

ARGUMENTAIRE

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Wilson

8 Novembre 2021

MAJ 25 Juillet 2022

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



European
Reference
Networks

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Maladie de Wilson.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence :
<https://www.cmrwilson.com/>

Sommaire

Liste des abréviations

Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	27
Annexe 2. Liste des participants	28
Références bibliographiques	29

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CRMRWilson	Centre de référence Maladie Rare « maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre »
CuEXC	Cuivre échangeable
HAS	Haute Autorité de Santé (ex ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MW	Maladie de Wilson
NGS	Next Generation Sequencing : séquençage nouvelle génération
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
REC	Relative Exchangeable Copper : Ratio Cuivre échangeable sur cuivre total
TETA	Triéthylènetétramine, ou trientine

Préambule

La mise à jour du PNDS sur la maladie de Wilson (version initiale datant de 2008) a été élaborée selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la mise à jour du PNDS.

Argumentaire

Les études sont présentées sous forme d'un tableau synthétique joint. Cf tableur joint: analyse scientifique. Ce tableur est divisé en trois onglets :

- Recommandations de bonne pratique
- Revues de la littérature
- Etudes cliniques

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique							
Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	produits/techniques étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Trocello et al. 2008 France Trocello JM, Leyendecker A, Chainé P, Woimant F. La maladie de Wilson Aspects obstétrico-gynécologiques. La revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique 2008; 126: 11-12	recommandation du centre de référence concernant la prise en charge de la grossesse dans la MW	non	oui	non	Patientes avec MW enceinte	modalités de prise en charge et traitement	Recommandations basées sur expérience issue de cohorte

Roberts et al. 2008 Canada/USA Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008 Jun;47(6):2089-111.	recommandations américaines concernant le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Wilson	oui; membres experts de la société américaine d'hépatologie (AASLD)	Wilson tout âge	modalités diagnostiques, traitement et suivi	23 recommandations
EASL 2012 Europe European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology. 2012 Mar;56(3):671–85.	recommandations européennes concernant le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Wilson	oui; experts hépatologues, neurologues et pédiatres Européens	Wilson tout âge	modalités diagnostiques, traitement et suivi	19 recommandations (8 pour le dg, 9 pour le traitement et 2 pour le suivi)
de Franchis R et al. 2015 Europe de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015 Sep;63(3):743-52.	recommandations européennes concernant le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension portale	oui; membres experts hépatologues internationaux	Patients avec hépatopathie	modalités diagnostiques, traitement et suivi	7 recommandations

de Franchis R et al. 2022 Europe de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):959-974. Erratum in: J Hepatol. 2022 Apr 14;: PMID: 35120736.	Mise à jour des recommandations européennes de 2015 (Baveno VI) concernant le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension portale	oui	oui; membres experts hépatologues internationaux	non	Patients avec hépatopathie	modalités diagnostiques, traitement et suivi	9 recommandations mises à jour
Russell et al. 2017 Europe Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. Eur J Clin Nutr. 2017 Nov 6;67:658	évaluer l'indication du régime pauvre en cuivre dans la MW	Non	non	non	Wilson tout âge	métabolisme du cuivre	pas de bases rationnelles indiquant un régime restreint en cuivre
Chabrol B et al. 2018 France Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). Arch Pediatr. 2018 Jun 15:S0929-693X(18)30115-5.	recommandations françaises concernant la transition enfant-adulte dans les maladies métaboliques rares	oui	oui; experts hépatologues, neurologues et pédiatres Français spécialistes des maladies métaboliques rares	oui	patients avec maladie métabolique	modalités de prise en charge de la transtion enfant-adulte	11 recommandations

Socha P et al. 2018 Europe Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, Iorio R, Vajro P, Houwen R, Fischler B, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, McLin V, Nobili V, Smets F, Verkade HJ, Debray D. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Feb;66(2):334-344.	recommandations européennes concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie de Wilson chez l'enfant.	oui	oui; membres experts de la société Européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN)	non	pédiatrique (0-18 ans)	modalités diagnostiques, traitement et suivi	17 recommandations
Roberts EA 2018 Canada Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. Curr Gastroenterol Rep. 2018 Nov 5;20(12):56.	Evolution des recommandations nord américaine concernant le diagnostic et la prise en charge de la MW	oui	non	non	Wilson tout âge	modalités diagnostiques, traitement et suivi	spectre clinique élargi, apport du cuivre échangeable au dg, screening familial élargi, nouvelles stratégies thérapeutiques

Chabrol B et al. 2018 France Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). Arch Pediatr. 2018 Jun 15:S0929-693X(18)30115-5.	recommandations françaises concernant la transition enfant-adulte dans les maladies métaboliques rares	oui	oui; experts hépatologues, neurologues et pédiatres Français spécialistes des maladies métaboliques rares	oui	patients avec maladie métabolique	modalités de prise en charge de la transtion enfant-adult	11 recommandations
Collet C et al. 2019 France Collet C, Woimant F, Laplanche JL, Poujois A. ADN: études génétiques en vue du diagnostic de la maladie de Wilson. EMC Biologie médicale 2019 Jan; 14 (1): 1-6	Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de MW en France	Non	non	non	Wilson tout âge	Techniques de diagnostic génétiques	Tournant dg avec l'avènement du NGS
Woimant F et al. 2019 France Woimant F, Poujois A. Monitoring of medical therapy and Copper endpoints. In Weiss KH and Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring. Elsevier Inc. 2019	proposition de suivi clinique et biologique des patients avec MW basée sur plus de 15 ans d'expérience du réseau Français	oui	oui; spécialistes pédiatres, hépatologues, neurologues et biologistes du CRMRWilson	non	Wilson tout âge	modalités diagnostiques, traitement et suivi	Suivi minimum clinique, biologique et échographique recommandé (semestriel si cirrhose ou/et neuro, sinon annuel)

Valentino PL et al. 2020 Canada/USA Valentino PL, Roberts EA, Beer S, Miloh T, Arnon R, Vittorio JM, Schilsky ML. Management of Wilson Disease Diagnosed in Infancy: An Appraisal of Available Experience to Generate Discussion. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 May;70(5):547-554.	évaluer l'état des lieux de la prise en charge des MW diagnostiqués dans la période néonatale avant 2 ans	oui	oui; experts pédiatres et hépatopédiatres de la MW en Amérique du Nord	non	Wilson néonate < 24 mois	modalités diagnostiques, traitement et suivi	proposition d'une approche algorithmique de la gestion de la MW infantile comme point de départ pour une discussion plus approfondie
Lachaux A et al. 2021 France Lachaux, A. et al. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. Hepato-Gastro et Oncologie digestive 27, 990–998 (2021).	recommandations françaises concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie de Wilson hépatique de l'adulte	Non	oui; spécialistes pédiatres, hépatologues, neurologues et biologistes du CRMRWilson	non	Wilson tout âge	modalités diagnostiques, traitement et suivi	10 recommandations
Habès D et al. 2021 France Habès, D. et al. Maladie de Wilson : les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en pédiatrie. Perfectionnement en Pédiatrie 3, 229–235 (2020)	recommandations françaises concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie de Wilson de l'enfant	Non	oui; spécialistes pédiatres, hépatologues, neurologues et biologistes du CRMRWilson	non	Wilson tout âge	modalités diagnostiques, traitement et suivi	10 recommandations

