



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DOSAGE DU CUIVRE URINAIRE

Classement NABM : non classé – Code : non codé

MARS 2006

Service évaluation des actes professionnels

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **février 2006**.

© HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ – 2006

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Julie Biga, chef de projet au service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Gaëlle Fanelli, documentaliste, avec l'aide de Julie Mokhbi et Valérie Serrière-Lanneau, sous la direction de Frédérique Pagès, docteur ès sciences.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mireille Eklo.

.....
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au Chef de service, Dr Denis-Jean David, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
SYNTHÈSE	5
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	9
I. SOURCES D'INFORMATIONS	9
II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE	9
CONTEXTE	11
I. MALADIES DU MÉTABOLISME DU CUIVRE : MALADIE DE WILSON ET MALADIE DE MENKES	11
I.1 Épidémiologie	13
I.2 Gravité de la pathologie.....	13
I.3 Diagnostics biochimiques de la maladie de Wilson et de la maladie de Menkes.....	14
I.4 Diagnostic génétique de la maladie de Wilson.....	14
I.5 Traitement de la maladie de Wilson	14
II. TECHNIQUE RECOMMANDÉE POUR LE DOSAGE DU CUIVRE URINAIRE	15
III. INDICATIONS DU DOSAGE DE CUIVRE URINAIRE	15
IV. AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE	15
IV.1 La D-pénicillamine	15
IV.2 L'acétate de zinc dihydraté	16
V. POPULATION-CIBLE	16
VI. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE	17
VI.1 Impact sur la morbi-mortalité	17
VI.2 Impact sur la qualité de vie, sur le système de soins et sur les politiques et programmes de santé publique	17
VII. SITUATION/CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE	17
VIII. IDENTIFICATION DE L'ACTE DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES	17
ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	18
I. ARTICLES SÉLECTIONNÉS	18
II. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'ACTE	18
III. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE	18
IV. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE	19
V. CONDITIONS D'EXÉCUTION	19
AVIS RENDU PAR LA COMMISSION DE LA NABM	21
ANNEXES	22
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS	22
RÉFÉRENCES	24

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

La maladie de Wilson est une toxicose cuprique autosomique récessive. Elle résulte d'une mutation du gène transporteur du cuivre, l'ATP7B porté par le chromosome 13.

Le diagnostic est souvent difficile à établir. En effet, les manifestations cliniques et biologiques présentent un certain polymorphisme. Le dosage du cuivre urinaire est un acte de biologie médicale faisant partie des tests permettant de poser le diagnostic de la maladie de Wilson. La maladie de Wilson est curable par l'administration de chélateur cuivre, la D-pénicillamine ou de sels de zinc. Ces deux médicaments ont obtenu un avis favorable de la Commission de la Transparence respectivement en 2000 et 2005.

Cet acte n'est pas inscrit dans la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), et n'est pas pris en charge en France. Il est inscrit dans deux des nomenclatures étrangères consultées : Australie et États-Unis.

L'évaluation de cet acte a été demandée par l'Uncam, dans le cadre de la révision du chapitre de la NABM, en vue de son inscription à la liste d'actes pris en charge par l'Assurance maladie.

La Haute Autorité de santé a évalué le service attendu/rendu de cet acte pour rendre un avis sur son inscription à cette liste.

MÉTHODE

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et l'avis de professionnels réunis au sein d'un groupe de travail (la commission de la NABM ici). Une recherche documentaire sans limite de temps a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline, The Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse et HTA Database*). Deux cent trente et une références ont été obtenues, dont 70 ont été analysées et 32 citées dans le texte.

RÉSULTATS

Littérature analysée

Dans le cadre du diagnostic de la maladie de Wilson

L'analyse critique de la littérature scientifique repose :

- sur 9 séries de cas totalisant 333 patients pour les performances diagnostiques du dosage du cuivre urinaire. Ces études montrent que le dosage du cuivre urinaire est utilisé dans le diagnostic de la maladie de Wilson. La sensibilité et la spécificité du dosage du cuivre urinaire variaient respectivement de 43,6 à 100 %, et de 37,5 à 82,8 % (sur deux séries de cas incluant 83 patients pour l'estimation de la spécificité).
Pour la cuprurie dès 24 heures après administration de D-pénicillamine, la sensibilité était de 56,3 à 88,2 % sur un total de 176 patients, et la spécificité de 98,2 % sur 75 patients.
Le test de référence était constitué d'un faisceau d'arguments cliniques et biochimiques.
- sur 2 recommandations américaines pour la place dans la stratégie thérapeutique. Une combinaison de tests biologiques est nécessaire pour établir le diagnostic de la maladie de Wilson. Le dosage du cuivre dans les urines dès 24 heures est une aide au diagnostic de la maladie de Wilson chez l'enfant (recommandation de niveau II).

Dans le cadre du suivi thérapeutique

Le rapport scientifique de l'EMA pour Wilzin[®] signale que le dosage du cuivre urinaire est utilisé pour le suivi des patients traités par zinc.

Avis de la commission de la NABM

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription de cet acte en 2004.

CONCLUSION

Le dosage du cuivre urinaire présente un intérêt diagnostique dans certaines situations cliniques. Il présente une sensibilité estimée sur peu de patients de 43,6 à 100 %, et une spécificité de 37,5 à 82,8 %. Il ne présente pas de problème de sécurité.

La quantification du cuivre urinaire permet aussi d'adapter la prise en charge thérapeutique.

L'impact de cet acte sur le système de soins et sur les programmes de santé publique en France n'a pas été évalué. Ainsi, il n'est pas possible d'évaluer l'intérêt de santé publique de cet acte.

Le Service attendu est jugé suffisant avec une amélioration du Service attendu sans objet, faute de comparateur.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Dosage du cuivre urinaire

Classement NABM : Non classé *Code :* Non codé

Date de l'avis : 29 mars 2006

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste prévue des actes à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable**.

