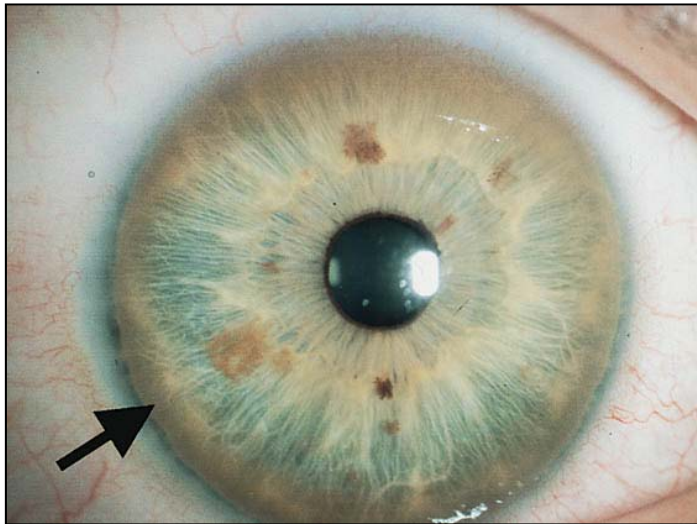


- neurologic symptoms
- hepatic symptoms
- familial screening





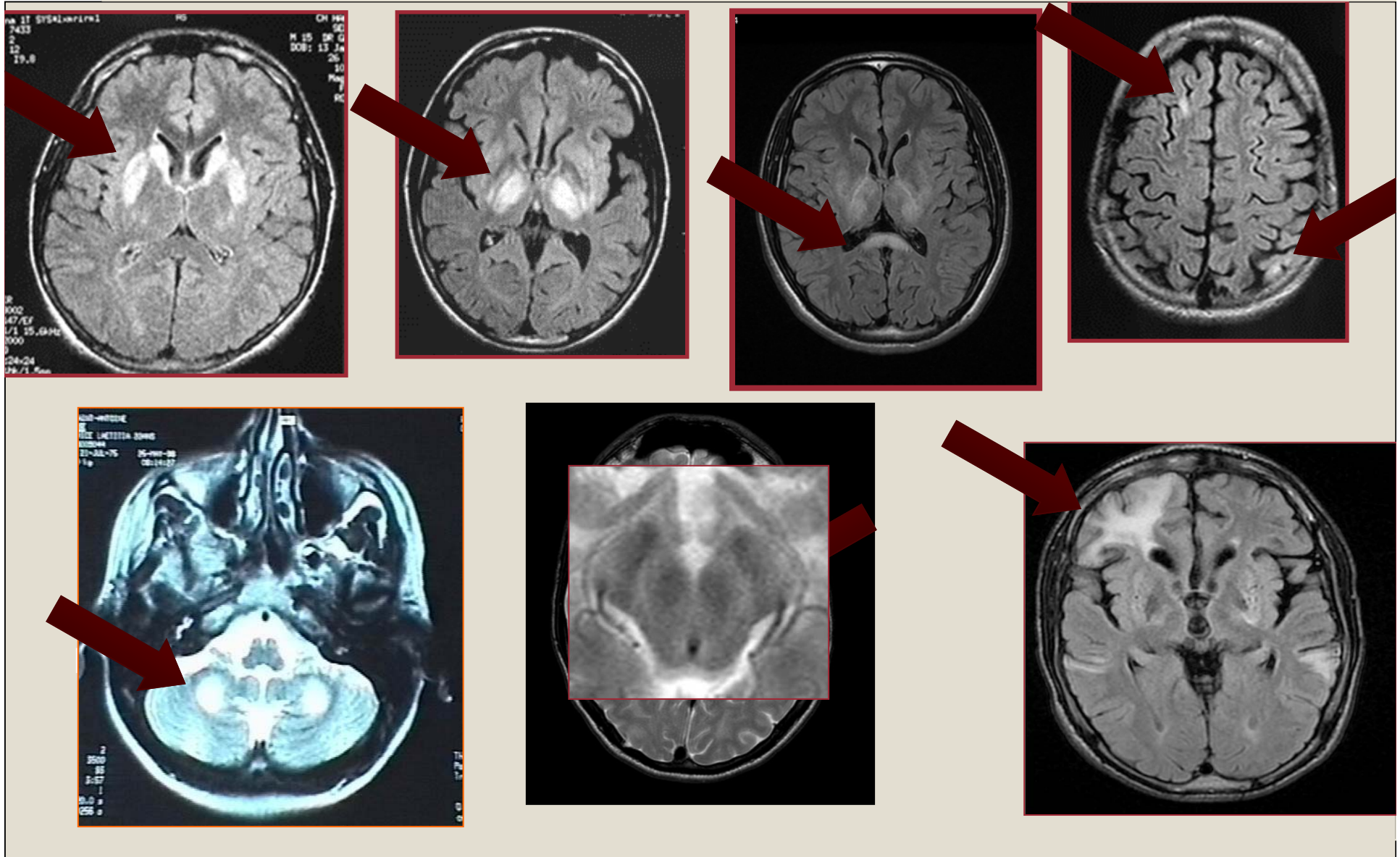
Anneau de Kayser Fleischer



- Anneau de coloration « dorée » situé à la périphérie de la cornée, lié aux dépôts de cuivre (membrane de Descemet)
- Difficilement visible à l'œil nu, examen à la lampe à fente.
- Aucun retentissement sur la vision.
- Pas totalement spécifique de MW, vu chez patients avec hépatopathie chronique cholestatique et chez les enfants avec une cholestase néonatale



IRM cérébrale et MW



La biologie moléculaire
permet-elle toujours de
confirmer le dg ?



Etudes génétiques

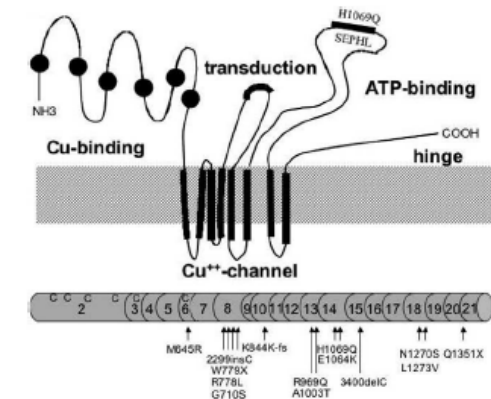
■ Gène Wilson

- Chromosome 13
- 20 exons (+ promoteur)

■ Plus souvent hétérozygotes composites que hom

- Mutations : > 500
- Rares délétions
- Nombreux polymorphismes

• Analyse ne permet pas toujours de confirmer le diagnostic



	homozygote	hétérozygote composite	une seule mutation (ou délétion ..)	pas de mutation trouvée
237 familles	23 %	61 %	13 %	3 %
66 familles (depuis 2009)	15 %	79 %	6 %	

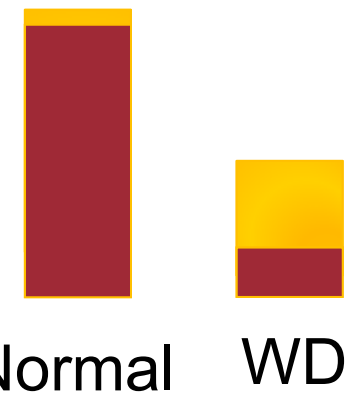
- 34% des patients portent la mutation His1069Gln (Exon 14) (homozygote chez 8% des patients)



Bilan cuprique (PNDS Wilson)

- **Céruleplasmine**

- **basse ou effondrée** $< 0,1 \text{ g/L}$ (N : $0,2$ à $0,4 \text{ g/L}$),



- **Cuprémie totale** : cuivre lié + cuivre libre

- **basse** en relation avec \searrow de Cp : $< 10 \mu\text{mol/L}$ ($< 0,6 \text{ mg/L}$)
- non effondrée car \nearrow de la fraction non céruloplasminique = cuivre « libre »

- **Cuprurie des 24 heures +++**

- **Augmentée** $> 1,6 \mu\text{mol/24h}$
($> 100 \mu\text{g/24 h}$)

