


Maladie de Wilson

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

	<p>Groupe d'experts maladie de Wilson coordonné par le Dr Aurélia Poujois¹ Dalila Habes², Olivier Guillaud³, Alain Lachaux⁴, Fabienne Ory-Magne⁵, Nouzha Oussedik-Djebrani⁶, Rodolphe Sobesky⁷, Claire Vanlemmens⁸, France Woimant⁹</p>	<p>¹Coordinatrice du Centre de référence maladie rare « Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre » Service de neurologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris ²Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques, CHU Paris-Sud-Hôpital de Bicêtre, AP-HP ³Service de gastro-entérologie, hépatologie adultes, CHU de Lyon ⁴Service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU de Lyon ⁵Unité neurologie cognitive, épilepsie, sommeil et mouvements anormaux, CHU de Toulouse ⁶Laboratoire de toxicologie biologique, CHU Paris-GH-St-Louis Lariboisière Fernand Widal, AP-HP ⁷Unité d'hospitalisation hépatologie Fred Siguier, Centre hépato-biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ⁸Service d'hépatologie, CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Besançon ⁹Service de neurologie, CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière Fernand Widal, Hôpital Lariboisière, APHP</p>
---	---	--

Résumé

En France, on estime entre 1 000 et 1 500 le nombre de patients atteints de maladie de Wilson (MW). C'est une affection monogénique de transmission autosomique récessive, dont le gène est localisé sur le chromosome 13. Liée à une accumulation de cuivre dans le foie, la MW évolue vers une affection systémique. De récents progrès dans la connaissance et les traitements de la maladie nous permettent de proposer une conduite à tenir : le diagnostic doit être porté à tout âge et le dépistage dans toute la famille. Une fois le diagnostic évoqué, le ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC), une spécificité française, est un test rapide et très sensible qui permet une confirmation rapide. En parallèle, les techniques de biologie moléculaire permettent actuellement de confirmer le diagnostic de MW dans 98 % des cas. Enfin, les nouveaux traitements par sel de trientine permettent d'adapter les prises en charge au plus près des besoins des patients.

Abstract

Wilson's disease, the 10 key points to optimize the care of patients in neurology

In France, the number of patients with Wilson's disease (WD) is estimated to be between 1,000 and 1,500. WD is a monogenic disorder of autosomal recessive transmission whose gene is located on chromosome 13. Linked to an accumulation of copper in the liver, WD progresses to a systemic disorder. Recent advances in knowledge and treatment of the disease allow us to offer a course of action: the diagnosis must be made at any age and screening throughout the family. Once the diagnosis has been mentioned, the exchangeable copper / total copper ratio (REC), a French specificity, is a rapid and very sensitive test which allows rapid confirmation. At the same time, molecular biology techniques are currently confirming the diagnosis of WD in 98% of cases. Finally, the new trientine salt treatments make it possible to adapt the treatment as closely as possible to the needs of the patients.

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

1. Dépistage de la MW : toute la famille est concernée

Dans une famille présentant un cas de MW, le dépistage doit porter sur tous les membres sans exclusion (fratrie, parents, enfants, oncles, tantes et neveux du cas index).

• La MW est une affection monogénique de transmission autosomique récessive, due à des mutations dans le gène *ATP7B* localisé sur le chromosome 13. Ce gène code pour une ATPase, protéine transporteuse du cuivre, essentiellement localisée dans le foie, mais aussi dans le cerveau.

• La prévalence clinique de la MW est certainement sous-estimée. Selon les données issues de la base de données médico-administratives nationale SNIIR-AM (2013), la prévalence clinique en France est de 1,54/100 000, en accord avec les données européennes [1].

• La prévalence génétique de la maladie serait quant à elle de l'ordre de 14/100 000 selon trois études récentes, anglaise, coréenne et française [2].

• Plusieurs hypothèses sont envisagées pour expliquer ce décalage entre prévalence clinique et génétique :

- pénétrance incomplète de la maladie,
- gènes modificateurs à l'origine de phénotypes « peu sévères »,
- maladie encore largement sous diagnostiquée.

• À cela, il importe de rappeler l'existence de quelques cas de transmission pseudo-dominante.