1. Indications principales

- Diagnostic de la maladie de Wilson et de Menkes (dosage du cuivre urinaire et cuprurie dès 24 heures après administration de D-pénicillamine) ;
- suivi des patients traités par chélateur du cuivre ou acétate de zinc.

2. Gravité de la pathologie

La présence d'une maladie de Wilson ou de Menkes est potentiellement associée à des complications hépatiques et/ou neurologiques. Si le diagnostic de la maladie n'est pas effectué, cette affection peut se manifester en urgence par une crise hémolytique conduisant à une insuffisance hépatique aiguë, et nécessitant une transplantation hépatique dans les quelques jours suivant l'apparition des symptômes. La maladie de Wilson tout comme la maladie de Menkes sont toujours fatales en l'absence de traitement.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique à visée curative.

4. Place dans la stratégie diagnostique/thérapeutique

Cet acte permet de diagnostiquer une maladie grave en vue d'instituer un traitement curatif. Une combinaison d'éléments cliniques et de tests biologiques est nécessaire pour établir le diagnostic de maladie de Wilson. Le dosage du cuivre dans les urines dès 24 heures est une aide au diagnostic de la maladie de Wilson. En outre, le dosage permet de suivre le traitement sur le plan de l'efficacité et de la compliance.

5. Amélioration du service attendu

Sans objet.

6. Population-cible

La prévalence de la maladie de Wilson est estimée à 1/30 000. La maladie de Menkes est une maladie rare. Ces deux maladies sont des pathologies orphelines.

7. Conditions de mise en œuvre

La technique de dosage doit permettre de détecter un cuivre urinaire supérieur à 40 µg/24 heures (0,6 µmoles/24 heures). Le dosage du cuivre urinaire s'effectue par une technique de spectrophotométrie d'absorption atomique, utilisant une flamme à la longueur d'onde de 324,8 nm. Il peut être réalisé aussi par spectrométrie d'émission en plasma induit ou par spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse.

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

L'acte doit être réalisé dans un tube ne contenant pas de cuivre.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Sans objet.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé

Sans objet.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AACC:	<i>American Association for Clinical Chemistry.</i>
AASLD:	<i>American Association for the Study of Liver Diseases.</i>
AMM :	Autorisation de mise sur le marché.
Anaes :	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
CNAMTS :	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.
EMA:	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.</i>
ISP :	intérêt de santé publique.
NABM :	Nomenclature des actes de biologie médicale.
NACB :	<i>National Academy of Clinical Biochemistry.</i>
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit.
SA :	service attendu.
SMR :	service médical rendu.
Uncam :	Union nationale des caisses d'assurance maladie.

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu ou rendu des actes professionnels, et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de l'admission de ces actes au remboursement par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam).

L'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte :

- « Dosage du cuivre urinaire. »

Cette évaluation a été demandée par la Caisse nationale d'assurance maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), car ce libellé n'avait pas été inscrit avant le 31 décembre 2004 – date à laquelle l'avis de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) est devenu nécessaire avant l'inscription de tout nouvel acte – malgré un avis de la Commission de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), envoyé au Ministère en avril 2004.

Dans le présent rapport, l'évaluation du service attendu de l'acte est basée sur l'analyse critique des données de la littérature scientifique et l'avis de la commission de la NABM.

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I. SOURCES D'INFORMATIONS

Base de données bibliographiques consultée :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis)

Autres sources :

- *The Cochrane Library* (Royaume-Uni) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA)*.

II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 1* présente la stratégie et les résultats de la recherche, en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Tableau 1. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

	Type d'étude/Sujet Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		1990 – mars 2006	M : 0
Étape 1	<i>Copper/urine</i>		
ET			
Étape 2	<i>Guideline* OU Practice guideline OU Health planning guidelines OU Recommendation [titre] OU Consensus development conferences OU Consensus development conferences, NIH OU Consensus conference [titre, résumé] OU Consensus statement [titre, résumé]</i>		
Méta-analyses, Revues de littérature		1990 – mars 2006	M : 0
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Meta-analysis OU Meta analysis [type de publications] OU Review literature OU Systematic review [titre]</i>		
Données épidémiologiques sur les indications		1990 – mars 2006	M : 22
Étape 4	<i>Menkes Kinky Hair Syndrome OU Wilson's disease [titre, résumé]</i>		
ET			
Étape 5	<i>Epidemiology OU Prevalence OU Incidence OU Mortality OU Morbidity</i>		
Études contrôlées		1990 – mars 2006	M : 53
Étape 1			
ET			
Étape 6	<i>Controlled clinical trial OU Randomized controlled trial* OU Single-Blind method OU Double-blind method OU Random allocation OU Comparative study</i>		

Tableau 1. (suite) Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Études de cohorte	1990 – mars 2006	M : 16
Étape 1		
ET		
Étape 7	<i>Cohort studies</i> OU <i>Longitudinal studies</i> OU <i>Follow-up studies</i> OU <i>Prospective studies</i>	
Essais cliniques	1990 – mars 2006	M : 16
Étape 1		
ET		
Étape 8	<i>Clinical trial</i> OU <i>Case-control stud*</i> OU <i>Retrospective stud*</i> OU <i>Comparative study</i>	
Données de spécificité et de sensibilité	1990 – mars 2006	M : 5
Étape 1		
ET		
Étape 9	<i>Sensitivity and Specificity!</i> OU <i>Predictive value of tests</i> OU <i>Specificity [titre]</i>	
Données d'efficacité et de sécurité	1990 – mars 2006	M : 77
Étape 1		
ET		
Étape 10	<i>Iatrogenic disease</i> OU <i>Iatrogenic</i> OU <i>Efficiency</i> OU <i>Treatment Outcome</i> OU <i>Medical errors</i> OU <i>Malpractice</i> Ou <i>Diagnostitic Errors</i> OU <i>Equipement failure</i> OU <i>Equipement Safety</i> OU <i>Safety management</i> OU <i>Prognosis !</i> OU <i>Survival Analysis</i> OU <i>Survival Probability</i> OU <i>Survival rate</i> OU <i>Patient Safety [titre, résumé]</i> OU <i>Safety [titre]</i> OU <i>Efficiency [titre]</i> OU <i>Efficacy [titre]</i>	
Littérature francophone		
Étape 11	(Cuivre ET Urinaire) OU Maladie de Menkes OU Diagnostique ET Maladie de Wilson	1984 – juillet 2005 M : 42
	Nombre total de références obtenues	231
	Nombre total de références analysées	70
	Nombre de références citées	32

