



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Maladie de Menkes et autres maladies du métabolisme du cuivre, hors maladie de Wilson**

**Centre de référence des maladies métaboliques de Nancy**

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

**Novembre 2024**

# Sommaire

Liste des abréviations.....

Mots clés.....

PNDS.....

- 1 Introduction**
- 2 Objectifs du protocole National de Diagnostic et de Soins**
- 3 Les professionnels impliqués (et modalité de coordination)**
- 4 Le métabolisme du cuivre**
  - 4.1 Le cuivre**
  - 4.2 Les apports nutritionnels en cuivre**
  - 4.3 L'absorption du cuivre**
  - 4.4 Le métabolisme intracellulaire du cuivre**
- 5 Les pathologies liées au métabolisme du cuivre (hors maladie de Wilson)**
  - 5.1 Les maladies liées au déficit en ATP7A**
    - 5.1.1 La maladie de Menkes (MIM#309400)**
      - 5.1.1.1 Epidémiologie**
      - 5.1.1.2 Génétique**
      - 5.1.1.3 Physiopathologie :**
      - 5.1.1.4 Diagnostic :**
        - 5.1.1.4.1 La présentation clinique**
          - 5.1.1.4.1.1 L'atteinte cutané-phanérienne**
          - 5.1.1.4.1.2 L'atteinte du tissu conjonctif**
          - 5.1.1.4.1.3 L'atteinte neurologique.**
          - 5.1.1.4.1.4 Autres atteintes.**
        - 5.1.1.4.2 Diagnostic biologique**
        - 5.1.1.4.3 Diagnostic radiologique**
      - 5.1.1.5 Diagnostic prénatal**
      - 5.1.1.6 Traitement**
        - 5.1.1.6.1 La supplémentation en cuivre**
        - 5.1.1.6.2 Les traitements symptomatiques**
      - 5.1.1.7 Les essais thérapeutiques**
        - 5.1.1.7.1 La prise en charge du déficit en catécholamines**
    - 5.1.2 Le syndrome des cornes occipitales (SCO) ou syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX (MIM#304150).**
      - 5.1.2.1 Epidémiologie**
      - 5.1.2.2 Physiopathologie :**
      - 5.1.2.3 Présentation clinique**
        - 5.1.2.3.1 Présentation initiale**
        - 5.1.2.3.2 Caractéristiques cliniques**
          - 5.1.2.3.2.1 Atteinte du tissu conjonctif et du squelette.**
          - 5.1.2.3.2.2 Atteinte neurologique**
          - 5.1.2.3.2.3 Atteinte dysautonomique**
        - 5.1.2.3.3 Pronostic**
      - 5.1.2.4 Diagnostic**
        - 5.1.2.4.1 Diagnostic radiologique**
        - 5.1.2.4.2 Diagnostic biologique**
        - 5.1.2.4.3 Diagnostic génétique**
      - 5.1.2.5 Traitement**
        - 5.1.2.5.1 Traitement de la carence en cuivre**
        - 5.1.2.5.2 Traitement symptomatique**
      - 5.1.2.6 Suivi**
    - 5.1.3 L'amyotrophie spinale distale liée à l'X (MIM#300489)**
      - 5.1.3.1 Epidémiologie et physiopathologie**
      - 5.1.3.2 Présentation clinique**
      - 5.1.3.3 Diagnostic**