• **D'où l'importance de proposer un dépistage large de la maladie.** Le dépistage associe examens cliniques et biologiques (voir ci-après).

2. Diagnostic de la MW : à tout âge sur la base de plusieurs éléments

Le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, radiologiques, voire histologiques. Il doit être évoqué, quel que soit l'âge du patient [3].

Le diagnostic de MW doit être évoqué à tout âge, y compris chez des septuagénaires.

• **La variabilité phénotypique est importante** : dans une même famille certains membres initient la maladie par des symptômes hépatiques, d'autres par des symptômes neuropsychiatriques, certains avant 10 ans, d'autres après 40 ans.

• **Chez l'enfant**, à un âge moyen de 10 à 13 ans, les atteintes hépatiques sont le plus souvent annonciatrices de la maladie.

• **Chez l'adolescent et l'adulte**, ce sont les formes neurologiques.

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

• **Chez la femme**, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés [3].

3. Les symptômes neurologiques dans la MW : des associations à ne pas sous-estimer

Les trois principaux symptômes neurologiques sont :

- un syndrome dystonique focal ou généralisé avec parfois des mouvements choréiques,

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

• En fait, la MW peut se manifester par tous les types de mouvements anormaux : tremblement de repos, d'attitude ou d'action, mais aussi myoclonies, syndrome des jambes sans repos, trouble de l'écriture... La dysarthrie est souvent la toute première manifestation.

• Des troubles cognitifs sont possibles : troubles de l'attention, syndrome dysexécutif avec apathie, irritabilité, difficultés d'organisation, voire syndrome frontal... Les troubles psychiatriques sont essentiellement la dépression, l'anxiété, l'irritabilité... Les modifications comportementales sont aussi fréquemment retrouvées.

• Il est important de rechercher des signes d'hypertension portale : thrombopénie, splénomégalie, varices œsophagiennes [4].

• Les formes neurologiques s'associent toujours à une atteinte hépatique qui peut être infra-clinique, car compensée. Il faut la rechercher. **Il est important de souligner que la maladie initialement hépatique devient systémique** [4].

• L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est toujours anormale chez les patients présentant des symptômes neurologiques. Il existe des hypersignaux Flair (ou des hyposignaux T1 au stade plus avancé) symétriques des ganglions de la base (putamens > noyaux caudés > thalami), du mésencéphale, du pont ou des noyaux dentelés liés aux dépôts de cuivre. Une atteinte du *splenium* du corps calleux est décrite chez presque 25 % des patients. Les lésions peuvent exceptionnellement atteindre le bulbe ou la substance blanche frontale, voire temporale, de manière asymétrique ; elles sont

associées à un pronostic neurologique sévère [3] (Fig. 1).

• La maladie peut être évoquée sur un examen ophtalmologique révélant un anneau de Kayser-Fleisher.

4. Marqueurs biologiques : sensibles et spécifiques

Le ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC), une spécificité française, est un test rapide et très sensible permettant une confirmation rapide du diagnostic. Lorsqu'il est supérieur à 18,5 %, il permet d'initier rapidement le traitement le mieux adapté.

• La MW se caractérise par la triade hypocéruoplasminémie (< 0,10 g/l), hypocuprémie (< 10 µmol/l) et hypercuprurie (1,6 µmol/24h) [5].

• **Attention !** La MW est une maladie de surcharge, mais le cuivre total est diminué en lien avec la céruloplasmine (Cp) qui est basse. D'où l'importance de doser le cuivre libre ou cuivre échangeable non lié à la Cp. Ce cuivre échangeable peut être normal au moment du diagnostic des formes hépatiques, mais il s'élève quand la maladie devient multisystémique ; **un taux de cuivre échangeable > 2 µmol/l signe une atteinte neurologique.**

• Le REC (*relative exchangeable copper*) est le rapport cuivre échangeable/cuivre total. C'est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proches de 100 %, lorsque sa valeur est supérieure à 18,5 % [5]. Il permet de différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autres étiologies (NASH, auto-immune, infectieuse) [6]. De plus, dans le dépistage familial de la

