

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

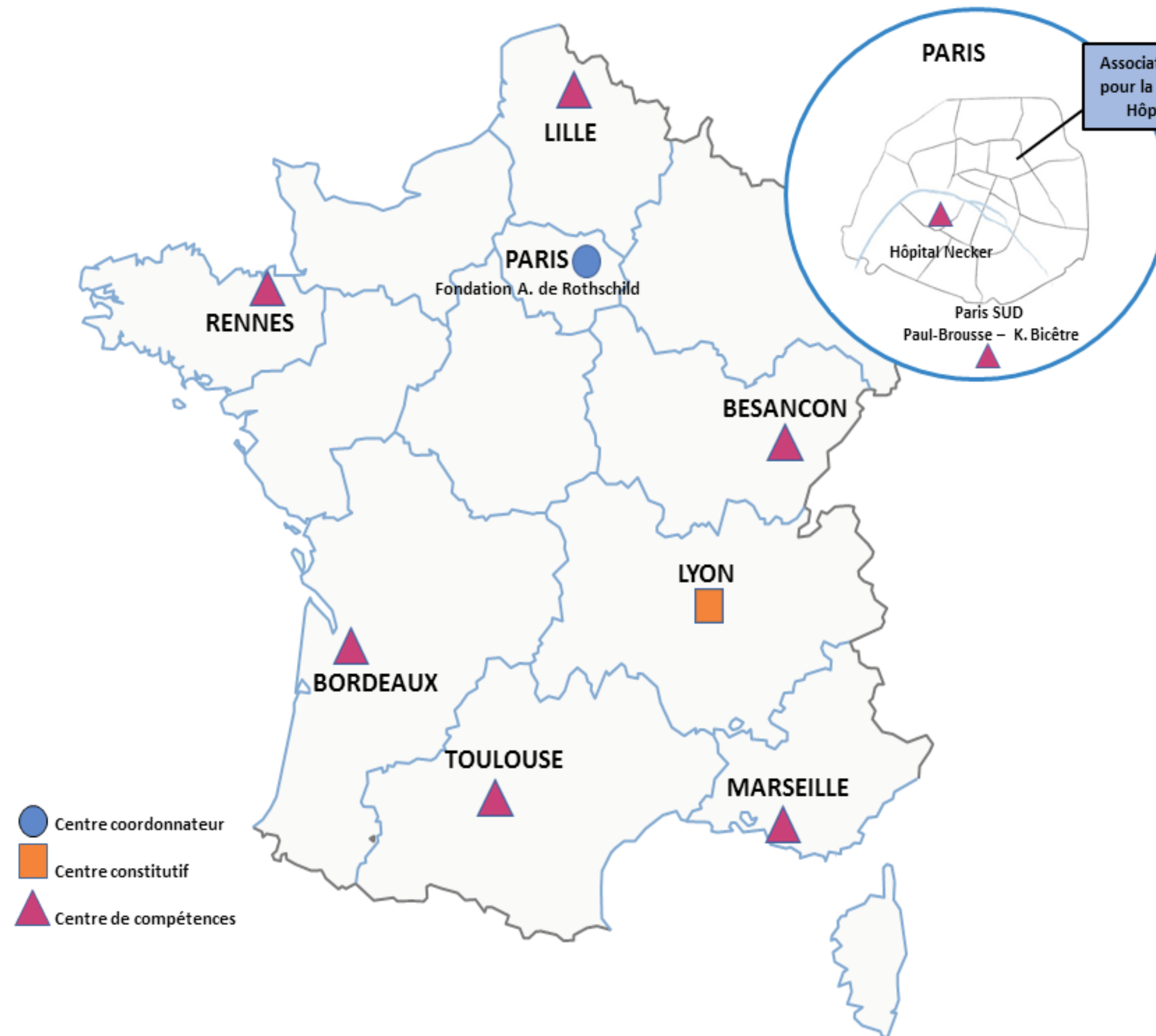
JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Apport du cuivre échangeable dans le diagnostic et le suivi de la maladie de Wilson

Aurélia Poujois, MD, PhD* et Nouzha Djebrani-Oussedik, PharmD, PhD **

*Neurologue, coordinatrice Nationale du Centre de Référence Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

** Biologiste, Laboratoire de toxicologie biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris



1 site coordonnateur:

- Hôpital Fondation Rothschild – Paris (75)

1 site constitutif:

- Hôpital Femme-Mère-Enfant du CHU de Lyon (69)

8 centres de compétences:

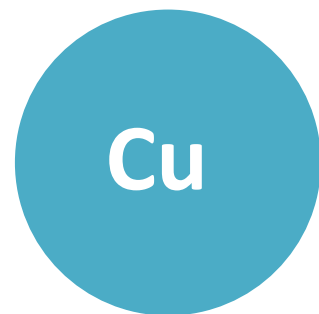
- CHU Jean Minjoz – Besançon (25)
- Hôpital Haut-Lévêque – Bordeaux (33)
- Hôpital Jeanne de Flandres – Lille (59)
- Hôpital de la Timone (AP-HM) – Marseille (13)
- Hôpital Pontchaillou – Rennes (35)
- Hôpital Purpan – Toulouse (31)
- Hôpital Paul Brousse – AP-HP (94)
- Hôpital Kremlin-Bicêtre – AP-HP (94)

- **1 Association de patients:** Association Bernard Pépin pour la maladie de Wilson
- **1 Filière de santé Maladies Rares G2M** (Maladies héréditaires du métabolisme)
- **2 réseaux Européens ERN-rare liver et MetabERN**

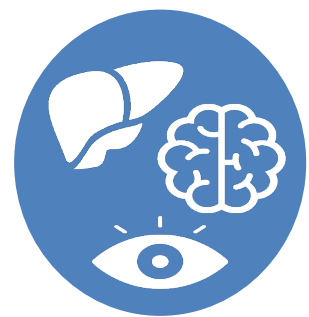
INTRODUCTION: la maladie de Wilson en bref



- Maladie génétique rare, autosomique récessive, causée par la présence de mutations dans le gène **ATP7B** qui code pour une protéine de transport du cuivre, l'ATPase7B, responsable de l'excrétion biliaire du cuivre
- > 900 mutations décrites. Faible corrélation génotype-phénotype
=> *biologie moléculaire (2 labo de référence Paris KB, Lyon)*



- Caractérisée par une accumulation excessive et toxique du **cuivre** dans l'organisme, particulièrement au niveau du foie, du cerveau et de la cornée
=> *Toxicologie (2 laboratoires labélisés Lariboisière et Lyon)*

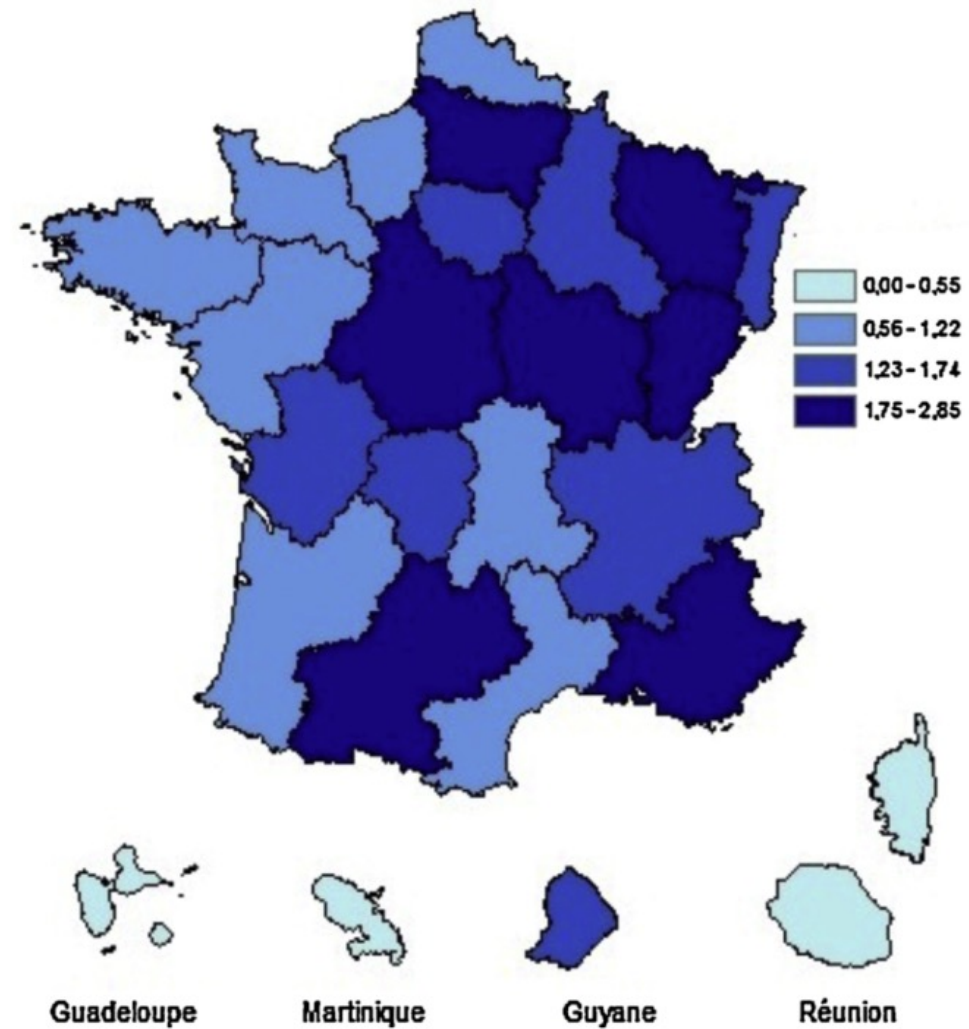


- Se manifestant à tout âge, par des signes **hépatiques, et/ou neuropsychiatriques mais aussi hématologiques, rhumatologiques, ophtalmologiques ...**
=> *multidisciplinarité nécessaire (pédiatrie, hépatologie, neurologie, psychiatrie, OPH ...)*



- Maladie pour laquelle on dispose d'un **traitement**
=> *suivi régulier nécessaire (efficacité, tolérance...)*

EPIDÉMIOLOGIE



Prévalence clinique en France

=> **2013:** Etude CNAMTS / CRMR : base médico-administrative SNIIRAM¹

Prévalence clinique : 1.5 /100 000 (906 cas) (Europe: 1.2 à 2/100 000)

- Hétérogénéité selon les régions: de 0 /100 000 en Corse ou à Mayotte - à 2.85/100 000 dans l'Est
- 1.65/100 000 (hommes) et 1.44/100 000 (femmes)
- 3% de décès dans la période d'observation de 2013

=> **2019:** étude SNDS base médico-administrative SNIIRAM²

Prévalence clinique : 2.2 /100 000

Maladie rare probablement SOUS-DIAGNOSTIQUÉE

- **Portage hétérozygote sain évalué récemment à 1/40, 1/53 et 1/31:** Etudes anglaise¹, coréenne² et française³: séquençage NGS du gène ATP7B de 700 à 1000 sujets sains

=> **Prévalence clinique devrait être plus élevée.** Ex étude française: 697 sujets: portage hétérozygote: 1/31 => prévalence clinique théorique devrait être: 14/100 000 (vs 1.5)

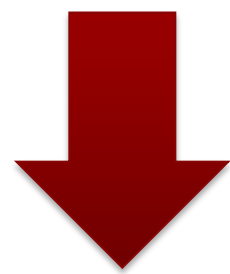


- ⇒ **Formes tardives, formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, formes atypiques ?**
- ⇒ **Pénétrance incomplète ?**
- ⇒ **Gènes modificateurs (ATOX1, COMMD1, PRNP, XIAP, ...) ?**

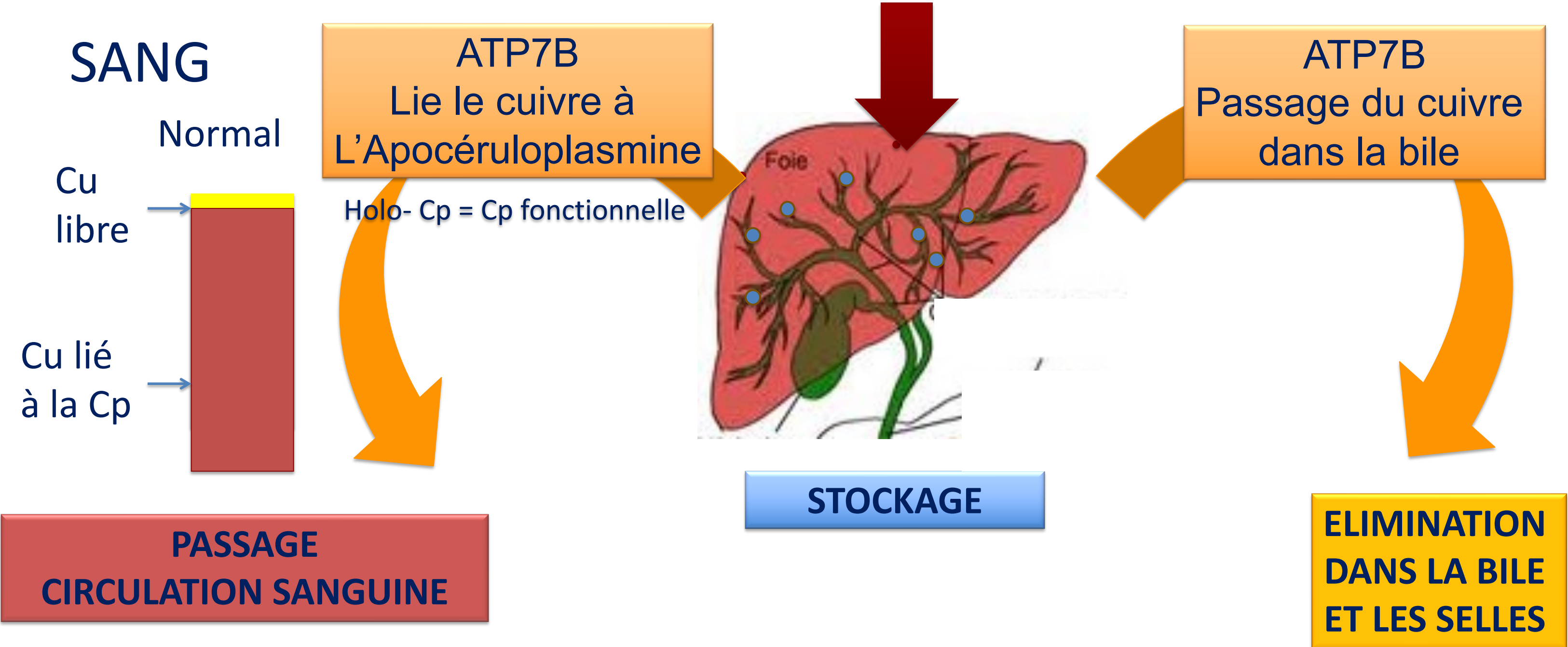
Cuivre indispensable:

= enzymes intervenant dans formation du tissu conjonctif, synthèse des neurotransmetteurs, transport du fer ...

Alimentation ≈ 3 mg/j

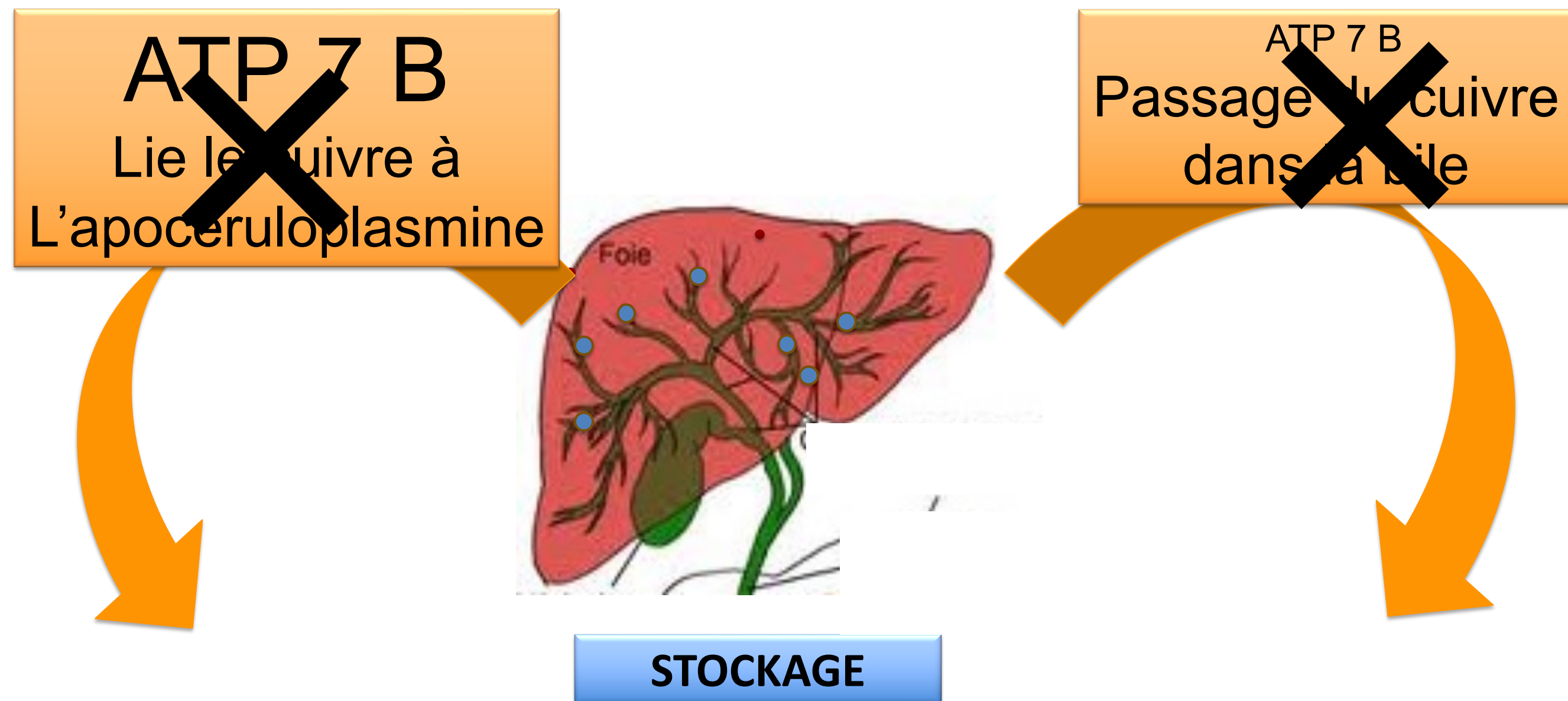


FOIE : Régulation métabolisme Cuivre via ATPase 7B



MALADIE DE WILSON

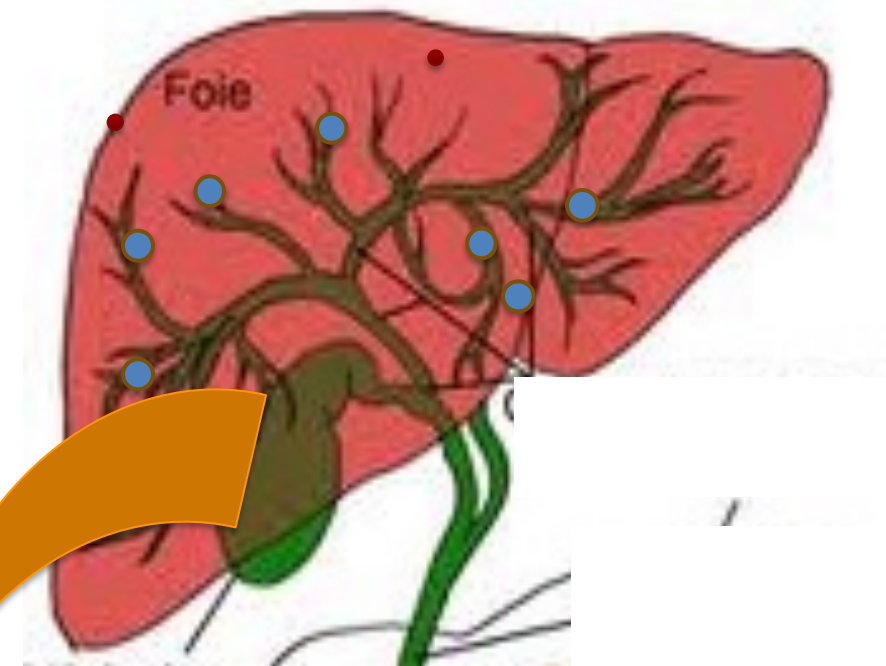
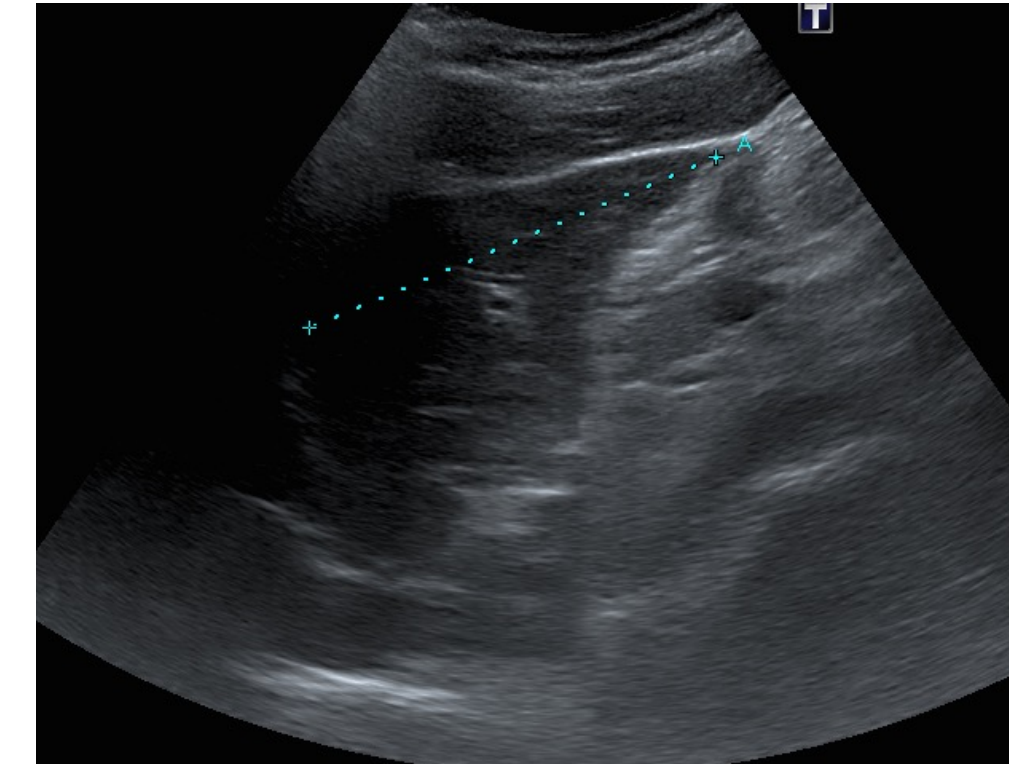
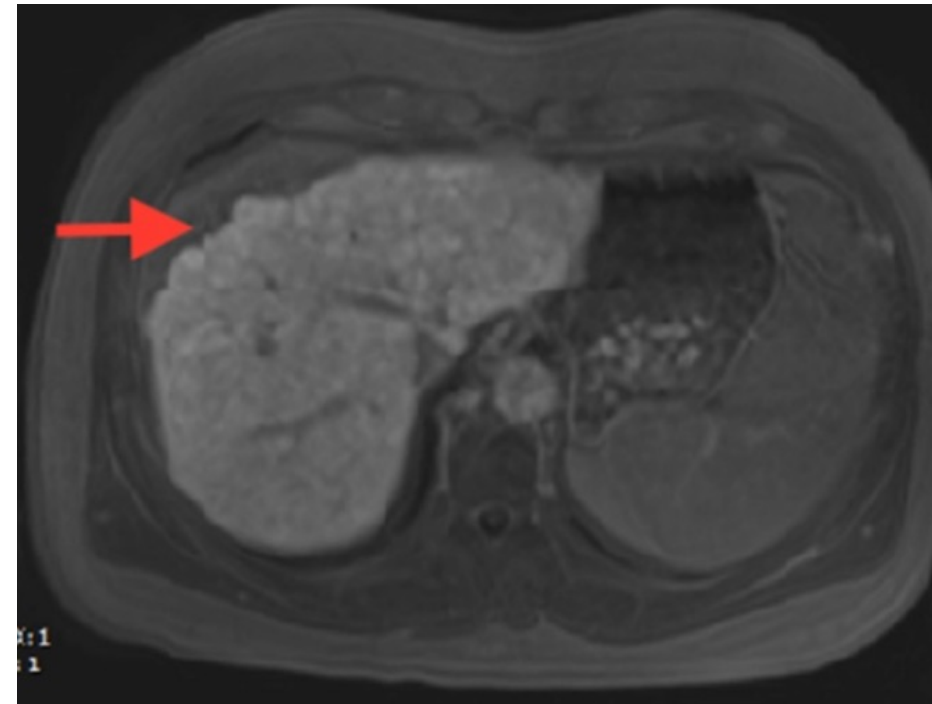
Dysfonction PROTÉINE ATP7B