5.1.3.4 Prise en charge thérapeutique

## **5.2 Le déficit en CTR1 (MIM#601306)**

5.2.1 Epidémiologie et physiopathologie

5.2.2 Présentation clinique

5.2.3 Diagnostic biologique

5.2.4 Prise en charge thérapeutique

## **5.3 L'acéruléoplasminémie (MIM#604290)**

5.3.1 Epidémiologie et physiopathologie

5.3.2 Présentation clinique

5.3.3 Diagnostic

5.3.3.1 Radiologique

5.3.3.2 Biologique

5.3.4 Diagnostics différentiels

5.3.5 Prise en charge thérapeutique et pronostic

## **5.4 Le syndrome MEDNIK (MIM#609313)**

5.4.1 Epidémiologie et physiopathologie

5.4.2 Présentation clinique

5.4.3 Diagnostic

5.4.3.1 Diagnostic biologique

5.4.3.2 Diagnostic génétique

5.4.3.3 Diagnostics différentiels

5.4.4 Prise en charge thérapeutique et pronostic

## **5.5 Le syndrome de Huppke-Brendel (MIM#604290)**

5.5.1 Epidémiologie et physiopathologie

5.5.2 Présentation clinique

5.5.2.1 Manifestations oculaires

5.5.2.2 Surdité

5.5.2.3 Manifestation neurologique

5.5.2.4 Autres signes

5.5.3 Diagnostic

5.5.3.1 Biologique

5.5.3.2 Radiologique et électrophysiologique

5.5.3.3 Génétique

5.5.3.4 Diagnostics différentiels

5.5.4 Prise en charge thérapeutique

5.5.4.1 Traitement  tiologique

5.5.4.2 Traitement symptomatique

## **6 Le diagnostic biologique**

6.1 Le diagnostic biochimique

6.2 Le diagnostic génétique

6.3 Le conseil génétique

## **7 Les diagnostics différentiels**

7.1 Les déficits nutritionnels en cuivre

7.2 Les  pilepsies néonatales

7.3 Les déficits du complexe IV de la chaîne respiratoire

## **8 La prise en charge thérapeutique**

### **8.1 La supplémentation en cuivre**

### **8.2 La prise en charge symptomatique**

#### **8.2.1 La prise en charge neurologique**

##### **8.2.1.1 La prise en charge de l'épilepsie**

##### **8.2.1.2 La prise en charge de l'atteinte périphérique : rééducation et prise en charge paramédicale**

#### **8.2.2 La prise en charge médico-sociale**

## **9 Bilan initial**

## **10 Suivi**

## **11 Voyager (avec son traitement)**

## **12 Directives anticipées**

## **13 Associations de patients**

**Liste des annexes .....**

**Annexe 1 : Liste des participants .....**

**Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients.....**

**Annexe 3 : Coordonnées des laboratoires impliqués dans le diagnostic biologique**

**Annexe 4 : Fiche AGEPS de l'histidinate de cuivre (extraits)**

**Annexe 5 : Valeurs normales du bilan cuprique**

**Annexe 6 : Protocole de prise en charge en urgence d'un patient porteur d'une maladie de Menkes**

**Annexe 7 : Démarches médico-sociales .....**

**Annexe 8 : Références.....**

## Liste des abréviations

AAH : Allocation adulte handicapé  
AEEH : Allocation d'éducation de l'enfant handicapé  
AESH : Accompagnant des élèves en situation de handicap  
AGEPS : Agence générale des équipements et des produits de santé  
AGTLC : Acides gras à très longues chaînes  
AJPP : Allocation journalière de présence parentale  
ALD : Affection de Longue Durée  
AP1B1 : Adaptor related protein complex 1 subunit Beta 1  
AP1S1 : Adaptor related protein complex 1 subunit Sigma 1  
APHP : Assistance publique – Hôpitaux de Paris  
ATOX1 : Antioxydant & copper chaperone  
ATP7A : gène de l'ATPase 7A  
ATP7B : gène de l'ATPase 7B  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
BHE : Barrière hémato-encéphalique  
CAMSP : Centre d'action Médico-sociale Précoce  
CCDC115 : Gène *CCDC115*  
CDG : Anomalie congénitale de la glycosylation  
CMP : Centre médico-psychologique  
CMPP : Centre médico-psycho-pédagogique  
COX : cytochrome c oxydase  
CP : gène de la Céruloplasmine  
CPDPN : Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal  
CSS : Copper chaperone for superoxide dismutase  
CTR1 : Transporteur de haute affinité pour le cuivre 1  
CTR2 : Transporteur de haute affinité pour le cuivre 2  
DHPG : Dihydroxyphénylglycol  
DOPA : Dopamine  
EEG : Electroencéphalogramme  
EKV : Erythrokératodermie variabilis  
ENMG : Electroneuromyogramme  
ETP : Education thérapeutique du patient  
IME : Institut médico-éducatif

IEM : Institut d'éducation motrice

HYCC1 : Gène *HYCC1*

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LOX : Lysyl oxydase

MDPH : Maison départementale des personnes handicapées

MPR : Médecine physique et de réadaptation

NBIA : Neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer

NFS : Numération formule sanguine

OHS : Occipital Horn Syndrome

PCH : Prestation de compensation du handicap

PFC : Plasma frais congelé

PKAN : Panthoténate kinase

PNDs : Protocole National de Diagnostic et de Soins

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RMND1 : Gène *RMND1*

SCO : Syndrome des cornes occipitales

SESSAD : Service d'éducation spéciale et de soins à domicile

SLC31A1 : Gène Solute carrier family 31 member 1 (code pour CTR1)

SLC31A2 : Gène Solute carrier family 31 member 2 (code pour CTR2)

SLC33A1 : Gène Solute carrier family 33 member 1 (code pour Transporteur d'acétyl-CoA 1)

STEAP : Métalloréductase

TSH : Thyroestimuline

SUCLA2 : Gène *SUCLA2*

SUCLG1 : Gène *SUGLG1*

TMEM199 : Gène *TMEM199*

# 1 Introduction

Les maladies liées aux anomalies du métabolisme du cuivre sont essentiellement représentées par la maladie de Wilson(1) et par la maladie de Menkes(2) qui sont toutes deux consécutives aux déficits de deux transporteurs du cuivre, les ATPases7B et ATPases7A. D'autres protéines sont impliquées dans le métabolisme du cuivre, que ce soit le transporteur CTR1(3) ou les protéines AP1S1 et AP1B1 et SLC33A1 qui régulent le métabolisme intracellulaire du cuivre et qui sont responsables respectivement des syndromes de MEDNIK(4), de MEDNIK-like(5) et de HUPPKE-BRENDEL(6). Le cuivre plasmatique est essentiellement transporté par la céruléoplasmine qui est une enzyme ferroxidasique impliquée dans le métabolisme du fer, et dont le déficit a été décrit et donne un tableau d'hémochromatose(7).

Ces maladies sont extrêmement rares avec des prévalences inférieures à 1/300 000 naissances.

Ce groupe de maladies est hétérogènes tant sur le plan clinique que sur l'âge d'apparition qui peut aller des premiers mois de vie à l'âge adulte. Elles ont en commun une perturbation du bilan cuprique et doivent donc être envisagée dans des contextes cliniques variables avec un cuivre et une céruléoplasmine plasmatiques bas.

L'évolution de ces pathologies est également variable et l'apparition de nouveaux espoirs thérapeutiques rend important leur diagnostic précoce afin d'éviter les séquelles neurologiques irréversibles en cas de maladie évoluée.

## 2 Objectifs du protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé. Ce PNDS est limité à la maladie de Menkes et aux autres maladies métaboliques liées à des anomalies du métabolisme du cuivre, hors maladie de Wilson qui a fait l'objet d'un PNDS spécifique en 2021(8). Le présent PNDS a été élaboré 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](http://www.has-sante.fr)).

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient. A noter que l'établissement du protocole de soins doit être associé au formulaire « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD 17) » si ce protocole n'est pas rempli par un médecin travaillant dans un centre de référence ou de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme. (Annexe 1)

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers des maladies envisagées. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'une maladie de Menkes ou d'une autre maladie métabolique liée à une anomalie du métabolisme du cuivre, hors maladie de Wilson. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le PNDS a pour objectifs de répondre aux questions suivantes concernant les maladies du métabolisme du cuivre (hors maladie de Wilson) :

- Comment identifier les situations devant faire évoquer les maladies du métabolisme du cuivre (hors Maladie de Wilson) ?
- Quels sont les examens complémentaires à pratiquer pour argumenter et confirmer le diagnostic ?
- Comment conduire le traitement après confirmation diagnostique ?
- Quel suivi proposer aux patients ?
- Comment réaliser le conseil génétique ?

### **3 Les professionnels impliqués (et modalité de coordination)**

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble du personnel médical et paramédical prenant en charge les patients atteints de pathologies liées à des anomalies du métabolisme du cuivre (hors maladie de Wilson). Ces professionnels travaillent conjointement et sont coordonnés par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence sur les maladies métaboliques ou les maladies neurologiques de l'enfant.