Poujois A et al. 2021 France Poujois, A. et al. Maladie de Wilson: Les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en Neurologie. Neurologies 23, 159– 166 (2020).	recommandations françaises concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie de Wilson neurologique	Non	oui; spécialistes pédiatres, hépatologues, neurologues et biologistes du CRMRWilson	Wilson tout âge	modalités diagnostiques, traitement et suivi	10 recommandations
--	---	-----	--	-----------------	--	-----------------------

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Population étudiée	produits/techniques étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Weiss KH et al. 2011 Allemagne Weiss KH, Stremmel W. Evolving Perspectives in Wilson Disease: Diagnosis, Treatment and Monitoring. Curr Gastroenterol Rep. 2011 Dec 27;14:1–7.	Avancées diagnostiques et thérapeutiques sur la MW	non	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Trocello JM et al. 2013 France Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, Pelosse M, Lachaux A, Lloyd C, Woimant F. Wilson's disease, 100 years later.... Rev Neurol (Paris). 2013 Dec;169(12):936-43.	Historique de la MW et de sa prise en charge et comparaison aux premières descriptions de la MW	oui	Wilson	N/A	évolution des critères cliniques et paracliniques	Amélioration de reconnaissance de la MW et de sa prise en charge depuis la première description de la MW
Woimant F et al. 2013 France Woimant F, Trocello JM, Girardot-Tinant N, Chaine P, Sobesky R, Duclos-Vallée JC, et al. Maladie de Wilson.	Revue générale Française sur la MW	oui	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Population étudiée	produits/techniques étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Encycl Méd Chir, Neurologie. Elsevier B.V; 2013 Apr 1;10(2):1–14.						
Aggarwal A, Bhatt M. 2013 Royaume-Uni Aggarwal A, Bhatt M. Update on Wilson disease. Int Rev Neurobiol. Elsevier; 2013;110:313–48.	MAJ anglaise des connaissances sur la MW	non	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Roberts et al. 2013 Canada Roberts EA. "Not so rare" Wilson disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013 Jun;37(3):219-21	MAJ des connaissances génétiques et épidémiologiques sur la MW	non	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Hermann W 2014 Allemagne Hermann W. Morphological and functional imaging in neurological and non-neurological Wilson's patients. Ann N Y Acad Sci. 2014; 1315:24-9	description radiologique des anomalies cérébrales dans la MW	oui	Wilson	N/A	radiologiques 'IRM, SPECT	description de différentes anomalies rencontrées et leur corrélation au phénotype clinique
Schilsky ML. 2014 USA Schilsky ML. A century for progress in the diagnosis of Wilson disease. J Trace Elem Med Biol. 2014 Oct;28(4):492–4.	MAJ Américaine sur la MW	non	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Woimant F, Trocello J-M. 2014 France Woimant F, Trocello J-M. Disorders of heavy metals. Handb Clin Neurol. Elsevier;	Point sur la MW et les autres anomalies liées au cuivre (diagnostic)	non	Wilson, carence cuivre	NBIA, en N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW et les autres métaux

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Population étudiée	produits/techniques étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
2014;120:851–64.	différentiel à connaître)					
Rodriguez-Castro KI et al. 2015 Italie Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. World Journal of Hepatology. 2015 Dec 18;7(29):2859–70.	Revue générale sur la MW	non	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Tran TT et al. 2016 USA Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline : liver disease and pregnancy. Am J Gastroenterol 2016;111:176-194	Prise en charge de la grossesse en cas d'hépatopathie	Oui	Patients avec hépatopathie chronique	N/A	critères échographiques et endoscopiques	MAJ prise en charge des femmes Wilsoniennes enceintes avec cirrhose
Hedera P. 2017 USA Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. Appl Clin Genet. 2017;10:9–19.	Mise au point sur la prise en charge de la MW	non	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Poujois A, Woimant F. 2018 France Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Apr 3.	Mise à jour sur la MW: diagnostic, traitement et suivi	oui	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des avancées dg et thérapeutiques
Woimant F et al. 2018 France Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, Girardot N, Poujois A. The hidden face of Wilson's	Décrire les présentations atypiques de la MW	non	Wilson	N/A	description des formes H, N ou autres atypiques qui ont conduit à un retard diagnostique	Ces descriptions aident à améliorer le dg de MW et réduire le délai diagnostique

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Population étudiée	produits/techniques étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
disease. Rev Neurol (Paris). 2018 Nov;174(9):589-596.						
Członkowska A et al. 2018 Europe Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21.	Synthèse des connaissances sur la MW	oui	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Poujois A et al. 2019 France Poujois A, Poupon J, Woimant F. Direct determination of non-ceruloplasmin-bound-copper in plasma. In: Kerkar N and Roberts EA. Clinical and translational perspectives on Wilson disease. Elsevier Inc. 2019. 249-255	synthèse sur le dosage direct du cuivre libre dans la MW	oui	Population de MW pédiatrique et adulte	dosage direct du cuivre libre par ICPMS	Se et SP des dosages comparativement aux autres marqueurs (Cp, Cuivre urinaire, NCC)	Le REC a une Se et SP élevée dans la MW, meilleure que le calcul du NCC. Le dosage du CuEXC au diagnostic oriente sur l'existence d'une atteinte extra-hépatique
Ryan et al. 2019 Royaume-Uni Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 19;2019(11):CD012267.	déterminer la précision diagnostique de trois tests biochimiques à des seuils déterminés pour la MW	oui	Wilson vs contrôles	dosage Cp, cuivre urinaire et cuivre hépatique	Comparaison des Se et Sp VPP et VPN	Les seuils utilisés pour la céruloplasmine, le cuivre urinaire / 24 heures et le cuivre hépatique pour le diagnostic de MW dépendent de la méthode et nécessitent une validation dans la population cible
Woimant F et al. 2019 France Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease	Intérêt du dosage du CuEXC dans la MW	oui	Population de MW pédiatrique et adulte	dosage direct du cuivre libre par ICPMS	Se et SP des dosages comparativement aux autres marqueurs (Cp, Cuivre urinaire, NCC)	Le REC a une Se et SP élevée dans la MW, meilleure que le calcul du NCC. Le dosage du CuEXC au diagnostic oriente sur l'existence d'une atteinte extra-hépatique