MALADIE DE WILSON

Dysfonction PROTÉINE ATP7B

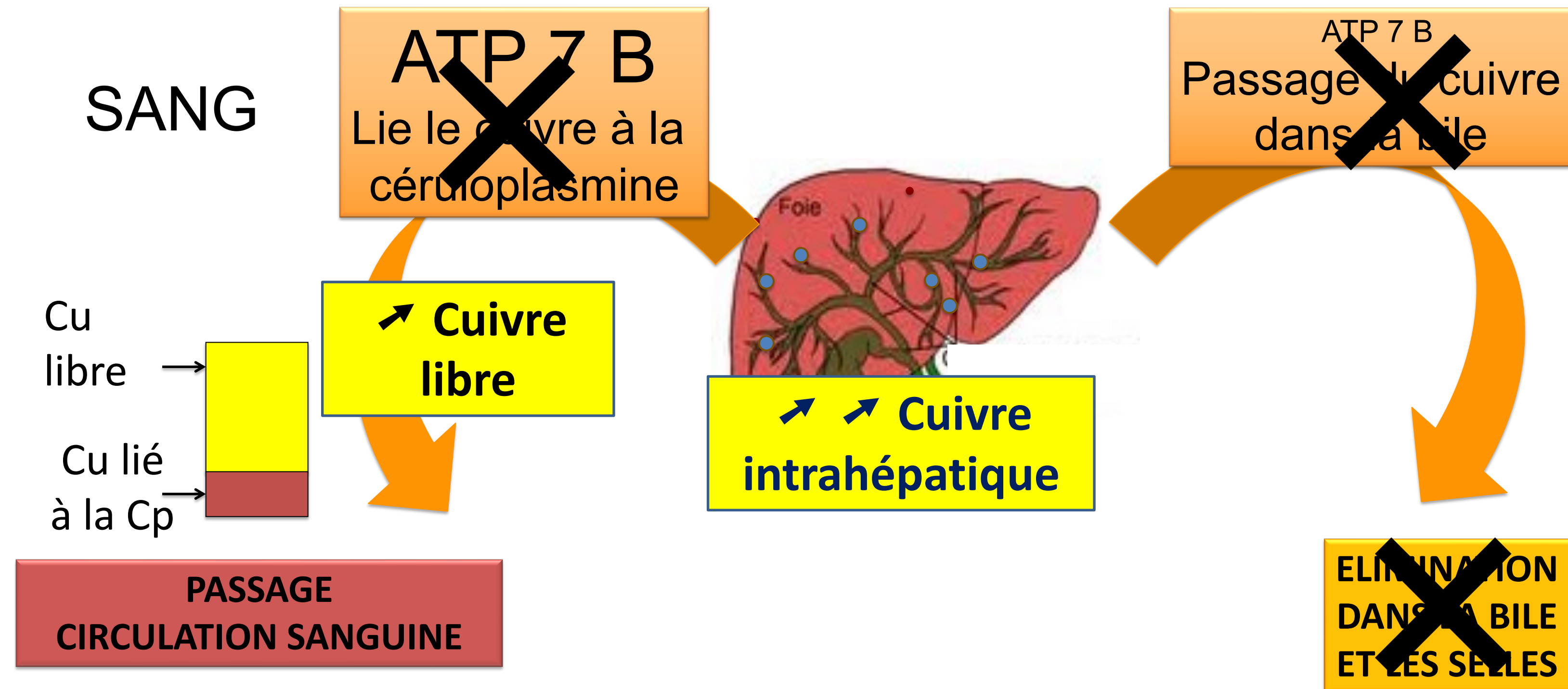
Atteinte HÉPATIQUE



↗ ↗ Cuivre
intrahepatique

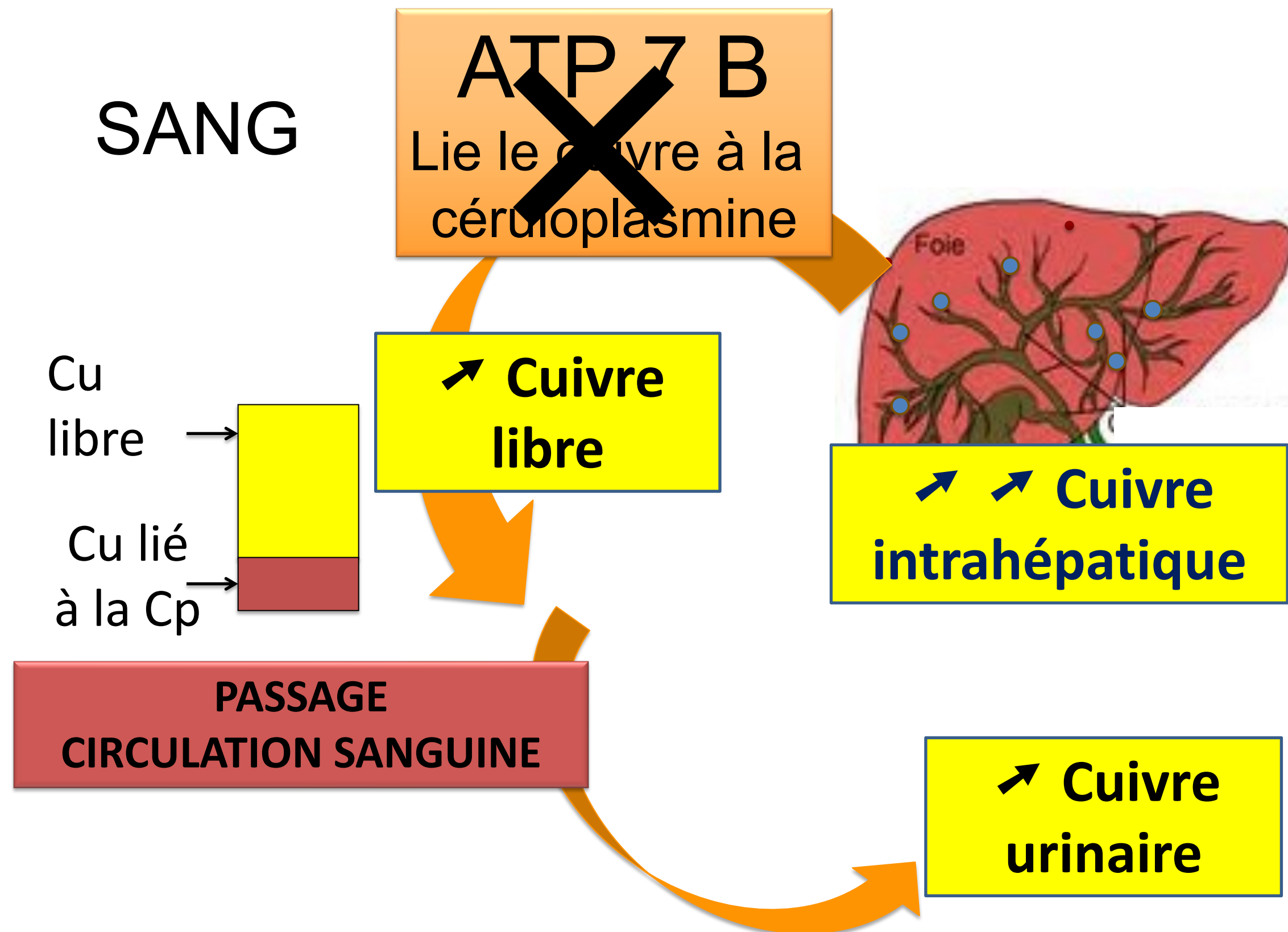
MALADIE DE WILSON

Dysfonction PROTÉINE ATP7B



MALADIE DE WILSON

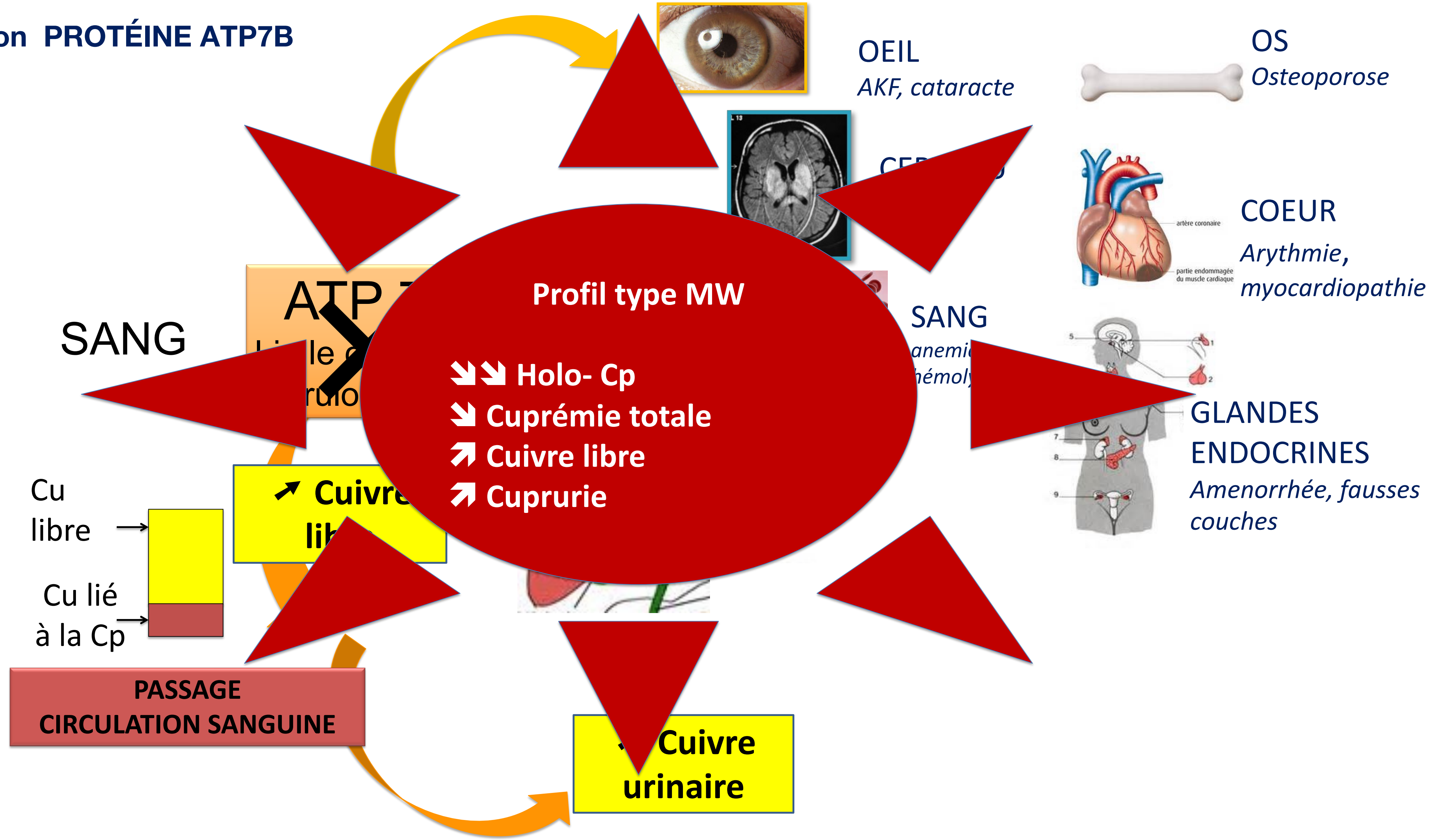
Dysfonction PROTÉINE ATP7B



Atteinte MULTISYSTÉMIQUE

MALADIE DE WILSON

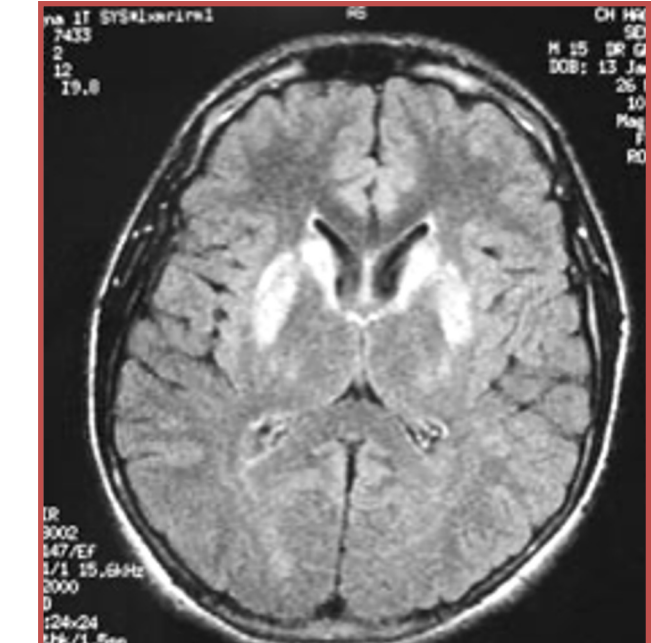
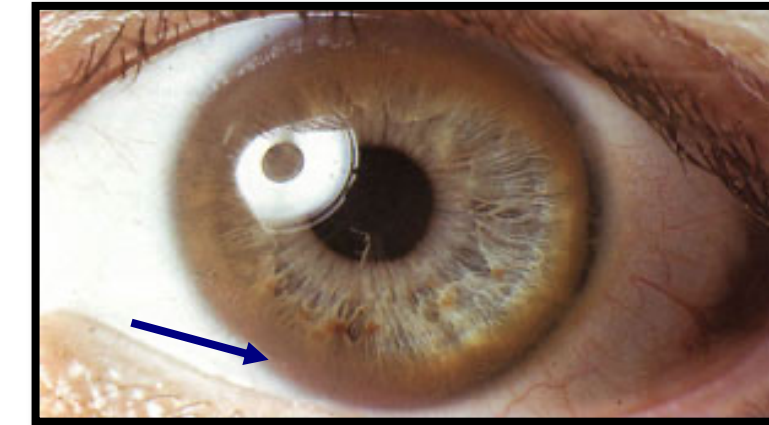
Dysfonction **PROTÉINE ATP7B**



MALADIE DE WILSON: UN DIAGNOSTIC CODIFIÉ

Repose sur un faisceau d'arguments

- Clinique et histoire familiale
- Imagerie:
 - IRM cérébrale,
 - échographie abdominale, fibroscan ..
 - lampe à fente, OCT
- Biologie:
 - bilan standard, bilan cuprique dont REC
 - analyse génétique du gène ATP7B
- Biopsie hépatique (si diagnostic incertain)



MAJ Nov 2021

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS
AFFECTIION DE LONGUE DUREE

Maladie de Wilson

Protocole national de diagnostic et de soins

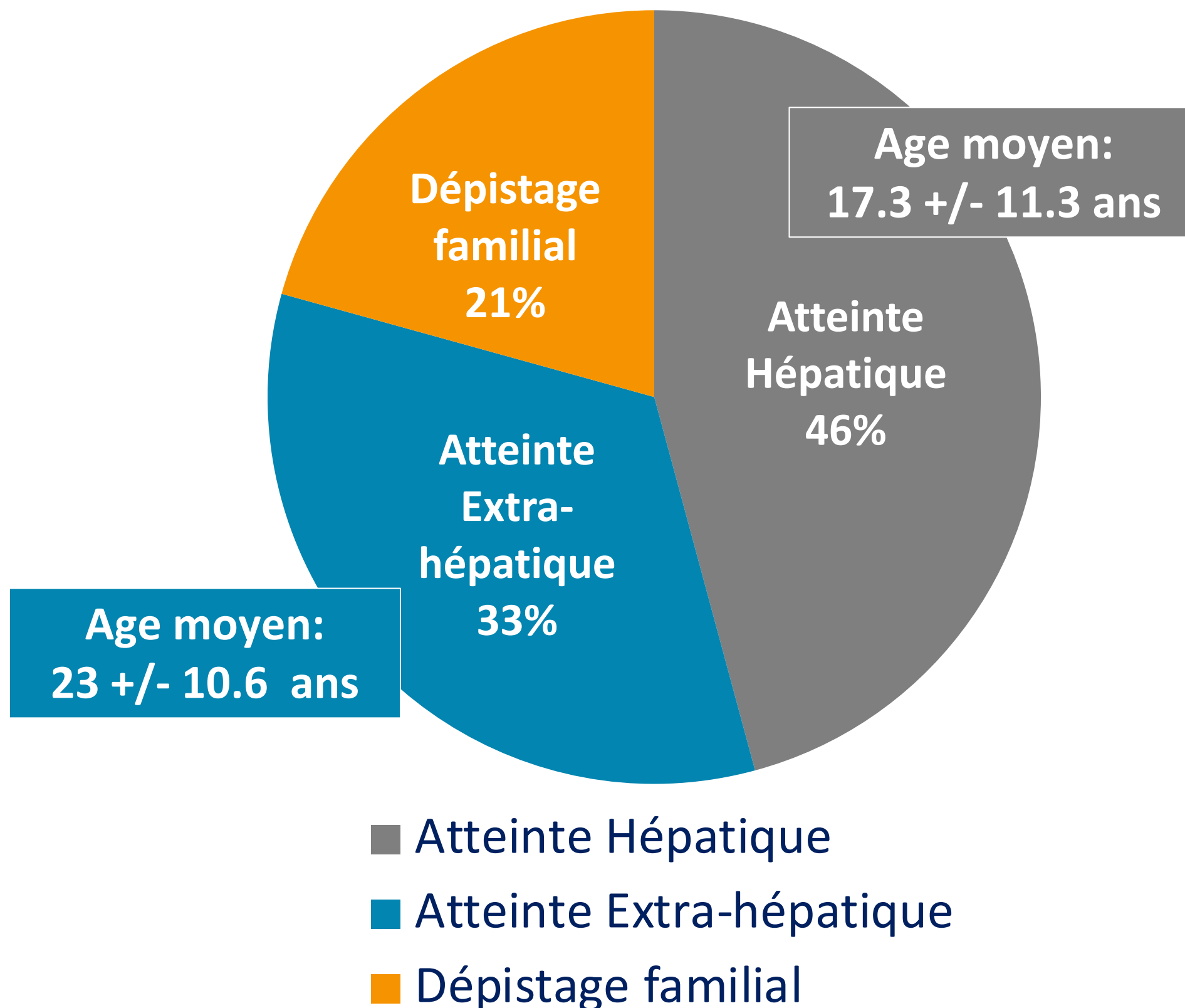
Modes de révélation de la maladie de Wilson