Le signe ! signifie que le descripteur a été interrogé avec son arborescence, c'est-à-dire que tous ses termes spécifiques sont compris dans l'interrogation.

(M : Medline ; P : Pascal.)

CONTEXTE

I. MALADIES DU MÉTABOLISME DU CUIVRE : MALADIE DE WILSON ET MALADIE DE MENKES

Le cuivre est un oligo-élément impliqué dans de nombreuses réactions chimiques. Il entre dans le schéma réactionnel de divers systèmes enzymatiques, dont trois sont impliqués directement dans le métabolisme de l'oxygène. Le cuivre intervient également comme cofacteur de la lysyl-oxydase, enzyme permettant la réticulation de l'élastine et du collagène. Il stimule l'érythropoïèse, possède un rôle hypocholestérolémiant et une action spermicide.

C'est un antagoniste du zinc au niveau des enzymes utilisant ce dernier comme cofacteur. Dans l'organisme, le cuivre est lié en quasi-totalité à la céruloplasmine (plus de 80 %) et pour le restant à l'albumine. Une très faible quantité est libre et dialysable. Il est stocké dans le foie, les muscles, le système nerveux central et les érythrocytes. L'excrétion se fait majoritairement par voie biliaire, ainsi que pour une plus faible part, par voie urinaire. Les taux sériques de cuivre augmentent après la naissance pour atteindre les valeurs de l'adulte en 3 à 6 mois (1).

Deux maladies métaboliques entraînent un déficit en cuivre plasmatique :

Décrite en 1912, **la maladie de Wilson** (ou dégénérescence hépato-lenticulaire) est une maladie autosomique récessive liée à une surcharge tissulaire en cuivre libre, toxique pour la cellule. Cette maladie résulte de mutations du gène de l'ATP7B porté par le chromosome 13 ; cette protéine ATP7B assure le transport du cuivre dans l'hépatocyte. Le déficit fonctionnel en ATP7B entraîne une incapacité d'évacuation du cuivre hépatique hors de l'hépatocyte vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie lié à la métallothionéine, protéine de stockage et sous forme libre. Il n'est pas, non plus, incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique. La toxicose, inapparente au début, va se poursuivre insidieusement jusqu'à l'apparition des premiers symptômes cliniques qui résultent des dommages oxydatifs causés par cet excès de cuivre libre, ainsi que par son relargage dans la circulation générale (2).

Malgré une augmentation de l'élimination par voie urinaire, le bilan cuprique est positif, et l'organisme accumule progressivement du cuivre, d'abord dans le foie puis dans tous les organes. Elle se manifeste le plus souvent vers 20 ans par des troubles hépatiques et/ou neurologiques. Au cours de l'évolution de la maladie, il est retrouvé fréquemment des troubles psychiatriques avec ralentissement psychomoteur et signes frontaux. Les atteintes ophtalmologiques (anneau de Kayser-Fleischer) sont rencontrées dans 80 % des cas. L'anneau de Kayser-Fleischer est un signe pathognomonique de la maladie de Wilson, mais son absence ne peut exclure la maladie (3). D'autres fonctions physiologiques peuvent être touchées lors de la maladie, au premier rang desquelles les manifestations hématologiques à type d'hémolyse, lorsque l'excès de cuivre hépatique repasse dans la circulation générale. Les manifestations rénales (tubulopathies, lithiases), osseuses (ostéomalacies, ostéoporoses, maladies articulaires), cardiaques (cardiomyopathies, arythmies) surviennent plus tardivement (1).

Sur le plan biologique, la maladie de Wilson est caractérisée par une diminution de la céruloplasmine sérique (0 à 0,20 g/l), donc une diminution du cuivre sérique total (< 11 µmol/l) contrastant avec une augmentation du cuivre libre sérique et une augmentation importante du cuivre urinaire (> 1,6 µmol/24 heures). L'accumulation

hépatique du cuivre est massive, en relation avec une baisse marquée (de 60 à 80 %) de l'excrétion biliaire (2).

La date de survenue des manifestations cliniques varie beaucoup (de 4 à 40 ans, les débuts au-delà sont exceptionnels). Les formes hépatiques sont les plus fréquentes chez l'enfant (insuffisance hépatique fulminante du sujet jeune ou majeure avec œdème, ascite, hépatite ou cirrhose chez le sujet plus âgé). La biopsie retrouve une stéatose microvésiculaire et macrovésiculaire au début de la maladie, puis une inflammation, une fibrose et une cirrhose (4,5). Les formes neurologiques s'observent surtout chez l'adolescent, l'adulte jeune, et sont souvent diagnostiquées avec retard, d'autant qu'elles s'accompagnent de troubles psychiatriques dans près d'un cas sur deux. Il existe des formes mixtes, psychiatriques et surtout des formes asymptomatiques de découverte fortuite, mises en évidence lors de l'exploration familiale quand un sujet probant vient d'être diagnostiqué. Les manifestations de la maladie sont donc polymorphes¹ (cf. *tableau 2*).