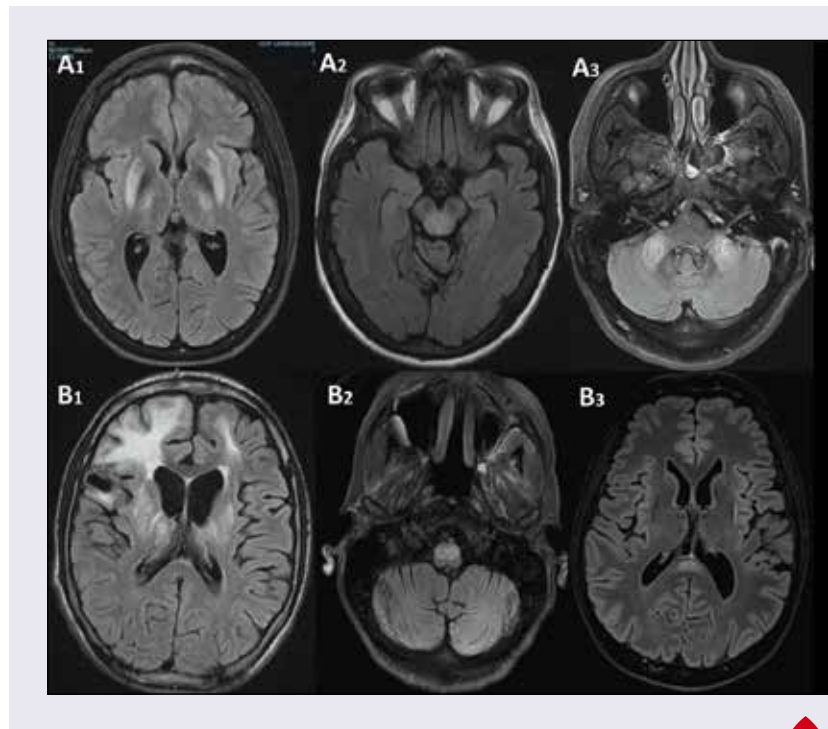


Figure 1

IRM cérébrale en coupes axiales, séquences pondérées Flair.

A : images classiques.

A1 : hypersignal bilatéral et symétrique des putamens et des thalami ; A2 : hypersignal du mésencéphale ; A3 : hypersignal bilatéral et symétrique des pédoncules cérébelleux.

B : images atypiques.

B1 : hypersignal asymétrique lobaire (frontal) avec image cavitaire ; B2 : hyper signal bulbaire ; B3 : hypersignal du splenium du corps calleux.

MW, le REC permet de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades [5].

• Biologie moléculaire : le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence de mutations du gène *ATP7B*. Plus de 600 mutations du gène Wilson (*ATP7B*) sont décrites ; d'autres restent à découvrir. La recherche de mutations par séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon du gène permet actuellement de confirmer le diagnostic de maladie de Wilson dans 98 % des cas [4]. En l'absence de mariages consanguins, la majorité des patients est hétérozygote composite avec une mutation différente sur chaque allèle. Mais

certains patients sont porteurs de trois mutations différentes. Les recherches de corrélations génotypes-phénotypes sont restées jusqu'à présent décevantes.

5. Traitement de la MW à la phase aiguë : d'emblée dès le diagnostic

Dans les formes neurologiques, le traitement doit être instauré progressivement en fonction des taux de cuivre échangeable et de cuprurie des 24 heures.

• La stratégie thérapeutique spécifique de la maladie de Wilson repose sur (Tab. 1) :

Tableau 1 - Traitements actuels de la maladie de Wilson.