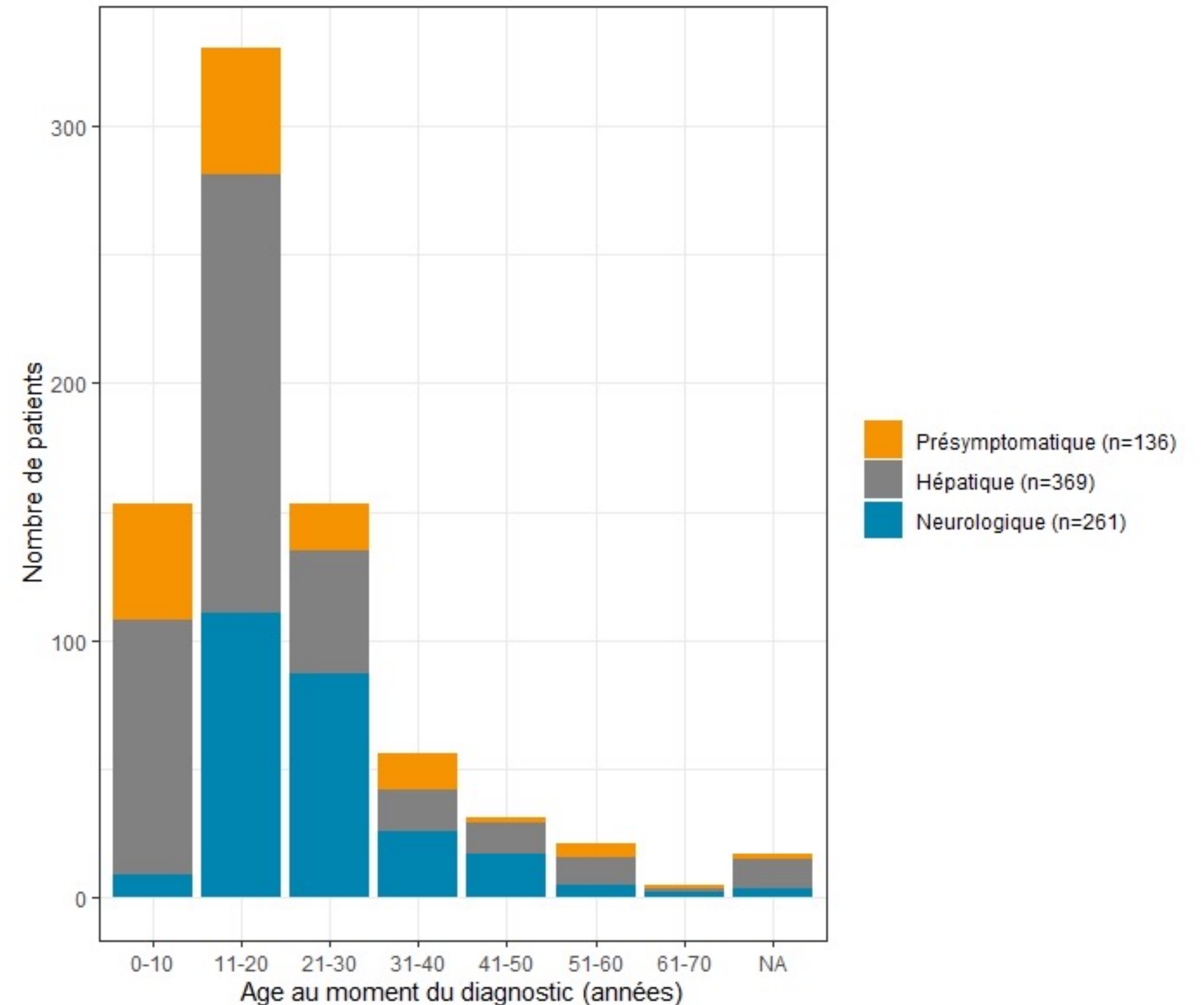
Registre Wilson France 2022
(787 patients)

Mode de révélation

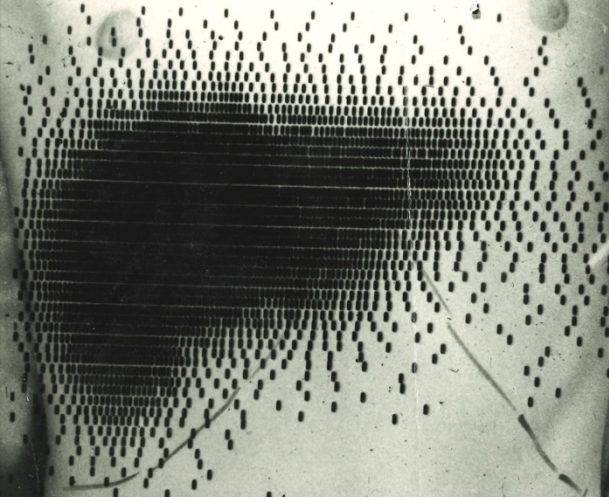
- polymorphe,
- isolé,
- ou associé



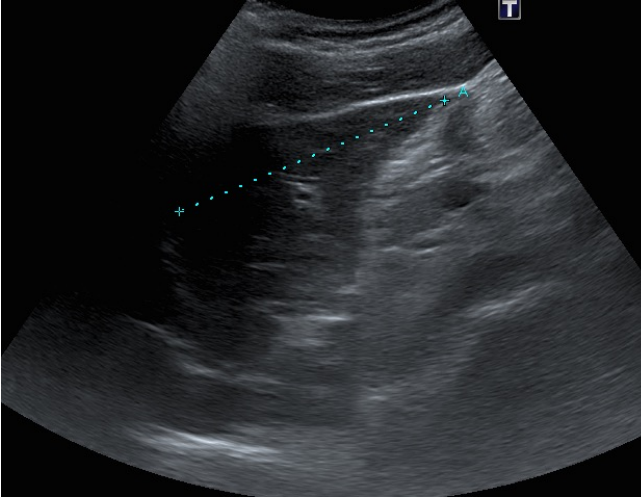
Age de révélation



Révélation hépatique



patient M. 1967



✧ **Présentation initiale la plus fréquente (46%)**

✧ **Tableaux variés:**

- Présentation la plus fréquente : Cirrhose chronique silencieuse avec décompensation progressive via une HTP
- Symptômes aigus de type hépatite virale, avec signes associées d'une maladie hépatique chronique.
- Atteinte hépatique de type auto-immune (30 %) répondant aux immunosuppresseurs, conduisant à une confusion diagnostique
- Légères anomalies biochimiques chez patient asymptomatique
- Insuffisance hépatique fulminante (5%)



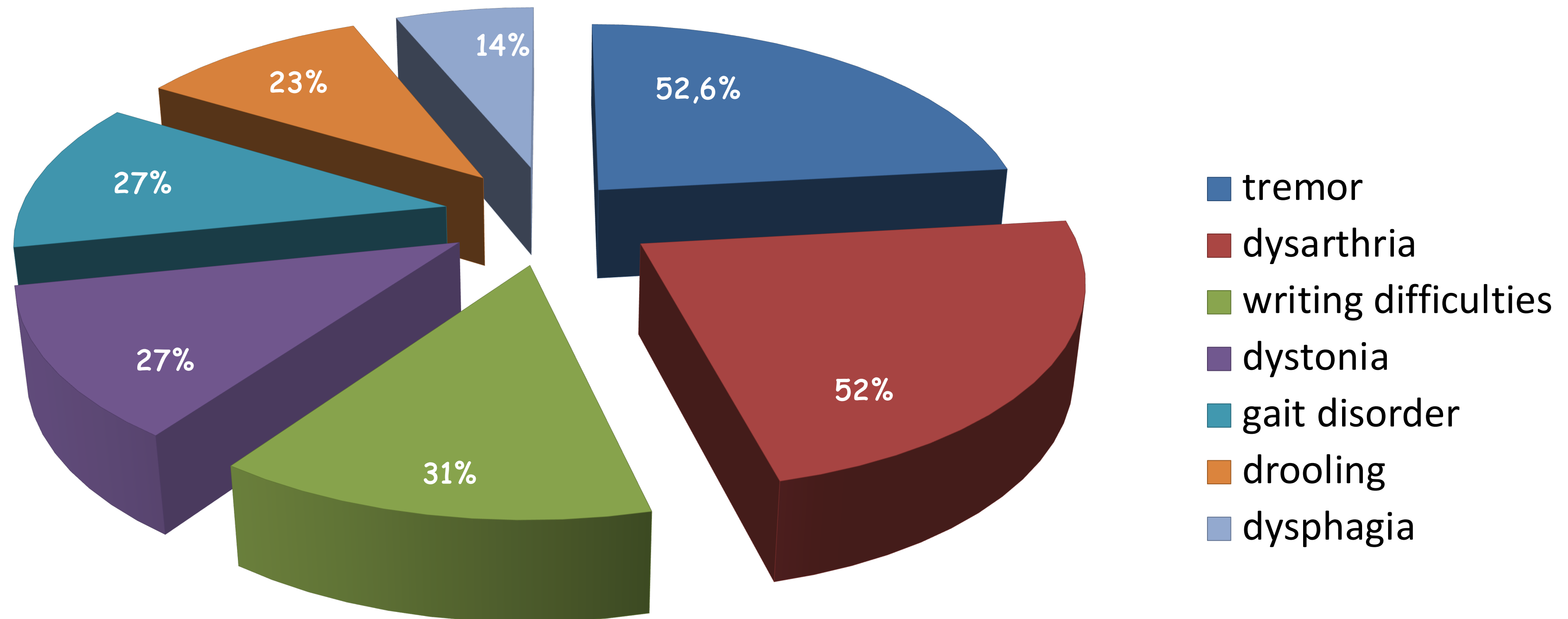


Révélation neurologique



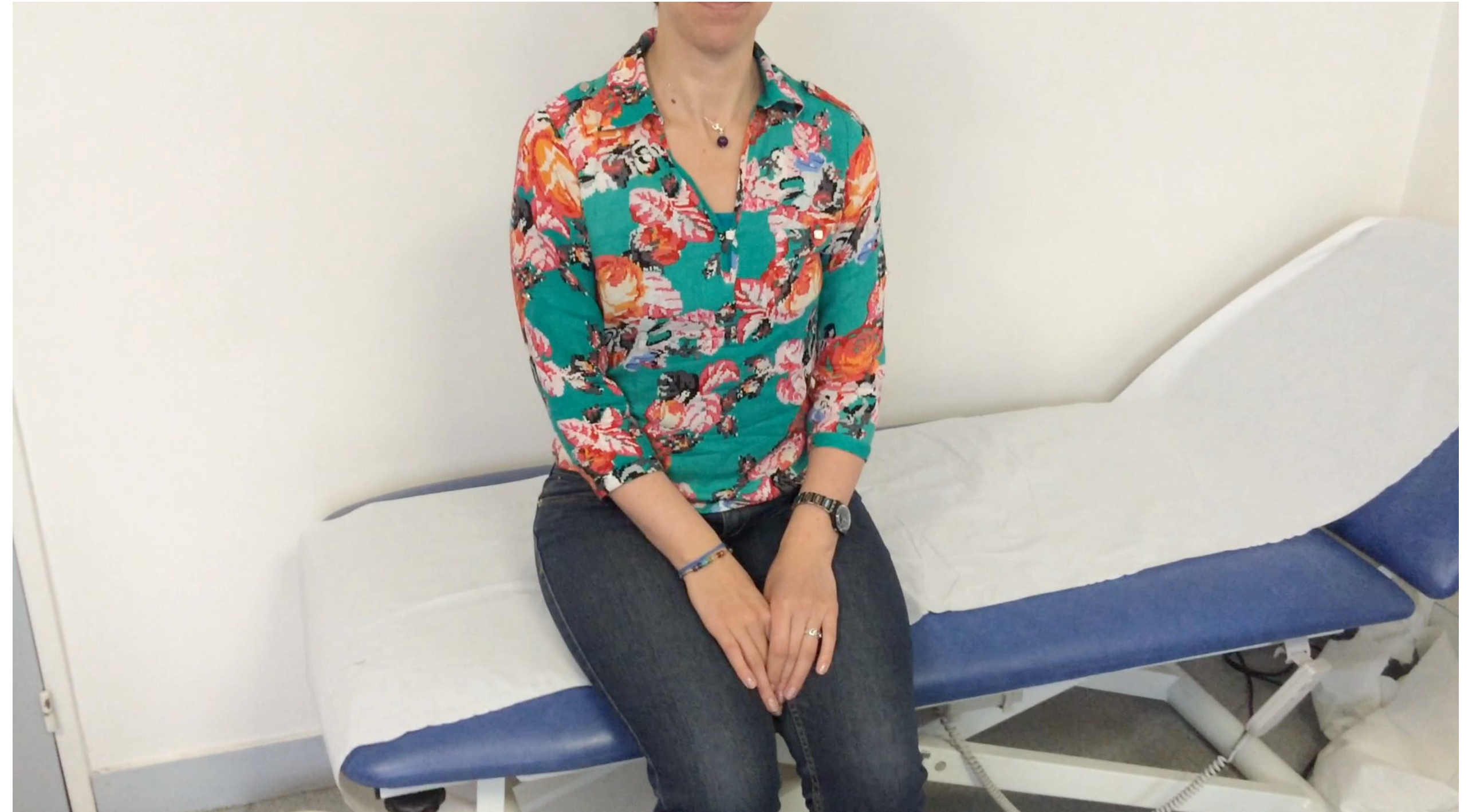
Registre Wilson France 2022
(787 patients)

- Long délai diagnostique: 18 mois
- Installation progressive de semaines en mois
- Plusieurs modes de présentation existent, et peuvent être combinés



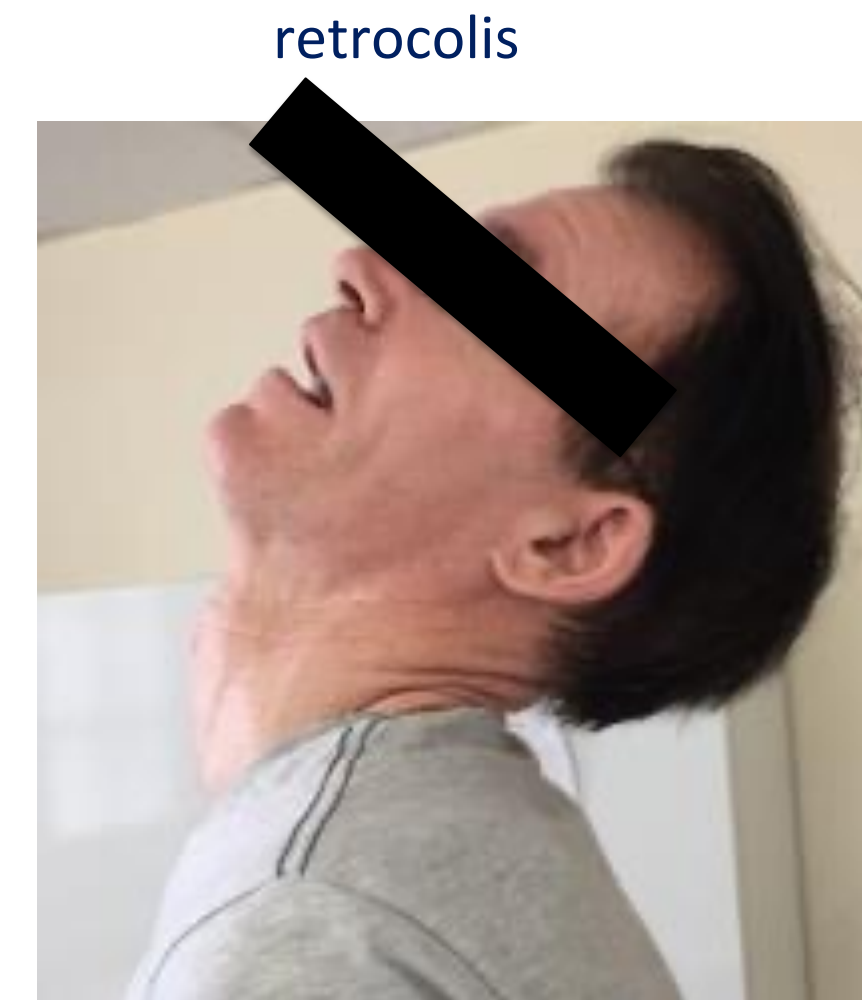
TREMBLEMENT

- Signe le plus fréquent (55%)
- Variable :
 - asymétrique
 - Commence à un endroit et diffuse: membres, tête
 - Peut être:
 - ✧ Au repos, postural, d'action
 - ✧ Fin ou ample
 - ✧ Rapide ou lent
- Quand proximal: tremblement en « battement d'ailes de papillon »



DYSTONIE

- 11% - 69 %
- Focale ou générale
- Faciale et muscles de la sphère orale:
“*risus sardonicus*” (75%)
⇒ dysarthrie, salivation, dysphagie
- Dystonie de fonction possible (écriture)
- Rare *status dystonicus*



Laterocolis

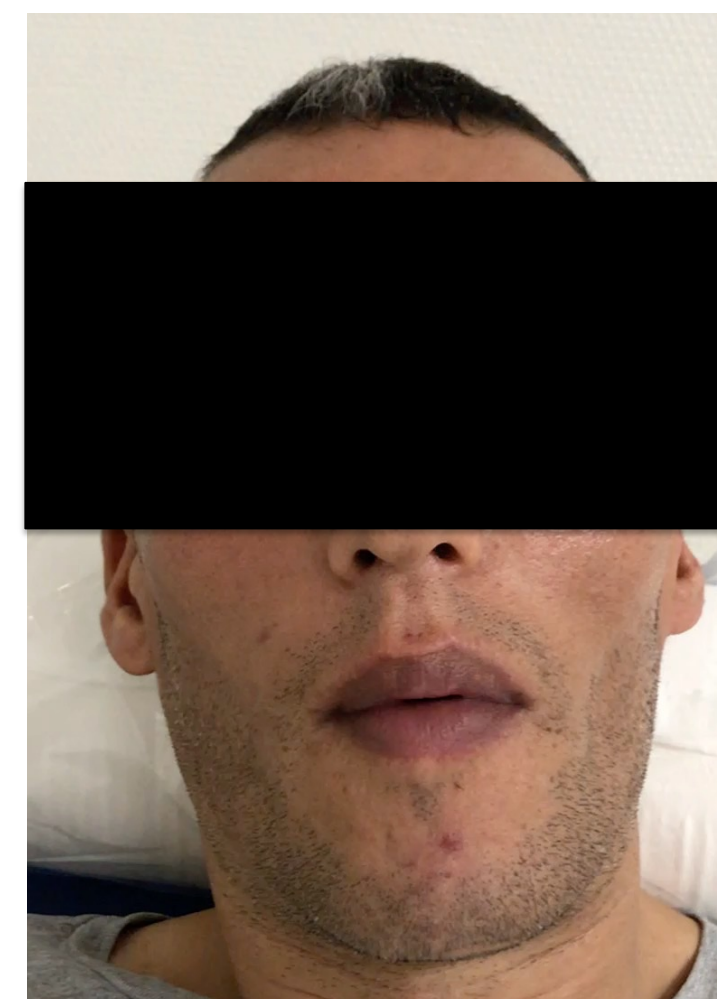


Trouble de l'écriture

Dystonie buccale



Dystonie langue



Dystonie axiale



Dystonie en varus équin des deux pieds

SYNDROME PARKINSONNIEN

- 28-45%
- Caractérisé par :
 - ❖ Rigidité
 - ❖ Bradykinésie, hypomimie, micrographie
 - ❖ Hyper salivation, dysphagie
 - ❖ Dysarthrie hypophonique
 - ❖ Tremblement de repos
 - ❖ Trouble de la marche avec chutes
- Traitement: L-dopa inefficace



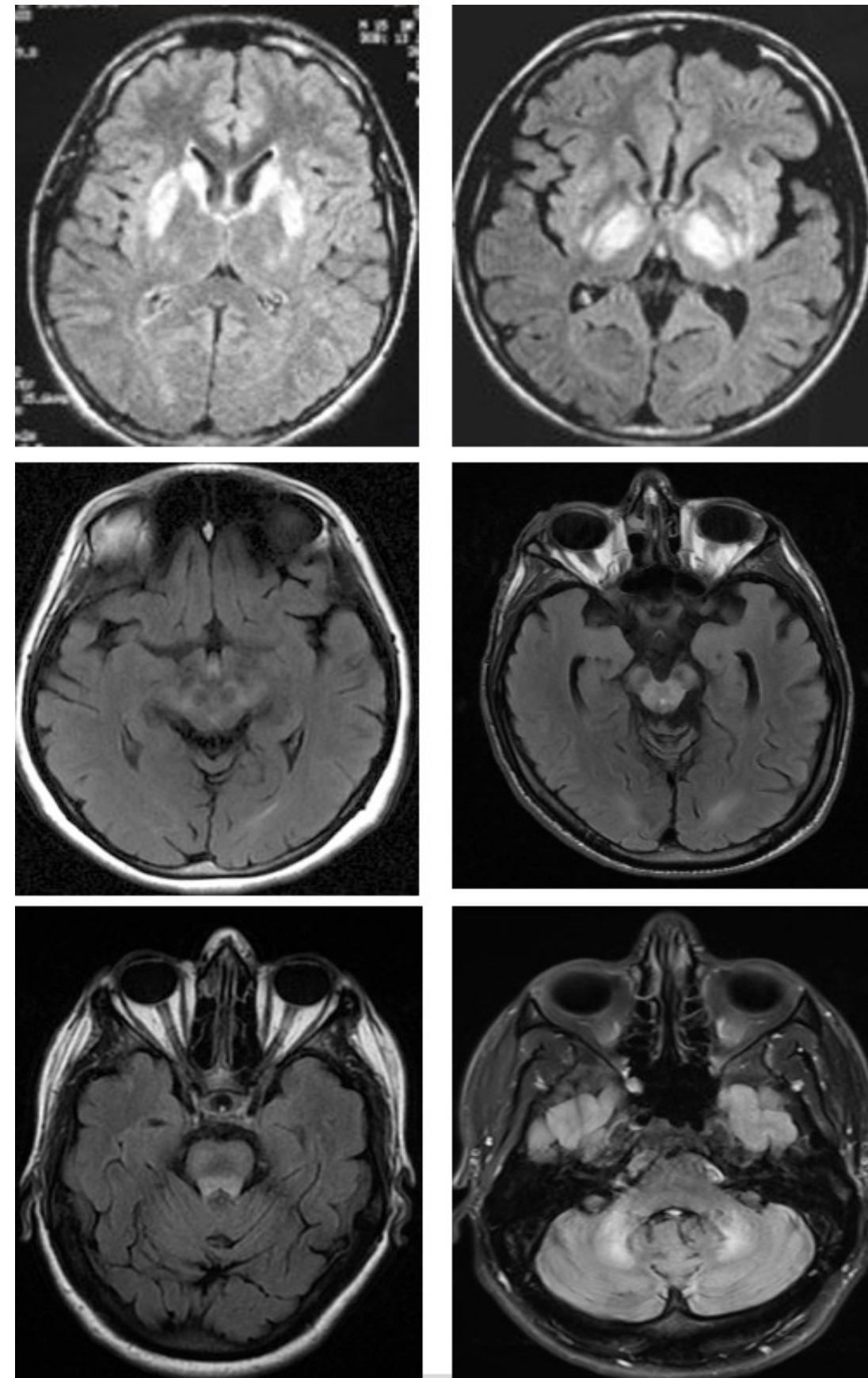
MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES ET COMPORTEMENTALES