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (médecin métabolicien, neurologue d'adulte ou d'enfant, généticien).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, et font intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : neurologues, pédiatres, généralistes, généticiens, biologistes, radiologues, chirurgien, psychiatres, médecins de Médecine Physique et Réadaptation (MPR), ophtalmologues, oto-rhino-laryngologistes ....
- des professionnels paramédicaux : infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, psychomotriciens, ergothérapeutes, orthophonistes, diététiciens, assistantes sociales
- des psychologues, neuropsychologues

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste et le médecin référent qu'il soit métabolicien, neurologue ou généticien pour une prise en charge globale du patient.

## 4 Le métabolisme du cuivre

### 4.1 Le cuivre

Le cuivre est un oligoélément essentiel impliqué dans de nombreux processus physiologiques (métabolisme énergétique, respiration mitochondriale, antioxydant)(9) puisqu'il sert de cofacteur catalytique d'enzymes (cuproprotéines) impliquées dans une large gamme de réactions comme la production d'énergie mitochondriale, le métabolisme de la tyrosine et des neurotransmetteurs, les voies d'oxydo-réduction et le remodelage de la matrice extracellulaire(10-12). La concentration en cuivre est finement régulée par des modifications du statut redox au niveau des compartiments intracellulaires et subcellulaires. Ainsi, la carence en cuivre est à l'origine d'une diminution de la fonction des différentes cuproprotéines, tandis que l'accumulation de cuivre intracellulaire induit un stress oxydatif perturbant la fonction cellulaire. C'est pourquoi l'homéostasie du cuivre est fortement régulée. Les mutations génétiques portant sur les gènes codant pour ces protéines du métabolisme cuprique peuvent entraîner une carence ou une accumulation en cuivre responsable de pathologies graves pouvant être mortelles.

### 4.2 Les apports nutritionnels en cuivre

Le cuivre est majoritairement apporté par l'alimentation(13). Il est présent principalement à des fortes concentrations dans les aliments tel que les abats, les crustacés, le chocolat noir, les champignons, les noix et fruits secs. Selon les recommandations, un adulte a besoin d'un apport journalier de cuivre de 1 à 1,6 mg. Dans des conditions physiologiques optimales, la quantité totale de cuivre chez un adulte sain est estimée entre 50 et 120 mg avec des niveaux élevés au niveau du foie, mais aussi des yeux, du cœur et du cerveau.

### 4.3 L'absorption du cuivre

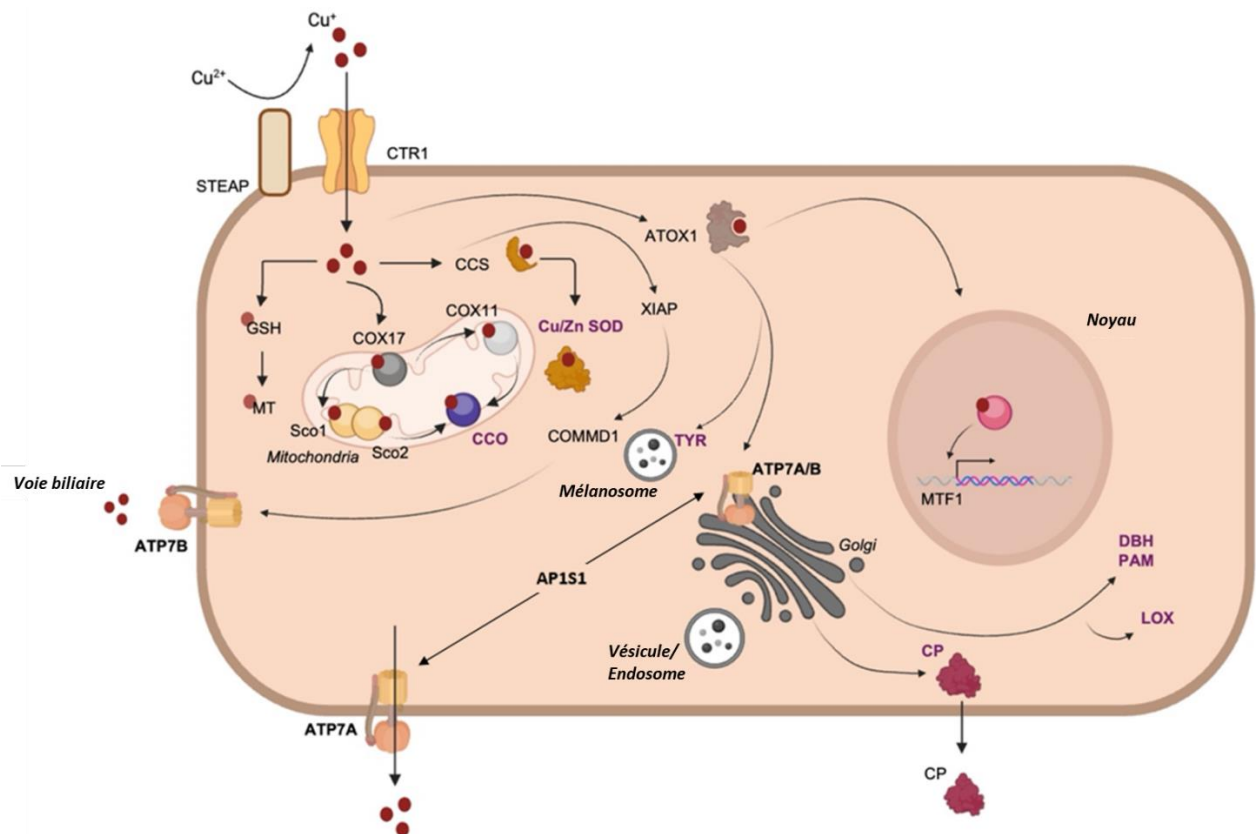
Le cuivre alimentaire est principalement absorbé au niveau du duodénum et de l'intestin grêle(14). Le cuivre entre dans l'entérocyte sous forme  $\text{Cu}^{2+}$  (ion cuivre, forme oxydée) par le biais de métallo-réductases (STEAP) pour être réduit en  $\text{Cu}^{+}$  (ion cuivreux, forme réduite) et traverse la membrane via le transporteur CTR1(15) qui est un transporteur de cuivre à haute affinité responsable de 70 % de l'absorption du cuivre(10). Une fois absorbé, le cuivre est transporté vers les tissus cibles en se liant à des protéines plasmatiques comme la céruléoplasmine ou l'albumine(16).