MW : Maladie de surcharge en cuivre : cuprémie totale basse

- **MAIS ...**



... Mais

- **Bilan cuprique normal chez 3 % des patients ayant MW**
- **Bilan cuprique anormal chez 16 % des hétérozygotes porteurs sains:**
 - Hypocéruplasminémie, hypocuprémie, hypercuprurie
 - Difficultés pour le screening familial
- **Calcul du cuivre libre**
 - Cuivre libre = Cuprémie ($\mu\text{mol/L}$) - 0,049 X céruloplasminémie (mg/L)
 - Résultats non fiables : concentrations basses → imprécisions des mesures

=> Disposer d'un outil pour un diagnostic rapide



Ultrafiltration

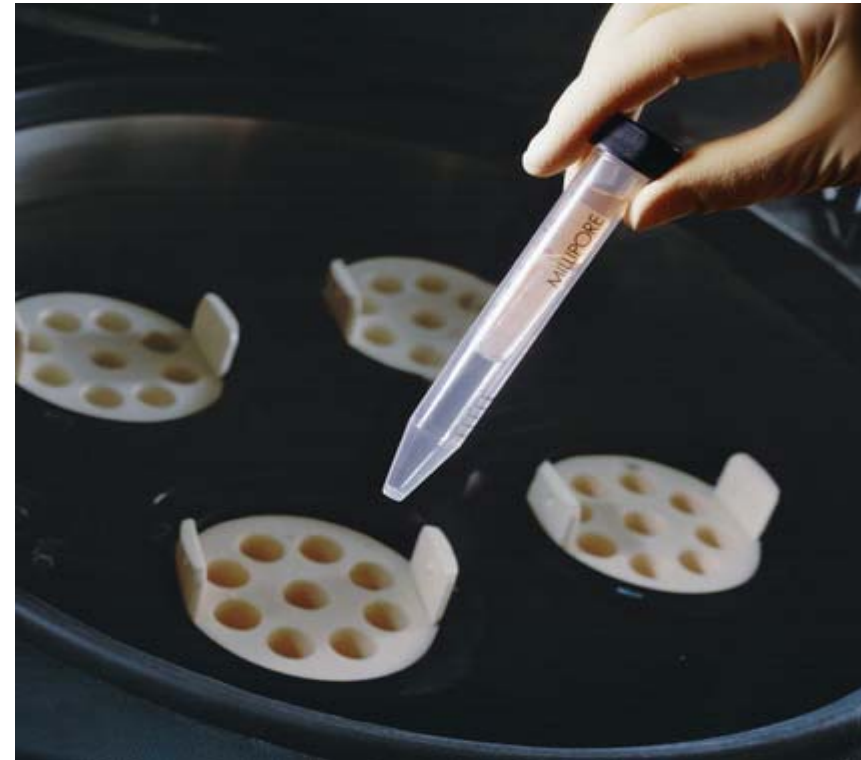
- Séparation des composés en fonction de leurs taille sur un filtre à porosité définie
- Les protéines de taille $>$ seuil de coupure sont retenues

- **Cu ultrafiltrable**

Ultrafiltration directe sur les filtres

- **Cu échangeable**

Déplacement du Cu mobilisable par un chélateur avant ultrafiltration



Seuil de coupure: 30 000 Da

PM Céruloplasmine : 132 000 Da

PM Albumine : 67 000 Da

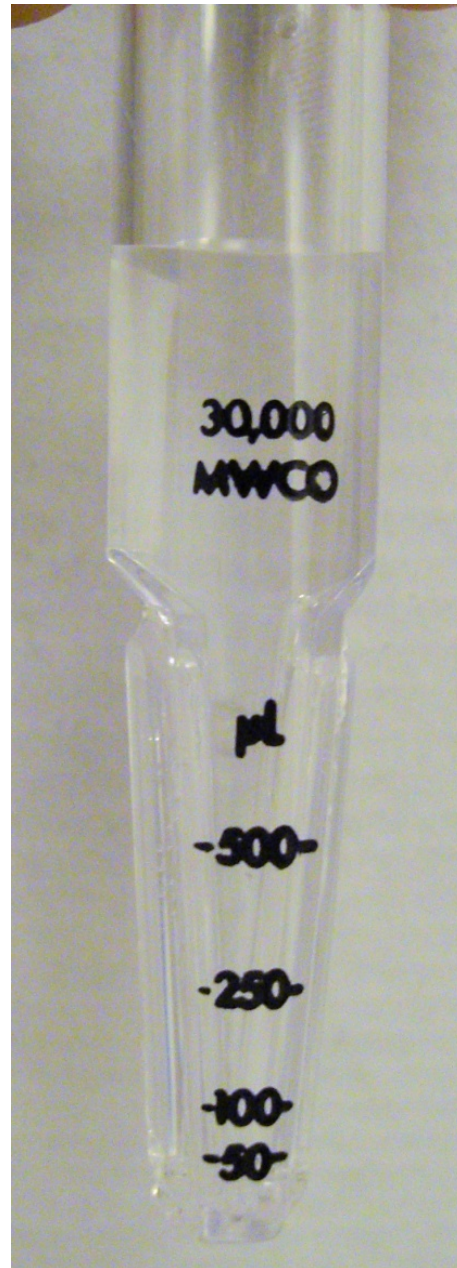
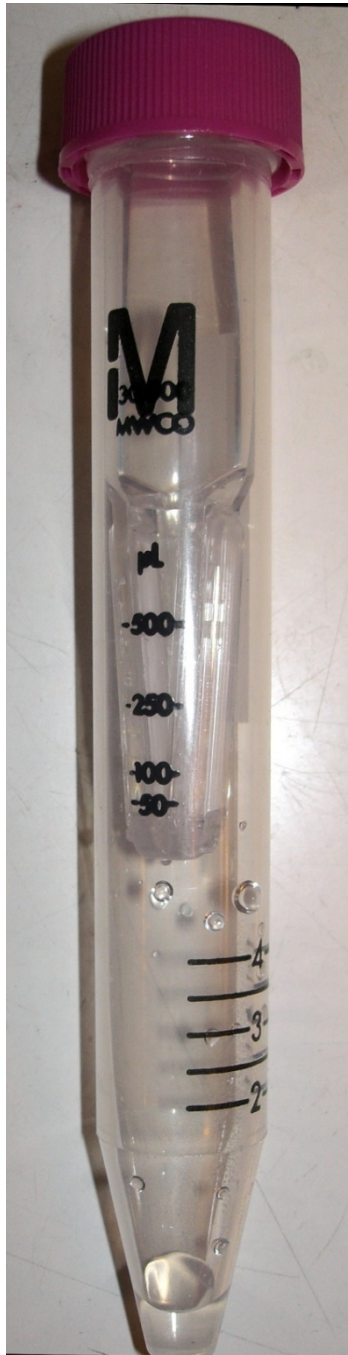
Littérature

Auteur année	Filtre	Cut off (KDa)	Limite de détection (nM)	Dilution du sérum	Rinçage filtre	CuUF (μM)	CuExc (μM)	Conservation plasma
Favier 1988	MPS 1	25	0,025	1:1 EDTA (0,4 g/L et 2 g/L)	oui	0,23	1,37	+ 4 ° C 1 semaine
Nouhab 1990	MPS 1	10	0,025	sérum pur		0,25		- 50 ° C
Chan 1993	MPS 1	30	0,050	sérum pur	abondant	0,17		immédiat
Dabek 1996	Centrisart	10		19:20 EDTA 37g/L			3,57	-20 ° C < 1 an
Bohrer 2004	Ultrasart	20		1:4 NaCl 0,9%		0,52		
El Balkhi 2009	Ultracel 4	30	0,0005	1:1 EDTA 3 g/L	oui	0,11	0,90	immédiat

El Balkhi S., Poupon J., Trocello J.-M., Leyendecker A., Massicot F., Galliot-Guilley M., Woimant F.
 Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects.
 Anal. Bioanal. Chem., 2009, 394 : 1477-1484