- 30-63% au diagnostic
- Prévalence plus élevée que dans la population générale
- Allongent le délai diagnostique à 2,4 ans (vs 1.5 ans pour forme neuro et 6 mois pour forme hépato)
- 20% sont suivis par un psychiatre avant le diagnostic
- Symptômes variés. Les plus fréquents sont:
 - ✓ Dépression (30%), épisodes hypomaniaques, anxiété ...
 - ✓ Troubles du comportement avec changement de personnalité (30%), conduites addictives
 - ✓ Troubles attentionnels (28%)
 - ✓ Irritabilité (22%), impulsivité, agressivité, désinhibition, apathie

IRM CEREBRALE et examen OPHTALMOLOGIQUE

IRM Cérébrale

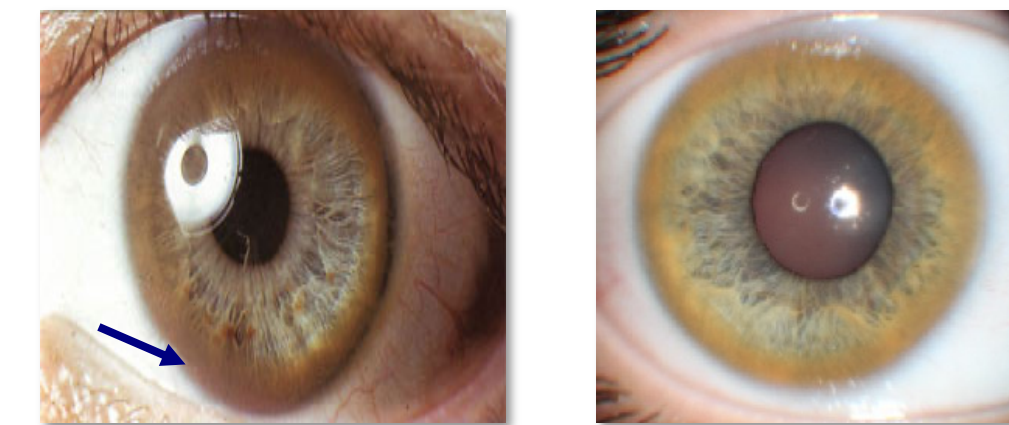
- IRM toujours anormale dans les formes neurologiques sauf forme tardive
- Peut être anormale dans les formes hépatiques (DWI)
- Forme psychiatrique pure ?
- Hypersignal FLAIR et T2 (+/- hypoSWI)
 - Ganglions de la base
 - Tronc cérébral
 - Cervelet
- Atrophie corticale



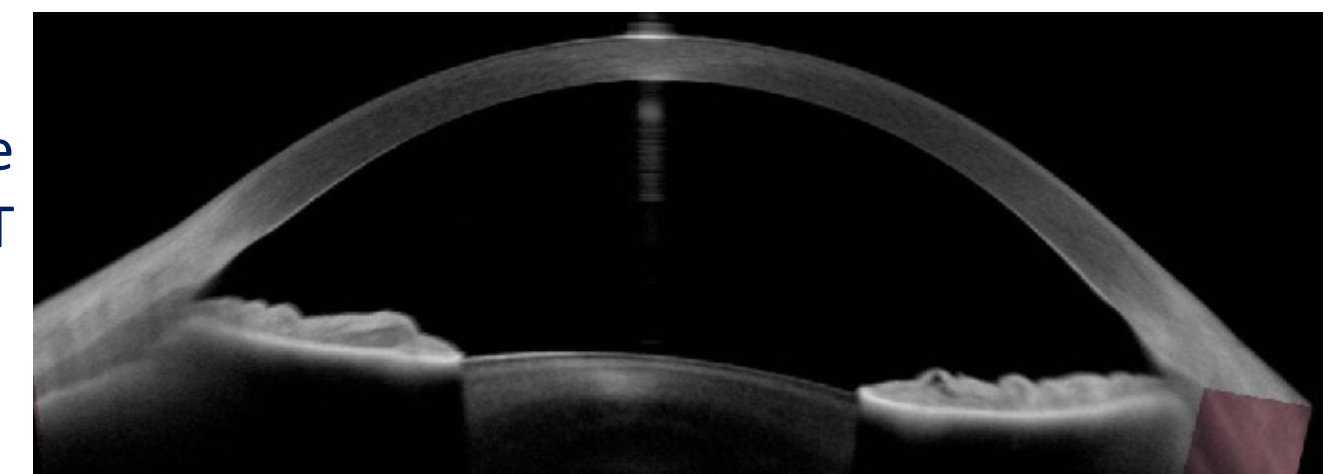
Anneaux de Kayser-Fleischer

- Dépôts de cuivre dans la membrane de Descemet
- Présent chez **95%** des patients neurologiques et 50% des formes hépatiques
- Disparaît sous traitement chélateur

Lampe à fente
LAF



Optical Coherence
Tomography OCT



► Exploration des anomalies du bilan hépatique

- ✓ Transaminases (ASAT et ALAT) → cytolyse
- ✓ Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée → cholestase
- ✓ Facteur V, INR et taux de prothrombine (TP) → insuffisance hépatocellulaire

Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique :

→ stéatose ou fibrose évoluant à bas bruit (intérêt du Fibroscan® systématique)

► Hémogramme

→ Recherche d'une cytopénie : anémie (hémolytique)/ leucopénie / thrombopénie (hypersplénisme)

► Recherche d'une hémolyse

- ✓ Numération des réticulocytes
- ✓ Concentration plasmatique d'haptoglobine plasmatique
- ✓ LDH
- ✓ Bilirubine libre

► Céruloplasmine sérique

*Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Maladie de Wilson.
Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre. Novembre 2021.*

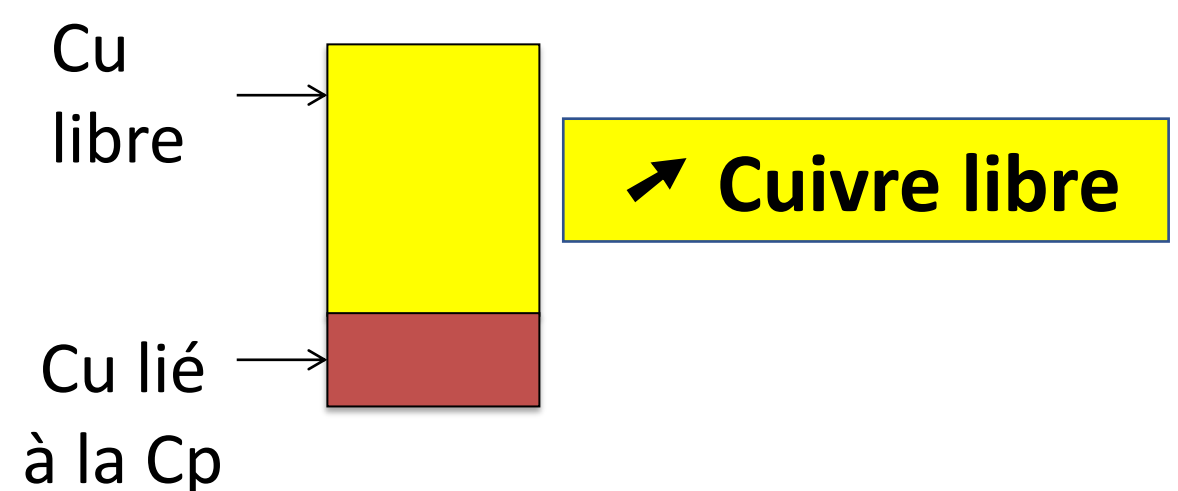


TRIADE CLASSIQUE

		Valeurs de référence	Wilson
Céruleoplasmine (CP)	(g/L)	0,2 - 0,5	Basse ou effondrée
Cuprémie totale (CuT)	($\mu\text{mol/L}$)	12,7 - 22,2	Basse
Cuprurie des 24 heures	($\mu\text{mol/24h}$)	0,3 - 0,6	Augmentée > 1,6
Cuivre intra hépatique	($\mu\text{mol/g}$)	< 0,4	Augmenté > 4

Faux +/- Faux -

- Normale chez certains patients
 - Abaissée : 20% Hz, Carence, Menkès, Acéruleoplasminémie,...
 - Augmentée: inflammation
- Erreurs de recceuil
Fonction rénale
Hépatopathies
Prélèvement invasif
Tissus non homogène → Faux -



**Nécessité d'un autre biomarqueur
LE CUIVRE NON LIÉ, LIBRE OU TOXIQUE**



Service de Neurologie

Laboratoire de toxicologie biologique

CUIVRE ÉCHANGEABLE (CuEX)

CUIVRE ÉCHANGEABLE RELATIF (REC)

- *Méthode*
- *Contribution en pratique courante*

Anal Bioanal Chem
DOI 10.1007/s00216-009-2809-6

ORIGINAL PAPER

Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects

Souleiman El Balkhi · Joël Poupon · Jean-Marc Trocello · Angélique Leyendecker · France Massicot · Martine Galliot-Guilley · France Woimant

- 44 volontaires sains
- 3 patients WD

3 étapes

1. Incubation sérum / chelateur
2. Ultra filtration
3. Mesure directe du cuivre dans l'ultrafiltrat

CUIVRE ÉCHANGEABLE (CuEX)

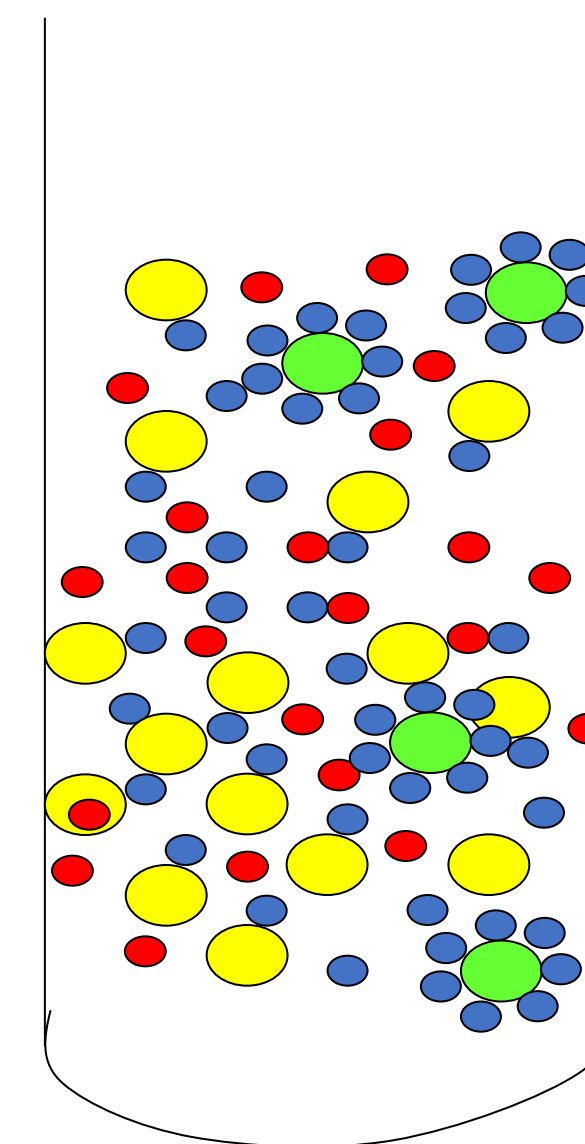
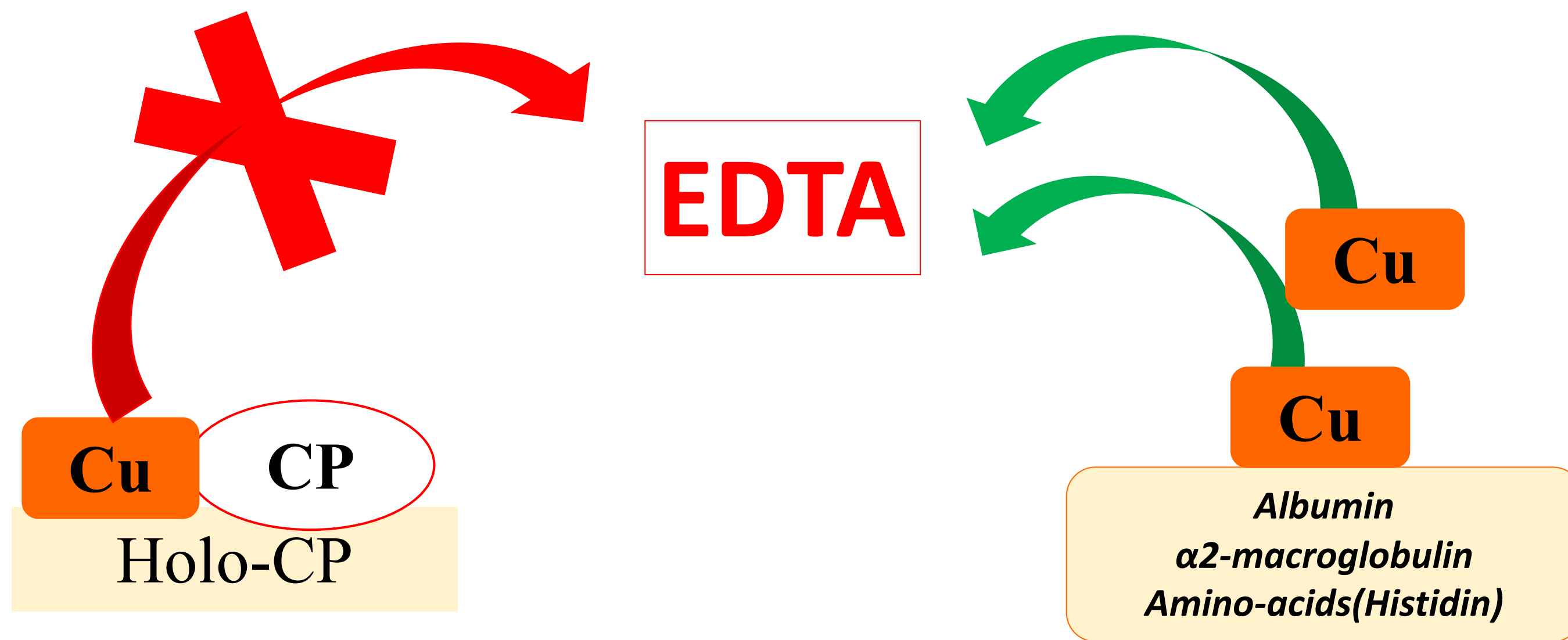
Méthode

1. Incubation du sérum avec un chélateur

- Sérum + EDTA 3 g/L (v/v)
- 60 min
- 20-25 °C

- Cu
- Alb
- EDTA
- Holo Cp

→ Mobilisation du cuivre

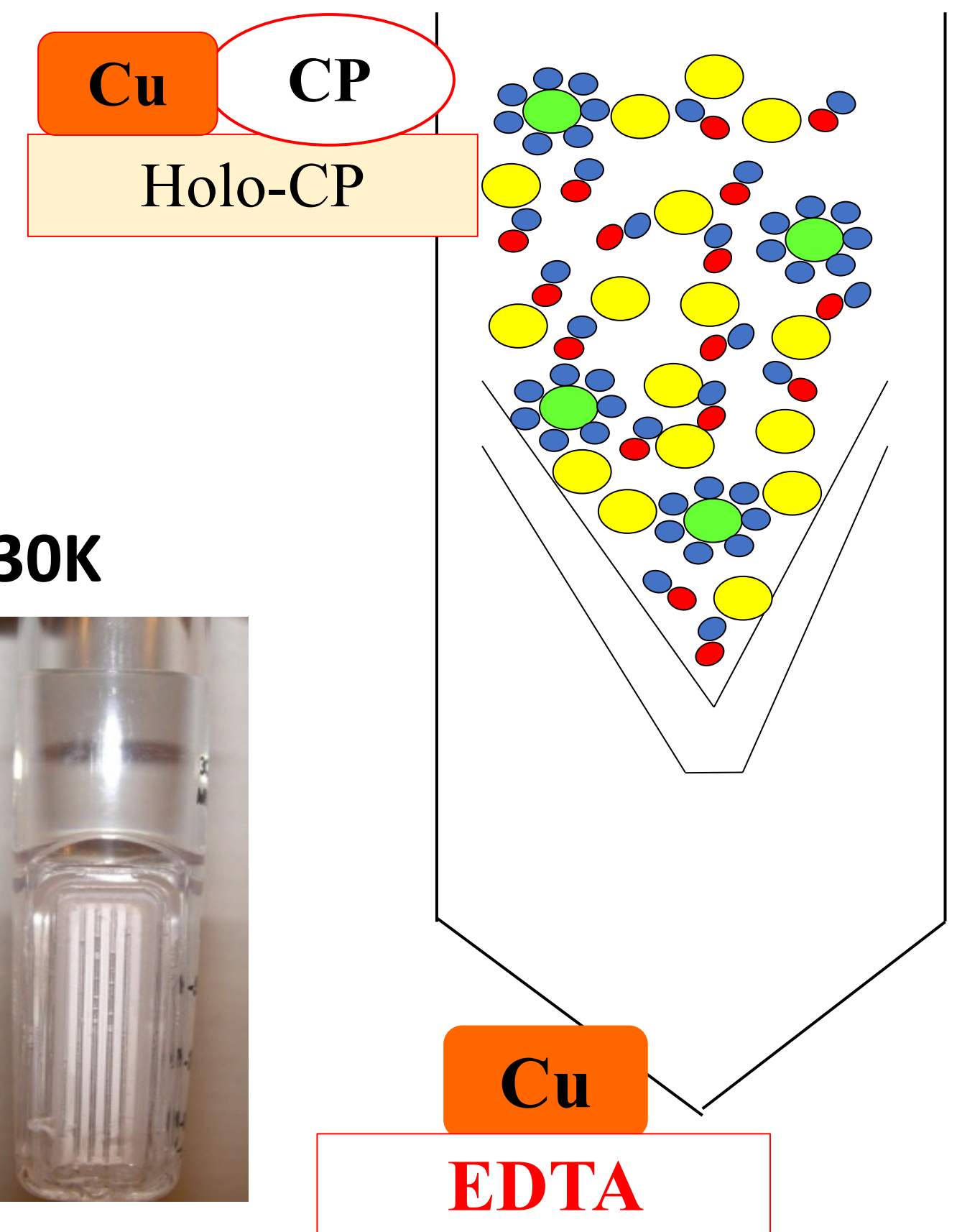
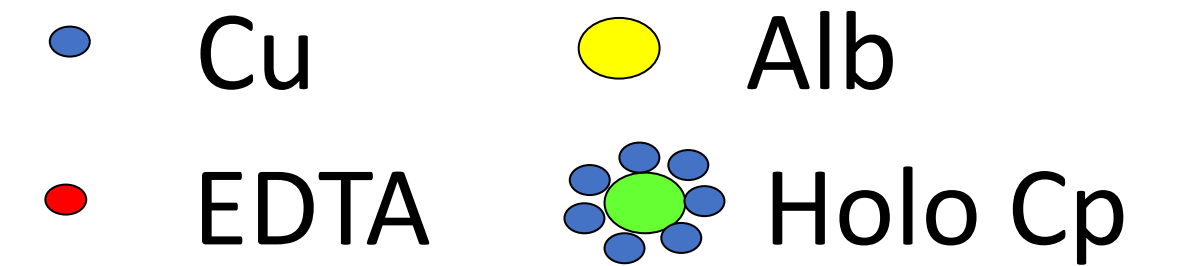


CUIVRE ÉCHANGÉABLE (CuEX)

Méthode

2. Ultra filtration

- Filtration sur membrane (*cut-off* : **30 000 Da**)
- Centrifugation (*40 min; 3 500 tr/min; +4°C*)
- Sont retenues:
 - Céruleoplasmine : 132 000 Da**
 - Albumine : 67 000 Da**



Amicon® Ultracel® 30K



3. Mesure directe du cuivre dans l'ultrafiltrat

Techniques analytiques	Cuprémie totale (CuT)		Cuivre Échangeable (CuEx)
	Sain	WD	Sain / WD
<i>Spectroscopie d'émission optique à plasma à couplage inductif (ICP-OES)</i>	+	-	-
<i>Spectrométrie d'absorption atomique en flamme (SAA)</i>	+	-	-
Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET)	+	+	+
Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)	+	+	+



Echantillons



Tubes EDTA proscrits



Stabilité

CuEx

T° ambiante

24 - 48 h

- 20 °C

Stable jusqu'à 90 jours

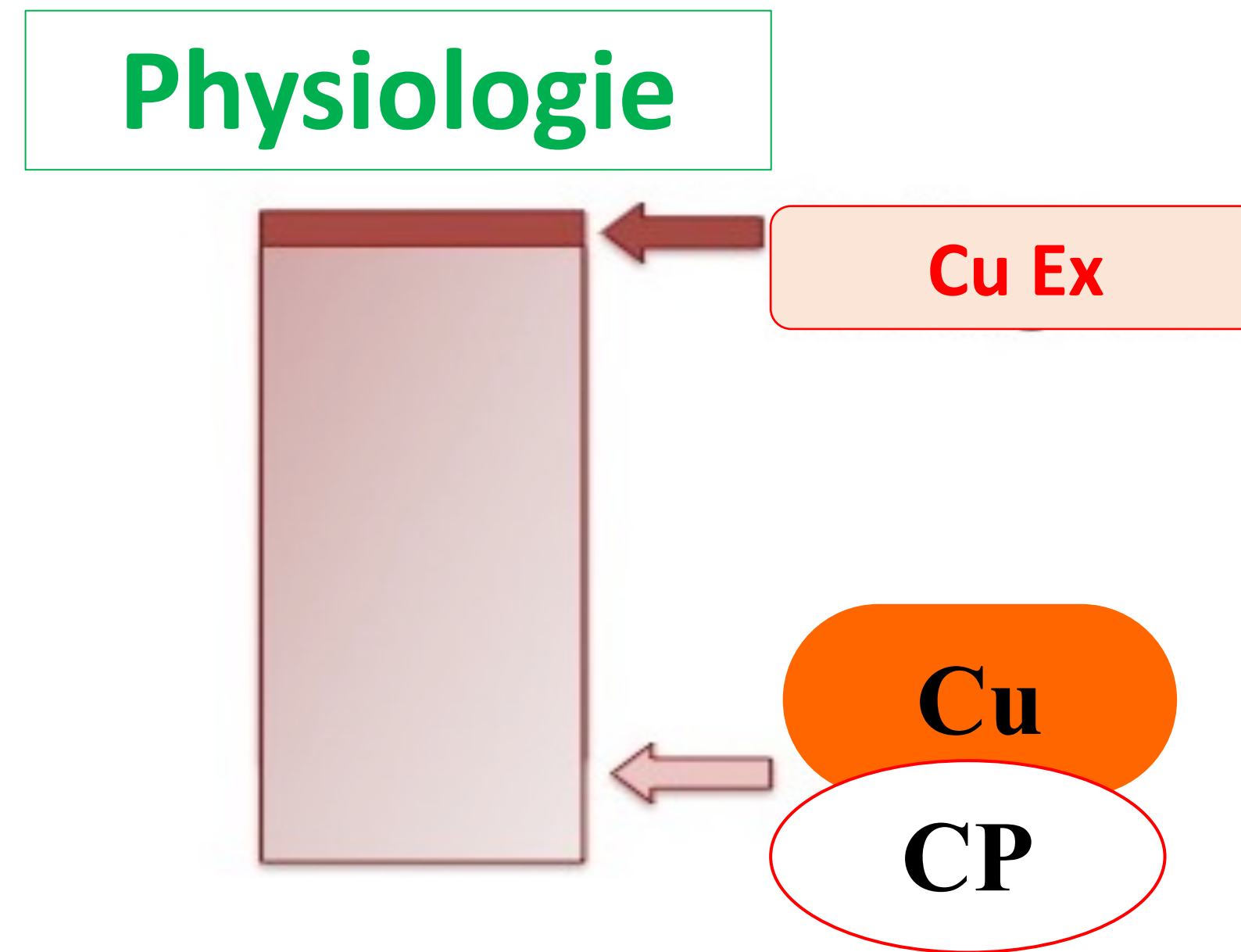
Transport

- 24 à 48 h → Possibilité de transport à T° ambiante ou réfrigéré
- Si envoi différé → **Précautions**
 - ✓ *Centrifugation*
 - ✓ *Sérum / Plasma décanté*
 - ✓ **Congélation**
 - ✓ **Transport congelé**