Tableau 2. Manifestations de la maladie de Wilson d'après l'OMS, 1998 (2)

Système	Symptôme
Hépatique	Cirrhose, hépatite chronique active, hépatite fulminante
Neurologique	Bradykinésie, rigidité, tremblement, ataxie, dyskinésie, dysarthrie, dyskinésie, attaque
Psychiatrique	Troubles du comportement, déclin cognitif, déclin affectif, trouble psychotique
Ophthalmologique	Anneaux de Kayser-Fleischer, cataracte en tournesol
Hématologique	hémolyse, coagulopathie
Rénal	Anomalie tubulaire, diminution de la filtration glomérulaire, lithiase
Cardiaque	Cardiomyopathie, arythmie, troubles de la conduction, dysfonction cardiaque
Musculo-squelettique	Ostéomalacie, ostéoporose, maladie dégénérative du cartilage
Digestif	Lithiase, pancréatite, péritonite bactérienne spontanée
Endocrinien	Aménorrhée, avortement spontané, retard de puberté, gynécomastie
Dermatologique	Hyperpigmentation, acanthosis nigricans, lunule azur

La **maladie de Menkes** est une maladie récessive liée à l'X, qui se manifeste cliniquement par une encéphalopathie convulsivante d'évolution rapidement mortelle.

Elle est caractérisée par une anomalie du transport du cuivre intestinal, associant un taux sérique du cuivre fortement abaissé (1/3 des valeurs usuelles), un déficit majeur de certaines enzymes (cytochrome C-oxydase, lysyl-oxydase, tyrosinase) et une céruloplasmine normale. La clairance du cuivre est normale chez ces enfants. Il existe un taux faible du cuivre dans le foie et le cerveau. En revanche, les regroupements sulfhydryles sont élevés dans tout l'organisme, et particulièrement dans les cheveux, donnant à la chevelure un aspect caractéristique.

Le gène en cause a été localisé sur le chromosome X au locus X 13.3 (il s'agit du gène ATP7A (6)). Dans ce cadre, la détermination de l'activité de la Cu-Zn SOD érythrocytaire serait l'indicateur le plus fiable des réserves tissulaires de cuivre. La diminution de son activité serait plus sensible que celle du cuivre ou de la céruloplasmine sérique, notamment lors des carences nutritionnelles *a minima*.

La maladie de Menkes se manifeste par un retard de croissance intra-utérin, qui persiste après la naissance. La détérioration neurologique est progressive : les troubles neurologiques débutent, dans la forme classique, durant les deux premiers mois de la vie, par une hypotonie axiale et une spasticité, une hypothermie, des convulsions

¹ Source : <http://www.liverfoundation.org/db/articles/1054>.

partielles et généralisées, des difficultés dans l'alimentation. Progressivement s'installe une microcéphalie. Ces troubles sont liés à une dégénérescence cérébrale et cérébelleuse, avec gliose. Le phénotype est marqué par un aspect remarquable des cheveux : rares, hypopigmentés, ternes, raides, qui ont tendance à se casser. Sous le microscope, on voit une torsion axiale caractéristique (pili torti), et un monilethrix. La face se caractérise par son hypotonie, donnant un aspect joufflu au visage, une micrognathie, un palais ogival. La peau est sèche, irrégulièrement pigmentée, épaisse. (7).

Radiologiquement, on note une ostéoporose des os longs, la présence d'éperons métaphysaires, et de nombreux os wormiens au voisinage des sutures lambdoïdes. Les vaisseaux sanguins sont tortueux et allongés avec une lumière irrégulière, du fait d'un développement anormal de la lamina élastique et d'un épaississement de l'intima. Des anévrysmes peuvent survenir, générateurs d'hémorragies sous-durales, intracérébrales ou même intestinales. La détérioration neurologique est progressive, et le décès survient le plus souvent tôt dans l'enfance (7).

Un traitement par supplémentation en cuivre peut être institué, mais en prenant garde aux conséquences dangereuses des surdosages. Il consiste à administrer du cuivre par voie parentérale sous forme de cuivre-histidine. Ce traitement a pour résultat de corriger le niveau en cuivre du sérum. Si le traitement est commencé avant l'apparition des convulsions et de la détérioration neurologique, il la prévient, et prolonge la survie. Il n'évite toutefois pas l'apparition d'autres manifestations (hypotension orthostatique, anévrysmes, diarrhée chronique) (7).

I.1 Épidémiologie

L'incidence de la maladie de Wilson est estimée en France à environ 1/100 000, celle du gène à 1/200, et celle des hétérozygotes à 1/90 naissances (1). Sa prévalence est d'environ 1/30 000 (8).

L'incidence de la maladie de Menkes, beaucoup plus rare, a été estimée à 1 naissance pour 316 753 naissances vivantes entre 1976 et 1987 en France (9). Il s'agit donc d'une maladie très rare avec un risque de mutation s'élevant à $1,96 \times 10^{-6}$ (9). Aucune donnée de prévalence de la maladie de Menkes n'a été retrouvée.

Ces deux maladies sont classées parmi les maladies orphelines (7,8).

I.2 Gravité de la pathologie

La maladie de Wilson est toujours fatale en l'absence de traitement (10).

La Commission de la transparence (11) concluait dans son avis sur la D-pénicillamine : « La maladie de Wilson est une pathologie génétique grave et orpheline [...]. Plus la maladie est précoce, plus le pronostic est défavorable. »

Si le diagnostic de la maladie n'est pas effectué, la maladie de Wilson peut se manifester en urgence par une crise hémolytique conduisant à une insuffisance hépatique aiguë, et nécessitant une transplantation obligatoire dans les quelques jours suivant l'apparition des symptômes. Il est donc important d'éviter la survenue de cette décompensation urgente par un diagnostic biochimique et moléculaire préventifs, car cette maladie génétique peut être traitée avec beaucoup d'efficacité. Une atteinte neurologique peut mener à un état grabataire. Par ailleurs, réalisé à tort, le diagnostic engendre un traitement pouvant être dangereux en raison des troubles auto-immuns consécutifs à l'administration de D-pénicillamine (1).