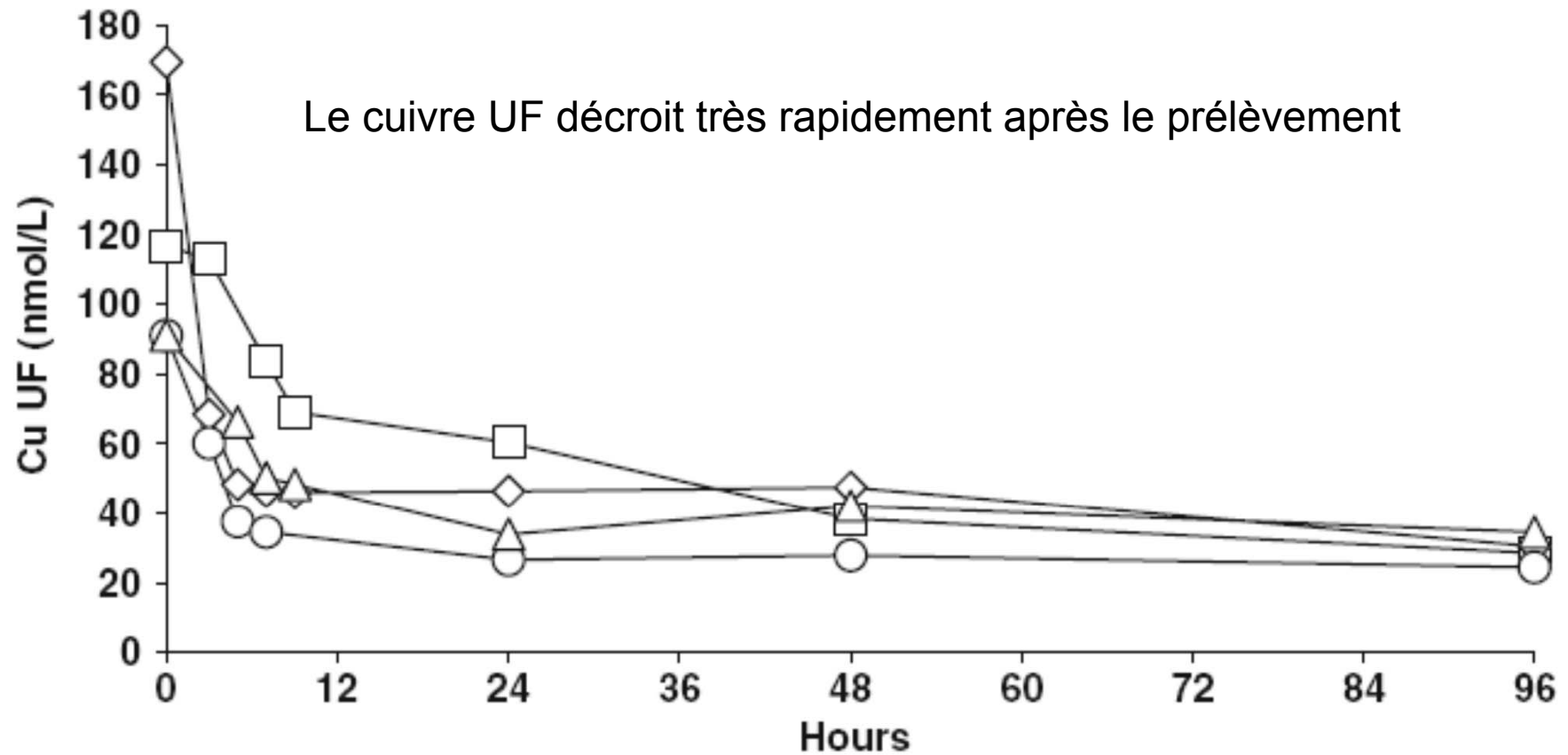


Filtres Amicon® Ultracel® 30K





Le cuivre ultrafiltrable (CuUF)



Dosé systématiquement : aucun intérêt apparent



Cuivre échangeable

Principe : déplacement du Cu mobilisable par un chélateur avant ultrafiltration

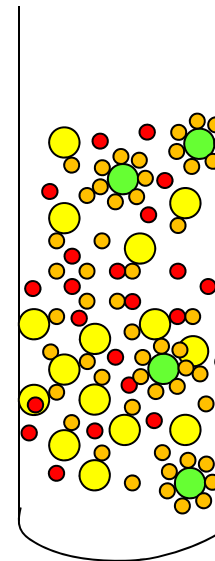
Incubation → Ultrafiltration

Seuil de coupure : 30 000 Da

MM Céruloplasmine : 132 000 Da

MM Albumin : 67 000 Da

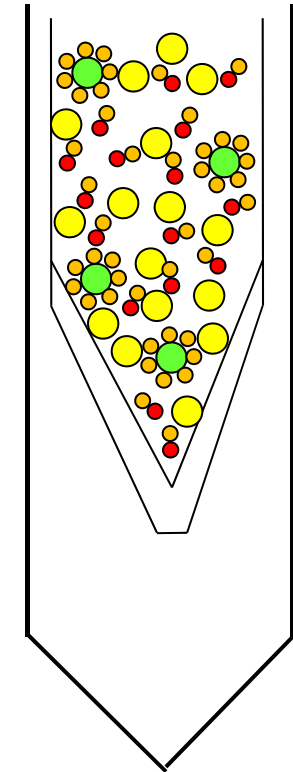
- Cu
- Alb
- edta
- Holo Cp



Sérum +
EDTA 3 g/L

(1v+1v)

60 min



Centrifugation

40 min

3 500 tr/min



Méthodes de dosage du cuivre

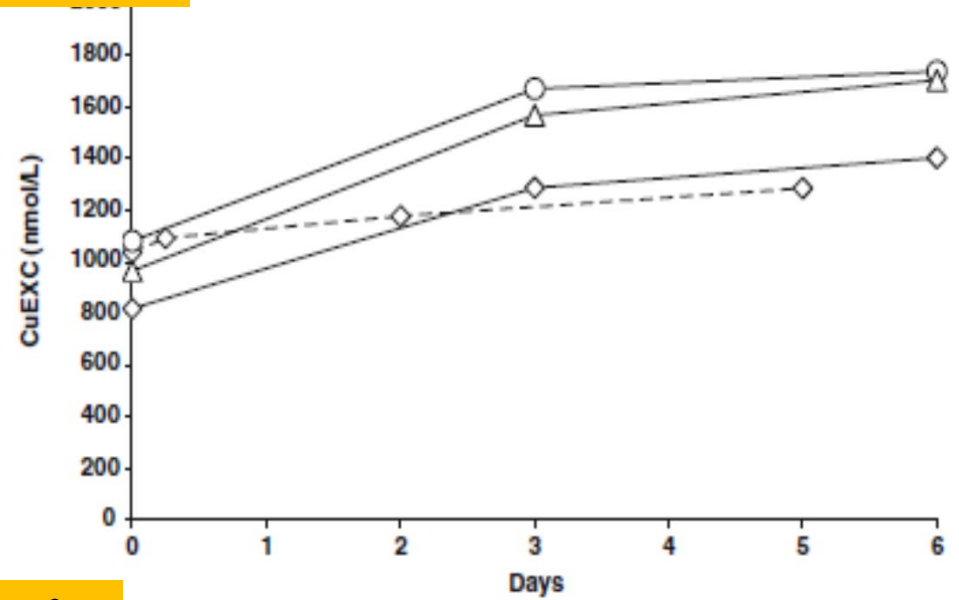
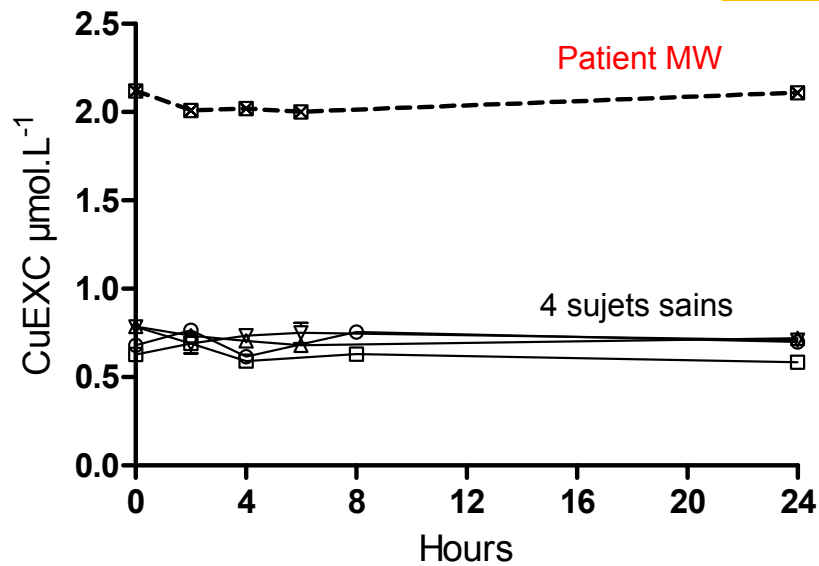
	Cuivre sérique		Cuivre UF et EXC	Cuivre urinaire
	N	WD		
SAA Flamme	+	-	-	+/-
SAA Four	+	+	+	+
ICP-OES	+	-	-	+
ICP-MS	+	+	+	+