REC : Cuivre échangeable relatif

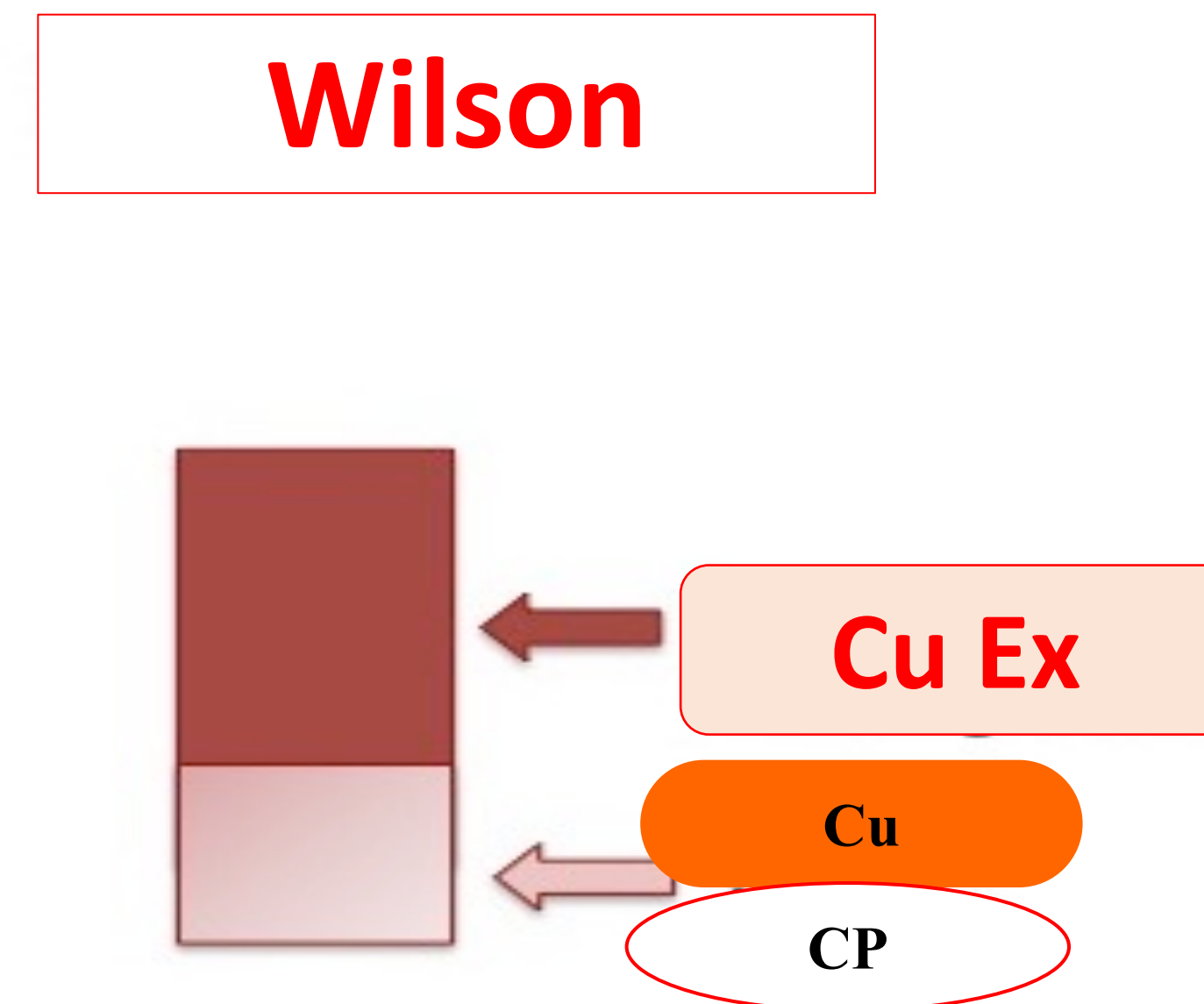
$$REC = \text{CuEx} / \text{Cu Total} (\%)$$

→ Fraction toxique du cuivre



REC (%)

3 - 8%



> 15%

REC

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}

- ✓ 62 contrôles adultes sains
- ✓ 25 homozygotes sains
- ✓ 45 porteurs hétérozygotes sains
- ✓ 16 Wilson au diagnostic avant traitement

REC
≈ 100 % Sensibilité
≈ 100 % Specificité

Résultats rapides

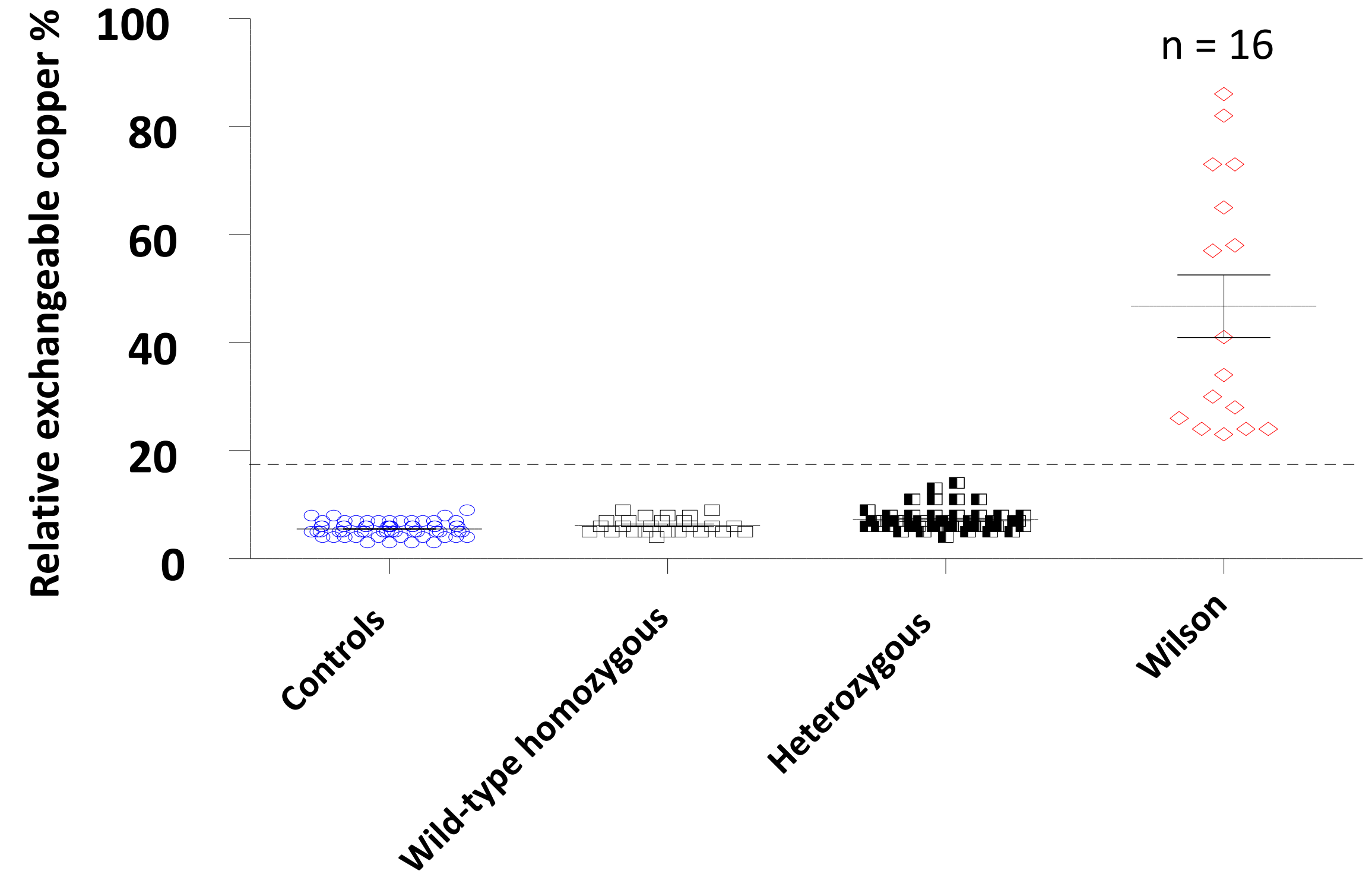
Mise à jour 2024 sur une plus large cohorte

- ✓ 166 contrôles sains
- ✓ 288 porteurs HTZ sains
- ✓ 193 Wilson au diagnostic

REC >15%
Se = 93.3%
Sp = 100%



- Vigilance dès REC > 10%
- Enfants



Received: 28 October 2016 | Accepted: 13 July 2017
 DOI: 10.1111/liv.13520

ORIGINAL ARTICLE

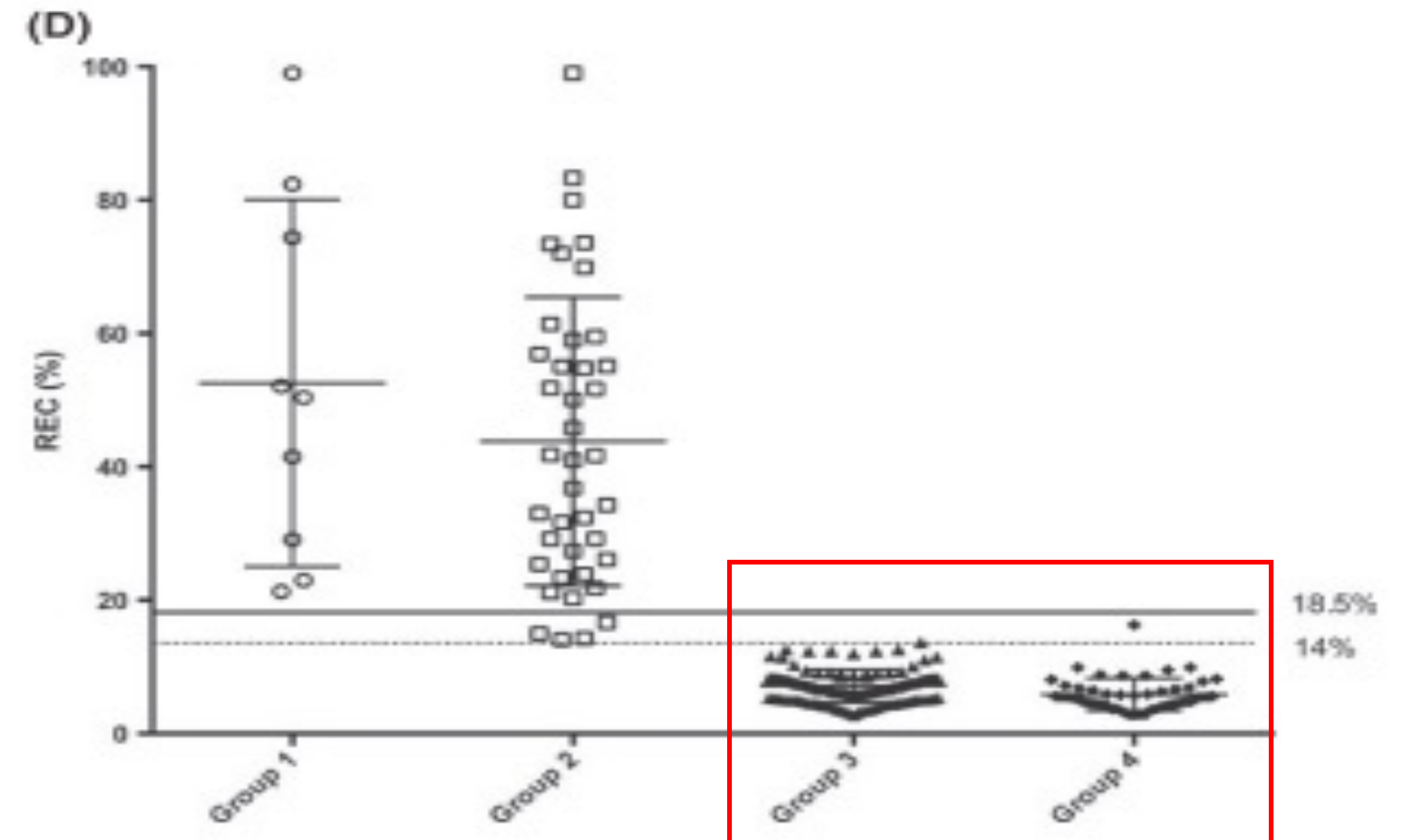
WILEY **Liver**
INTERNATIONAL

Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease

Olivier Guillaud^{1,2} | Anne-Sophie Brunet^{1,3} | Isabelle Mallet^{1,4} |
 Jérôme Dumortier^{1,2,5}  | Martine Pelosse^{1,3} | Sophie Heissat^{1,3} |
 Christine Rivet^{1,3} | Alain Lachaux^{1,3,5} | Muriel Bost^{1,4,6}

201 patients

- Group 1: 9 Wilson au diagnostic ou non-observant
- Group 2: 40 Wilson traités
- Group 3: 103 adultes avec hépatopathie non-Wilson
- Group 4: 49 enfants avec hépatopathie non-Wilson



→ REC normal dans toutes
 les hépatopathies non-Wilsoniennes

Received: 28 October 2016 | Accepted: 13 July 2017
DOI: 10.1111/liv.13520

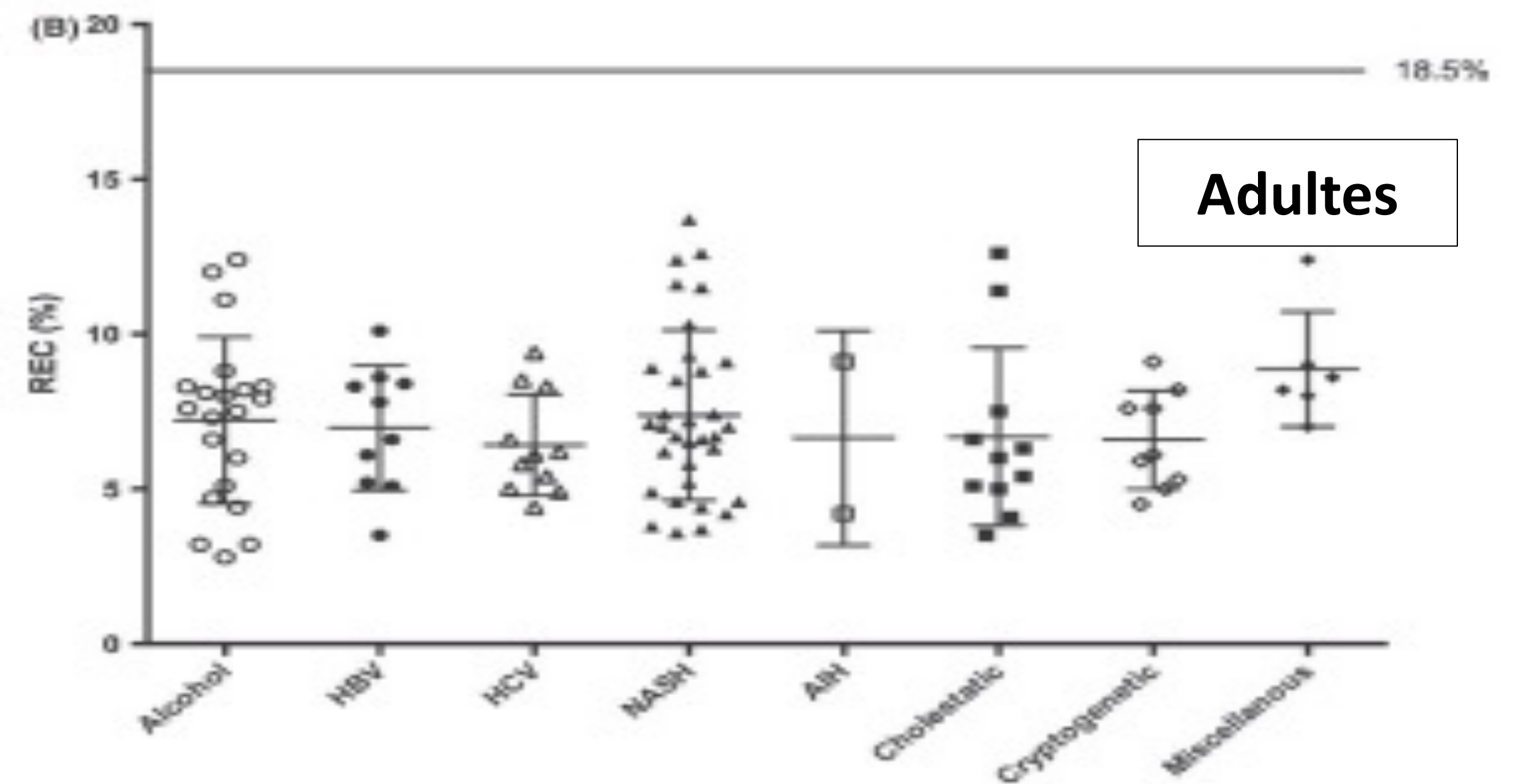
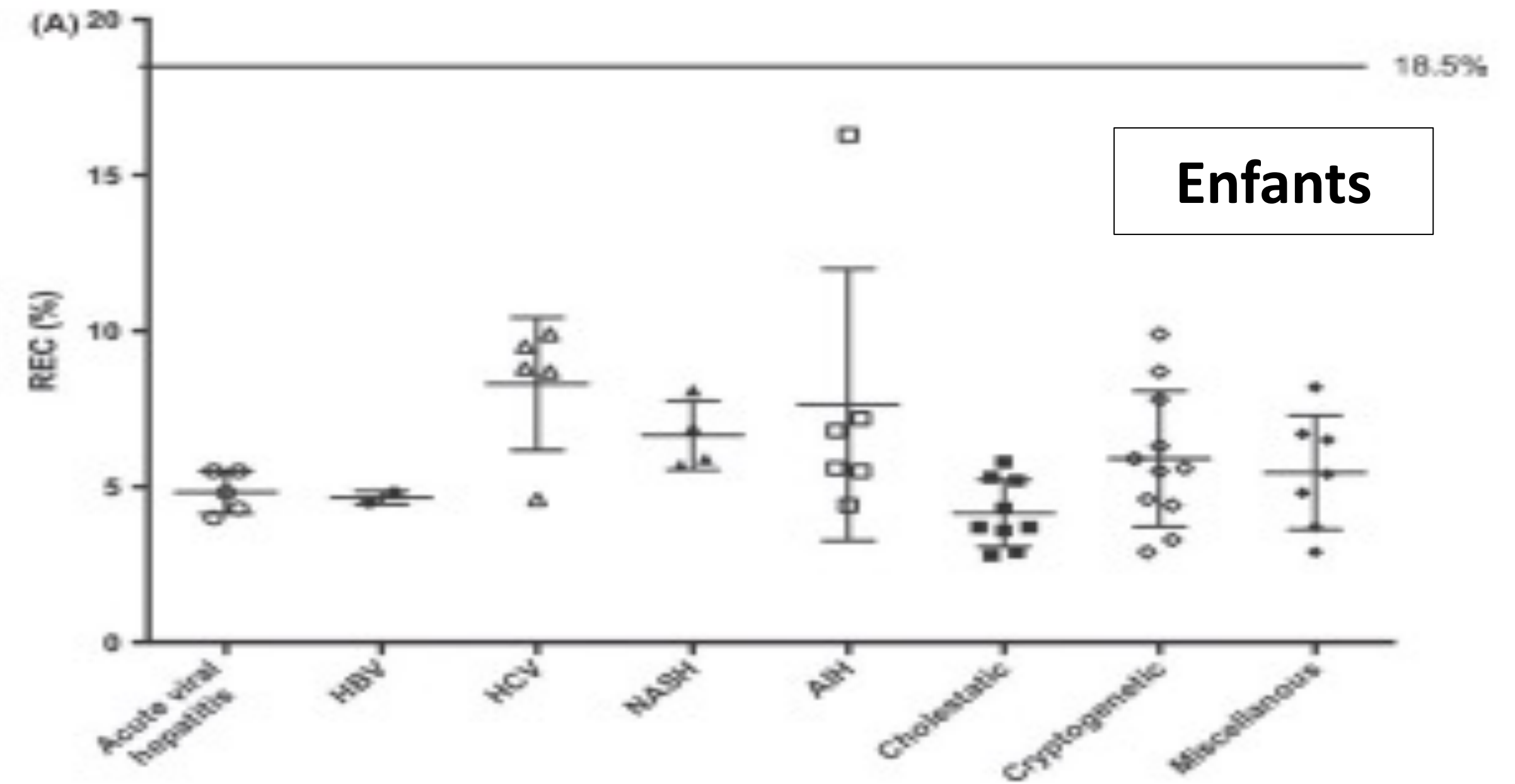
ORIGINAL ARTICLE