### 4.4 Le métabolisme intracellulaire du cuivre

Au niveau cellulaire, le cuivre est transporté pour la synthèse des cuproprotéines, par l'action de protéines chaperonnes comme ATOX1, CCS et COX17. ATOX1 transporte le cuivre vers le noyau, où il va se lier aux facteurs de transcription pour permettre l'expression de certains gènes et est également impliqué dans le transport du cuivre vers les ATPases transporteuses de cuivre : ATP7A et ATP7B(17). CCS transporte le cuivre vers la superoxyde dismutase(18) et COX17 le transporte vers la cytochrome C oxydase, le complexe IV de la chaîne respiratoire(19). ATP7B est exprimée au niveau du foie, du cerveau et du rein et permet l'intégration du cuivre au niveau du Golgi où il pourra être associée aux différentes cuproprotéines(20, 21). ATP7A est principalement exprimée au niveau de l'intestin et de la barrière

hémato-encéphalique où il assure le transport du cuivre par exocytose dans la circulation porte et dans le cerveau. ATP7A est également exprimé au niveau du placenta et des cellules endothéliales fœtales(22). Dans d'autres tissus, à l'exception du foie, l'ATP7A exerce un double rôle sur le trafic intracellulaire du cuivre. Sous des conditions basales en cuivre, ATP7A réside au niveau du Golgi, où elle est essentielle à la biogenèse des cuproenzymes(23-25). Lorsque les concentrations intracellulaires de cuivre augmentent, ATP7A se localise de manière réversible dans les compartiments post-Golgi, où elle exporte l'excès de cuivre. Enfin, une protéine, PDZD11, interagit avec l'ATPase7A au niveau de la surface basolatérale des cellules(26).

Figure 1 : Le métabolisme intracellulaire du cuivre.



Le cuivre arrive dans la cellule sous forme de  $\text{Cu}^+$  grâce à une métallo-réductase (STEAP) puis via le transporteur CTR1. Il est ensuite pris en charge par des protéines chaperonnes qui l'adressent à la mitochondrie (COX17), au système antioxydant (CCS) et au noyau où il régule l'expression des gènes des métallothionéines MT1 et MT2 et au Golgi (ATOX1). Le glutathion (GSH) peut délivrer le cuivre aux métallothionéines (MT) pour être stocké au sein de la cellule. Le cuivre est ensuite intégré dans le Golgi pour permettre son intégration dans les cuproprotéines (céruléoplasmine [CP], lysyl oxydase [LOX]...) via le transporteur ATP7B. En situation de déficit en cuivre, le transporteur ATP7A permet l'intégration du cuivre dans le Golgi, alors qu'en situation d'excès de cuivre, ce transporteur est exprimé au niveau de la membrane cellulaire pour exporter le cuivre de la cellule. Cette régulation se fait via l'expression de la protéine AP1S1.

## 5 Les pathologies liées au métabolisme du cuivre (hors maladie de Wilson)

### 5.1 Les maladies liées au déficit en ATP7A

Le gène *ATP7A* étant localisé sur le chromosome X, l'expression clinique des déficits en ATP7A va dépendre du sexe du patient et du type de variant mis en évidence. Chez les garçons, le déficit en ATP7A génère un déficit complet entraînant une maladie neurodégénérative très grave, la maladie de Menkes (OMIM#309400). Les variants modérés peuvent entraîner une forme partielle du déficit en ATP7A que l'on appelle le Syndrome des Cornes Occipitales ou Occipital Horn Syndrome (OHS, OMIM#304150), que l'on peut voir également chez les femmes porteuses d'un variant sévère en fonction de leur profil d'inactivation du chromosome X. Enfin, une neuropathie motrice distale liée à l'X a été décrite chez des hommes porteurs de mutations particulières du gène *ATP7A* (*ATP7A*-related distal motor neuropathy or X-linked Spinal Muscular Atrophy-3 : SMAX3, OMIM#300489)(27).

La maladie de Menkes (MIM#309400)

La maladie de Menkes est une maladie liée à l'X (Xq13.2-13.3) (21) qui entraîne une encéphalopathie convulsivante gravissime du petit enfant. Cette maladie a été initialement décrite en 1962 par John Menkes(2) qui a rapporté l'histoire d'enfants ayant une hypotrophie sévère, des cheveux secs et cassants, et une encéphalopathie convulsivante sévère. Dix ans plus tard, David Danks a découvert que cette pathologie était liée à un déficit de l'absorption du cuivre, ce qui permettait d'expliquer l'atteinte multisystémique de cette maladie(28).

#### 5.1.1.1 Epidémiologie

C'est une maladie très rare, l'incidence est estimée à 1 patient pour 250 000 naissances (9). Un tiers des nouveaux cas survient par néomutations dans les familles sans antécédents de maladie de Menkes. Un recueil épidémiologique via la base de données maladies rares BaMaRa (2024) faisait état de moins de 66 patients atteints de la maladie de Menkes, dont 34 patients vivants, en France.

#### 5.1.1.2 Génétique

Le gène de l'*ATPase7A* contient 23 exons et a une taille d'environ 140 kb. Les mutations connues sont réparties sur l'ensemble du gène avec de multiples types d'anomalies : petites insertions ou délétions (35%), mutations non-sens (20%) anomalies d'épissage (15%), mutations faux sens (10%) et grandes délétions ou grands réarrangements (20%).

#### 5.1.1.3 Physiopathologie

Le gène de la maladie de Menkes code pour une protéine qui possède une grande homologie (55%) avec l'*ATPase7B* déficiente dans la maladie de Wilson. C'est une protéine de membrane qui permet le passage transmembranaire du cuivre. Il y a donc une incapacité d'absorber le cuivre alimentaire qui est retenu au niveau des entérocytes. Le déficit d'absorption du cuivre au niveau intestinal génère un déficit cuprique profond à l'origine d'un déficit combiné des activités de toutes les cuproenzymes, qu'elles soient de localisation systémique (hors neurologie) ou neurologique. A titre d'exemple, au niveau systémique, le déficit en tyrosinase va générer les anomalies des phanères (cheveux, poils, ongles) et de leur pigmentation alors que le déficit en lysyl-oxydase va entraîner les anomalies des tissus élastique (os, paroi vasculaire...). Au niveau cérébral, le déficit combiné en cytochrome c oxydase

(qui entraîne un déficit secondaire de la chaîne respiratoire) associé au déficit en dopamine-béta-hydroxylase (qui entraîne un déficit en neurotransmetteurs catécholaminergiques) et au déficit en peptidyl  $\alpha$ -amidating monooxygénase (qui entraîne un déficit de molécules de signalisation) sera responsable en partie de l'encéphalopathie épileptique dégénérative qui caractérise cette maladie et son pronostic grave entraînant une mortalité vers l'âge de quelques années. Le déficit en superoxyde dismutase entraîne un état pro-oxydant qui participe également à l'atteinte neurologique. Le déficit en ATP7A au niveau de la BHE explique la gravité de l'atteinte neurologique et l'inefficacité neurologique des traitements par administration parentérale de cuivre.