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Population étudiée	produits/techniques étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
diagnosis: exchangeable copper fraction. Ann Transl Med. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.						
Aggarwal et al. 2020 Royaume-Uni Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. Curr Opin Neurol. 2020 Aug;33(4):534-542.	MAJ des connaissances sur la MW	oui	Wilson	N/A	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des avancées dg et thérapeutiques
Sandahl T et al. 2020 Danemark Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. Hepatology. 2020 Feb;71(2):722-732.	Prévalence de la MW dans le Monde	oui	Population de MW pédiatrique et adulte (USA, Europe, Asie)	N/A	Prévalence clinique et génétique selon les pays	MAJ des données de prévalence clinique qui reste basses (entre 1/29 000 à 1/40 000) et des données de prévalence génétique qui sont élevées (3 à 4 fois plus importantes)
Shribam et al. 2021 Europe Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Oct;92(10):1053-1061.	MAJ sur la MW (physiopathologie, biomarqueurs et traitement)	oui	Wilson	NA	critères cliniques et paracliniques et efficacité des traitements	MAJ des connaissances sur la MW
Couchonnal et al. 2021 France Couchonnal E, Lion-François L, Guillaud O, Habes D, Debray D, Lamireau T, et al. Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and	Description de la cohorte pédiatrique française de patients atteints de MW	oui	Population de MW pédiatrique en France	N/A	Prévalence clinique et génétique en France de la MW, traitement prescrit	MAJ des connaissances sur la MW

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Population étudiée	produits/techniques étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Outcome of 182 Children in France. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Oct 1;73(4):e80-e86.						

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
EPIDEMIOLOGIE/GENETIQUE						
Brunet et al. 2012 France Brunet AS, Marotte S, Guillaud O, Lachaux A. Familial screening in Wilson's disease: think at the previous generation! Journal of Hepatology. 2012; 57(6):1394–5	Montrer qu'il peut y avoir une transmission pseudo-dominante dans la MW	case report	Wilson sur 3 générations	N/A	présence de deux mutations ATP7B	Le conseil génétique est essentiel pour les familles des patients atteints de MW. Non seulement les frères et sœurs et les enfants, mais aussi la génération précédente du cas index doivent être dépistés en effectuant des tests hépatiques, des explorations du métabolisme du cuivre et des tests génétiques appropriés.
Bost et al. 2012 France Bost M, Piguet-Lacroix G, Parant F, CMR Wilson. Molecular analysis of Wilson patients: direct sequencing and MLPA analysis in the ATP7B gene and Atox1 and COMMD1 gene analysis. J Trace Elem Med Biol, 2012; 26: 97-101	Analyse du gène ATP7B mais aussi des gènes ayant un rôle dans le transport du cuivre dans l'hépatocyte: Atox1 et COMMD1	cohorte	Wilson	N/A	fréquence de mutations sur ATP7B, Atox1 et COMMD1 par séquençage direct	Parmi les 112 patients Wilsoniens non apparentés, 83 mutations différentes du gène ATP7B ont été identifiées, dont 27 étaient nouvelles. Deux mutations ATP7B ont été identifiées dans 98 cas de MW, et une mutation a été identifiée dans 14 cas. Chez 78 patients avec deux mutations dans ATP7B, la corrélation génotype-phénotype entre les changements détectés dans les gènes Atox1 et COMMD1 et la présentation des patients a été

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						étudiée. Aucun rôle majeur ne peut être attribué à Atox1 et COMMD dans la physiopathologie ou la variation clinique de la MW
Denoyer et al. 2013 France Denoyer Y, Woimant F, Bost M, Edan G, Drapier S. Neurological Wilson's disease lethal for the son, asymptomatic in the father. Movement Disorders. 2013; 28(3):402–3.	décrire une forme tardive de MW , asymptotique, chez le père d'un patient atteint de MW	case report	Wilson	N/A	diagnostic de MW	Il s'agit du premier cas de MW asymptomatique diagnostiqué chez un individu plusieurs années après l'apparition de la maladie chez son enfant. Cela souligne la nécessité de dépister les familles - pas seulement la fratrie, mais aussi les parents - même s'ils sont asymptomatiques.
Dufernez et al. 2013 France Dufernez F, Lachaux A, Chappuis P, De Lumley L, Bost M, Woimant F, et al. Wilson disease in offspring of affected patients: report of four French families. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37(3):240–5.	décrire 4 familles de patients avec MW sur deux générations successives	case report	Wilson	N/A	diagnostic de MW	Dans toutes les familles, un parent était connu pour être atteint de la MW. Le dépistage de la maladie n'a été réalisé chez les enfants de deux familles qu'après apparition d'une maladie hépatique dans l'une et de symptômes neurologiques dans l'autre. Dans deux autres familles, le dépistage des enfants dès que le diagnostic a été effectué chez le parent atteint a permis un sauvetage rapide d'une maladie hépatique avancée chez l'un d'eux alors que deux enfants atteints étaient asymptomatiques.
Coffey et al. 2013 Royaume-Uni Coffey AJ et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. Brain. 2013 May;136(Pt 5):1476–87.	détecter la prévalence génétique de la MW au Royaume-Uni	prospective	population témoin au Royaume-Uni	N/A	présence de mutation ATP7B	prévalence génétique de la MW bien plus importante que décrite empiriquement jusqu'à présent: 1/7026 vs 1/30 000
Jang et al. 2017 Corée Jang J-H et al. Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. J Hum Genet. 2017 May 18.	détecter la prévalence génétique de la MW en Corée	prospective	population témoin coréenne	N/A	présence de mutation ATP7B	prévalence du portage hétérozygote ATP7B dans population générale coréenne élevée: 1/42