WILEY **Liver**
INTERNATIONAL

Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease

Olivier Guillaud^{1,2} | Anne-Sophie Brunet^{1,3} | Isabelle Mallet^{1,4} |
Jérôme Dumortier^{1,2,5} | Martine Pelosse^{1,3} | Sophie Heissat^{1,3} |
Christine Rivet^{1,3} | Alain Lachaux^{1,3,5} | Muriel Bost^{1,4,6}

Spécificité élevée
→ REC normal dans diverses
hépatopathies
de l'enfant et de l'adulte



Original Article

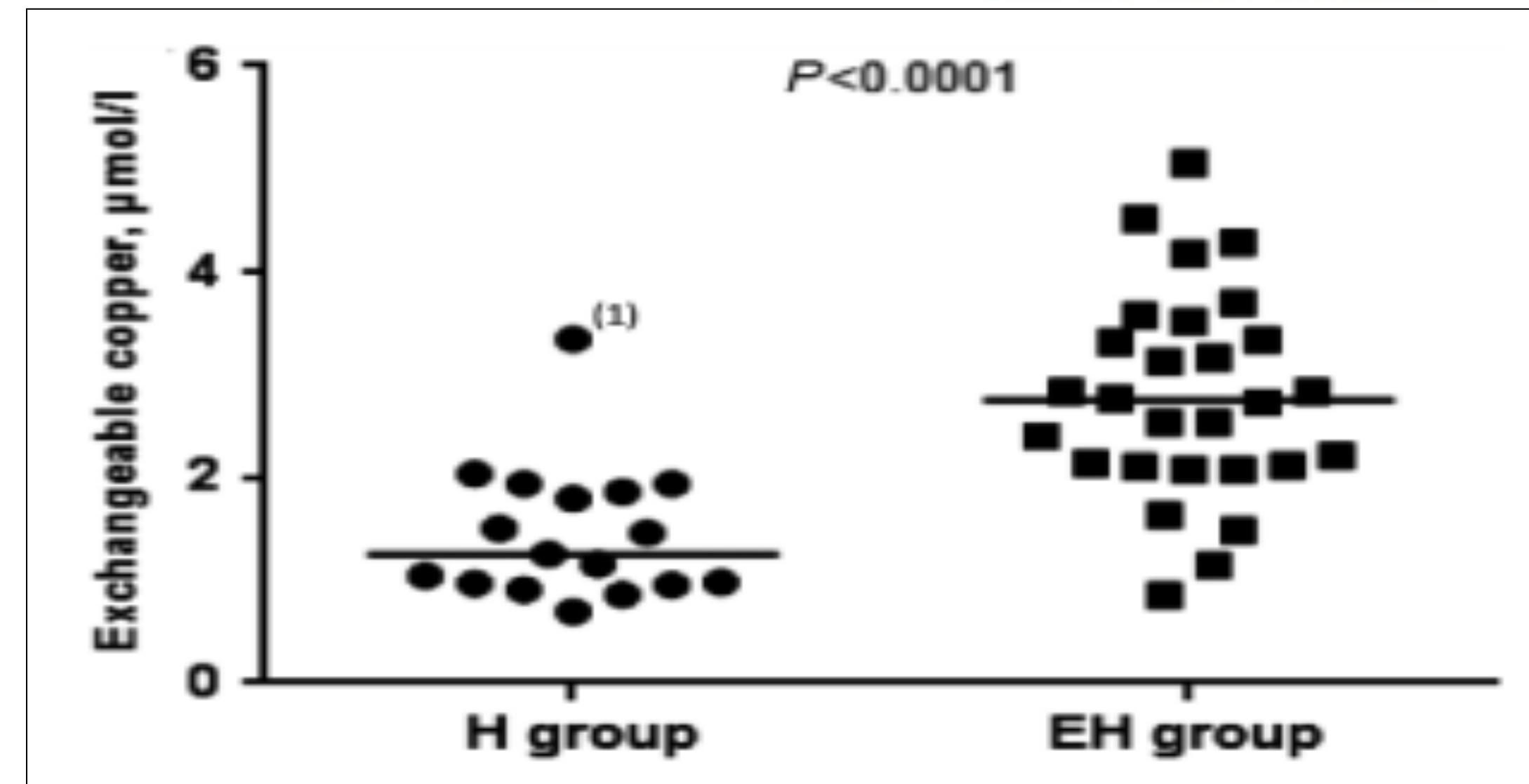
Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease

A. Poujois ✉, J.-M. Trocello, N. Djebrani-Oussedik, J. Poupon, C. Collet, N. Girardot-Tinant, R. Sobesky, D. Habès, D. Debray, C. Vanlemmens, F. Fluchère, F. Ory-Magne, J. Labreuche, C. Preda, F. Woimant

 First published: 14 October 2016 | <https://doi.org/10.1111/ene.13171> | Cited by: 10

48 nouveaux Wilson

- 17 Hépatiques
- 28 Neurologiques



➔ Cuivre échangeable plus élevé dans les atteintes extrahépatiques

➔ Cuivre échangeable bien corrélé avec:

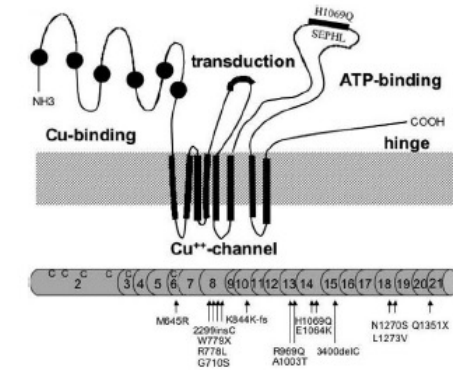
- ✓ Sévérité de l'atteinte neurologique (UWDRS)
- ✓ Diffusion du Cuivre dans l'oeil et le cerveau

➔ **Signes neurologiques à rechercher Si CuEX > 2 $\mu\text{mol/L}$**

Prudence dans l'instauration du traitement pour ne pas risquer d'aggraver les signes neurologiques (PNDS)

Mise à jour 2024
 sur une plus large cohorte
 ➔ Confirmation du seuil de 2 $\mu\text{mol/L}$ (Enfants + Adultes)

Confirmation diagnostique: gène ATP7B



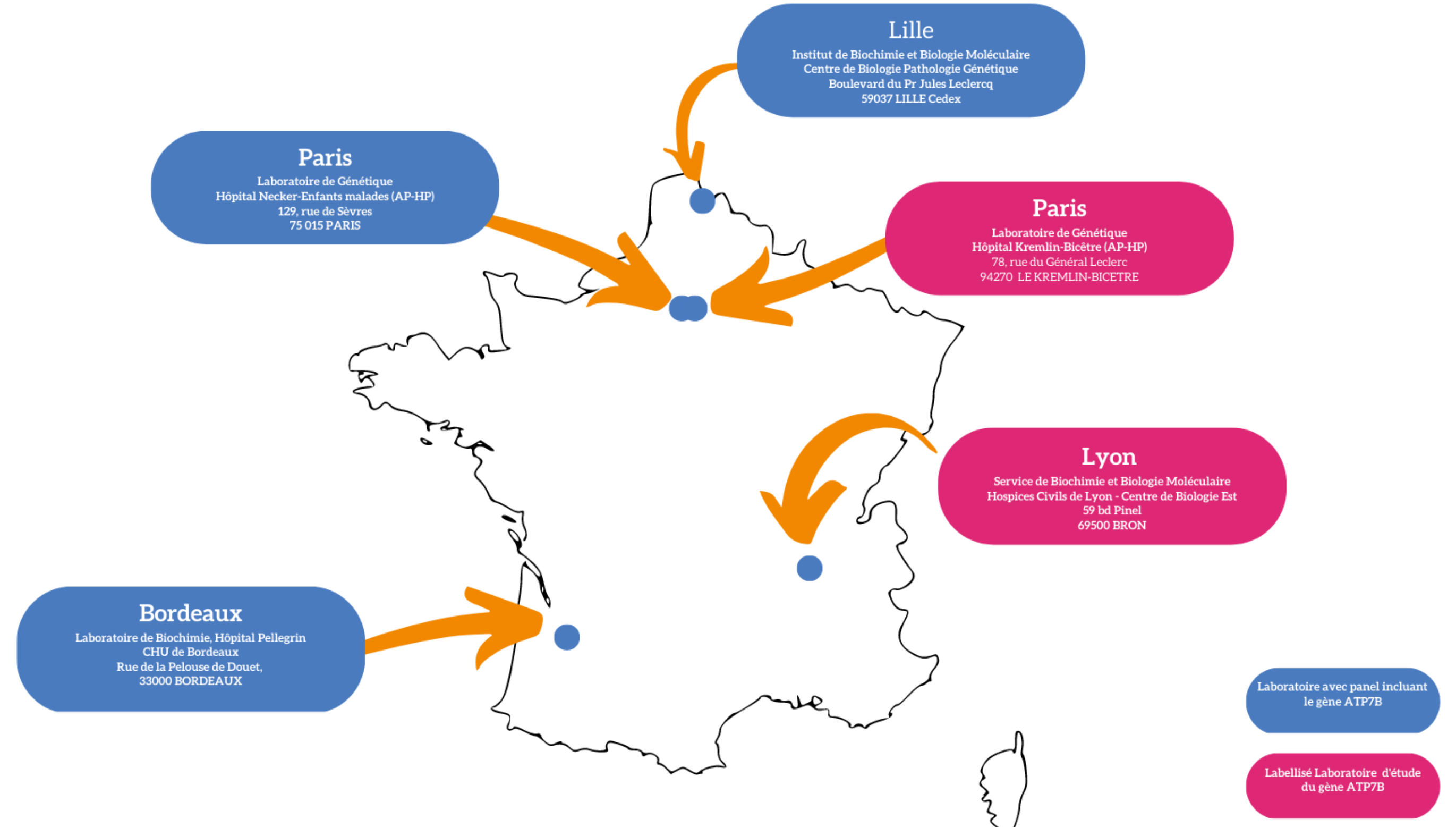
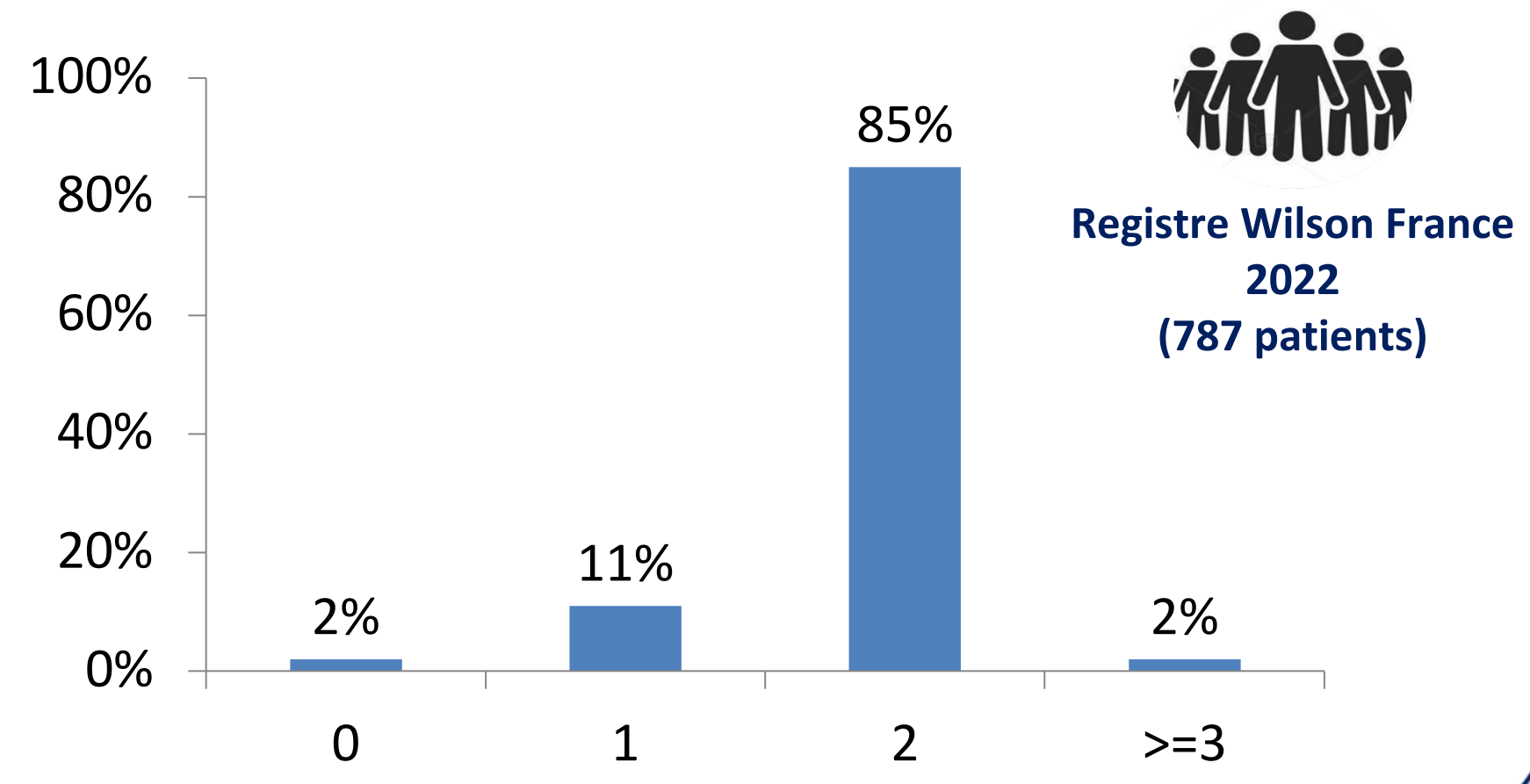
- **Gène Wilson – transmission autosomique récessive**
 - Chr13, 20 exons (+promoteur)
 - > 900 mutations décrites dans base HGMD



Laboratoires d'analyses Biologie moléculaire ATP 7B des centres du CRMR Wilson

Nombre de variants pathogènes - ATP7B

- Type de mutation: faux-sens (83.4%), frameshift (13%), splicing (3.3%)
- Mutation la plus fréquente: His1069Gln (Exon 14)



Laboratoire avec panel incluant le gène ATP7B

Labellisé Laboratoire d'étude du gène ATP7B

Screening familial

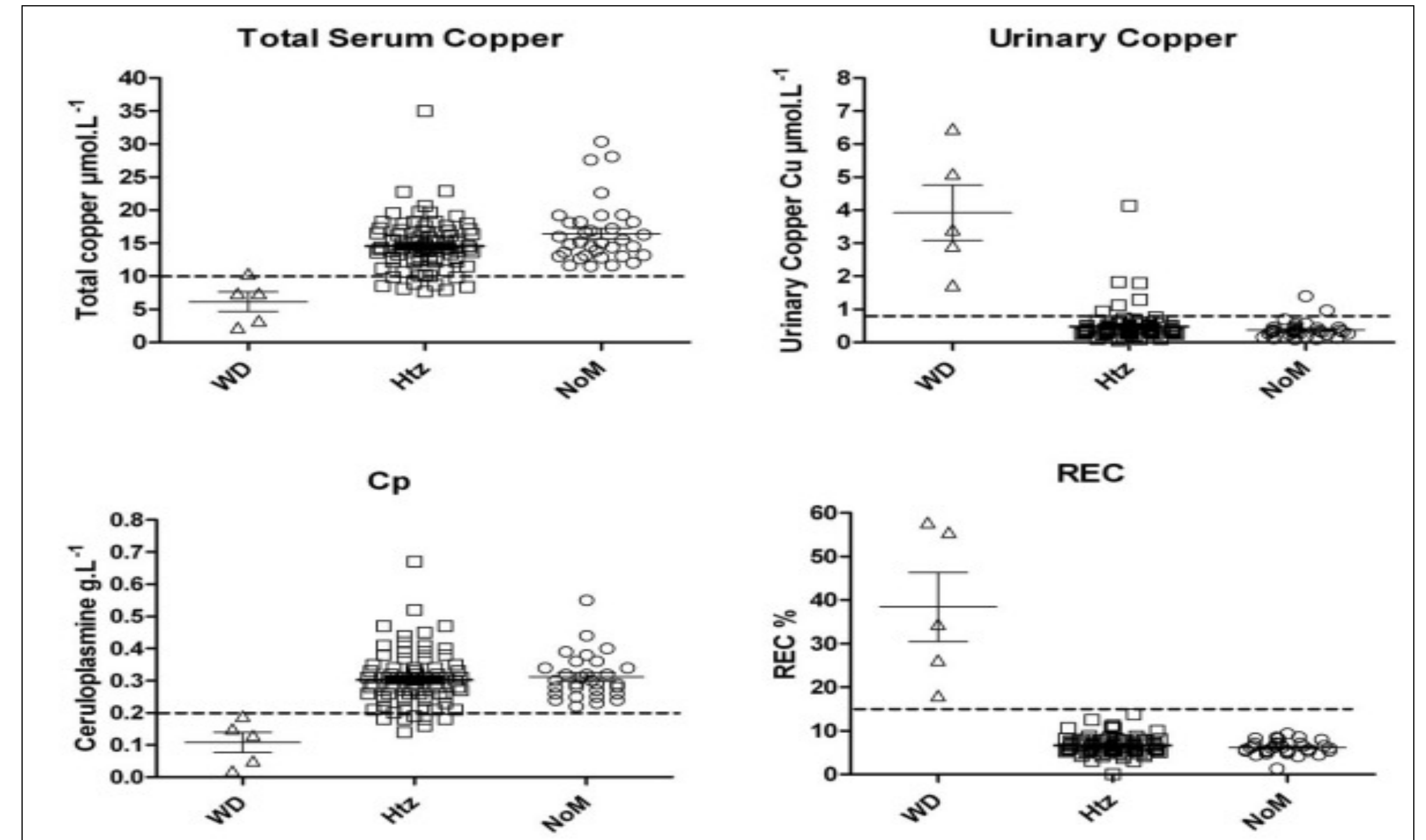
- Est essentiel pour la fratrie du cas index (risque 25 %)
- LE PNDS recommande de tester
 - enfants, parents, oncles, tantes et neveux
 - sans limite d'âge
- Tests biologiques:
 - Bilan du cuivre : céruloplasmine et cuivre urinaire 24h, cuivre sérique, cuivre échangeable et REC
 - Séquençage de la totalité de la région codante de l'ATP7B par NGS

Relative Exchangeable Copper: A Promising Tool for Family Screening in Wilson Disease

Jean-Marc Trocello, MD, PhD,^{1*}
 Souleiman El Balkhi, PhD,^{1,2} France Woimant, MD,¹
 Nadège Girardot-Tinant, PhD,¹ Philippe Chappuis, PhD,³
 Carla Lloyd, MD,⁴ and Joël Poupon, PhD²

126 sujets asymptomatiques Contexte de dépistage familial

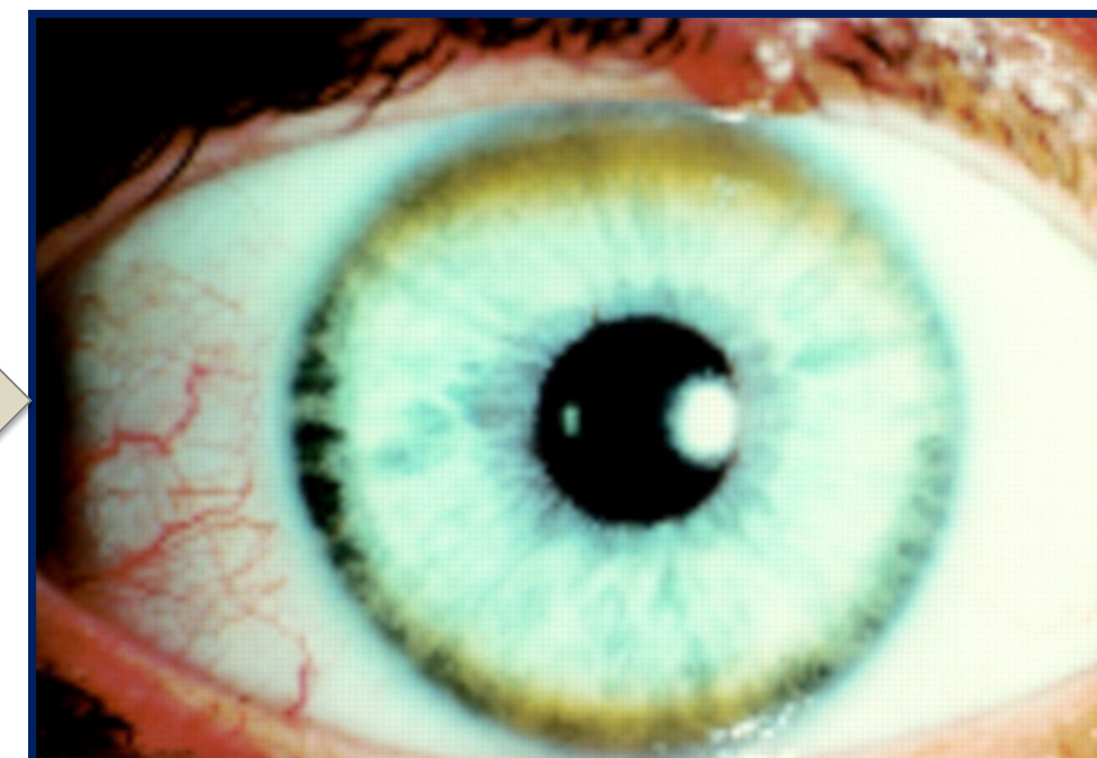
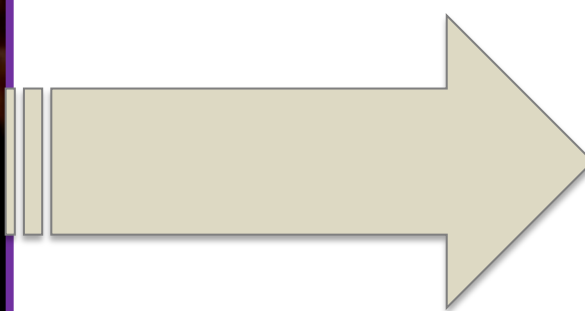
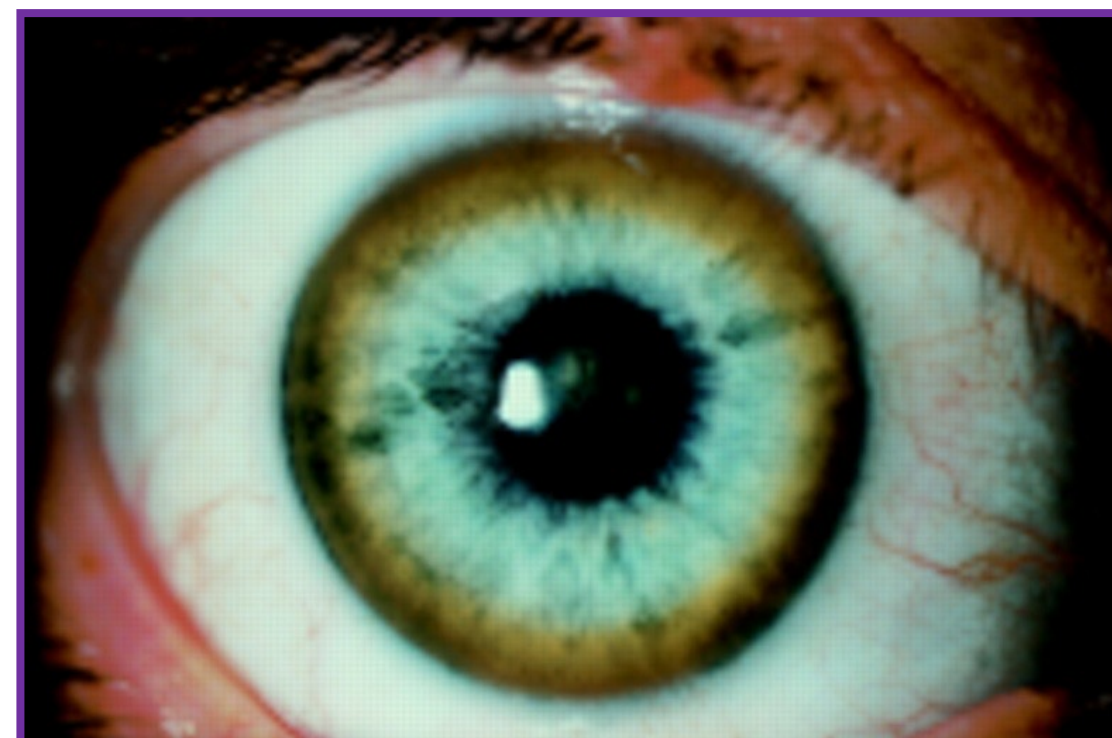
- *Wilson* (n=5)
- *HTZ sain* (n=87)
- *Normaux* (n=34)