	Trolovol®	Cuprior®	Trientine®	Cufence®	Wilzin®
DCI	D-pénicillamine	TETA 4HCL	TETA 2HCL	TETA 2HCL	Acétate de zinc
Mode d'action	Chélate le cuivre	- Chélate le cuivre - Diminue l'absorption digestive du cuivre	- Chélate le cuivre - Diminue l'absorption digestive du cuivre	- Chélate le cuivre - Diminue l'absorption digestive du cuivre	Diminue l'absorption digestive du cuivre
Indication	- Traitement initial - Toutes formes	- Deuxième intention si DP non supportée ou inefficace - Traitement d'entretien - Toutes formes	- Deuxième intention si DP non supportée ou inefficace - Traitement d'entretien - Toutes formes	- Deuxième intention si DP non supportée ou inefficace - Traitement d'entretien - Toutes formes	- Traitement initial des sujets présymptomatiques ou asymptomatiques - Phase d'entretien de toutes les formes
Mode de dispensation	Officine	- Officine - Prescription hospitalière initiale puis annuelle	- ATU - Pharmacie hospitalière	- Officine - Prescription hospitalière initiale puis annuelle	Pharmacie hospitalière
Mode de conservation	Température ambiante	Température ambiante	+ 4 °C	+ 4 °C	Température ambiante
Galénique et dosage	Comprimé sécable de 300 mg	Comprimé sécable de 150 mg	Gélule de 300 mg	Gélule de 200 mg	Gélule de 50 mg et de 25 mg (forme pédiatrique)
Posologie habituelle (adulte 60-70 kg)	3 comprimés/j	3 comprimés/j	3 gélules/j	3 gélules/j	50 mg x 3/j
Posologie habituelle (enfant)	2 comprimés/j puis 3 comprimés/j	Enfant de 5 ans et plus : 1,5 comprimé/j, puis 2 comprimés/j puis 2,5 comprimés/j	2 gélules/j puis 3 gélules/j	Enfant de 5 ans et plus : 2 gélules/j puis 3 gélules/j	Avant 6 ans : 25 mg x 2/j Entre 6 et 16 ans : 25 mg x 3/j

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

- Les deux sels de trientine se singularisent notamment par les modalités de dispensation et de conservation :
 - Cuprior® se conserve à température ambiante
 - Trientine® et Cufence® se

conservent à + 4 °C. Cufence® a obtenu un avis favorable de remboursement de la Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS) le 4 mars 2020 (ASMR V) et sera disponible en juin 2020.

- Le traitement de la MW est plus efficace lorsqu'il est administré à un stade précoce de la maladie et poursuivi toute la vie. Des **mesures hygiéno-diététiques**, notamment un régime pauvre en cuivre, sont recommandées pendant les premières années de traitement.
- En France, la HAS [7] recommande les chélateurs de première intention chez les patients symptomatiques, le traitement devant être initié en concertation avec les centres de référence de la maladie.
- Pour les formes présymptomatiques diagnostiquées sur un dépistage familial, le traitement recommandé par la HAS est l'acétate de zinc.
- La D-pénicillamine (DP) est contre-indiquée en cas d'allergie à la pénicilline.
- En parallèle, la HAS recommande des traitements non spécifiques :
 - dans les formes hépatiques, la vaccination contre les hépatites A, B et C pour prévenir les complications hémorragiques ou hépatiques,
 - dans les formes neurologiques pour atténuer la symptomatologie neurologique.

Parmi les perspectives de traitement, le tétrathiomolybdate, actuellement à l'étude, pourrait limiter les aggravations neurologiques initiales. Enfin, le traitement de la MW pourrait être révolutionné dans les années à venir par la thérapie génique [3].

6. Les aggravations de la MW sous traitement : reconnaître les signes pour adopter la bonne conduite

La transplantation hépatique est considérée chez les patients présentant une forme hépatique fulminante ou une cirrhose

décompensée. Les résultats de la transplantation hépatique sont satisfaisants avec un taux de 87 % de survie à 5, 10 et 15 ans [8].

- Une aggravation de la maladie neurologique est observée chez environ 15 % des patients. Dans un tiers des cas, cette aggravation n'est pas réversible, la maladie continuant à évoluer sous traitement [3]. Les mécanismes sont discutés : mobilisation rapide du cuivre par le traitement ou formes suraiguës et action trop lente du traitement.
- Pour ces patients s'aggravant sur le plan neurologique sous traitement pris régulièrement, une transplantation hépatique (TH) peut être discutée au cas par cas avec le centre de référence coordonnateur. Dans notre expérience portant sur 18 patients avec une indication neurologique de TH, une amélioration clinique a été observée chez plus de 60 % des patients avec un suivi moyen de 5 ans [9].
- Pendant le traitement d'entretien, une aggravation clinique doit faire évoquer une mauvaise observance du traitement.
- Pendant la grossesse, le traitement ne doit pas être interrompu : tout arrêt pouvant conduire à la réapparition des symptômes ou à une aggravation de la maladie.