L'ATP7A est également localisée au niveau du Golgi. En situation d'administration parentérale de cuivre, le déficit en ATP7A entraîne une augmentation du cuivre intracytoplasmique qui ne peut plus être incorporé aux protéines dans le Golgi. Le cuivre est donc stocké dans des vésicules intracytoplasmiques, ce qui a été montré en microscopie électronique. Cette accumulation de cuivre existe au niveau rénal et explique que l'administration de cuivre par voie parentérale peut entraîner une toxicité rénale.

#### **5.1.1.4 Diagnostic :**

##### **5.1.1.4.1 La présentation clinique**

###### **5.1.1.4.1.1 L'atteinte cutanéophanérienne**

L'atteinte cutanée est marquée par un *cutis laxa* (peau flasque avec des grands plis)(29) associée à une peau pâle. Les cheveux sont décolorés, fins et cassants, avec un aspect de *Pili Torti* au microscope (tiges pilaires aplaties présentant des torsions à intervalles irréguliers) (30).

###### **5.1.1.4.1.2 L'atteinte du tissu conjonctif**

Le déficit en lysyl-oxydase est responsable des anomalies des tissus conjonctifs observées dans cette pathologie. Il y a une atteinte osseuse avec ostéoporose pouvant nécessiter un traitement par biphosphonates(31), la présence d'os wormiens et une dysplasie métaphysaire. Les hernies, essentiellement inguinales sont présentes dans 80% des cas(32). On observe également une atteinte du tractus urinaire avec des diverticules vésicaux, des reflux-vésico-urétéraux voire une hydronéphrose avec un risque accru d'infections urinaires et de lithiases(33). L'atteinte du tissu conjonctif, associée à l'hypotonie des muscles du visage, participe à l'aspect morphologique des patients qui sont décrits comme joufflus avec des joues tombantes.

L'atteinte du tissu conjonctif s'exprime également au niveau des parois vasculaires avec la survenue d'anévrismes, en particulier aortiques et de dilatations des veines jugulaires. L'IRM cérébrale révèle souvent des anomalies vasculaires à type de tortuosités des vaisseaux intracrâniens(34). On peut voir des céphalématomes et des hématomes sous duraux qu'il ne faudra pas confondre avec des sévices à enfant (syndrome de Silverman)(35). Des cas d'emphysèmes pulmonaires ont également été rapportés(36).

###### **5.1.1.4.1.3 L'atteinte neurologique.**

La symptomatologie majeure concerne le système nerveux central(37). Elle est liée aux déficits de plusieurs protéines indispensables au métabolisme cérébral : cytochrome c oxydase, peptidyl  $\alpha$ -amidating monooxygénase, et dopamine  $\beta$ -hydroxylase. Il y a probablement d'autres cuproprotéines cérébrales qui ne sont pas connues et qui participent à la symptomatologie cérébrale. Les patients vont présenter une hypotonie globale associée à une perte progressive des acquisitions psychomotrices

qu'ils ont pu faire dans le premier mois de vie pour finir grabataires. Il y aura un syndrome épileptique particulièrement résistant aux traitements classiques associés à des signes plus atypiques comme les épisodes d'hypothermie. L'IRM cérébrale va montrer des anomalies de la myélinisation et une atrophie cérébelleuse qui est parfois présente dès le deuxième mois de vie. Des anomalies des ganglions de la base peuvent aussi être retrouvés. Secondairement à cette atteinte neurologique va survenir une diminution de la prise alimentaire avec hypotrophie(27).

#### **5.1.1.4.1.4 Autres atteintes.**

Ces enfants peuvent également présenter des signes de dysautonomie avec une hypotension artérielle orthostatique en lien avec le déficit en catécholamines. Enfin certains enfants ont présenté une hyperbilirubinémie prolongée en période néonatale, des diarrhées chroniques(38) ou des épisodes d'hypoglycémie(27).

#### **5.1.1.4.2 Diagnostic biologique**

L'anomalie essentielle réside dans un effondrement du taux de cuivre plasmatique et de la céruléoplasmine plasmatique (les deux étant liés). Il y a également un effondrement du cuivre urinaire. Cependant, le cuivre sérique et la céruléoplasmine sont intrinsèquement faibles chez les nourrissons en bonne santé de moins de 3 mois (cuprémie entre 3 et 11  $\mu\text{mol/l}$  et céruléoplasminémie entre 0,05 et 0,20 g/l), ce qui remet en question leur utilisation comme biomarqueurs diagnostiques fiables avant trois mois(27, 39).

Le déficit en dopamine  $\beta$ -hydroxylase (qui transforme la dopamine en noradrénaline) génère une diminution des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et leurs métabolites) (40). Leur dosage dans le sang (augmentation des ratios dopamine/noradrénaline et de leurs métabolites dihydroxyphénylacétate/dihydroxyphénylglycol), les urines (augmentation du ratio des acides homovanillique/vanillylmandelique) et le LCR(41) présente une très bonne sensibilité diagnostique pour la maladie de Menkes indépendamment de l'âge et conforte le diagnostic biologique, notamment en période néonatale.

Du fait de l'atteinte mitochondriale secondaire, une hyperlactacidémie et une hyperlactatorachie peuvent être présentes (42).

Ces éléments, en relation avec le tableau clinique, suffisent le plus souvent à porter le diagnostic qui sera confirmé par l'analyse génétique.

#### **5.1.1.4.3 Diagnostic radiologique**

L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébrale et cérébelleuse avec ventriculomégalie, myélinisation retardée et tortuosité vasculaire : aspect en « tire-bouchon » des vaisseaux cérébraux.