REC (Cut off = 15%)

- ➔ **Discrimination HTZ sains et Wilson (sans chevauchement)**
- ➔ **Réponse rapide aux familles**
- ➔ **Evite des investigations plus lourdes**

TRAITEMENT & SUIVI



Avant traitement

Après traitement prolongé

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA MALADIE DE Wilson



- Régime pauvre en cuivre (phase initiale)
- Traitement à vie (même pendant la grossesse)
- Comprend 2 phases :
 - traitement **initial d'attaque**
 - puis secondairement traitement de **maintenance**
- **Les traitements :**
 - **Chélateurs** (D-Pénicillamine et sels de Trientine) : augmentent l'excrétion urinaire du cuivre :
 - En phase initiale d'attaque (1^{ère} ligne: D-Penicillamine; 2^{ème} ligne: sels de trientine) chez patients symptomatiques
 - **Sel de Zinc** : bloque l'absorption intestinale du cuivre^{1,2}:
 - traitement de première ligne chez les patients asymptomatiques ou présymptomatiques
 - et durant la phase de maintenance

SUIVI DU PATIENT

Quoi:

Clinique (efficacité, tolérance, observance), biologique, imagerie

Fréquence du suivi

= clinique et biologique

- En phase aigue:
Rapprochée en début de maladie, notamment pour les formes neurologiques
2x/mois pendant 3 mois, puis 1x/mois pendant 3 mois puis espacement progressif
- En phase de maintenance:
2 fois par an

= **Imageries:** :

- Échographie abdominale annuelle Ou semestrielle si cirrhose
- IRM cérébrale annuelle jusqu'à normalisation, puis en fonction de la clinique
- AKF: annuelle jusqu'à disparition

Chélateurs du cuivre

Sels de Zinc

- ✓ Hémogramme
- ✓ Iono/ Urée/ Créat +clairance
- ✓ Bilan hépatique : GGT, PA, ASAT, ALAT, TP
- ✓ Facteur V, alpha-foetoprotéine si cirrhose
- ✓ **Cuivre urinaire des 24 heures**
- ✓ **Cuivre échangeable**

- ✓ Protéinurie des 24 heures (patient sous DP)
- ✓ Anticorps antinucléaires

- ✓ Lipases (si douleurs abdominales)
- ✓ Bilan lipidique
- ✓ **Zinc sérique**
- ✓ **Zinc urinaire des 24 heures**

Suivi des patients traités

BIOLOGIE

Objectifs du bilan cuprique sous traitement

	Valeurs de référence	Wilson au diagnostic	WD Traité	
			Chélateurs du cuivre	Sels de Zinc
Cuivre urinaire des 24 h ($\mu\text{mol}/24\text{h}$)	< 0,6	Augmentée > 1,6	Augmentation	Diminution < 1,5 $\mu\text{mol}/24\text{h}$
Cuivre échangeable ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	0,62 - 1,15	Normal/ Elevé	Baisse/ Normalisation	Baisse/ Normalisation

CuEx

Surveiller la cinétique d'évolution
→ Pas d'augmentation

Mise à jour 2024
→ Etablissement de cibles pour le suivi des patients traités
(0,4 – 0,7 $\mu\text{mol}/\text{L}$)

Utilisation du CuEx dans le suivi

CuEx



Initiation du traitement

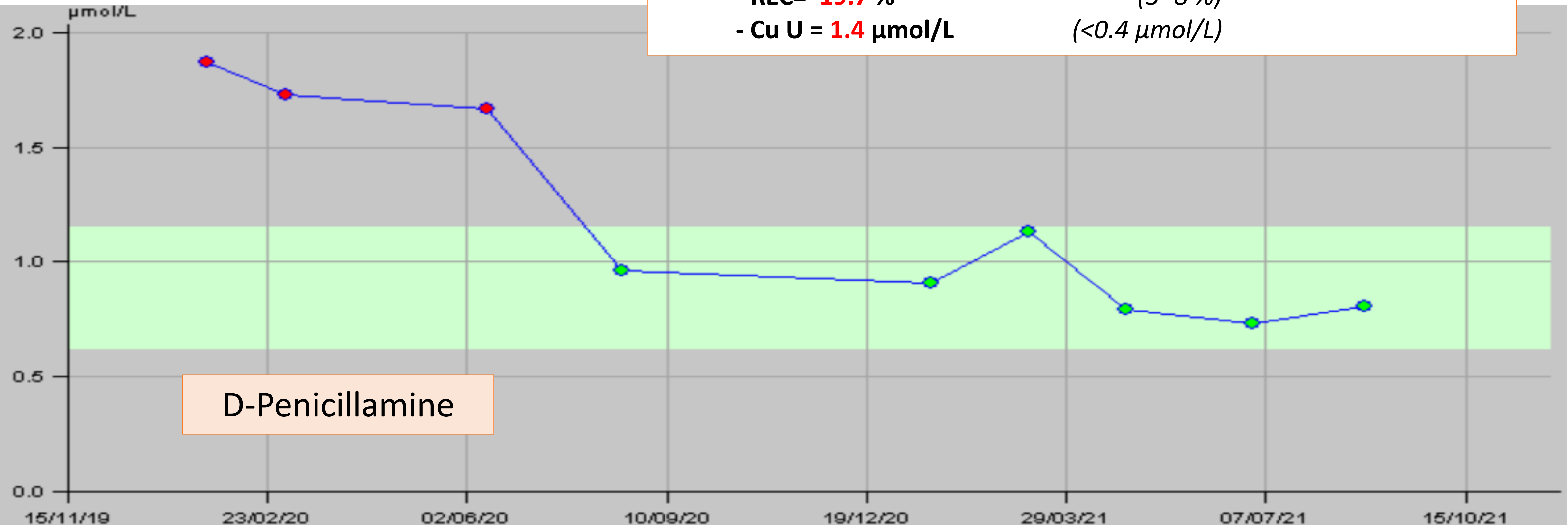
WD → Forme **HÉPATIQUE**

Mlle B, 9 ans, Asthénie

Cytolyse : AST **117**/ ALT **242**

Pas de KFR, IRM Normale

- Cp= **0.13** g/L (0.3-0.5 g/L)
- Cu Serum= **9.5** $\mu\text{mol/L}$ (12-22 $\mu\text{mol/L}$)
- CuEx= **1.87** $\mu\text{mol/L}$ (0.62 -1.15 $\mu\text{mol/L}$)
- REC= **19.7** % (3 -8 %)
- Cu U = **1.4** $\mu\text{mol/L}$ (<0.4 $\mu\text{mol/L}$)



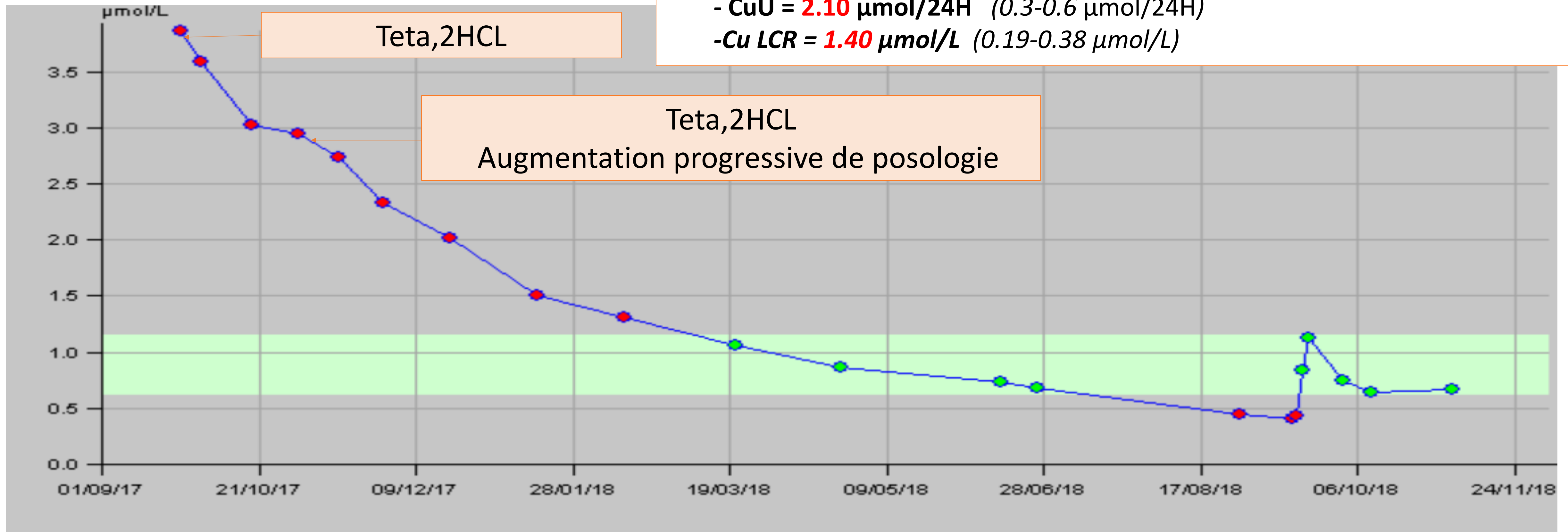
WD: Forme NEUROLOGIQUE

Mr P, 30 ans, depuis 8 mois:

Dysarthrie, dépression, ralentissement psychomoteur, KFR+/ UWDRS = 21

AST 35/ ALT 16

- Cp= **0.02** g/L (0.3-0.5 g/L)
- Cu Serum= **5.84** $\mu\text{mol/L}$ (12-22 $\mu\text{mol/L}$)
- CuEx= **3.86** $\mu\text{mol/L}$ (0.62 -1.15 $\mu\text{mol/L}$)
- REC= **66.1** % (3 -8 %)
- CuU = **2.10** $\mu\text{mol}/24\text{H}$ (0.3-0.6 $\mu\text{mol}/24\text{H}$)
- Cu LCR = **1.40** $\mu\text{mol/L}$ (0.19-0.38 $\mu\text{mol/L}$)



WD: Forme **HÉPATIQUE AVEC HÉMOLYSE**

Melle D, 14 ans, Admise en réanimation

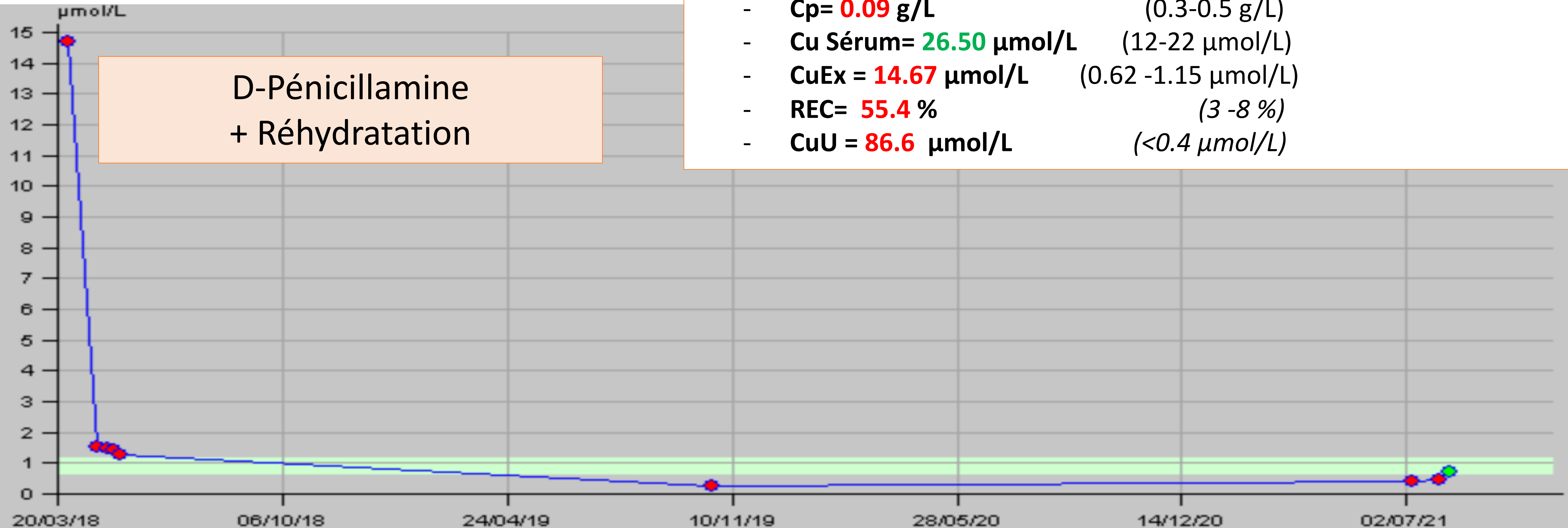
Hémolyse aigue (Hb=5g/dL)

Insuffisance Hépatocellulaire (TP=25%, FV=40%)

Atteinte rénale, IRM Normale

- Cp= **0.09** g/L (0.3-0.5 g/L)
- Cu Sérum= **26.50** µmol/L (12-22 µmol/L)
- CuEx = **14.67** µmol/L (0.62 -1.15 µmol/L)
- REC= **55.4** % (3 -8 %)
- CuU = **86.6** µmol/L (<0.4 µmol/L)

D-Pénicillamine
+ Réhydratation



Utilisation du CuEx dans le suivi

CuEx



Initiation du traitement



Reflet de l'observance

J Inherit Metab Dis. 2021;1–8

JIMD
JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE
SSIEM
WILEY**Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: A cross sectional study of Wilson's disease**

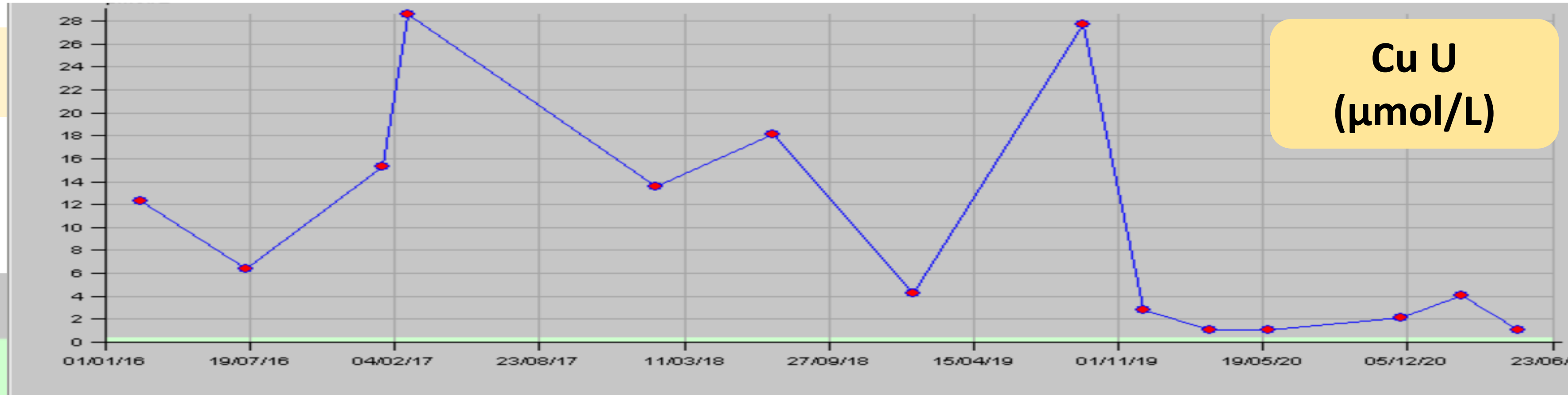
Elodie Jacquelet^{1,2} | Aurelia Poujois^{2,3} | Marie-Christine Pheulpin⁴ |
Adèle Demain^{1,2} | Nadège Tinant^{1,2} | Nathalie Gastellier¹ | France Woimant^{1,2}

Evaluation de l'observance chez 139 patients WD

- 29 haute observance
- 65 observance Moyenne
- 45 faible observance

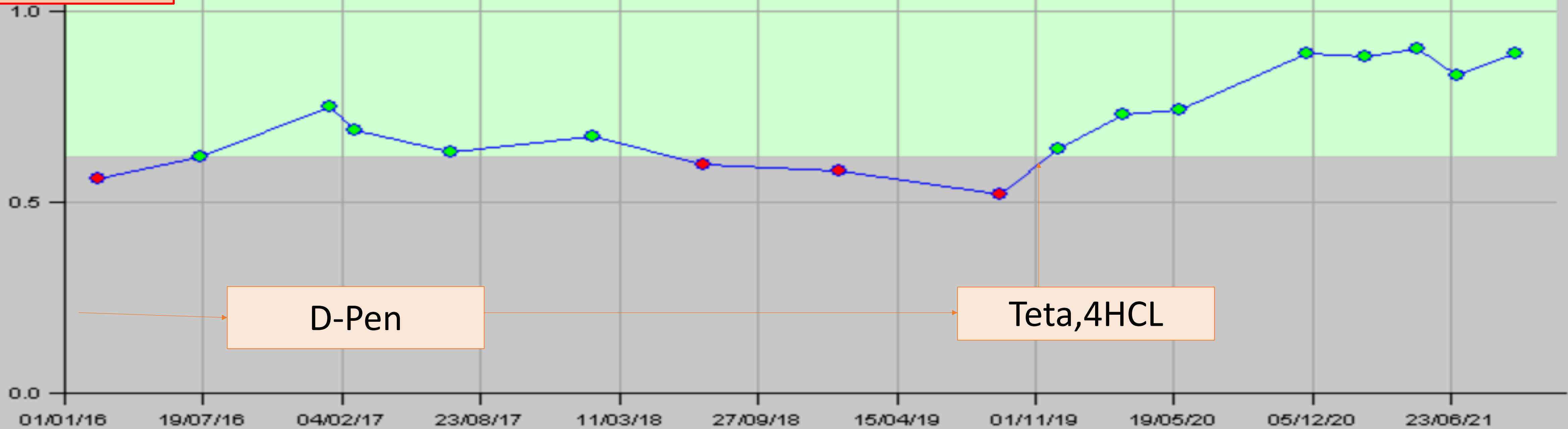
- Bon indicateur de l'observance au traitement
- Corrélé au niveau d'observance (Score de Morisky)
- Significativement plus élevé dans le groupe de faible observance (Idem ALT)

Très bonne ad



Cu U
(µmol/L)