7. Le traitement d'entretien de la MW : plusieurs traitements sont disponibles

D-Pénicillamine, sel de trientine, acétate de zinc.

- Quel que soit le choix, le traitement doit être poursuivi à vie, même pendant les grossesses le plus souvent. Dans cette situation, une réduction de la posologie permet de prévenir

la survenue d'une carence en cuivre chez le fœtus [3].

- Le tremblement, l'hypertonie des membres et l'akinésie répondent souvent mieux au traitement que les dystonies axiales et la dysarthrie. Les troubles du comportement s'estompent après plusieurs années [3].

8. L'observance au traitement : un critère sous surveillance

L'observance des patients peut être facilitée par un suivi multidisciplinaire intégrant les équipes hospitalières et les pharmaciens d'officine qui dispensent les produits.

- Entre 25 et 33 % de tous les patients touchés par la MW et 55 % des patients présymptomatiques ne sont pas observants aux traitements au long cours [3].
- Il est connu que l'inobservance aux traitements est une source d'aggravation de la maladie. Il est recommandé d'adapter le mieux possible le mode de traitement aux habitudes de vie des patients pour favoriser l'observance. Des consultations rapprochées au sein du Centre national de référence de la maladie de Wilson (CRMRWilson) aident au maintien d'une bonne observance.

9. Le suivi de la MW : en consultation tous les 6 mois

Durant la phase d'entretien, un suivi régulier semestriel clinique et biologique est recommandé, que la maladie soit symptomatique ou non, afin de contrôler l'efficacité et la tolérance des traitements.

Tableau 2 - Principaux effets secondaires des traitements.

	D-pénicillamine	Sels de trientine	Acétate de zinc
Évaluation clinique	Réactions allergiques (rash cutané, fièvre...) Agueusie Atteintes auto-immunes : - myasthénie, - polymyosite, - lupus... Élastopathie	<i>Lupus-like syndrome</i>	Dyspepsie Irritation gastrique Douleurs abdominales
Biologie (non cuprique)	Protéinurie Anticorps antinucléaires	Anticorps antinucléaires	Hyperamylasémie
Hématologie	Neutropénie et/ou thrombopénie	Anémie sidéroblastique	

• Les traitements sont ajustés selon les résultats des dosages du cuivre échangeable et de la cuprurie des 24 heures, indispensables pour détecter une mauvaise observance, avant la survenue d'une aggravation hépatique et/ou neurologique ou pour éviter un « surtraitement » et une carence en cuivre [3].

• La cuprurie est élevée sous traitements chélateurs par D-pénicillamine et sels de trientine, et basse, avec un objectif inférieur à 1,6 µmol/j sous sels de zinc notamment pour les formes hépatiques [10].

• Les trois traitements entraînent une normalisation du cuivre échangeable.

• Une échographie hépatique couplée à un Fibroscan® est réalisée à chaque visite semestrielle si une cirrhose est présente, afin de détecter précocement un carcinome hépatocellulaire et de suivre l'élasticité du foie [4].

Attention ! L'élastopathie est un effet indésirable à long terme de la pénicillamine. Il faut y penser et la surveiller. Si vous avez une suspicion n'hésitez pas à contacter le CRMRWilson de votre région (voir point 10) pour avis (Fig. 2 et 3).

10. Suivi pluridisciplinaire de la MW : essentiel à une bonne prise en charge des patients

Le suivi doit être régulier, semestriel, clinique et biologique pour s'assurer de l'observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement, que la maladie soit symptomatique ou non.

• Le Centre national de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre a pour mission d'améliorer la prise en charge de patients souffrant de MW et des autres maladies rares liées au cuivre.

• Au sein des établissements de référence, les équipes multidisciplinaires font intervenir des spécialités différentes : neurologues, hépatologues, pédiatres, en association avec les professions paramédicales (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, IDE, ergothérapeutes, assistantes sociales).

• Le CRMRWilson organise régulièrement des réunions de concertation pluridisciplinaire nationales qui permettent de prendre des

décisions collégiales pour l'instauration du traitement et dans le suivi.