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Poujois et al 2018 France Poujois A 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	estimer la prévalence de la MW en France	prospective	MW en France	N/A	data du SNIIRAM	906 Cas de MW identifiés en France en 2013. Prévalence clinique de 1.5/100 000
Collet et al. 2019 France Collet, C. et al. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. BMC Medical Genetics 1–6 (2019)	détecter la prévalence génétique de la MW en France	prospective	697 sujets témoins Français	N/A	présence de mutation ATP7B	prévalence du portage hétérozygote ATP7B dans population générale Française bien plus élevée que décrite antérieurement: 1/31
Couchonnal et al. 2021 France Couchonnal E, Bouchard S, Sandahl TD, Pagan C, Lion-François L, Guillaud O, et al. Corrigendum to "ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort" [Eur. J. Med. Genet. 64(10) (2021) 104305]. Eur J Med Genet. 2021 Nov;64(11):104341. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104341. Epub 2021 Sep 20. Erratum for: Eur J Med Genet. 2021 Oct;64(10):104305	décrire les mutations de la cohorte pédiatrique de maladie de Wilson Française	retrospective	113 Wilson < 18 ans de France	N/A	présence de mutation ATP7B	p.His1069Gln est le variant le plus fréquent (14,2%) et les exons 14, 8 et 2 du gène ATP7B représentent 41,7% du total des variants. Cependant, il existe une hétérogénéité significative dans la population française concernant les autres variants de l'ATP7B. Les variants Nonsense / Frameshift étaient associées à des niveaux de céruloplasmine inférieurs.
CUIVRE ECHANGEABLE						
Balkhi et al. 2009 France Balkhi EI et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. Anal Bioanal Chem. 2009 Jul;394(5):1477–84.	détermination du ExCu chez le sujet sain: stabilité et références chez les sujets normaux	prospective	sujets sains	N/A	reproductibilité, stabilité	méthode reproductible, stabilité des dosages in vitro, seuil de détection du cuivre échangeable très bas
Balkhi et al. 2011 France	valider le REC chez les sujets MW comme	comparaison à marqueurs connus	MW confirmée en bio mol	N/A	seuil du REC chez les sujets MW	dosage de ExcU stable, reproductible; REC >18.5% permet

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Balkhi El et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. Clin Chim Acta. 2011 Nov 20;412(23-24):2254–60.	marqueur diagnostique				conformés en bio mol	de faire le dg de MW dans 100%. SP et Se à 100%
Schmitt et al. 2013 France Schmitt et al. Evolution of exchangeable copper and relative exchangeable copper through the course of Wilson's disease in the Long Evans Cinnamon rat. Missirlis F, editor. PLoS ONE. 2013;8(12):e82323.	valider le REC chez un modèle animal de MW (le LEC) et comparaison à des marqueurs connus	comparaison à marqueurs connus chez modèles expérimentaux de MW	Animal LEC (modèle expérimental de MW)	N/A	seuil du REC chez rat LEC et activité Cp, ExCu, AST, ALT, Bili	Dg de MW si REC>19%, Se et Sp proche de 100%; ExCu corrélée à la gravité de l'insuffisance hépatique aigue
Trocello et al. 2014 France Trocello et al. Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. Movement Disorders. 2014 Apr;29(4):558–62.	valider le REC comme marqueur diagnostique de la MW lors du dépistage familial	comparaison à marqueurs connus	Patients avec MW, fratrie et parents de sujets MW	N/A	seuil du REC chez les sujets dépistés sur la bio mol	REC>15% permet de diagnostiquer une MW lors du dépistage familial avec une Se et une SP proche de 100%
Poujois et al 2017 France Poujois et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. European Journal of Neurology. 2017 Jan;24(1):154–60.	corrélér le ExCu à la sévérité du phénotype clinique au diagnostic	corrélation du ExCu aux data cliniques et paracliniques dans groupes Hépatique et Neurologique	Patients avec MW confirmée en bio mol	N/A	valeurs du ExCu selon les phénotypes	ExCU > 2 µmol/l au dg signe une atteinte extrahépatique, valeur corrélée à la sévérité de l'atteinte cérébrale et oph
Guillaud et al. 2018 France Guillaud O, Brunet A-S, Mallet I, Dumortier J, Pelosse M, Heissat S, et al. Relative exchangeable copper: a valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. Liver Int 2018;38:350-7	intérêt du REC pour diagnoser une MW dans les hépatopathies chroniques sans étiologie	comparaison du REC chez patients avec hépatopathie chronique porteur d'une MW ou non	hépatopathie chronique dans pop de MW et pop sans MW, enfants et adultes	N/A	REC	REC statistiquement plus élevés chez MW que chez patients avec hépatopathie sans MW. REC est un biomarqueur Se et Sp de MW, utile au diagnostic différentiel des hépatopathies de l'enfant et de l'adulte
Heissat et al. 2018 France	confirmer le REC en tant que biomarqueur diagnostique de la MW	prospective. dosage du CUExc et calcul du REC	souris ATP7B-/- et souris témoins (100 dans chaque	N/A	seuil du REC au diagnostic et du CuExc	confirmation de la très haute Se et Sp (proche de 100%) du biomarqueur REC pour le dg de MW (seuil de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Heissat S, Harel A, Um K, Brunet A-S, Hervieu V, Guillaud O, et al. Evaluation of the accuracy of exchangeable copper and relative exchangeable copper (REC) in a mouse model of Wilson's disease. J Trace Elem Med Biol. 2018;50:652–7.		au diagnostic	groupe)			20%)
TRAITEMENT MEDICAL						
Czlonkowska et al. 2014 Pologne Czlonkowska A, Litwin T, Karliński M, Dziezyc K, Chabik G, Czerska M. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. Eur J Neurol. 2014 Apr;21(4):599-606.	Evaluer le zinc vs la DP en première intention	retrospective	Wilson adulte (n=143), de forme Hépatique ou neurologique	Zinc vs D-Penicillamine	UWDRS, AST, ALT	DP plus efficace dans les formes hépatiques que les formes neurologiques. Zinc est aussi efficace que DP dans les formes neurologiques
Santiago et al. 2015 France Santiago R, Gottrand F, Debray D, Bridoux L, Lachaux A, Morali A, Lapeyre D, Lamireau T. Zinc Therapy for Wilson Disease in Children in French Pediatric Centers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Dec;61(6):613-8.	évaluer l'utilisation du zinc en monothérapie dans les centres Français et son efficacité	enquête retrospective nationale multicentrique	Wilson pédiatrique (n=26)	zinc	cliniques, biologiques et effets secondaires	zinc peu utilisé chez MW enfants pré-symptomatiques en France et inefficace chez 50% de ces patients. 20% ont des ES qui ont fait changer le traitement pour un chélateur
Ala et al. 2015 Royaume-Uni Ala A, Aliu E, Schilsky ML. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. Dig Dis Sci. 2015 May;60(5):1433-9.	Évaluer l'efficacité d'une prise unique de TETA2HCL comme traitement de la maladie de Wilson.	prospective	Wilson adulte (n=8)	TETA 2HCL 15 mg/kg en une prise quotidienne	cliniques, biologiques et effets secondaires	monoprise de TETA 2HCL efficace et bien toléré à 3 et 12 mois de suivi
Kido et al. 2017 Japon Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, et al. Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in	évaluer l'intérêt des échanges plasmatiques pour retarder ou éviter une GH dans les hépatites fulminantes de l'enfant	prospective	Wilson pédiatriques (n=19)	échanges plasmatiques	score NWI, GH	La présence d'une encéphalopathie hépatique dans les hépatites fulminantes rend la GH indispensable et les EP ne sont pas efficaces