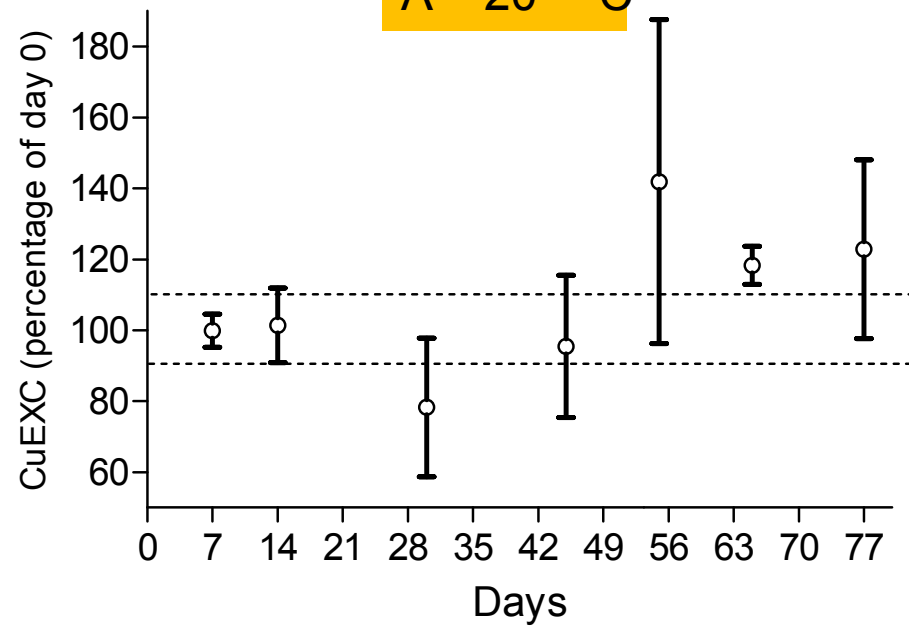


Stabilité du CuEXC

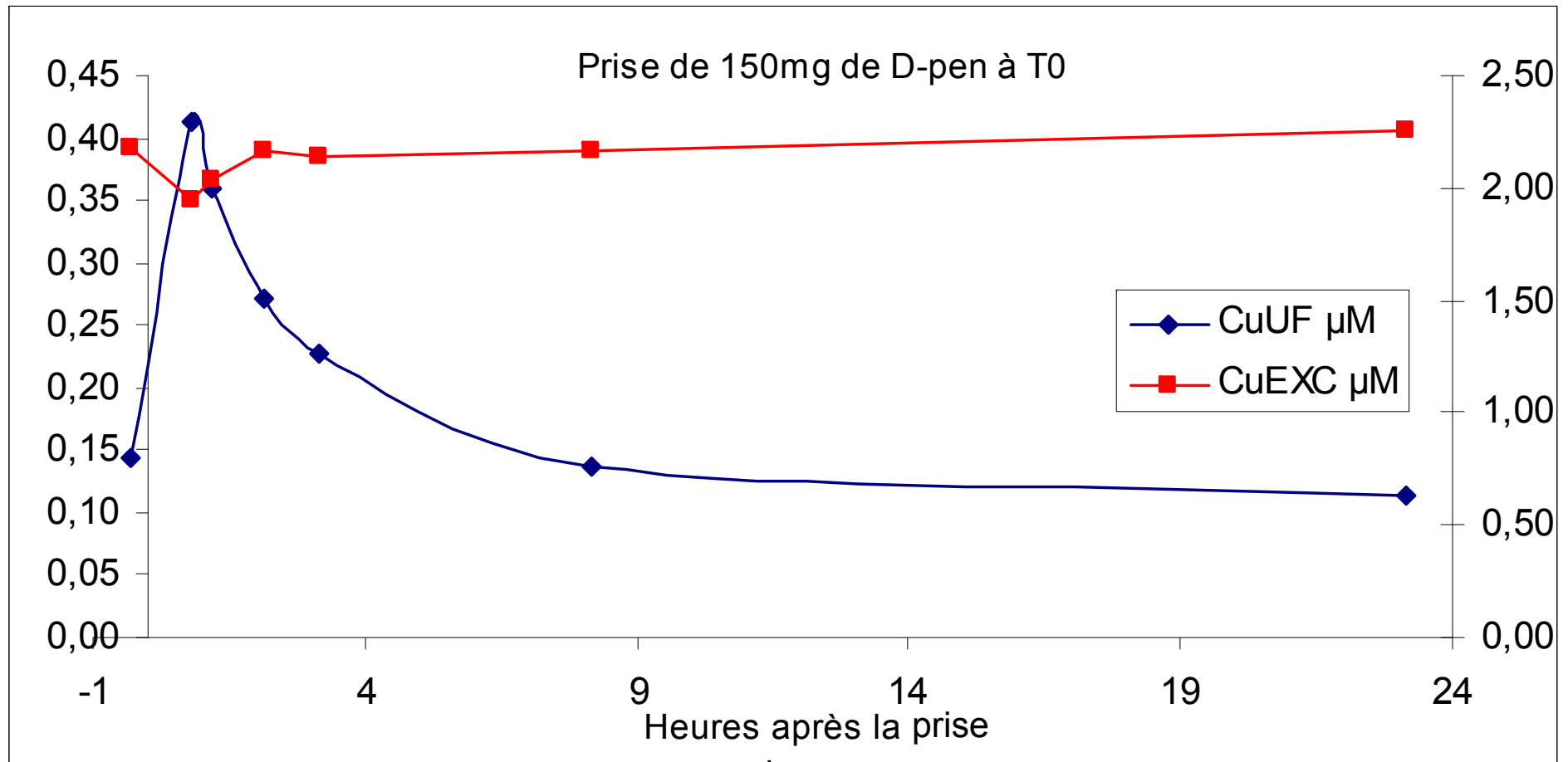
A T° C ambiante



A - 20 ° C



Évolution du CUEX après prise de D-Pen





Valeurs de référence chez les sujets sains

N = 102

	Age (années)	Cu Total ($\mu\text{mol/L}$)	CuUF ($\mu\text{mol/L}$)	CuEXC ($\mu\text{mol/L}$)	REC (% du Cu total)
Moyenne	42	16,7	0,11	0,91	5,6
Médiane	45	15,4	0,10	0,91	5,6
5-95^e percentiles		11,5 – 28,8	0,06 - 0,16	0,62 - 1,23	3,4 – 8,3
Extrêmes	11 – 81 (5 < 18 ans)	10,1 – 31,0	0,05 - 0,20	0,50 - 1,51	3,2 – 8,6

Insuffisances :