Les radiographies simples du crâne révèlent souvent des os wormiens. On peut retrouver un élargissement métaphysaire des os longs et des côtes ; les fractures, en lien avec une ostéoporose, sont également courantes et peuvent susciter des inquiétudes concernant un traumatisme non accidentel(43). La maladie de Menkes est un diagnostic différentiel du syndrome de Silverman.

#### **5.1.1.5 Diagnostic prénatal**

Le diagnostic prénatal est actuellement réalisé par analyse génétique, la mutation en cause étant fréquemment mise en évidence après le premier cas index. Il peut également être fait par l'analyse de la quantification du cuivre des cellules amniotiques.

#### **5.1.1.6 Traitement**

Le traitement étiologique de la maladie de Menkes est pour l'instant très décevant. La seule option disponible est la supplémentation parentérale (sous-cutanée) de cuivre, essentiellement sous forme d'histidinate de cuivre(44).

##### **5.1.1.6.1 La supplémentation en cuivre**

Des essais de supplémentation parentérale de cuivre ont été réalisés en utilisant différents sels de cuivre (histidinate, sulfate et chlorhydrate). L'histidinate de cuivre est la seule forme disponible aujourd'hui en France. Il est fabriqué par la pharmacie de l'APHP (AGEPS) et les modalités de prescriptions se trouvent sur le site de l'AGEPS(45). Ce traitement a permis d'améliorer les atteintes non-neurologiques de la maladie de Menkes (syndrome cutanéophanérien en particulier, et de normaliser le taux plasmatique de cuivre et de céruléoplasmine. Par contre, même si certaines améliorations neurologiques ont été publiées chez les patients traités précocement(46), cela n'a pas permis d'améliorer le pronostic neurologique à terme des patients chez qui ce traitement a été essayé(47), car le cuivre ne pénètre pas le cerveau, étant retenu au niveau de la barrière hémato-méningée(48). Ce type de traitement pourrait être efficace dans les formes modérées de la maladie (syndrome de cornes occipitales) qui ont une activité résiduelle du transporteur ATP7A. Néanmoins l'efficacité neurologique très incertaine peut générer des discussions éthiques quant au bien-fondé de la prescription de l'histidinate de cuivre(49).

##### **5.1.1.6.2 Les traitements symptomatiques**

- Traitement antiépileptique si épilepsie
- Traitement possible par Droxidopa pour la dysautonomie
- Prise en charge de la douleur
- Soutien nutritionnel par nutrition entérale
- Traitement des infections respiratoires et d'une éventuelle insuffisance respiratoire
- Traitement chirurgical des diverticules vésicaux et prophylaxie antibiotique de l'infection urinaire si nécessaire
- Soutien académique précoce et plan éducatif individualisé selon les troubles du développement
- Kinésithérapie ; orthophonie ; soutien psychologique
- Orthèses articulaires pour la laxité articulaire.

#### **5.1.1.7 Les essais thérapeutiques**

##### **5.1.1.7.1 Les essais étiopathogéniques**

Plusieurs propositions thérapeutiques ont été faites pour améliorer le pronostic de la maladie de Menkes. Les essais thérapeutiques en cours concernent la thérapie génique intracérébrale (NCT05507996) associée à l'administration parentérale d'histidinate de cuivre(50) ou l'utilisation d'une

petite molécule (Elesclomol) qui améliore le passage du cuivre au niveau cérébral et au niveau mitochondrial(51).

Une autre thérapeutique, actuellement en développement, concerne l'utilisation de nanocluster de cuivre qui, grâce à leur très petite taille (< 1 nm) passent les barrières physiologiques par persorption (passage par les pores des membranes cellulaires et par les espaces intercellulaires) sans avoir besoin des transporteurs physiologiques), ce qui permettrait de « shunter » le déficit spécifique de transport via ATP7A

#### **5.1.1.7.2 La prise en charge du déficit en catécholamines**

D'un point de vue symptomatique, un essai de traitement par Droxidopa qui est une prodrogue de la noradrénaline(52), peut être tenté pour pallier aux déficits en catécholamines secondaire au déficit en dopamine bêta hydroxylase (NCT04977388).

### **5.1.2 Le syndrome des cornes occipitales (SCO) ou syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX (MIM#304150).**

Ce syndrome survient le plus souvent chez des hommes(53) porteurs d'un déficit partiel en ATP7A. Ce syndrome a également été décrit chez des femmes(54).

#### **5.1.2.1 Epidémiologie**

C'est une maladie très rare. Selon une revue de la littérature publiée incluant 34 patients(53), l'âge moyen de présentation initiale du syndrome de la corne occipitale (SCO) est de 17 ans (entre 1 et 50 ans). Selon la base de données BaMaRa, il y aurait moins de 10 patients connus en France (données 2021).

#### **5.1.2.2 Physiopathologie :**

Le SCO étant lié à un déficit partiel en ATP7A, il génère un syndrome avec le même type d'atteinte que la maladie de Menkes mais avec un moindre degré de sévérité, permettant une survie jusqu'à l'âge adulte. On retrouve à un degré moins sévère les atteintes neurologiques, osseuses, cutanéophanérienne, de la conjonctive, vasculaires, urinaires...

#### **5.1.2.3 Présentation clinique**

##### **5.1.2.3.1 Présentation initiale**

Le SCO doit être fortement suspecté chez des patients présentant des exostoses osseuses au niveau occipital appelées « cornes occipitales ». Ces calcifications distinctives à l'insertion du muscle trapèze et du muscle sternocléidomastoïdien à l'os occipital peuvent être palpables cliniquement ou observées sur des radiographies de profil du crâne.

Les principaux symptômes initiaux sont des symptômes de dysautonomie, une atteinte rénale ou vésicale, des hernies inguinales ou des problèmes squelettiques. Les patients atteints de SCO ont également une peau et des articulations lâches ainsi que des anomalies des cheveux. Une atteinte neurologique avec un retard de développement moteur, une déficience intellectuelle et une épilepsie complètent souvent le tableau initial(27).

### **5.1.2.3.2 Caractéristiques cliniques**

#### **5.1.2.3.2.1 Atteinte du tissu conjonctif et du squelette.**

L'atteinte du tissu conjonctif est marquée par un « *cutis laxa* » (peau flasque avec des grands plis) bien plus fréquent que dans la maladie de Menkes, des hernies essentiellement inguinales dans plus de 80% des cas, des diverticules de la vessie (70%) et des infections urinaires. Les caractéristiques crâniofaciales comprennent comme dans la maladie de Menkes les joues tombantes et un palais très arqué. Les fentes palpébrales inclinées vers le bas et un visage long sont fréquemment observés. Les anomalies dentaires présentent chez un tiers des patients sont fortement suggestives du SCO.