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Wilson disease without liver transplantation. Hepatol Res. 2017 Mar;47(4):359–63.	avec MW					
Pfeiffenberger et al. 2018 Europe Pfeiffenberger J, Kruse C, Mutch P, Harker A, Weiss KH. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Jun;74(6):731-736.	Déterminer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la TETA 2HCL chez les patients avec MW > 12ans	Etude de pharmacocinétique	Wilson > 12 ans (n=20)	TETA 2HCL 300mg	Concentration plasmatique de Trientine pré- puis 30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, et 12 h post-dose	La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la trientine 2HCL chez les patients atteints de la maladie de Wilson était globalement similaire à celle rapportée chez les sujets sains.
Hou H et al. 2021 Chine Hou H, Chen D, Liu J, Feng L, Zhang J, Liang X, Xu Y, Li X. Zinc monotherapy for young patients with oligosymptomatic Wilson disease: A single center, retrospective study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 Mar 1;45(6):101623.	évaluer l'efficacité du zinc en première intention chez patients de novo peu symptomatiques	retrospective	Wilson pédiatrique (n=40)	zinc	normalisation du bilan hépatique et évolution clinique	zinc efficace en première intention en monothérapie; cuivre urinaire élevé (> 1,5µmol/24h) au dg est associé à une réponse thérapeutique moindre et incite à une surveillance rapprochée
Weiss et al. 2021 Europe Weiss KH, Thompson C, Dogterom P, Chiou YJ, Morley T, Jackson B, Amin N, Kamlin COF. Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Trientine Tetrahydrochloride and Trientine Dihydrochloride in Healthy Subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2021 Aug 6.	comparer les profils pharmacocinétiques des deux sels de TETA 2HCL et 4HCL	randomisée, cross-over, monocentrique	sujets témoins (n=23)	TETA2HCL ou 4HCL 300 mg	Cmax et Tmax, tolérance et sécurité	Par rapport à une dose identique d'une formulation TETA 2HCL, la formulation TETA 4HCL a fourni une absorption plus rapide de la trientine et une plus grande exposition systémique chez les sujets sains.
GREFFE						
Guillaud et al. 2014 France Guillaud O et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. Journal of Hepatology. 2014 Mar;60(3):579–89.	évaluer la survie post GH dans la population de MW française greffée	retrospective, data du registre Français	MW pédiatrique ou adulte ayant eu une GH entre 1985 et 2009	Greffe hépatique	Survie	121 patients (46 <18 ans). Survie à 15 ans: 87%. Amélioration de la survie depuis 2000.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Poujois et al 2020 France Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. Neurology. 2020 May 26;94(21):e2189-e2202.	évaluer l'interet de la greffe hépatique dans les formes neurologiques sévères de MW résistantes au traitement médical	ambispective, classe IV	MW neurologique sévère résistante au traitement médical, pédiatrique et adulte	Greffe hépatique	survie, évolution UWDRS, évolution Rankin modifié	18 patients greffés, survie de 72.2% à 5 ans. 57,3% ont eu une amélioration majeure, 28,5% amélioration modérée, 14,2% pas d'amélioration. Sepsis et hospitalisation en soins intensifs dans le mois précédant la GH: facteurs de mauvais pronostics
GROSSESSE						
Malik et a. 2013 Inde Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. BMC Res Notes. 2013 Oct 18;6:421.	Evaluer le risque lié à la grossesse dans le MW sous traitement par sels de zinc	retrospective, case report (n=3 avec 4 grossesses)	3 MW sous sels de zinc	N/A	Risques de la grossesse sous traitement par sels de zinc sur le nourrisson	Zinc compatible avec la grossesse chez les patientes MW, devant être poursuivi pendant la grossesse, avec surveillance rapprochée pendant la grossesse considérée à haut risque
Dathe et al. 2016 Allemagne Dathe K, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome after chelation therapy in Wilson disease. Evaluation of the German Embryotox Database. Reprod Toxicol. 2016 Oct;65:39–45 .	Etudier la grossesse sous chelateurs pris après le premier trimestre	mixte (14 cas prospectifs et 6 cas rétrospectifs)	MW grossesse (n=20, 17 sous DP et 3 sous trientine)	N/A	Etudier la grossesse sous chelateurs pris après le premier trimestre	Pas de risque malformatif ni tératogène, 3 FCS et 1 IVG, encourageant la poursuite du ttt chélateur pendant la grossesse
Pfeiffenberger et al. 2018 Allemagne Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, Gauss A, Stremmel W, Schilsky ML, Ferenci P, Weiss KH. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. Hepatology. 2018 Apr;67(4):1261-1269	Etudier les complications de la grossesse sur le fœtus liées au traitement et le taux de FCS	retrospective	MW grossesse (n=136 avec 282 grossesses) traitées et non traitées	N/A	Etudier les complications de la grossesse sur le fœtus liées au traitement et le taux de FCS	Ttt safe pendant la grossesse, risque de FCS plus élevé chez les patientes non traitées que chez les patientes traitées. Poursuite du ttt recommandé pendant la grossesse.
Reuner et al. 2019 Allemagne Reuner U, Dinger J. Pregnancy and Wilson disease: management and outcome of mother and newborns-experiences of a perinatal centre. Ann	Evaluer la sécurité de la grossesse et de l'allaitement maternel chez des patientes traitées	retrospective	MW grossesse (n=22 avec 32 grossesses)	N/A	Evaluer la sécurité de la grossesse et de l'allaitement maternel chez des patientes traitées	Traitement et allaitement safe, encourageant la poursuite pendant la grossesse avec suivi pluri-disciplinaire