- Enfants
- Femmes enceintes

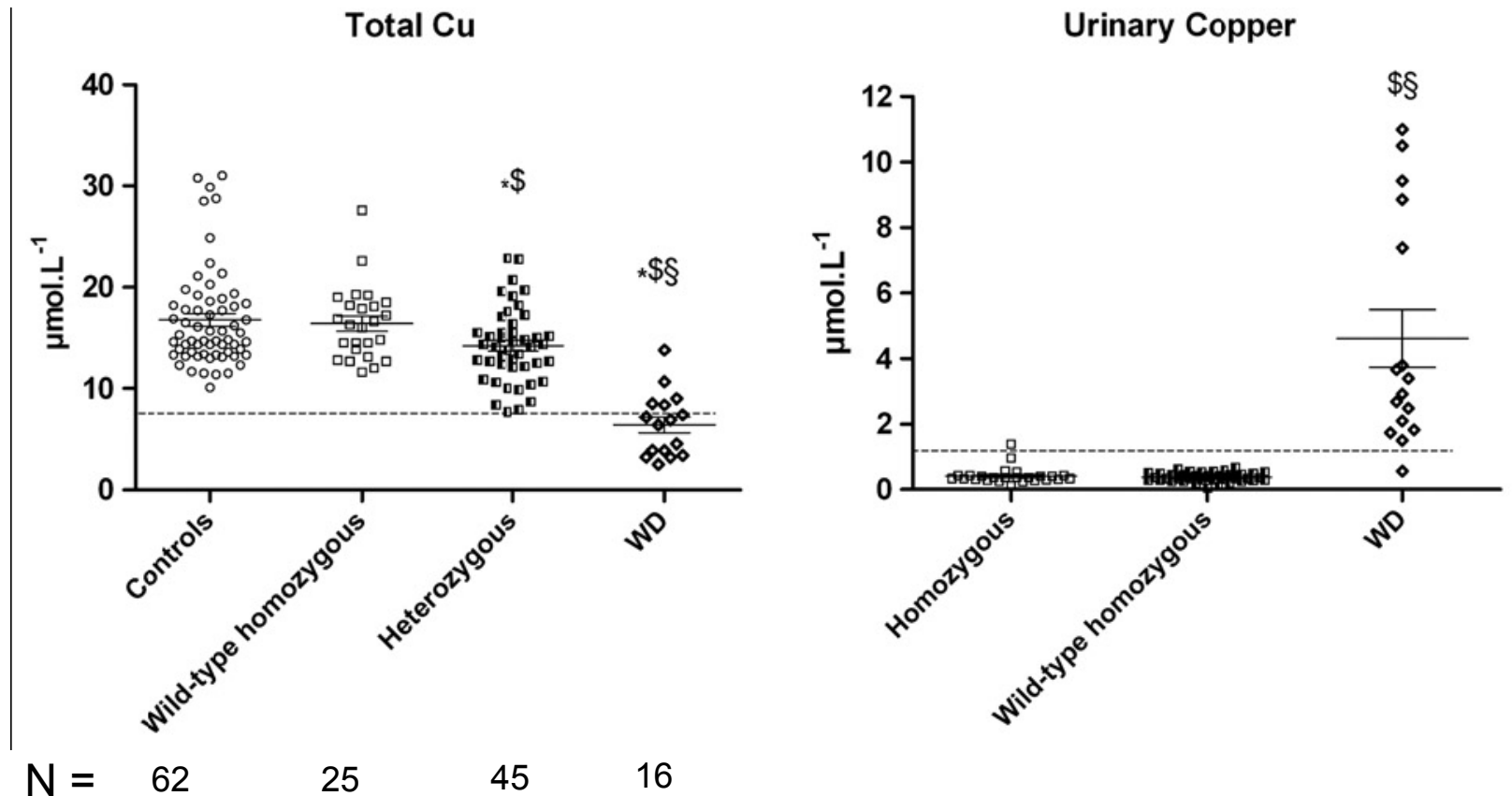


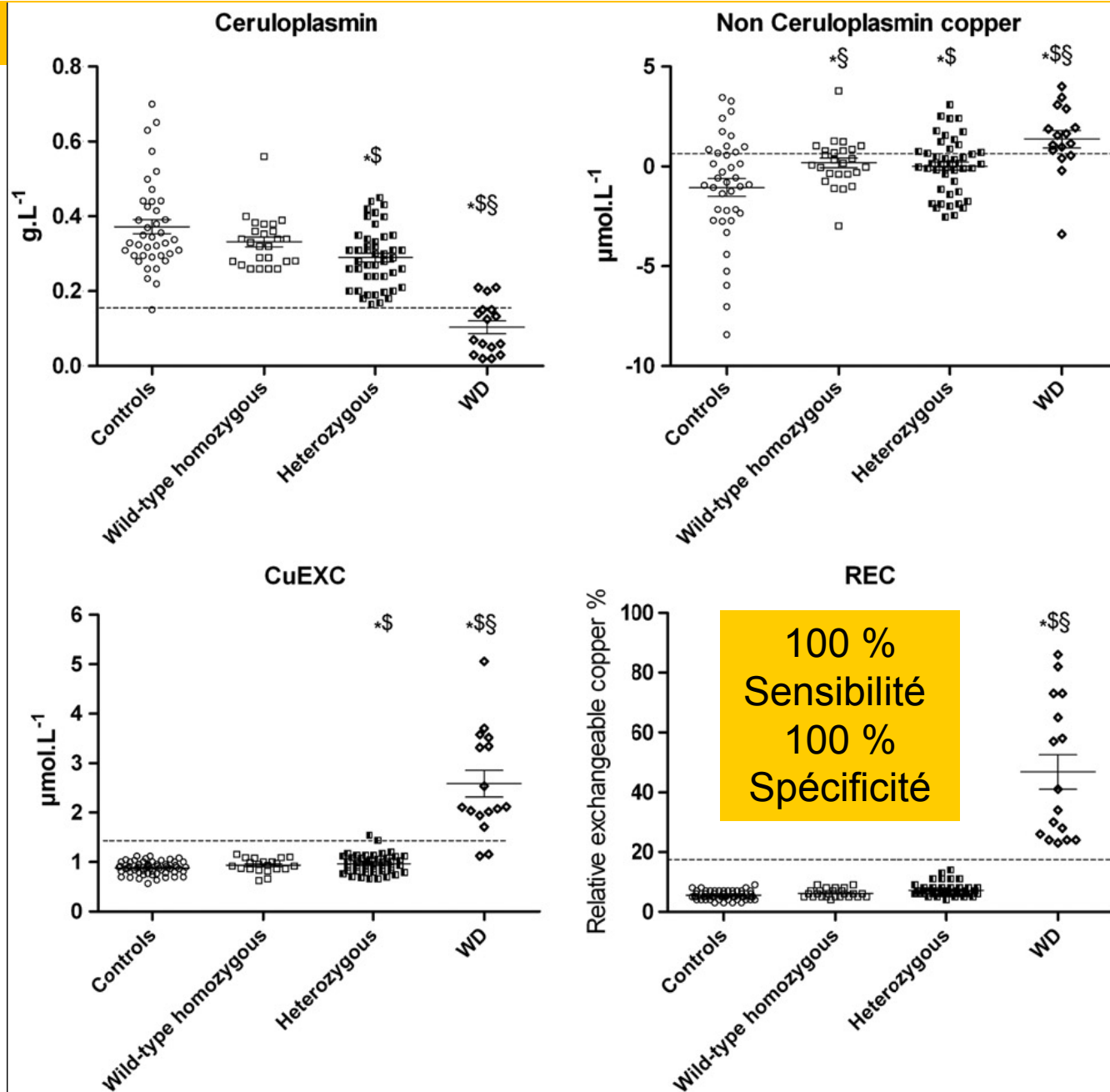
Un nouveau marqueur : le REC

REC : Relative Exchangeable Copper (Cuivre échangeable relatif)

$$\text{REC} = \text{CuEXC} / \text{Cu total} (\%)$$

Spécificité et sensibilité du REC pour le **diagnostic** de la MW





100 %
Sensibilité
100 %
Spécificité

El Balkhi S., Trocello J.M., Poupon J., Chappuis P., Massicot F., Girardot-Tinant N., Woimant F.
Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and specific biomarker for Wilson's disease diagnosis.
Clin. Chim. Acta, 2011, 412 : 2254-2260

APPORT DU REC ET DU CUIVRE ÉCHANGEABLE EN PRATIQUE COURANTE ?