Informations pratiques

Liste des centres spécialisés dans la prise en charge de la maladie de Wilson (www.crmrwilson.com) (Fig. 4):

> Site coordonnateur

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

> Site constitutif

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

Il existe huit centres de compétences, dont les coordonnées se trouvent dans le [tableau 3](#). ■



Figure 2

Femme de 42 ans traitée depuis 26 ans par DP (creux poplité).



Figure 3

Femme de 51 ans traitée depuis 25 ans par DP (cou).

Tableau 3 - Huit centres de compétences.

Villes	Hôpital	Responsable du centre de compétences Wilson	Secrétariat
Besançon	Hôpital Jean Minjot	Dr Claire Vanlemmens	03 81 66 84 21
Bordeaux	Hôpital Haut-Lévêque - CHU de Bordeaux	Pr Victor De Ledinghen	05 57 65 64 39
Lille	Hôpital Claude Huriez - CHRU de Lille	Dr Valérie Canva	03 20 44 55 97
Marseille	Hôpital de la Timone, AP-HM	Dr Frédérique Fluchère	04 91 38 43 33
Paris	Hôpital Necker - Enfants malades, AP-HP	Dr Dominique Debray	01 44 49 25 88
Paris Sud	Hôpital Paul Brousse, AP-HP	Dr Rodolphe Sobesky	01 45 59 34 33
Rennes	Hôpital Pontchaillou - CHU de Rennes	Dr Edouard Bardou-Jacquet	02 99 28 42 98
Toulouse	Hôpital Purpan - CHU de Toulouse	Dr Fabienne Ory-Magne	05 61 77 25 35

Correspondance

- Dalila Habes : dalila.habes@aphp.fr
- Olivier Guillaud : olivier.guillaud@chu-lyon.fr
- Alain Lachaux : alain.lachaux@chu-lyon.fr
- Fabienne Ory-Magne : ory.f@chu-toulouse.fr
- Nouzha Djebrani-Oussedik : nouzha.djebrani-oussedik@aphp.fr
- Aurelia Poujois : apoujois@for.paris
- Rodolphe Sobesky : rodolphe.sobesky@aphp.fr
- Claire Vanlemmens : cvanlemmens@chu-besancon.fr
- France Woimant : france.woimant@live.fr