I.3 Diagnostics biochimiques de la maladie de Wilson et de la maladie de Menkes

Les manifestations cliniques manquent de spécificité : troubles hépatiques, neurologiques, psychiatriques inconstants et souvent peu précis ; existence de patients souvent asymptomatiques (3). Les sujets très jeunes (âge inférieur à deux ans) ont un métabolisme cuprique présentant des particularités, et rendant le dépistage biochimique délicat chez ces sujets. D'autre part, le tableau biochimique est parfois trompeur : homozygotes devant être traités, et présentant des signes biochimiques peu évocateurs, hétérozygotes indemnes présentant des valeurs pouvant simuler une homozygotie, patients présentant une insuffisance hépatique associée à une baisse importante de la céruloplasmine (3). Le diagnostic peut être fait par biopsie du foie, lorsqu'une concentration de cuivre hépatique supérieure à 50 µg/g est trouvée. Il s'agirait du *gold-standard* (3), mais ceci est controversé par d'autres auteurs (12). En définitive, le diagnostic positif de la maladie peut être difficile à établir (13).

Le dosage du cuivre urinaire est d'une grande aide pour le diagnostic de la maladie de Wilson et pour le suivi du traitement. Ce dosage est un reflet du cuivre plasmatique libre. Quarante pour-cent des patients présymptomatiques excrètent moins de 100 µg/24 heures de cuivre. Dans ces cas douteux, une cuprurie dès 24 heures peut être réalisée après administration de D-pénicillamine à raison de 250 mg toutes les 6 heures pendant 48 heures. Deux prélèvements d'urine sont alors réalisés, et en cas de maladie de Wilson, l'excrétion est supérieure à 1 500 µg/jour (14).

I.4 Diagnostic génétique de la maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive héréditaire, dont le gène est localisé sur la bande 14.1-21.1 du bras long du chromosome 13 (15). Il s'agit du gène ATP7B. Il existe une grande hétérogénéité liée aux mutations (au nombre d'au moins 200). Le diagnostic génétique peut être utile dans les cas équivoques, mais le typage doit permettre de détecter les multiples mutations de la maladie de Wilson (16).

I.5 Traitement de la maladie de Wilson

La D-pénicillamine augmente la clairance du cuivre et son élimination urinaire². L'amélioration porte surtout sur les troubles neurologiques et psychiatriques de la maladie de Wilson.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la D-pénicillamine signale une surveillance clinique étroite et biologique pendant le traitement de la maladie de Wilson : surveillance de l'anneau vert de Kayser-Fleisher, et augmentation de la cuprurie qui doit assurer un bilan cuprique négatif.

L'acétate de zinc dihydraté a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Son action est fondée sur la compétition lors de l'absorption intestinale entre cuivre et zinc. Le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale, protéine qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc. Il augmente, de ce fait, l'excrétion fécale du cuivre. Le rapport de la Commission de la transparence signale que la posologie de Wilzin[®] doit être adaptée en fonction des concentrations plasmatiques et urinaires en cuivre (17).

Enfin, la trientine est un autre chélateur du cuivre, mais il n'a pas obtenu l'AMM en France.

² source Internet : <http://www.eurowilson.org>

II. TECHNIQUE RECOMMANDÉE POUR LE DOSAGE DU CUIVRE URINAIRE

Le dosage du cuivre s'effectue par une technique de spectrophotométrie d'absorption atomique utilisant une flamme à la longueur d'onde de 324,8 nm (technique de référence). Il peut être réalisé aussi par spectrométrie d'émission en plasma induit ou par spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse.

Les valeurs urinaires usuelles sont inférieures à 100 µg/j (2,18).

III. INDICATIONS DU DOSAGE DE CUIVRE URINAIRE

Les indications du dosage du cuivre urinaire sont :

1. l'aide au diagnostic de maladie de Wilson (10) par dosage du cuivre urinaire ou par la cuprurie dès 24 heures après administration de D-pénicillamine (19) ;
2. l'aide au diagnostic de maladie de Menkes (20) ;
3. le suivi du traitement par zinc (21).

Le dosage du cuivre urinaire est le meilleur moyen de suivre l'efficacité de la thérapeutique, car la cuprurie dès 24 heures est toujours > 100 µg chez les patients symptomatiques. Pour les patients traités par zinc, une cuprurie dès 24 heures ≤ 125 µg et un cuivre plasmatique non lié à la céruloplasmine ≤ 25µg/dl indiquent un bon contrôle de la maladie. Les posologies doivent être adaptées en fonction du monitoring, de sorte à maintenir une excrétion du cuivre dans les urines au-dessous de 125 µg/24 heures (22).

IV. AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

IV.1 La D-pénicillamine

La D-pénicillamine (11) a été réévalué par la Commission de la Transparence le 30 novembre 2005.

« Service médical rendu

[...] La D-pénicillamine est utilisée depuis plusieurs dizaines d'années dans cette affection.

Les effets indésirables précoces sont des manifestations allergiques et une aggravation du tableau neurologique dans les premières semaines de traitement chez 20 % des patients. Les complications tardives de la D-pénicillamine, telles que glomérulopathie ou lupus, nécessitent l'arrêt du traitement avec le risque d'un effet de rebond.

Il s'agit d'un traitement curatif [...].

La place de cette spécialité dans le traitement symptomatique la maladie de Wilson est majeure.

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité présente une amélioration du service médical rendu majeure de niveau I dans la stratégie thérapeutique habituelle de cette affection.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement la maladie de Wilson. »

IV.2 L'acétate de zinc dihydraté

L'acétate de zinc dihydraté (17) a été évalué par la Commission de la Transparence le 02 novembre 2005.