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Transl Med. 2019 Apr;7(Suppl 2):S56						
Xu et al. 2019 Chine Xu-En Yu, Min Pan, Yong-Zhu Han, Ren-Min Yang, Juan Wang and Shan Gao	Evaluer la sécurité de la grossesse chez des patientes MW traitées versus non traitées	prospective avec cas contrôle	MW grossesse (n=75 avec 117 grossesses) et 22 grossesse contrôle non MW	N/A	Evaluer la sécurité de la grossesse chez des patientes MW traitées versus non traitées	Grossesse safe chez MW, surtout si ttt chelateur avant grossesse. Arrêt du ttt possible pendant la grossesse.
Kodama et al. 2021 Japon Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. BMJ Paediatr Open. 2021 Jun 17;5(1):e000948. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000948. PMID: 34222678; PMCID: PMC8212407.	Evaluer la sécurité de l'allaitement maternel chez des patientes traitées	prospective	MW allaitantes traitées par chélateurs ou sels de zinc (n=18)	N/A	Evaluer la sécurité de l'allaitement maternel chez des patientes traitées	Le lait maternel de patientes traitées pour la maladie de Wilson a un taux normal de cuivre et de zinc, et ne comporte pas de cuivre lié aux traitements chélateurs (D-pénicillamine et sels de trientine), suggérant que l'allaitement maternel est possible chez ces patientes
ELASTOMETRIE						
Vergniol J et al. 2009 France Vergniol J, De Lédighen V. L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan): un nouvel outil diagnostique en hépatologie. Presse Med. 2009; 38:1516-1525	évaluer l'intérêt diagnostique de l'élastométrie dans la fibrose	prospective	Hépatopathie de l'adulte	Elastométrie impulsionnelle	valeur du Fibroscan en fonction du stade de l'hépatopathie	L'élasticité hépatique est fortement corrélée à la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C, de la co-infection VHC (virus de l'hépatite C) - VIH (virus de l'immunodéficience humaine), de la récurrence virale C après transplantation hépatique, et des maladies cholestatiques chroniques. Elle est aussi fortement corrélée à la gravité de l'hypertension portale et de la cirrhose.
Sini et al. 2012 Italie Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. Dig Liver Dis. 2012 Jun;44(6):487-91.	Valider la pertinence des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique comparativement à la biopsie hépatique dans la MW	prospective	Wilson adulte (n=35)	Fibroscan, score APRI, FIB-4 et biopsie hép	comparaison des valeurs des différents biomarqueurs d'hépatopathie	Les valeurs du FibroScan augmentent proportionnellement à la progression du stade histologique de la fibrose. Une fibrose significative pourrait être prédite avec une valeur du Fibroscan de 6,6 kPa. Une fibrose avancée pouvait être prédite avec une valeur du FibroScan de 8,4 kPa. Les valeurs des marqueurs

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Karlas et al. 2012 Allemagne Karlas T, Hempel M, Troltsch M, et al. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. Scand J Gastroenterol. 2012;47(11):1353-1361.	évaluer des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique dans la MW	prospective	Wilson adulte (n=50)	Fibroscan, ARFI, score APRI, FIB-4	comparaison des valeurs des différents biomarqueurs d'hépatopathie	plasmatiques de la fibrose sérique ont donné une bonne corrélation avec le stade hépatique. Les valeurs du Fibroscan étaient augmentées dans la fibrose hépatique avancée ($7,0 \pm 2,2$ kPa ; $p < 0,05$) et la cirrhose ($10,1 \pm 6,73$ kPa ; $p < 0,05$) par rapport aux individus sans manifestation hépatique ($5,0 \pm 1,4$ kPa). Les valeurs ARFI du lobe hépatique droit (R-ARFI) n'étaient augmentées que chez les patients cirrhotiques ($1,43 \pm 0,28$ contre $1,19 \pm 0,14$ m/s ; $p < 0,05$). Les valeurs seuil pour mieux discriminer la cirrhose étaient de 6,1 kPa pour le Fibroscan et de 1,29 m/s pour R-ARFI. L'ARFI du lobe gauche n'a pas fourni d'avantage diagnostique supplémentaire. Les méthodes d'élastographie ont montré une corrélation significative avec les indices APRI, FIB-4 et Forns (ρ de Pearson $> 0,33$; $p < 0,03$).
Behairy Bel-S et al 2016 Egypte Behairy Bel-S, Sira MM, Zalata KR, Salama el-SE, Abd-Allah MA. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? World J Gastroenterol. 2016 Apr 28;22(16):4238-49.	évaluer des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique comparativement à la biopsie hépatique dans la MW pédiatrique	prospective	Wilson enfant (n=20) vs autres hépatopathies (70)	Fibroscan et biopsie hépatique	comparaison des valeurs des différents biomarqueurs d'hépatopathie	Le Fibroscan permet de différencier les différents stades d'hépatopathie chez les enfants, et notamment chez les Wilson mais des études complémentaires sont nécessaires
Paternostro et al. 2020 Allemagne Paternostro R, Pfeiffenberger J, Ferenci P, Stättermayer AF, Stauber RE, Wrba F, Longerich T, Lackner K, Trauner M, Ferlitsch A, Reiberger T, Weiss KH. Non-invasive diagnosis of	évaluer des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique dans la MW, au dg et au suivi	prospective	Wilson adulte (n=188)	Fibroscan, score APRI, FIB-4	comparaison des valeurs des différents biomarqueurs d'hépatopathie	Une valeur de Fibroscan $\geq 9,9$ kPa identifie avec précision la cirrhose chez les patients atteints de MW. En plus d'une valeur de Fibroscan $< 9,9$ kPa, les valeurs APRI $< 1,5$ et FIB-4 $< 3,25$ aident à exclure de manière non invasive une cirrhose. Le

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population étudiée	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease. Liver Int. 2020 Apr;40(4):894-904.						Fibroscan reste stable chez la plupart des patients Wilsoniens non cirrhotiques sous traitement , tandis qu'un tiers des patients cirrhotiques présentent des diminutions cliniquement significatives du Fibroscan.
Przybyłkowski et al. 2021 Pologne Przybyłkowski A, Szeligowska J, Januszewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Szczepankiewicz B, Nehring P, Górnicka B, Litwin T, Członkowska A. Evaluation of liver fibrosis in patients with Wilson's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr 1;33(4):535-540.	Évaluer la précision de la surface proportionnelle du collagène (CPA), de l'élastographie transitoire et de l'élastographie par ondes de cisaillement (SWE) dans l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients adultes atteints de la maladie de Wilson.	retrospective	Wilson adulte (n=80)	Biopsie hépatique, CPA, elastometrie transitoire et SWE	comparaison des valeurs des différents biomarqueurs d'hépatopathie au gold standard (biopsie hépatique)	Le CPA était corrélé au score d'Ishak de biopsie hépatique (r=0,45 ; P=0,001) et les résultats de l'élastographie transitoire étaient corrélés aux mesures SWE (r=0,80 ; P=0,0001). En revanche, l'élastographie transitoire ou le SWE n'étaient pas significativement corrélés avec le score d'Ishak ou le CPA. L'évaluation de la teneur en collagène peut être utile pour estimer la fibrose hépatique chez les patients atteints de la maladie de Wilson. Cependant, les mesures élastographiques ponctuelles de la rigidité hépatique ont une valeur diagnostique limitée dans la maladie de Wilson.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Un premier PNDS maladie de Wilson a été réalisé en 2008.

Ce PNDS 2021 est une mise à jour du premier PNDS.

La recherche bibliographie a ciblé les études publiées à partir de 2008 et s'est concentrée sur les protocoles et recommandations nationales et internationales, les avancées épidémiologiques et génétiques, le dépistage familial, le nouveau biomarqueur diagnostique (cuivre échangeable et REC), les examens hépatiques (élastométrie et IRM hépatique), les nouveaux sels de trientine et la greffe hépatique.