- Les cheveux des patients sont hypopigmentés, cassants, épars et l'aspect en « *pili torti* » est présent dans plus de 92% des cas par la trichoscopie. Les hématomes du scalp sont présents chez 25% des SCO.

- Au niveau du squelette, les dislocations articulaires sont rapportées chez 40,5 % des patients atteints de SCO, la dislocation de la tête radiale étant la plus fréquente. L'hyperlaxité articulaire est rapportée chez la moitié des patients. Le SCO se présente avec des exostoses osseuses sans ostéopénie ni fracture.

#### **5.1.2.3.2.2 Atteinte neurologique**

Le retard de développement est présent chez 61,3% des patients, étant sévère dans un tiers des cas. De même, la déficience intellectuelle est rapportée chez plus de la moitié des patients. Une hypotonie musculaire est retrouvée dans un tiers des cas et des crises d'épilepsie sont possibles chez un patient sur cinq, survenant en moyenne à l'âge de 2,8 ans(27). L'IRM cérébrale avec angio-IRM et des données autopsiques ont confirmé les tortuosités vasculaires intracrânienne(55) et l'atrophie cérébrale et cérébelleuse.

#### **5.1.2.3.2.3 Atteinte dysautonomique**

Environ la moitié des patients atteints de SCO présentent une dysautonomie marquée par une diarrhée, des nausées ou des vomissements, une instabilité de la température et une hypotension orthostatique. Les complications gastro-intestinales consistent en des difficultés d'alimentation et une sténose pylorique qui peut être observée chez les patients atteints de SCO(27).

#### **5.1.2.3.3 Pronostic**

L'espérance de vie dans le SCO est nettement plus longue que dans la maladie de Menkes. L'âge moyen de décès est de 25,3 ans dans une revue de 37 patients(27). Les causes de décès rapportées sont une insuffisance respiratoire post-chirurgicale, la perforation d'un ulcère gastrique ou la rupture de diverticule de la vessie. Des complications cardiocirculatoires ou respiratoires à la naissance sont exceptionnelles.

### **5.1.2.4 Diagnostic**

Le diagnostic est suspecté sur la conjonction d'examen radiologiques et biochimiques puis est confirmé par l'analyse génétique.

#### **5.1.2.4.1 Diagnostic radiologique**

Radiographie du crâne de profil ou scanner : mise en évidence des exostoses occipitales et de l'ostéoporose (à confirmer par l'ostéodensitométrie)

IRM et Angio-IRM cérébrale (séquence TOF) : recherche de tortuosités vasculaires, démyélinisation, atrophie cérébrale et cérébelleuse.

Échographie abdomino-pelvienne : mise en évidence de diverticules vésicaux

#### **5.1.2.4.2 Diagnostic biologique**

En raison du déficit d'absorption intestinale du cuivre, la cuprémie totale et la céruléoplasminémie sont abaissées, sans être effondrées, chez respectivement 70% et 80% des SCO, entraînant une réduction des activités des enzymes dépendantes du cuivre telles que la dopamine-bêta-hydroxylase (DBH) et la lysyl oxydase. La cuprurie est également diminuée.

D'autres caractéristiques biochimiques observées incluent l'hyperbilirubinémie, l'augmentation du lactate, la diminution des catécholamines (plasma et LCR), et l'augmentation des niveaux de cuivre dans les fibroblastes.

Les anomalies biochimiques sont parfois peu importantes dans le SCO, et un examen génétique pourra être demandé devant une forte suspicion clinique sans marqueur biochimique typique.

#### **5.1.2.4.3 Diagnostic génétique**

Le diagnostic de SCO est le plus souvent confirmé par la détection d'un variant pathogène hémizygote du gène *ATP7A* chez un homme(56).

#### **5.1.2.5 Traitement**

Du fait de la rareté du SCO, aucune étude contrôlée randomisée ni recommandation officielle n'existe sur le traitement du SCO

##### **5.1.2.5.1 Traitement de la carence en cuivre**

Bien qu'aucune preuve n'existe sur le bénéfice clinique des injections sous-cutanées d'histidinate de cuivre dans le SCO, ce traitement est proposé comme pour la maladie de Menkes avec une bonne réponse biochimique. La revue de la littérature sur 37 cas de SCO a rapporté une amélioration neurodéveloppementale dans 25% des SCO avec atteinte neurologique.

##### **5.1.2.5.2 Traitement symptomatique**

- Traitement antiépileptique si épilepsie
- Traitement possible par Droxidopa pour la dysautonomie
- Soutien académique précoce et plan éducatif individualisé selon les troubles du développement
- Traitement chirurgical des diverticules vésicaux et prophylaxie antibiotique de l'infection urinaire si nécessaire ;
- Kinésithérapie ; orthophonie ; soutien psychologique
- Orthèses articulaires pour la laxité articulaire.

#### 5.1.2.6 Suivi

Lors de chaque visite, prise de la TA et recherche d'hypotension orthostatique, évaluation du développement et des besoins éducatifs et de rééducation

- Échographie pelvienne annuelle pour les diverticules vésicaux.
- IRM cérébrale (avec angio-IRM et séquence TOF) en fonction de la sévérité de l'atteinte neurologique qui pourra mettre en évidence la présence de tortuosités intracrâniennes
- EEG si manifestation épileptique
- Scanner abdominal à la recherche d'anévrisme aortique.
- Recherche de hernie inguinale
- Ostéodensitométrie pour la surveillance de l'ostéoporose.

#### 5.1.3 Amyotrophie spinale distale liée à l'X ou Neuropathie motrice distale héréditaire liée à ATP7A ou SMAX3(MIM#300489)

Ce syndrome survient le plus souvent chez des hommes(53) porteurs de mutations spécifiques du gène *ATP7A*.

##### 5.1.3.1 Épidémiologie et physiopathologie

C'est une maladie très ; trois mutations ont été décrites dans la littérature : p.P1386S, p.A991D et p.T994I(57, 58). Ces mutations induisent des défauts du trafic intracellulaire de l'*ATP7A*, entraînant une accumulation préférentielle au niveau de la membrane plasmique par rapport à l'*ATP7A* normale. Les tests d'immunoprécipitation ont révélé une interaction anormale entre *ATP7A* (T994I) et p97/VCP, une protéine impliquée dans deux formes autosomiques dominantes de maladie des motoneurones.