REC et Diagnostic

Clinica Chimica Acta 412 (2011) 2254–2260

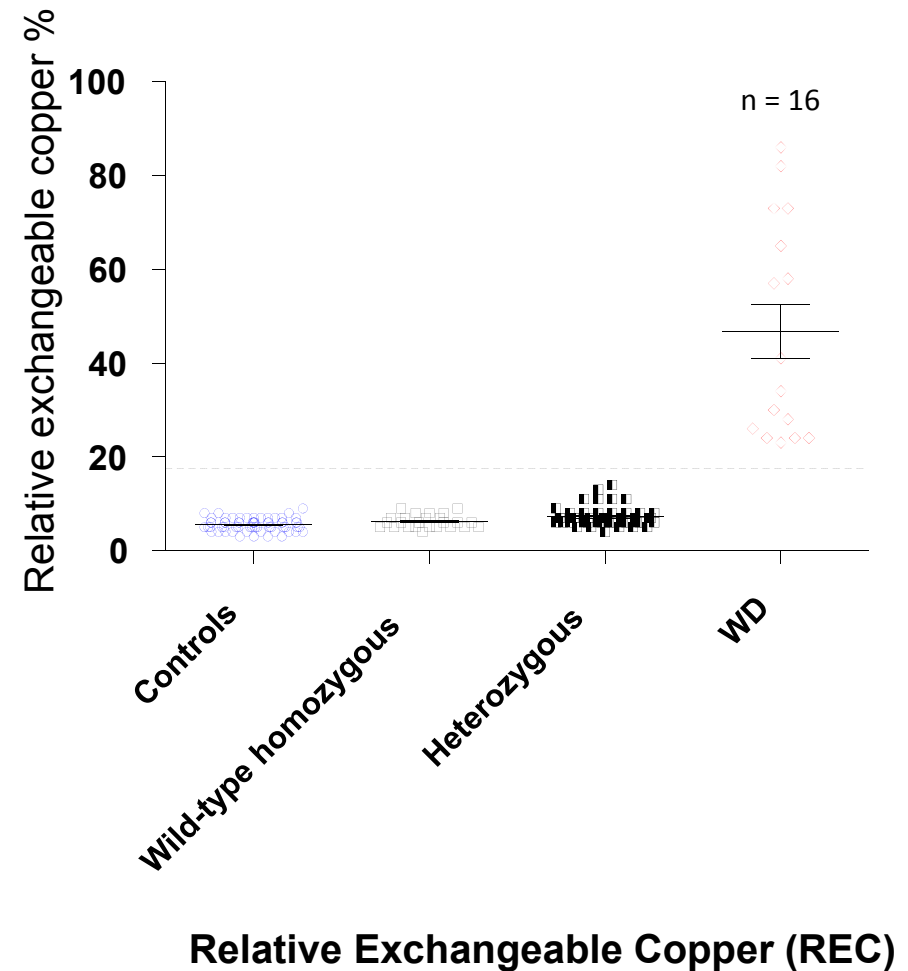
Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim

Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis

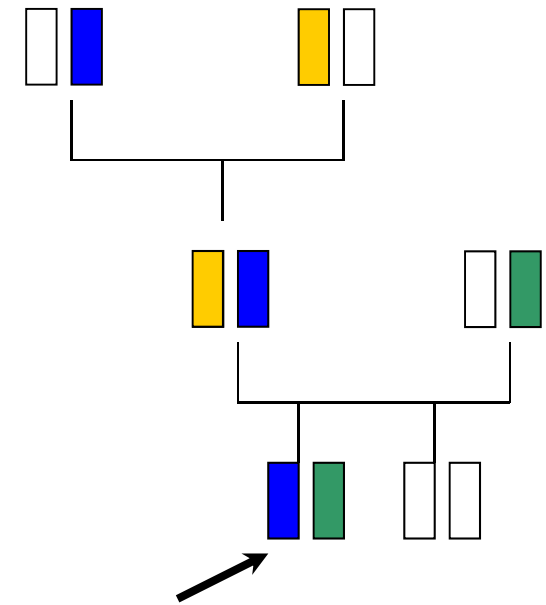
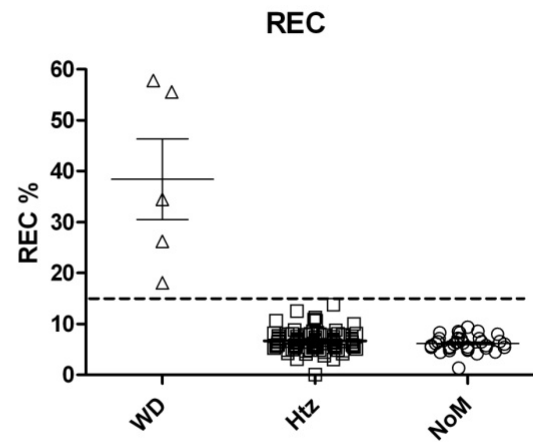
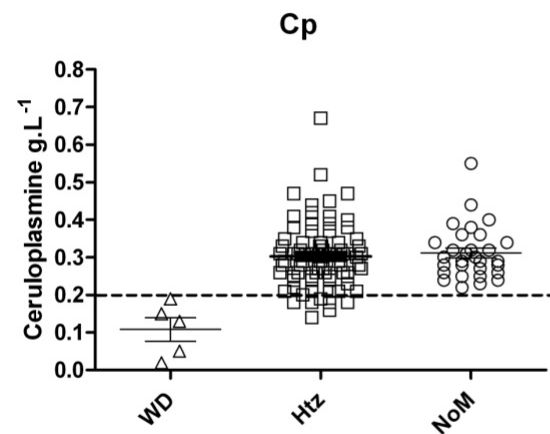
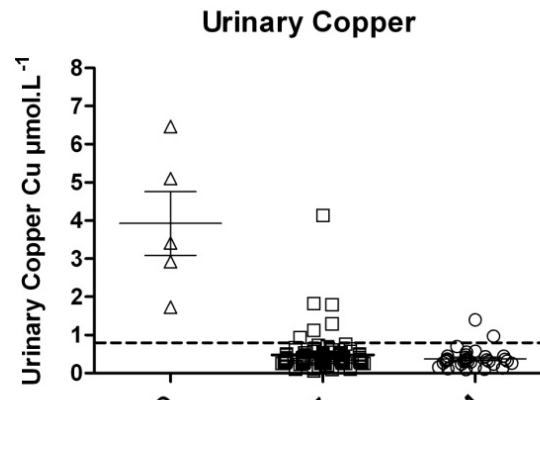
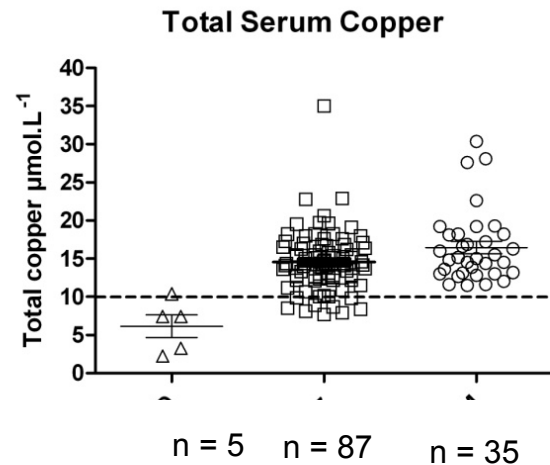
Souleiman El Balkhi ^{a,d}, Jean-Marc Trocello ^{b,d}, Joël Poupon ^{a,*}, Philippe Chappuis ^c, France Massicot ^e, Nadège Girardot-Tinant ^d, France Woimant ^{b,d}





REC et screening familial

127 sujets (3 ans)



Relative exchangeable copper: a useful tool for family screening in Wilson disease