Recherche documentaire

Sources consultées	Base de données : PubMed
Période de recherche	2008-2022
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	Wilson's disease OR Wilson disease AND Guidelines n= 16 ATP7B= 210, clinical and genetical prevalence n=35, epidemiology n=80, familial screening n=68, exchangeable copper n=22, free copper n=41, transient elastography n=4, Fibroscan n=2, APRI score n=2, FIB-4 n=2, liver biopsy n=173, Trientine n=48, liver transplantation n=124
Nombre d'études recensées	827
Nombre d'études retenues	81

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Aurélia Poujois, neurologue, Centre de référence Maladie de Wilson et autres anomalies génétiques rares du cuivre, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild (site coordonnateur, Paris) et réalisé avec les participants suivants :

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Corinne Collet, généticienne, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Dominique Debray, hépato-pédiatre, Hôpital Necker, Paris
- Dr Aurélia Poujois, neurologue, hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
- Dr Claire Vanlemmens, hépatologue adulte, CHU Besançon

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Jean-Meidi Alili, pharmacien, Filière de santé maladies rares G2M
- Dr Muriel Bost, biologiste généticienne, CBPE, Lyon
- Dr Valérie Canva, hépatologue adulte, Hôpital Huriez, CHR Lille
- Dr Eduardo Couchonnal-Bedoya, hépatologue pédiatre, HFME, Lyon
- Dr Nouzha Djebrani-Oussedik, biologiste, Hôpital Lariboisière, Paris
- Dr Olivier Guillaud, hépatologue adulte, Hôpital Édouard Herriot, Lyon, France
- Pr Alain Lachaux, hépatologue pédiatre, HFME Lyon
- Dr Laurence Lion-François, neurologue pédiatre, HFME Lyon
- Pr François Maillot, interniste, CHRU Tours
- Dr Mickael Alexandre Obadia, neurologue, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris
- Madame Caroline Roatta, Présidente Association de patients Bernard Pépin pour la maladie de Wilson
- Dr Rodolphe Sobesky, hépatologue adulte, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
- Dr France Woimant, neurologue, Paris (ancienne coordinatrice du CRMRWilson et membre du conseil scientifique de l'Association de patients Bernard Pépin pour la maladie de Wilson)

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la maladie de Wilson ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre (<https://www.crmrwilson.com/>) et de la filière de Santé maladie rare G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physiques : 26 juin 2017, 29 janvier 2018

Visioconférence: 4 mai 2021 et 6 Juillet 2021

Conférence téléphonique : Juin 2018, Octobre 2018

Nombreux échanges par emails

Références bibliographiques

Les articles retenus pour la mise à jour du PNDS sont au nombre de 80 et ont été ajoutés aux références du premier PNDS de 2008

1. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug;33(4):534-542.
2. Ala A, Aliu E, Schilsky ML. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig Dis Sci*. 2015 May;60(5):1433-9.
3. Behairy Bel-S, Sira MM, Zalata KR, Salama el-SE, Abd-Allah MA. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 28;22(16):4238-49.
4. Bost M, Houdart S, Oberlib M, Kalonjib E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary Copper and human health: current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*, 2016; 35: 107-115
5. Bost M, Collet C, Brunet AS, Lachaux A, Morineau G, Piguët-Lacroix G, Trocello JM, Woimant F, Chappuis Ph. Efficiency of molecular analysis of ATP7B gene in diagnosis of Wilson disease. *Ann Biol Clin*, 2013; 71(5): 555-75
6. Bost M, Piguët-Lacroix G, Parant F, CMR Wilson. Molecular analysis of Wilson patients: direct sequencing and MLPA analysis in the ATP7B gene and Atox1 and COMMD1 gene analysis. *J Trace Elem Med Biol*, 2012; 26: 97-101
7. Brunet AS, Marotte S, Guillaud O, Lachaux A. Familial screening in Wilson's disease: think at the previous generation! *Journal of Hepatology*. 2012; 57(6):1394–5.
8. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr*. 2018 Jun 15;S0929-693X(18)30115-5
9. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013; 136: 1476-8.
10. Collet C, Laplanche JL, Page J, Morel H, Woimant F, Poujois A. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet*. 2018 Aug 10;19(1):143.
11. Collet C, Woimant F, Laplanche JL, Poujois A. ADN: études génétiques en vue du diagnostic de la maladie de Wilson. *EMC Biologie médicale* 2019 Jan; 14 (1): 1-6.

12. Couchonnal E, Lion-François L, Guillaud O, Habes D, Debray D, Lamireau T, et al. Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Oct 1;73(4):e80-e86.
13. Couchonnal E, Bouchard S, Sandahl TD, Pagan C, Lion-François L, Guillaud O, et al. Corrigendum to "ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort" [*Eur. J. Med. Genet.* 64(10) (2021) 104305]. *Eur J Med Genet.* 2021 Nov;64(11):104341. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104341. Epub 2021 Sep 20. Erratum for: *Eur J Med Genet.* 2021 Oct;64(10):104305.
14. Członkowska A, Litwin T, Karliński M, Dziezyc K, Chabik G, Czerska M. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol.* 2014 Apr;21(4):599-606.
15. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21.
16. Dathe K, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome after chelation therapy in Wilson disease. *Evaluation of the German Embryotox Database. Reprod Toxicol.* 2016 Oct;65:39-45.
17. Denoyer Y, Woimant F, Bost M, Edan G, Drapier S. Neurological Wilson's disease lethal for the son, asymptomatic in the father. *Movement Disorders.* 2013; 28(3):402-3.
18. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology.* 2015 ; 63(3):743-52.
19. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. Erratum in: *J Hepatol.* 2022 Apr 14.
20. Dufernez F, Lachaux A, Chappuis P, De Lumley L, Bost M, Woimant F, et al. Wilson disease in offspring of affected patients: report of four French families. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013; 37(3):240-5.
21. El Balkhi S, Poupon J, Trocello JM, Leyendecker A, Massicot F, Galliot-Guilley M, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 394(5):1477-84.
22. El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker

- for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2254-60.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56:671–685.
 24. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(3):579–89
 25. Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, Dumortier J, Pelosse M, Heissat S, et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int.* 2018 Feb;38(2):350-357.
 26. Habès, D. et al. Maladie de Wilson : les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en pédiatrie. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2020; 3, 229–235
 27. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet*. 2017;10:9–19.
 28. Heissat S, Harel A, Um K, Brunet A-S, Hervieu V, Guillaud O, et al. Evaluation of the accuracy of exchangeable copper and relative exchangeable copper (REC) in a mouse model of Wilson's disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2018; 50:652–7.
 29. Hou H, Chen D, Liu J, Feng L, Zhang J, Liang X, Xu Y, Li X. Zinc monotherapy for young patients with oligosymptomatic Wilson disease: A single center, retrospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Mar 1;45(6):101623.
 30. Hermann W. Morphological and functional imaging in neurological and non-neurological Wilson's patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1315:24-9.
 31. Jang JY, Lee T, Bang S, Kim YE and Cho EH: Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *Journal of Human Genetics* 2017; 62: 815-818.
 32. Karlas T, Hempel M, Tröltzsch M, Huster D, Günther P, Tenckhoff H, et al. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Nov;47(11):1353–61.
 33. Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, et al. Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepatol Res*. 2017 Mar;47(4):359–63.
 34. Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatr Open*. 2021 Jun 17;5(1):e000948.