CuEx



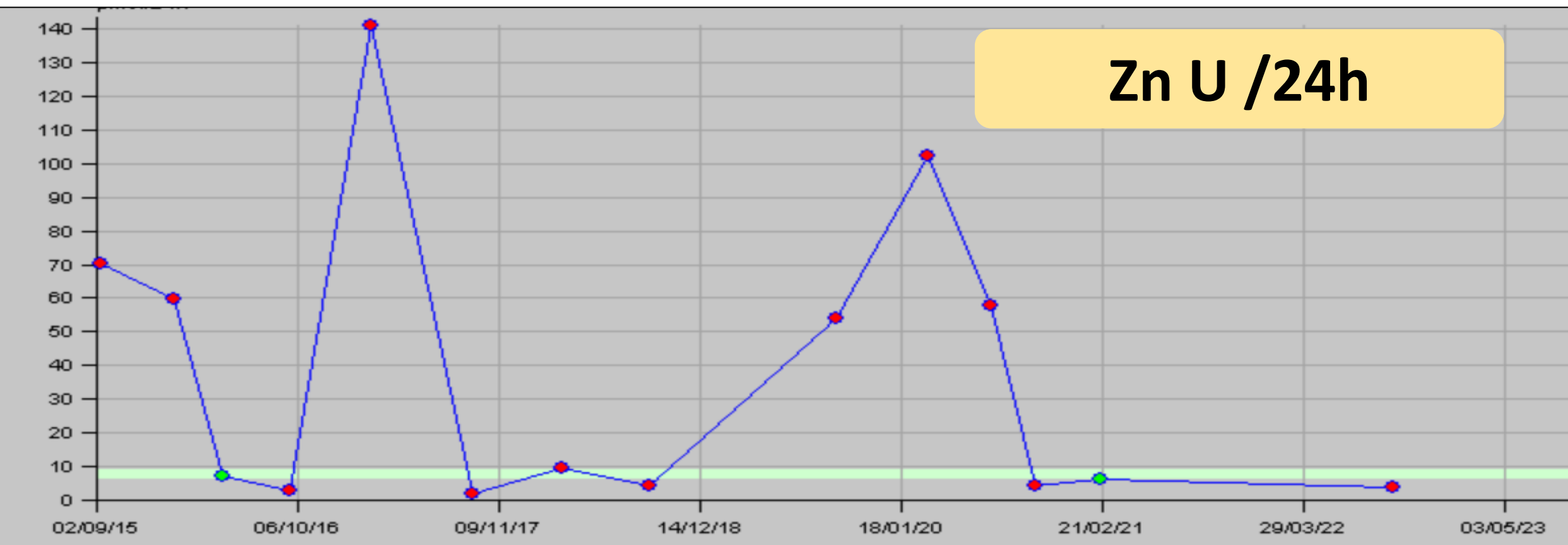
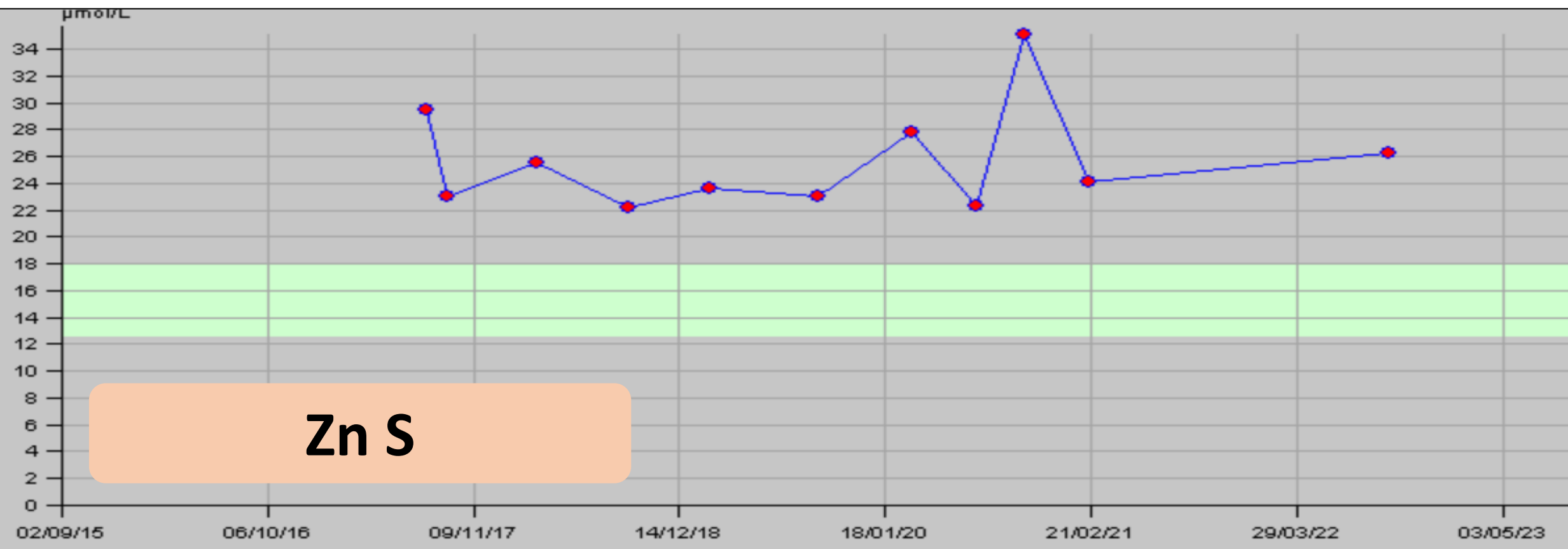
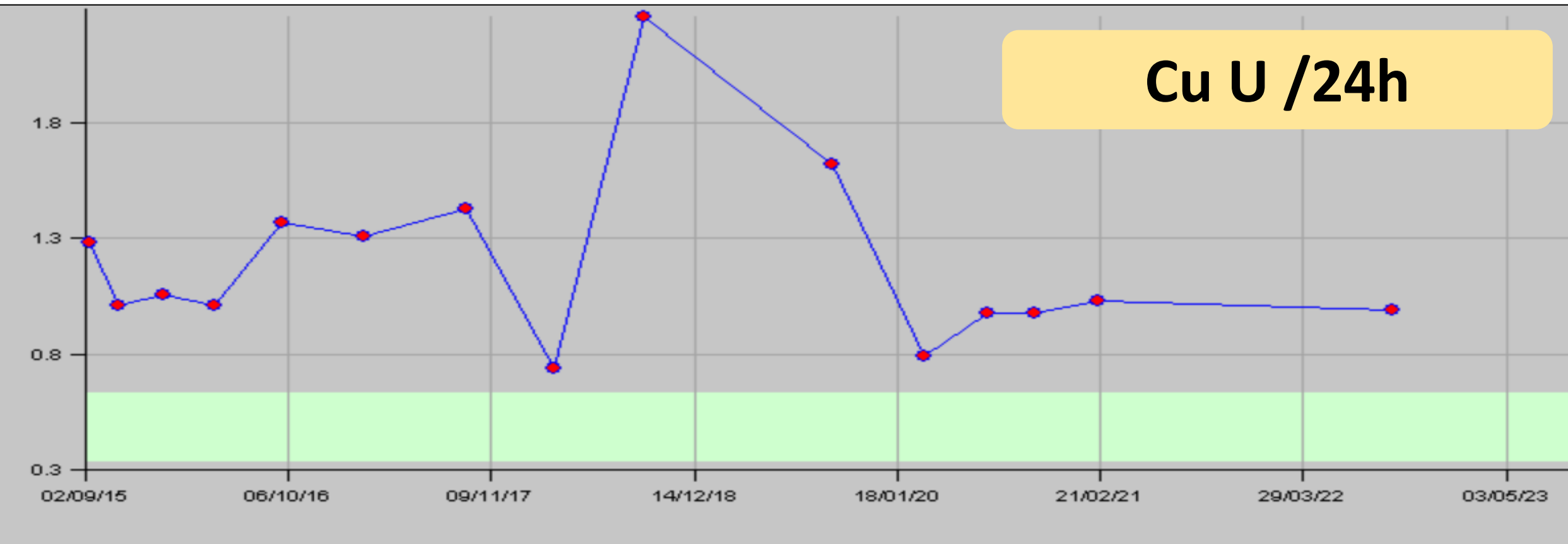
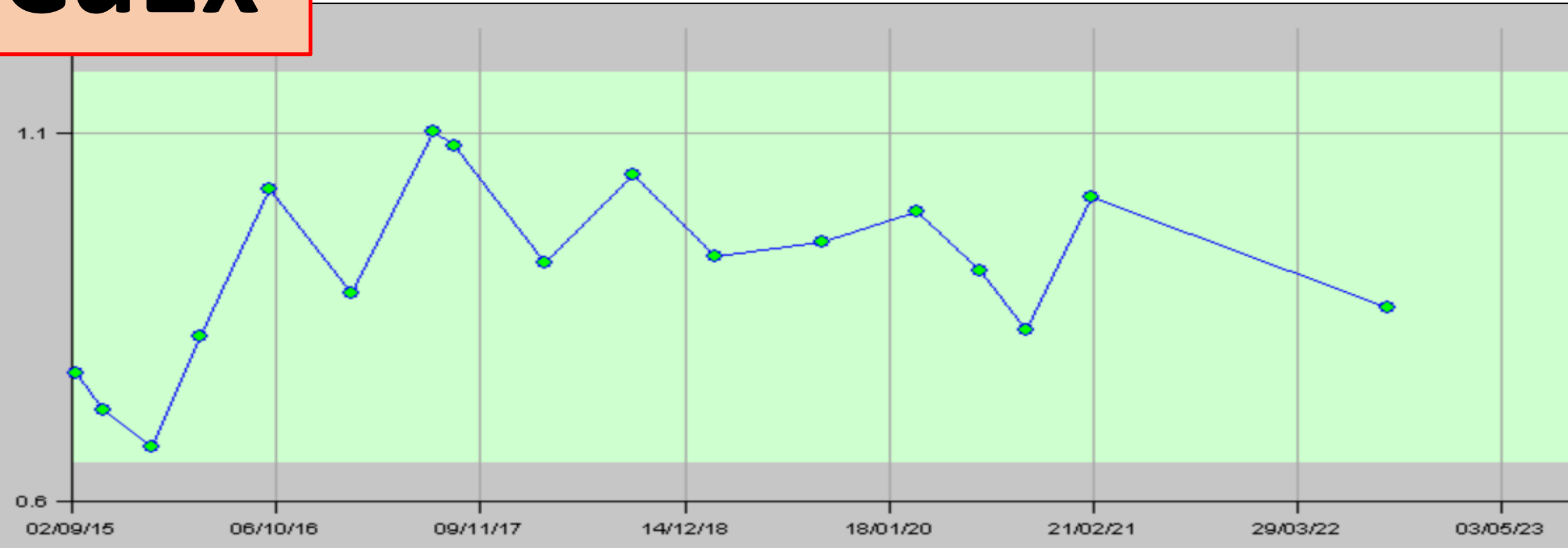
D-Pen

Teta,4HCL

Très bonne adhérence au traitement

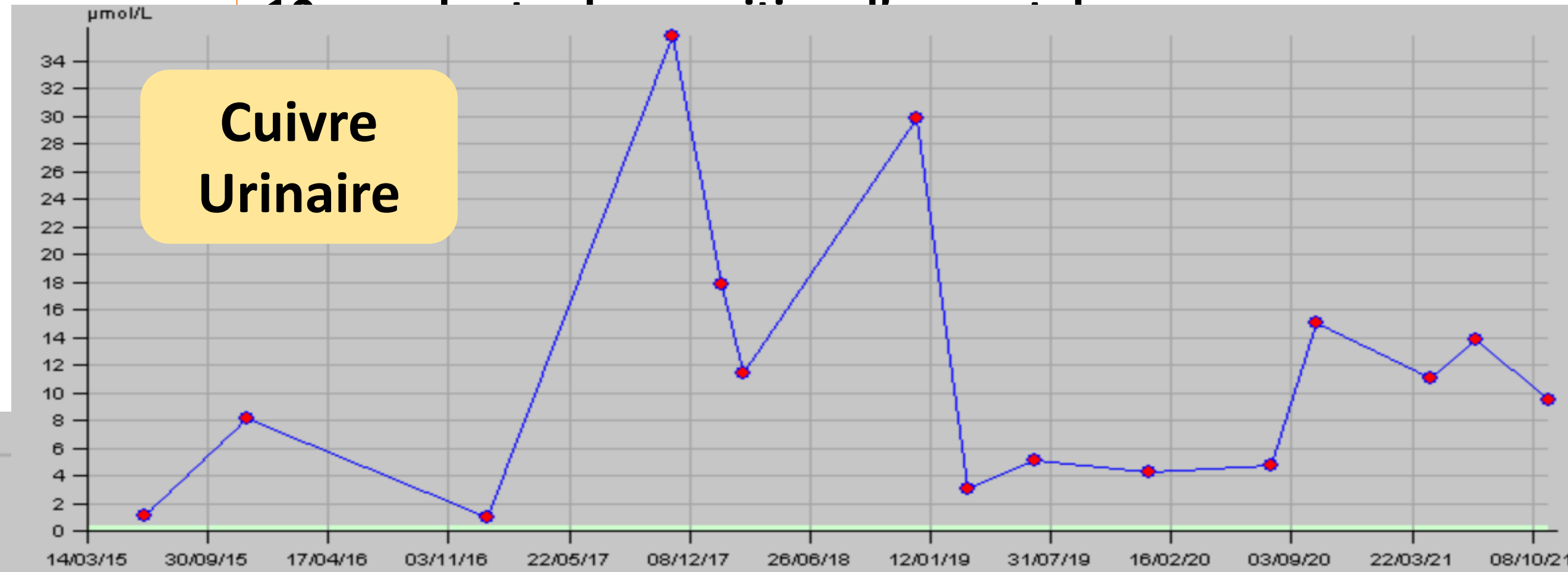
Mme R,
- Diagnostic à 30 ans sur screening familial
- WD Hépatique

CuEx



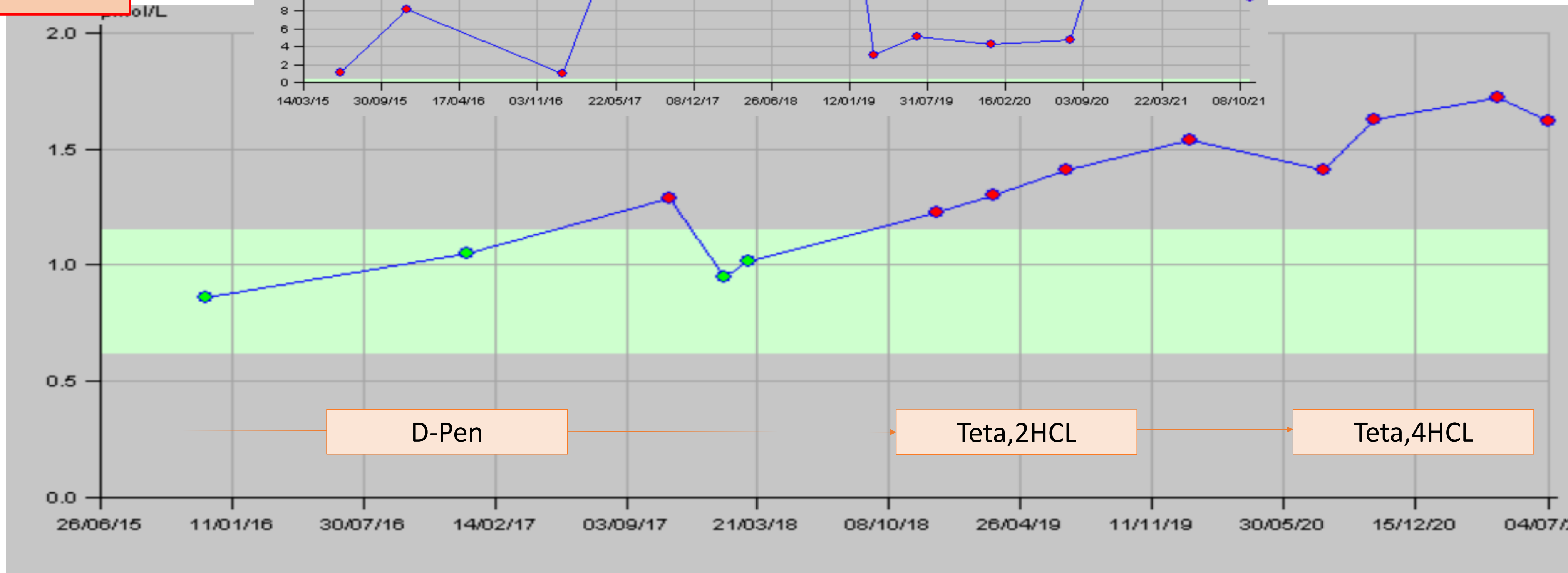
Mauvaise observance

Mr D (26 ans)
- WD Hépatique à 13 ans, Trt /D-Pen



ment

CuEx



EN CONCLUSION

REC

Diagnostic

Screening familial

Diagnostic différentiel

CuEx

Sévérité de l'atteinte extra-hépatique

Suivi des patients traités



Initiation du traitement



Reflet de l'observance

CuEx

Plus de 10 ans d'expérience

Autres pays

CONTRÔLE INTER-LABORATOIRES

• 2017-2019 : Paris/Lyon/Toulouse

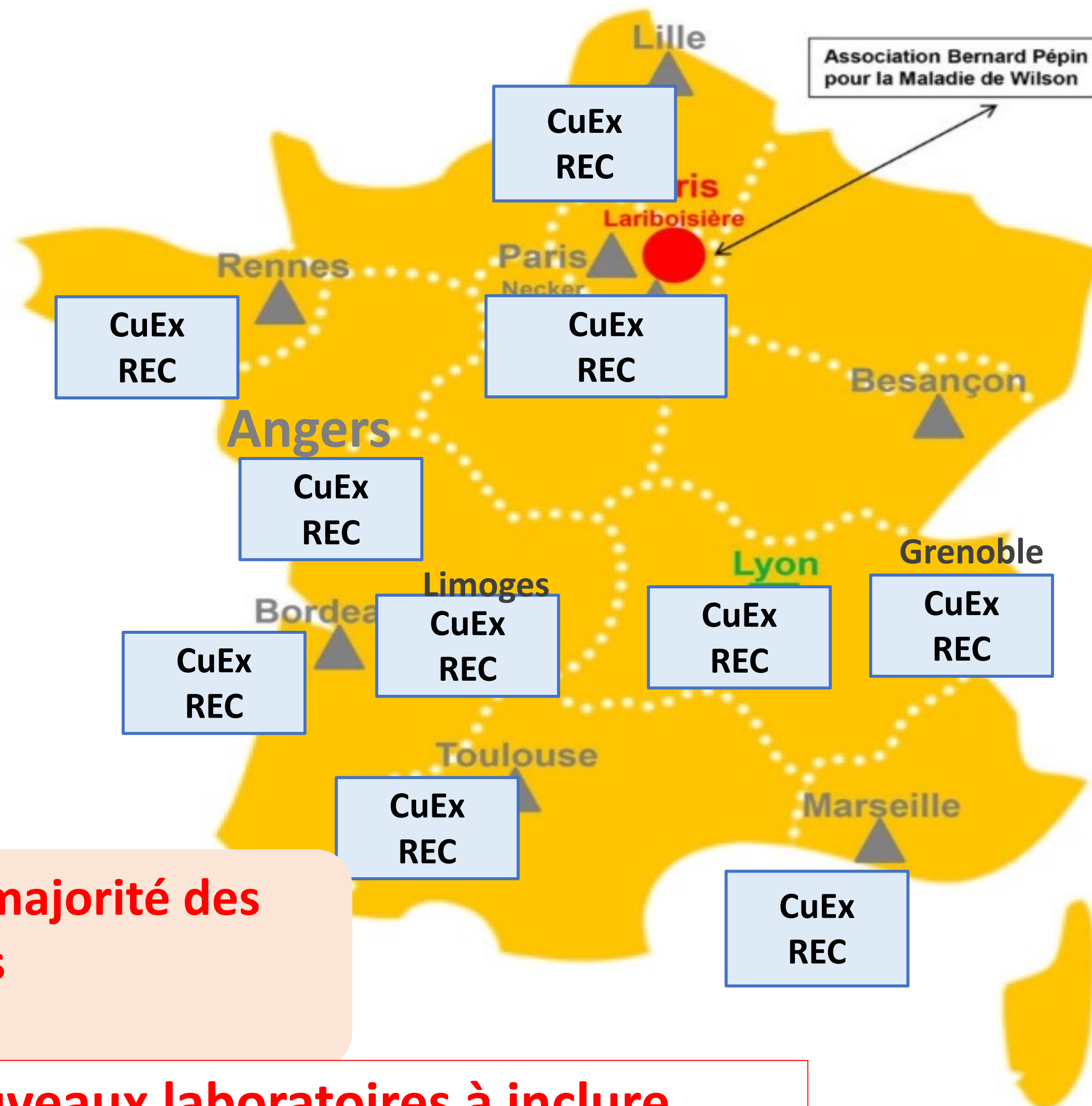
• 2021: 9 Laboratoires

• 2023
➔ 14 Laboratoires

- ✓ France (10)
- ✓ Espagne
- ✓ Italie
- ✓ Danemark
- ✓ Canada

Bons résultats pour la majorité des laboratoires

2024 ➔ Campagne à venir / Nouveaux laboratoires à inclure





DOSAGE DU CUIVRE ECHANGEABLE

2023: Demande d'évaluation déposée au nom de CONSEIL NATIONAL
PROFESSIONNEL DE BIOLOGIE MEDICALE

Avril 2024 → Demande acceptée: Inscription au programme de travail

Dossier scientifique

Maladie de Wilson

Aurélia Poujois^{a,b,*}, Nouzha Djebrani-Oussedik^c, Joël Poupon^c, France Woimant^a

^a Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris, 29 rue Manin, 75019 Paris, France

^b Service de neurologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, 29 rue Manin, 75019 Paris, France

^c Laboratoire de toxicologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : apoujois@for.paris (Aurélia Poujois).

MINI-REVUE

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

Perfectionnement en Pédiatrie 2020;3:229–235

Recommandations

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



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

Groupe d'experts français de la maladie de Wilson

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

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

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

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

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

« En pratique »

Maladie de Wilson

LES 10 POINTS ESSENTIELS POUR OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN NEUROLOGIE

 Groupe d'experts maladie de Wilson coordonné par le Dr Aurélia Poujois¹ Dalila Habes ² , Olivier Guillaud ³ , Alain Lachaux ⁴ , Fabienne Ory-Magne ⁵ , Nouzha Oussedik-Djebrani ⁶ , Rodolphe Sobesky ⁷ , Claire Vanlemmens ⁸ , France Woimant ⁹	¹ Coordinatrice du Centre de référence maladie rare « Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre » ² Service de neurologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris ³ Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques, CHU Paris-Sud-Hôpital de Bicêtre, AP-HP ⁴ Service de gastro-entérologie, hépatologie adultes, CHU de Lyon ⁵ Service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU de Lyon ⁶ Unité neurologie cognitive, épilepsie, sommeil et mouvements anormaux, CHU de Toulouse ⁷ Laboratoire de toxicologie biologique, CHU Paris-GH-St-Louis Lariboisière Fernand Widal, AP-HP ⁸ Unité d'hospitalisation hépatologie Fred Siguier, Centre hépato-biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ⁹ Service d'hépatologie, CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Besançon ¹⁰ Service de neurologie, CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière Fernand Widal, Hôpital Lariboisière, APHP
---	--

Pour en savoir plus...
www.crmrwilson.com



N'hésitez pas à :

Nous contacter pour vos patients et de leur proposer d'être inscrits dans le REGISTRE NATIONAL

Venir présenter vos dossiers lors des RCP nationales mensuelles (4^{ème} vendredi du mois)

Pour toutes informations:

Dr Aurélia Poujois: apoujois@for.paris

Merci