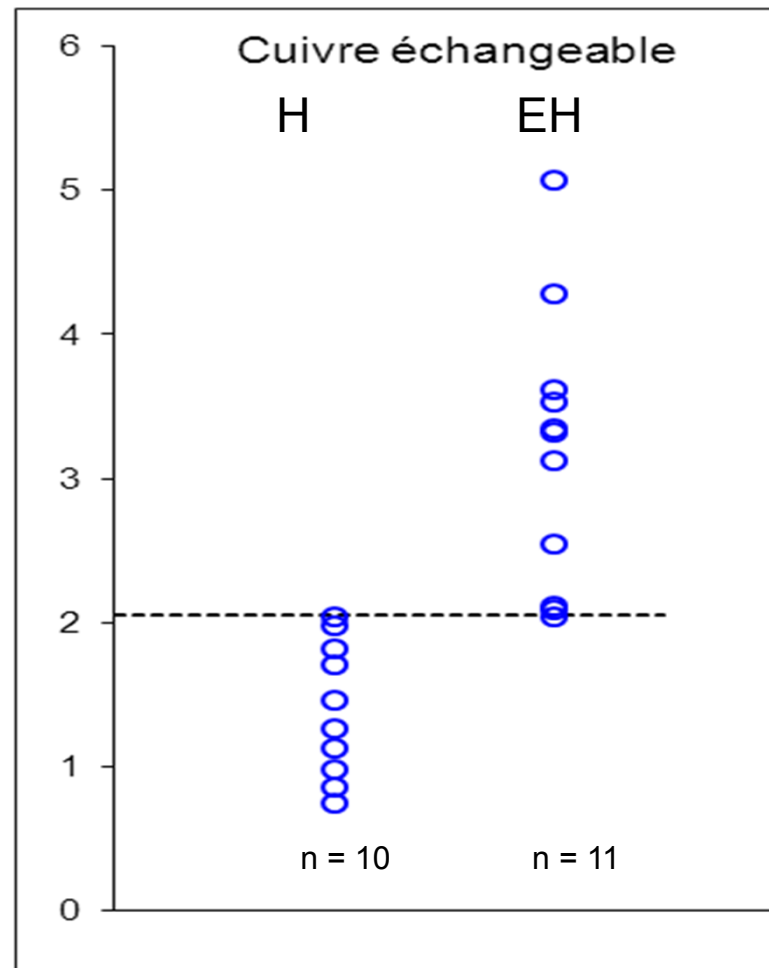
J.-M. Trocello, S. El Balkhi, N. Girardot-Tinant, P. Chappuis, F. Woimant, J. Poupon. *Mov. Disord.*, 2014, 29(4) : 558-562

Neurological Wilson's Disease Lethal For the Son, Asymptomatic in the Father. Y. Denoyer, F. Woimant, M. Bost G. Edan, S. Drapier. *Mov. Disord.*, 2013, 28(3) : 402-403



Cuivre échangeable, reflet de l'atteinte extra hépatique, avant traitement

EH: extra hépatique
H: hépatique



Le taux de cuivre échangeable est significativement plus élevé dans les formes avec atteinte extra hépatique (œil, cerveau)

QUEL TRAITEMENT ?



Avant traitement



Après qqes années
de traitement

Patient en 1912 (thèse de Wilson)



Patient en 2012 galerie Hôpital Lariboisière

Food	Co μ	Portion (g)	Quantité Cu/ portion (mg)
Foie		20	18,85
Steak		20	0,14
Poulet		20	0,04
Homard		20	4,39
Crabe		20	0,89
Palourdes		20	0,73
Huitres		20	0,35
Crevettes		20	0,21
Poissons		20	0,07
Chocolat		15	0,65
Champignon	2,12	100	0,22

Maladie de Wilson
Centre National de Référence
Bernard Pépin

MALADIE DE WILSON
CONSEILS ALIMENTAIRES

Centre National de Référence Maladie de Wilson
Groupe Hospitalier Lariboisière - Fernand Widal
Service Diététique
Mme HENRIO Charlotte - Mme GARCIN Estelle
Mail : cnr.wilson@lrp.aphp.fr
Site Internet : <http://cnrwilson.fr>

Les recommandations de ce livret doivent vous permettre de composer des menus adaptés.
N'hésitez pas à contacter les médecins ou les diététiciens du CNR Wilson si vous souhaitez des informations complémentaires.

ORPHAN EUROPE
The Orphan Pharmaceutical Company



Traitement

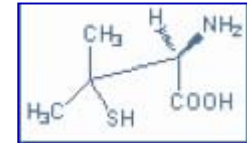
Décision au cas par cas

PNDS : prendre l'avis du CNR Wilson ++

- Régime

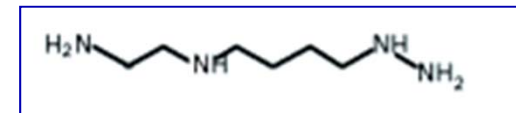
- D pénicillamine (1956 - John Walshe)

- Complexe Cuivre - Pénicillamine éliminé dans les urines
- Induit la synthèse de métallothionéines hépatiques



- TriEthyleneTetrAmine - TETA - Trientine – Trien (1969)

- Chélateur : Fixe le cuivre en entrant en compétition avec le cuivre lié à l'albumine, et l'élimine par le rein
- Diminution de l'absorption intestinale du Cuivre



- Zinc (1961)

- Induit la synthèse de métallothionéine dans muqueuse intestinale
- Augmente la concentration de cuivre hépatique fixé aux métallothionéines
- Excrétion du cuivre dans les selles



- Amonium tetrathiomolybdate (1991)

- Diminue l'absorption du cuivre – induit métallothionéine intestinale
- Forme un complexe tripartite avec le cuivre et les protéines dont l'albumine , éliminé dans la bile et les selles *Brewer Arch Neurol. 2006*



Aggravation sous traitement

■ Aggravation neurologique initiale

▪ Avec tous les traitements (Merle et al Gut 2007;56:115)

- D-Pénicillamine : 13,8 %
- Trientine : 8 %
- Zinc : 4,3 %

▶ Mécanismes de cette aggravation sont discutés

- Traitement trop lent pour agir dans les formes aiguës
- Effet direct du tt qui mobilise trop vite le cuivre en excès

⇒ *instaurer le traitement progressivement*

⇒ *travail clinico-biologique : corrélation entre évolution des taux de CU Ex et aggravation ?*

■ Aggravation après une interruption de traitement

- ▶ Aggravation parfois fulminante survenant dans un délai très variable

Effets secondaires - traitements (Lariboisière registre)

■ Pénicillamine (arrêt de traitement : 30%)

▶ Court terme :

- Réactions allergiques: rash, fièvre, adénopathie (4,3 %)
- Leucopénie and thrombocytopénie (3,7 %)
- Protéinurie (6,7 %)

▶ Retardé

▶ Immunologiques

- Lupus érythémateux (1,9 %)
- Atteinte rénale (2,5 %)

▶ A long terme

- Collagène et peau : Elastosis perforans (4,4 %)
-

■ Trientine

- ▶ Rare : anémie sidéroblastique
- ▶ Syndrome Lupus like

■ Zinc

- ▶ Troubles digestifs
- ▶ Pancréatite biologique



Les fruits sont mûrs

Les fruits que j'ai cueillis
hier soir sont mûrs

Amélioration

N'est pas immédiate

Début après 3 à 6 mois de trait^t

Se prolonge sur des années

FEVRIER 2000

Les fruits que j'ai cueillis hier
n'étaient pas très mûrs

AVRIL 2001

Les fruits que j'ai cueillis hier soir
n'étaient pas très mûrs.