35. Lachaux, A. et al. Maladie de Wilson : dix notions essentielles pour optimiser la prise en charge des patients. *Hepato-Gastro et Oncologie digestive*. 2021 ; 27, 990–998
36. Laurencin C, Brunet AS, Dumortier J, Lion-Francois L, Thobois S, Mabrut JY, et al. Liver Transplantation in Wilson's Disease with Neurological Impairment: Evaluation in 4 Patients. *Eur Neurol*. 2017; 77(1-2):5-15.
37. Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes*. 2013 Oct 18;6:421.
38. Medici V, Weiss KH. Genetic and environmental modifiers of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142:35–41.
39. Paternostro R, Pfeiffenberger J, Ferenci P, Stättermayer AF, Stauber RE, Wrba F, Longerich T, Lackner K, Trauner M, Ferlitsch A, Reiberger T, Weiss KH. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease. *Liver Int*. 2020 Apr;40(4):894-904.
40. Pfeiffenberger J, Mogler C, Gotthardt DN, Schulze-Bergkamen H, Litwin T, Reuner U, et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int*. 2015; 35(5):1615-22.
41. Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, et al.. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1261-1269
42. Pfeiffenberger J, Kruse C, Mutch P, Harker A, Weiss KH. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;74(6):731-736.
43. Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142:77–89.
44. Poujois A, Trocello JM, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol*. 2017; 24(1):154-160.
45. Poujois A, Woimant F, Samson S, Chaine P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42: 57-63
46. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Dec;42(6):512-520
47. Poujois A, Poupon J, Woimant F. Direct determination of non-ceruloplasmin-bound-copper in plasma. In: Kerkar N and Roberts EA. *Clinical and translational perspectives on Wilson*

disease. Elsevier Inc.
2019. 249-255

Hepatology. 2008
Jun;47(6):2089-111.

48. Poujois A, Woimant F. Biochemical markers. In Weiss KH and Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring. Elsevier Inc. 2019.
49. Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology*. 2020 May 26;94(21):e2189-e2202.
50. Poujois, A. et al. Maladie de Wilson: Les 10 points essentiels pour optimiser la prise en charge des patients en Neurologie. *Neurologies*. 2020; 23, 159–166.
51. Przybyłkowski A, Szeligowska J, Januszewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Szczepankiewicz B, Nehring P, Górnicka B, Litwin T, Członkowska A. Evaluation of liver fibrosis in patients with Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 1;33(4):535-540.
52. Reuner U, Dinger J. Pregnancy and Wilson disease: management and outcome of mother and newborns-experiences of a perinatal centre. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S56
53. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2089-111.
54. Roberts EA. "Not so rare" Wilson disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Jun;37(3):219-21
55. Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):56.
56. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World Journal of Hepatology*. 2015 Dec 18;7(29):2859–70.
57. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Nov 6;67:658.
58. Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(11):CD012267.
59. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):722-732.
60. Santiago R, Gottrand F, Debray D, Bridoux L, Lachaux A, Morali A, Lapeyre D, Lamireau T. Zinc Therapy for Wilson Disease in Children in French Pediatric Centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Dec;61(6):613-8.
61. Schilsky ML. A century for progress in the diagnosis

- of Wilson disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Oct;28(4):492–4.
62. Schmitt et al. Evolution of exchangeable copper and relative exchangeable copper through the course of Wilson's disease in the Long Evans Cinnamon rat. Missirlis F, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e82323.
 63. Schneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. 2012. pp. 426–37.
 64. Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Oct;92(10):1053-1061.
 65. Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis.* 2012 Jun;44(6):487–91.
 66. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344.
 67. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline : liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176-194
 68. Trocello JM, Leyendecker A, Chaine P, Woimant F. La maladie de Wilson Aspects obstétrico-gynécologiques. *La revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique* 2008; 126: 11-12
 69. Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, Pelosse M, Lachaux A, Lloyd C, Woimant F. Wilson's disease, 100 years later.... *Rev Neurol (Paris).* 2013 Dec;169(12):936-43.
 70. Trocello JM, El Balkhi S, Woimant F, Girardot-Tinant N, Chappuis P, Lloyd C, et al. Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord.* 2014; 29(4):558-62.
 71. Valentino PL, Roberts EA, Beer S, Miloh T, Arnon R, Vittorio JM, Schilsky ML. Management of Wilson Disease Diagnosed in Infancy: An Appraisal of Available Experience to Generate Discussion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 May;70(5):547-554.
 72. Vergniol J, De Lédinghen V. L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) : un nouvel outil diagnostique en hépatologie. *Presse Med.* 2009; 38:1516-1525.
 73. Weiss KH, Stremmel W. Evolving Perspectives in Wilson Disease: Diagnosis, Treatment and Monitoring.

Curr Gastroenterol Rep.
2011 Dec 27;14:1–7.

diagnosis, treatment and
monitoring. Elsevier Inc.
2017.

74. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(8):1028–35.
75. Weiss KH, Thompson C, Dogterom P, Chiou YJ, Morley T, Jackson B, Amin N, Kamlin COF. Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Trientine Tetrahydrochloride and Trientine Dihydrochloride in Healthy Subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2021 Aug 6.
76. Wenisch E, De Tassigny A, Trocello JM, Beretti J, Girardot-Tinant N, Woimant F. Cognitive profile in Wilson's disease: A case series of 31 patients. Revue Neurologique. 2013; 169(12):944–9
77. Woimant F, Trocello JM, Girardot-Tinant N, Chaine P, Sobesky R, Duclos-Vallée JC, et al. Maladie de Wilson. Encycl Méd Chir, Neurologie. Elsevier B.V; 2013 Apr 1;10(2):1–14.
78. Woimant F, Trocello JM. Disorders of heavy metals. Handb Clin Neurol. 2014; 120:851-64.
79. Woimant F, Poujois A. Monitoring of medical therapy and Copper endpoints. In Weiss KH and Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring. Elsevier Inc. 2017.
80. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, Girardot N, Poujois A. The hidden face of Wilson's disease. Rev Neurol (Paris). 2018 Nov;174(9):589-596.
81. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. Ann Transl Med. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70.