« Service médical rendu

La maladie de Wilson est une affection grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Ces spécialités sont de médicaments à visée curative.

Intérêt en termes de santé publique :

La maladie de Wilson est une affection rare. Son évolution est souvent fatale, mais dans des délais extrêmement variables qui dépendent du tableau clinique du patient. En conséquence, le fardeau induit par la maladie de Wilson ne peut être quantifié.

Le besoin thérapeutique est insuffisamment couvert, en raison notamment de la toxicité pouvant être associée à l'utilisation du traitement actuel (D-pénicillamine).

En l'absence de synthèse des données d'utilisation alors que l'acétate de Zinc est utilisé depuis 40 ans aux États-Unis dans cette indication ou d'essai randomisé *versus* la D-pénicillamine, l'impact de Wilzin sur la morbidité ou sur la mortalité ne peut être estimé.

En conséquence, compte tenu des données disponibles, il n'est pas possible de statuer sur l'ISPA de Wilzin.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Wilson.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. »

V. POPULATION-CIBLE

D'après l'estimation de la population-cible bénéficiant de la Wilzin® par la Commission de la transparence (17), « selon Orphanet, la prévalence de la maladie de Wilson serait d'environ 1/30 000 (8),

Selon l'EMA, la prévalence de la maladie de Wilson serait de 0,6 cas pour 10 000 personnes en Europe (22),.

Sur ces bases, la population-cible de WILZIN serait comprise entre 2 000 et 3 600 patients en France. »

La prévalence de la maladie de Menkes n'est pas connue en France, mais il s'agit d'une maladie très rare.

VI. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE

VI.1 Impact sur la morbi-mortalité

La Commission de la Transparence a par ailleurs conclu, concernant le Service médical rendu de la D-pénicillamine (11) :

- « la D-pénicillamine est utilisée depuis plusieurs dizaines d'années dans cette affection ;
- il s'agit d'un traitement curatif (11) ;
- le traitement par chélateur doit être poursuivi à vie (23).

Il existe donc un traitement efficace de la maladie consistant en l'administration *per os* d'agents chélateurs du cuivre, la D-pénicillamine ou bien les sels de zinc. Ces thérapeutiques, surtout si elles sont initiées tôt et à vie, permettent d'éviter qu'une accumulation cuprique n'entraîne des dommages irréversibles dans le foie et le cerveau. Les dangers de non-observance au traitement et l'inefficacité chez quelques patients de certains schémas thérapeutiques exposent constamment à une rechute clinique rapide, et plus grave, souvent mortelle. Il est donc important d'appréhender l'efficacité de cette thérapeutique par des dosages urinaires réguliers de cuivre 2 à 3 fois par an (24).

Ces divers éléments laissent présager un impact du dosage du cuivre urinaire sur la morbi-mortalité. »

VI.2 Impact sur la qualité de vie, sur le système de soins et sur les politiques et programmes de santé publique

Le dosage du cuivre urinaire contribue à établir le diagnostic de Maladie de Wilson ou de Menkes, et permet donc de traiter efficacement la maladie. Aucune étude sur la qualité de vie n'a été identifiée, de même pour l'impact sur le système de soins et sur les politiques et programmes de santé publique.

VII. SITUATION/CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

Cet acte (dosage du cuivre urinaire) n'est pas inscrit à la nomenclature française (NABM).

VIII. IDENTIFICATION DE L'ACTE DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

L'acte a été identifié dans deux des quatre nomenclatures étrangères consultées (américaine et australienne), sans précision du métal dans la nomenclature américaine (cf. *tableau 3*).

Tableau 3. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)	81005	<i>Urinalysis, qualitative or semiquantitative, except immunoassays</i>
	81002	<i>Non-automated, without microscopy</i>
Australienne (MBS 2005)	66669	<i>Quantification of copper, manganese, selenium, or zinc (except if item 66667 applies), in blood, urine or other body fluid or tissue. 1 test to a maximum of 3 episodes in a 6 month period</i>
	66670	<i>Quantification of copper, manganese, selenium, or zinc (except if item 66667 applies), in blood, urine or other body fluid or tissue. 2 or more tests to a maximum of 3 episodes in a 6 month period</i>
Belge (2005)		Non identifié
Québécoise (2005)		Non identifié

ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I. ARTICLES SÉLECTIONNÉS

L'analyse de la littérature est basée sur :

- 9 séries de cas totalisant 333 patients (5,18,24-30) pour l'évaluation des performances diagnostiques de l'acte (sensibilité et spécificité) ;
- 2 recommandations américaines (10,16) pour l'évaluation de l'acte dans la stratégie thérapeutique ;
- 3 avis d'auteurs pour la description des conditions d'exécution (6,13,31).

II. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'ACTE

Sur 313 patients, le dosage du cuivre urinaire est un test diagnostique présentant une sensibilité allant de 43,6 à 100 % selon les études, et une spécificité de 37,5 à 82,8 % selon deux études (total de 83 patients).

Pour dosage de la cuprurie dès 24 heures après administration de D-pénicillamine, la sensibilité est de 56,3 à 88,2 % sur un total de 176 patients, et la sensibilité est de 98,2 % estimée sur une série de cas incluant 75 patients. Aucune définition du *gold-standard* n'était présentée dans ces études puisqu'il n'existe pas de test de référence. Le diagnostic de la maladie de Wilson a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques, utilisant des éléments diagnostiques différents en fonction des situations cliniques rencontrées ; la validité de ce faisceau d'arguments n'a pas été analysée. Le détail des résultats est présenté dans le *tableau 4*.

III. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Une recommandation (16) de la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) traitant du diagnostic et du suivi des pathologies hépatiques, s'est appuyée sur l'expertise d'un groupe multidisciplinaire (biochimistes, virologues, hépatologues). Ce consortium a réalisé une recherche bibliographique incluant toutes les publications en langue anglaise de 1966 à août 1999. Des références complémentaires ont été ajoutées à la lecture des articles sélectionnés. Un prérapport a été présenté à 11 experts. Après ajout de modifications, un second rapport a été présenté à l'*AASLD Practice Guidelines Committee* et à la *NACB board of directors*. Un troisième rapport a été publié sur le site de la NACB ouvert aux commentaires. Enfin, le rapport final a été présenté au meeting annuel de l'*American Association for Clinical Chemistry* (AACC) en juillet 1999.

Le dosage du cuivre urinaire ne faisait l'objet d'aucune recommandation, mais l'argumentaire expose d'une part, qu'aucun des tests biochimiques (dosage du cuivre urinaire, dosage du cuivre plasmatique libre, dosage du cuivre plasmatique total, dosage du cuivre hépatique) n'est sensible, ni spécifique ; et d'autre part, que plusieurs tests sont nécessaires pour établir le diagnostic de maladie de Wilson.

Une autre recommandation américaine (10) issue de l'*AASLD*, ayant pour objet la prise en charge de la maladie de Wilson, s'est appuyée sur l'analyse de la littérature scientifique publiée indexée sur Medline, et sur l'expérience de 40 ans des experts interrogés. Le détail de la méthode n'était pas présenté, en particulier le processus de validation des recommandations par un autre groupe d'experts (utilisation d'une grille ?).

Les recommandations étaient les suivantes :

1. le dosage du cuivre dans les urines dès 24 heures peut être une aide au diagnostic de la maladie de Wilson. Le dosage du cuivre urinaire est habituellement $> 100 \mu\text{g}/24$ heures ($1,6 \mu\text{moles}$) chez les patients Wilsoniens symptomatiques, mais un dosage $> 40 \mu\text{g}/24$ heures ($> 0,6 \mu\text{moles}$ ou $> 600 \text{ nmoles}$) peut présager une maladie de Wilson, et requiert des investigations complémentaires (recommandation de niveau II) (cf. *tableau 4*) ;
2. chez l'enfant, un test positif à la D-pénicillamine donne la preuve de l'existence de la maladie de Wilson si l'excrétion urinaire est $> 1 600 \mu\text{g}/24$ heures, suivant l'administration de 500 mg de D-pénicillamine initialement, et de nouveau 12 heures après la collecte des urines dès 24 heures ; la valeur prédictive de ce test chez l'adulte n'est pas connue (recommandation de niveau II).

IV. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE

Cet acte de biologie médicale ne pose pas de problème de sécurité pour le patient (prélèvement urinaire).

V. CONDITIONS D'EXÉCUTION

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (32). Les urines doivent être prélevées dans un tube indemne de cuivre (6,13). Des procédés de décontamination du matériel de prélèvement sont conseillés pour un recueil non souillé des urines (31).

Tableau 4. Sensibilité et spécificité du dosage du cuivre urinaire évaluées à partir de 9 séries de cas (niveau IV) dans le diagnostic de la maladie de Wilson.

1 ^{er} auteur, année Pays	Nombre de patients inclus (âge : min-max)	Type de dosage - technique de dosage	Seuil retenu de normalité	Sensibilité	Spécificité
Bermann, 1991 (27) Etats-Unis	5 patients atteints d'hépatite fulminante liée à une maladie de Wilson (19-22 ans)	Dosage du cuivre urinaire – spectrophotométrie d'absorption atomique	-20-65 µg/volume total	-5/5 (100 %)	
Martins da Costa, 1992 (28) Royaume-Uni	75, dont 17 patients atteints de maladie de Wilson (adultes)	Dosage du cuivre urinaire-NR* Cuprurie dès 24 h après administration de D- pénicillamine	- < 1,25 µmol/L - < 25 µmol/l	-100 % -88,2 %	-82,8 % -98,2 %
Durand, 2001 (24) France	17 (8-22)	Dosage du cuivre urinaire-NR	- < 5 µmol/24 h	-100 %	
Gheorghe, 2004 (5) Roumanie	55 (4-52)	Dosage du cuivre urinaire-NR Cuprurie dès 24 h après administration de D-pénicillamine	- < 100 µg/24 h -NR	-24/55 (43,6 %) -31/55 (56,3 %)	
Giacchino, 4515 (29) Italie	44 (3-16 ans)	Dosage du cuivre urinaire – spectrophotométrie d'absorption atomique utilisant une flamme Cuprurie dès 24 h après administration de D-pénicillamine	- < 100 µg/24 h - < 600 µg/24 h	-35/42 (83,3 %) -33/39 (84,6 %)	
Perman, 1979 (26) États-Unis	45 (4-20 ans)	Dosage du cuivre urinaire – spectrophotométrie d'absorption atomique	< 48 +/-16 µg/24 h	-21/21 (100 %)	3/8 (37,5 %)
Sanchez-Albisua, 1999 (30) Espagne	26 (4-16 ans)	Dosage du cuivre urinaire – spectrophotométrie d'absorption atomique	- < 100 µg/24 h	-21/26 (81 %)	
Slovis, 1971 (25) États-Unis	11 (11-18 ans)	Dosage du cuivre urinaire-NR Cuprurie dès 24 h après administration de D- pénicillamine	- < 30 µg/24 h - < 1500 µg/24 h	-11/11 (100 %) -5/7 (71,4 %)	
Steindl, 1997 (18) Allemagne	55 (adultes)	Dosage du cuivre urinaire-NR	< 100 µg/24 h	43/51 (84 %)	

*NR : Non renseigné.

AVIS RENDU PAR LA COMMISSION DE LA NABM

L'acte « dosage du cuivre urinaire » a été examiné en commission de la NABM.