OCTOBRE 2003

Traitement Zinc





Transplantation hépatique pour indication hépatique – Expérience lyonnaise (France)

- 13 patients transplantés entre 1985 et 2009
- 6 adultes et 7 enfants (< 18 ans)

- Indications de la transplantation :
 - ▶ Hépatite fulminante (31%)
 - ▶ Cirrhose décompensée (69 %)

- Suivi médian après TH : 10 ans
 - Taux de survie : 100 %

Transplantation hépatique pour aggravation neurologique— CNR expérience

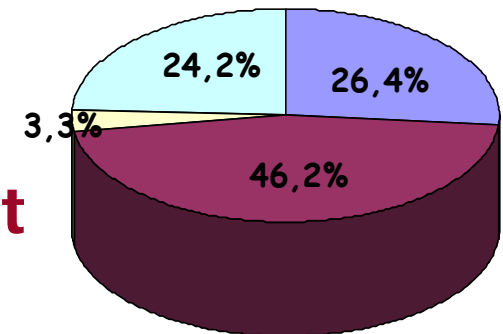
- **6 patients avec TH pour aggravation neurologique sous traitement**
 - ▶ Age : 14 à 35 ans
 - ▶ 3 : aggravation des symptômes neurologiques en début de traitement
 - ▶ 3 : aggravation neurologique après une interruption de traitement
 - ▶ Tous dépendants lors de la transplantation
- **3 décès (syndrome parkinsonien)**
 - ▶ Complications infectieuses et de décubitus
 - ▶ Alors que amélioration neurologique pour 2
- **3 : très importante amélioration (dystonie, ataxique et chorée)**
 - ▶ Capables de reprendre leurs activités professionnels et scolaires

**Questions : La date de la transplantation ?
Facteurs de bon pronostic ?**



Grandes règles de traitement

- ▶ **Traitement à vie**
- ▶ **Ne jamais interrompre le traitement**
 - **Même pendant la grossesse**
 - Réduire la posologie du traitement
 - Données insuffisantes pour privilégier un traitement
- ▶ **Toit arrêt de traitement**
 - Aggravation de la maladie dans des délais variables
 - Parfois dans une forme fulminante
 - Ne répondant pas toujours à la reprise du traitement
- ▶ **Compliance est souvent difficile**



■ Hepatic symptoms
■ Neurologic symptoms
■ Familial Wilson disease
■ WD not diagnosed

n = 87 grossesses

55 % sous DP
8 % sous TETA
11 % sous zinc
3 % après TH



Suivi du patient

- **Evolution clinique**
- **Observance du traitement**
- **Effets secondaires des traitements**
- **Complication tardive**
 - En cas de cirrhose :
hépatocarcinome

- **Suivi clinique**
 - dont l'œil, la peau...
- **Suivi biologique**
 - **Cuivre échangeable** (*dépister précocement des interruptions de traitement*)
 - **Cuprurie**
 - Haute sous chélateurs
 - Basse sous Zinc
 - Bilan immunologique, Protéinurie...
 - .
- **Suivi radiologique**
 - Echographie hépatique
 - IRM cérébrale
- **Suivi multidisciplinaire**
 - Pédiatre, hépatologue, neurologue...
 - Kiné, orthophoniste, assistante sociale...
 - Psychologue, neuropsychologue...



Approche multidisciplinaire

Pédiatre
Hépatologue
Neurologue
Ophtalmologue
Psychiatre
Biologistes
.....

Prise en charge

Kinésithérapie
Orthophonie
Neuropsychologue
Psychologue
Assistante sociale
Diététicienne

Du patient
De la famille
Dg présymptomatique

Conseils diététiques

Foie, abats
Chocolat
Fruits secs
Crustacés

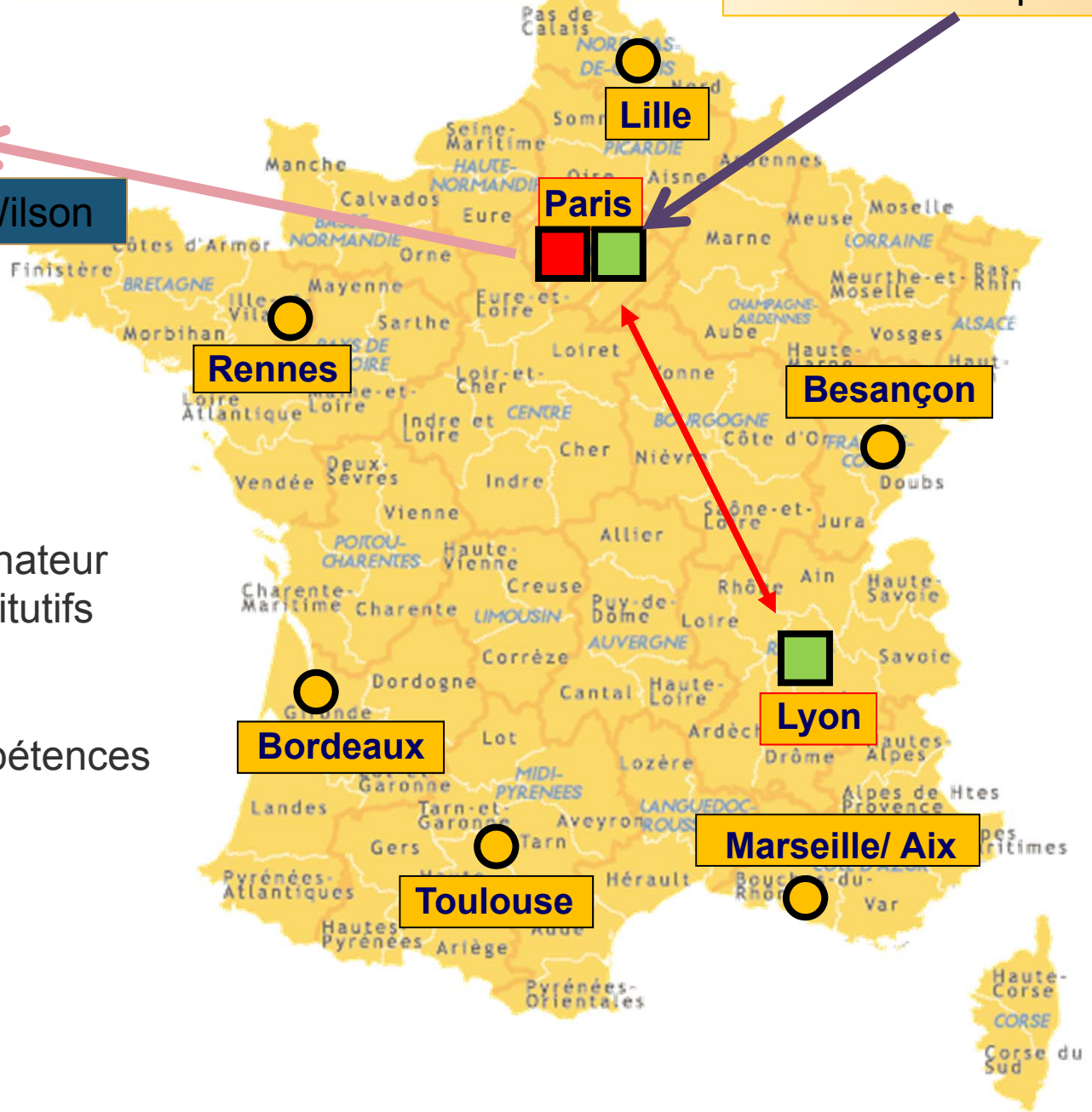


Centre National de référence Maladie de Wilson

Association de patients

Euro Wilson

Registre Maladie de Wilson



-Centre de référence

- centre coordinateur
- centres constitutifs

- Centres de compétences

- Correspondants



Conclusions et perspectives

■ **Maladie complexe**

- Importante hétérogénéité phénotypique et génotypique
- Gène modificateurs ?

■ **Quelques questions ?**

- **L'aggravation de début de traitement**
 - Quels patients ?
 - *Nouveaux marqueurs => Cuivre échangeable*
- **Quel traitement et à quel moment de l'évolution de la maladie ?**
 - *Nouvelles molécules* : Chélateurs intra-hépatiques
 - *Essais cliniques* : Tétrathiomolybdate
- **Jusqu' où dépléter ?**
 - *Intérêt du suivi du cuivre échangeable associé à la cuprurie*
 - *Enzymes cuprodépendantes ?*

**Suivi de cohortes
Registre**



Centre National de
Référence Bernard Pépin
pour la maladie de Wilson

Colloque national des biologistes
des hôpitaux
5 Novembre 2014

Pour en savoir plus

<http://www.cnrwilson.fr>

cnr.wilson@lrb.aphp.fr



L'équipe du CNR Wilson