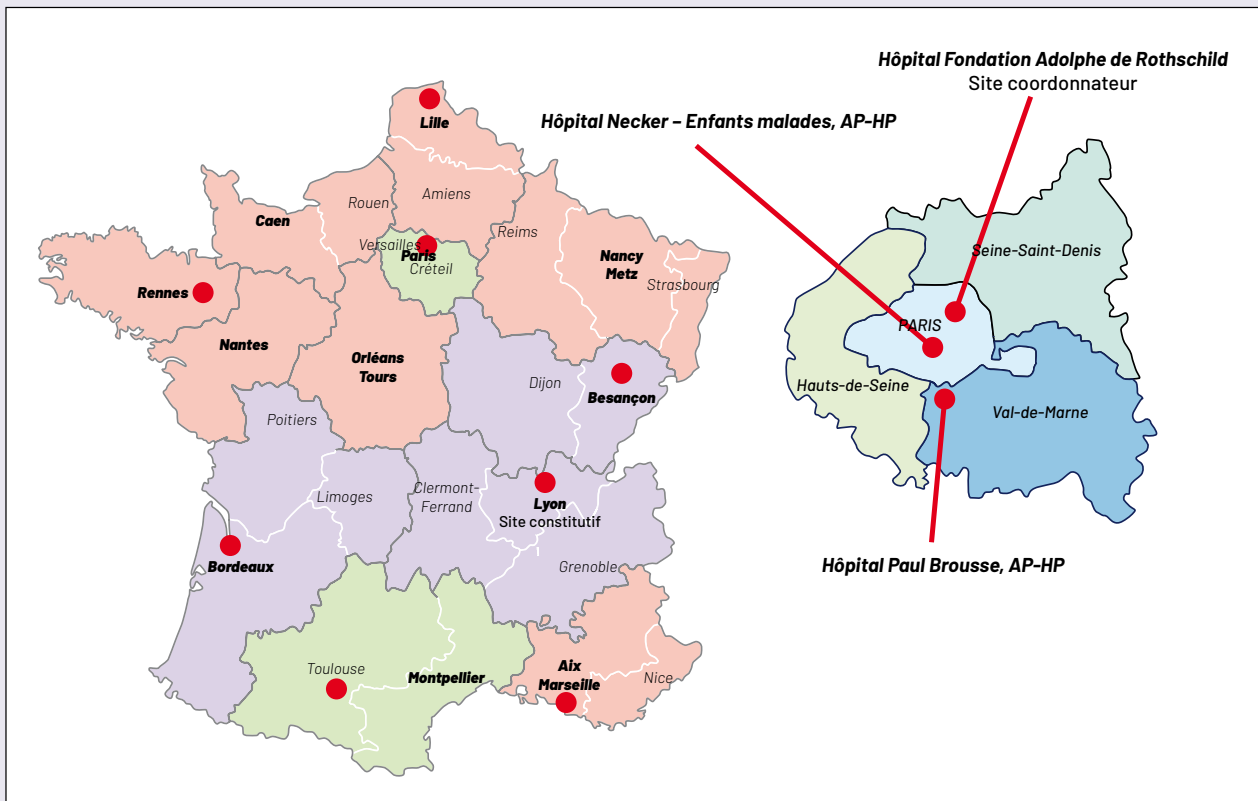


Figure 4

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

Mots-clés : Maladie de Wilson, Dépistage, Diagnostic, Traitement, Prise en charge, Génétique, Symptômes neurologiques, Ratio cuivre échangeable/cuivre total (REC), Cuivre échangeable, Transplantation hépatique, Observance

Keywords: Wilson's disease, Screening, Diagnosis, Treatment, Referral centers, Disease management, Genetics, Neurological symptoms, Relative exchangeable copper (REC), Exchangeable copper, Liver transplant, Treatment adherence

✱ *Nouzha Djebrani-Oussedik déclare faire des conférences en qualité d'intervenant pour GMP-Orphan. Olivier Guillaud déclare avoir reçu une invitation aux congrès de Gilead et d'Abbvie ; d'avoir participé à des boards pour GMP-Orphan. Dalila Habes déclare avoir des liens d'intérêt avec GMP-Orphan. Alain Lachaux déclare : Expertise : Agence Biomédecine, Région Aquitaine ; Conseil : Abbvie, GMP-Orphan, CSL Behring ; Essais et études : Abbvie, Albireo, Alfa Wassermann, Astellas, CHRU de Lille, Gilead, Groupe hospitalier de l'Institut catholique de Lille, Imagine Institute, Ipsen Pharma, Janssen Biologics BV, Janssen Research, LFB, Ministère des Solidarités et de la Santé, Novartis Pharma. Fabienne Ory-Magne déclare des interventions ponctuelles avec Abbvie, Aguetant, Everpharma, GMP-Orphan, Homeperf, Medtronic, NHC, Orkyn. Aurelia Poujois déclare une activité de conseil et une participation à des boards d'experts pour Alexion, Univar, GMP-Orphan et Vivet Therapeutics, et des invitations en qualité d'auditeur pour Merz Pharma. Claire Vanlemmens déclare ne pas avoir de lien d'intérêt. Rodolphe Sobesky déclare des liens d'intérêt avec GMP-Orphan. France Woimant déclare des activités de conseil avec GMP-Orphan.*



Bibliographie

1. Poujois A, Woimant F, Samson S et al. Characteristics and prevalence of Wilson's Disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018 ; 42 : 57-63.
2. Collet C, Laplanche JL, Page J et al. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet* 2018 ; 19 : 143.
3. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C et al. The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol* 2018 ; 174 : 589-96.
4. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018 ; 42 : 512-20.
5. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med* 2019 ; 7 : S70.
6. Guillaud O, Brunet AS, Mallet I et al. Relative exchangeable copper: a valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int* 2018 ; 38 : 350-7.
7. HAS. Maladie de Wilson : Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2008.
8. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 579-89.
9. Poujois A, Sobesky R, Meissner W et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurological forms of Wilson's disease. *Neurology* 2020, First published May 12 ; doi.org/10.1212/WNL.00000000000009474.
10. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 392-420.