Lors de la séance du 26/04/2004, le dosage du cuivre urinaire a obtenu un avis favorable à l'inscription à la NABM, et il a été mentionné que cet examen devait être réalisé par technique d'absorption atomique (flamme ou électrothermie), par spectrométrie d'émission en plasma induit ou par spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse.

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

La méthode proposée par la HAS pour émettre un avis sur les actes est fondée sur :

1. les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et la sécurité des actes ;
2. l'avis rendu par la commission de la NABM.

1. Les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et/ou la sécurité des actes

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, la recherche bibliographique automatisée est complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique figurant dans la classification retenue par la HAS.

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

Les documents sont analysés à l'aide de grilles de lecture, destinées à apprécier leur qualité méthodologique et leur niveau de preuve scientifique. Ils sont retenus ou non en fonction de ces critères.

2. L'avis rendu par la commission de la NABM

Le fonctionnement de la commission de la NABM était similaire à celui de la commission de la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) :

- un rapporteur (extérieur aux membres de la commission) présentait un dossier écrit à la commission ; ce dossier comprenait les éléments scientifiques justifiant l'inscription et les éléments permettant la cotation de l'acte, ainsi qu'une proposition de libellé et de cotation ;
- les membres de la commission (président, Caisses d'assurance maladie, état, syndicats représentatifs) se prononçaient sur l'inscription de l'acte en précisant les indications et la cotation.

La commission soumettait ensuite ses propositions d'inscription au ministre de la Santé à qui appartenait la décision finale d'inscription (publiée au Journal officiel).

Un Chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de l'avis des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des actes professionnels, estime le service médical de l'acte, et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :

- le service médical est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le service médical est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le service médical n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du service médical de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité ;
- le caractère de gravité de la pathologie ;
- si nécessaire, l'objectif d'étude complémentaire pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

RÉFÉRENCES

La présentation des références a été établie avec le Service documentation, selon l'application des règles de Vancouver.

Littérature analysée

1. Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. La maladie de Wilson : aspects clinicobiologiques. *Ann Biol Clin* 2005;63(5):457-66.
2. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Environmental health criteria 200. Copper . WHO: Genève; 1998.
3. Dubois RS, Rodgerson DO. Diagnosis of Wilson's disease. *N Engl J Med* 1971;284(2):110.
4. Ala A, Schilsky ML. Wilson disease: pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. *Clin Liver Dis* 2004;8(4):787-805.
5. Gheorghe L, Popescu I, Iacob S, Gheorghe C, Vadan R, Constantinescu A, *et al.* Wilson's disease: a challenge of diagnosis. The 5-year experience of a tertiary centre. *Rom J Gastroenterol* 2004;13(3):179-85.
6. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease (44460). *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223(1):39-46.
7. Cordier-Alex M-P. La maladie de Menkes. Encyclopédie Orphanet 2003. <<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-menkes.html>> [consulté le 9-2-2006].
8. Equipe éditoriale d'Orphanet. Maladie de Wilson - Dégénérescence hépato-lenticulaire 2003. <<http://minilien.com/?vCqHUKXkLQ>> [consulté le 9-2-2006].
9. Tønnesen T, Kleijer WJ, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Hum Genet* 1991;86(4):408-10.
10. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *AALSD Practice Guidelines. Hepatology* 2003;37(6):1475-92.
11. Agence française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé. Trolovol 300 mg, comprimé pelliculé (boîtes de 30 et 100). Avis de la commission de la transparence du 11 octobre 2000. Saint-Denis: AFSSAPS ; 2000.
12. Özsoylu S. Diagnosis of Wilson's disease. *N Engl J Med* 1971;284(20):1159.
13. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23(3):139-42.
14. Lindahl JA, Sharp HL. Screening asymptomatic family members for Wilson's disease. *Minn Med* 1982;65(8):473-5.
15. Frydman M. Genetic aspects of Wilson's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5(4):483-90.
16. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46(12):2050-68.
17. Haute Autorité de santé. Wilzin, 25 mg, gélule B/250 et Wilzin, 50 mg, gélule B/250. Avis de la Commission de la transparence du 02 novembre 2005. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
18. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, *et al.* Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113(1):212-8.
19. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;128(2):285-7.
20. Singh S, Bresnan MJ. Menkes kinky-hair syndrome (Trichopoliodystrophy). Low copper levels in the blood, hair, and urine. *Am J Dis Child* 1973;125(4):572-8.
21. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998;132(4):264-78.
22. European Medicines Agency, The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Committee for medicinal products for human use 22-23 june 2004 plenary meeting monthly report. London: EMEA; 2004.

23. Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 2000;53(11):807-12.
24. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, *et al.* Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001;48(6):849-52.
25. Slovis TL, Dubois RS, Rodgerson DO, Silverman A. The varied manifestations of Wilson's disease. *J Pediatr* 1971;78(4):578-84.
26. Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, Watkins JB. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. *J Pediatr* 1979;94(4):564-8.
27. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991;100(4):1129-34.
28. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15(4):609-15.
29. Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A, Fasce L, Ciravegna B, Famularo L, *et al.* Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29(2):155-61.
30. Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, *et al.* A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(2):186-90.
31. Pineau A, Guillard O, Chappuis P, Arnaud J, Zawislak R. Sampling conditions for biological fluids for trace elements monitoring in hospital patients: a critical approach. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1993;30(3):203-22.
32. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *JO* 1999;11 décembre 1999(287):18441-52.

Nomenclatures françaises et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2004 (CPT 2004). Chicago (IL): AMA; 2004.

Australian government. Department of Health and Ageing, 2005.
<http://www7.health.gov.au/pubs/mbs/index.htm>

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Table Nationale de Biologie. Version 20 du 17/01/2005
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 01-06-2005].

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Bruxelles: INAMI; 2005.

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Services de laboratoire en établissement. Mise à jour 41. Mars 2005.
http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/170/000_manuel_complet_sle_spec.pdf [consulté le 17-05-2005].