##### 5.1.3.2 Présentation clinique

L'amyotrophie spinale distale liée à l'X se caractérise par un déficit moteur progressif distal avec amyotrophie, aréflexie touchant initialement les achilléens et des pieds creux chez un individu de sexe masculin. L'EMG met en évidence une neuropathie axonale d'allure longueur-dépendante motrice pure. Il n'y a pas d'atteinte pyramidale, ni sensitive notamment thermo-algique associée. Il n'y a pas non plus de fasciculation de la langue. Elle débute en général dans la première décennie, et est d'évolution lente. L'impact fonctionnel est limité puisque la marche reste possible et la durée de vie n'est pas impactée. Comme cette pathologie est liée à l'X, les femmes sont rapportées comme asymptomatiques.

##### 5.1.3.3 Diagnostic

Dans cette forme de déficit en *ATP7A*, le bilan du cuivre est le plus souvent normal. Le diagnostic est orienté par la clinique et confirmé par les analyses génétiques.

##### 5.1.3.4 Prise en charge thérapeutique

Il n'y a pas de traitement étiologique de cette maladie. Le traitement symptomatique repose sur la prise en charge de l'atteinte périphérique par l'appareillage et la kinésithérapie.

Pour les membres inférieurs, l'appareillage vise à soulager les douleurs et compenser les troubles de la marche. Les orthèses plantaires thermoformées sont prescrites en cas de pieds creux ou instables, tandis qu'un chaussage sur mesure avec des semelles adaptées peut être envisagé dans les cas plus

avancés. Les orthèses de type releveurs visent à améliorer l'équilibre et la stabilité à la marche, avec différents modèles disponibles.

En ce qui concerne la kinésithérapie, elle est fondamentale dans la prise en charge des patients, en particulier pour prévenir la fixation des déformations neuro-orthopédiques. Les objectifs incluent le maintien de l'extensibilité musculaire, la mobilité articulaire et la prévention des complications. La fréquence recommandée est généralement de 1 à 2 séances par semaine, avec une éducation thérapeutique des parents pour une meilleure observance.

Il est également possible de proposer des orthèses de posture sur mesure pour les membres supérieurs, ainsi que des orthèses de fonction pour favoriser l'opposition du pouce, bien que leur utilisation soit moins fréquente.

## **5.2 Le déficit en CTR1 (MIM#601306)**

### **5.2.1 Epidémiologie et physiopathologie**

L'importation du cuivre dans les cellules est permise grâce à la famille des transporteurs CTR qui sont des transporteurs membranaires transportant le cuivre dans le cytoplasme de manière indépendante à l'ATP(59). CTR1 et CTR2 sont codés respectivement par les gènes *SLC31A1* et *SLC31A2*.

Ils diffèrent principalement dans leur localisation intracellulaire. Leur expression réagit aux niveaux de cuivre dans l'environnement et aux besoins cellulaires en cuivre. CTR1 est un transporteur à haute affinité pour le cuivre au niveau des différents types cellulaires dont la barrière hémato-encéphalique, ce qui fait que le déficit en CTR1 entraîne un tableau neurologique comparable à celui de la maladie de Menkes. Le déficit en CTR1 est une maladie de transmission autosomique récessive très rare, il n'y a que quelques cas décrits dans la littérature(3, 60).

CTR2 joue principalement un rôle dans le recyclage du cuivre et les réserves intracellulaires puisqu'il facilite le transport du cuivre depuis les organites vésiculaires au cytoplasme. Il n'y a pas de déficit en CTR2 décrit dans la littérature.

### **5.2.2 Présentation clinique**

Les quelques cas de déficit en CTR1 ont présenté une dégradation neurologique précoce, dès les premiers mois de vie. Batzios (2022) a décrit des jumeaux monozygotes qui étaient en bonne santé jusqu'à 10 semaines de leur vie, lorsqu'ils sont devenus léthargiques avec des contractions transitoires des paupières. À l'âge de 17 semaines, il leur a été diagnostiqué à tous deux des crises partielles complexes et une instabilité de la température. L'état neurologique a évolué vers une hypotonie axiale et une hypertonie périphérique et un enfant a présenté une hydrocéphalie non obstructive pour laquelle il a été valvé. Dame(60) a décrit le cas d'un nouveau-né décédé à un mois de vie avec une épilepsie rebelle aux traitements dans un contexte d'hémorragies cérébrales, d'artères cérébrales tortueuses et d'hypoplasie pulmonaire ayant entraîné une insuffisance respiratoire néonatale.

### **5.2.3 Diagnostic biologique**

Au niveau biochimique, le cuivre plasmatique et la céruléoplasmine plasmatique étaient basses(60) et le cuivre dans le LCR était diminué(3). Il a été mis en évidence une légère augmentation du lactate plasmatique et une augmentation plus significative du lactate dans le LCR(3). Le diagnostic a été confirmé par la présence de deux variants pathogène dans le gène *SLC31A1*.

### 5.2.4 Prise en charge thérapeutique

Un essai de traitement par histidinate de cuivre a été tenté chez deux patients(3) sans qu'une réelle efficacité n'ait pu être démontrée. Il n'y a donc pas de traitement efficace au niveau neurologique pour cette maladie, et la prise en charge est actuellement essentiellement symptomatique comme pour la maladie de Menkes.

## 5.3 L'acéruléoplasminémie (MIM#604290)

### 5.3.1 Epidémiologie et physiopathologie

La prévalence de l'acéruléoplasminémie est estimée à environ 1/1 000 000 - 1/1 200 000. Elle est due à l'absence totale d'activité ferroxidase de la céruléoplasmine par mutation du gène de la céruléoplasmine (*CP* ; 3q24-q25.1)(7). Sa transmission est autosomique récessive. De nombreux patients publiés viennent du Japon, mais des patients ont été signalés dans le monde entier.

La céruléoplasmine est la principale cuproprotéine plasmatique et contient 95 % du cuivre circulant. Néanmoins, les symptômes cliniques sont dû au fait que cette enzyme a une activité ferroxidase qui permet de transformer les ions ferreux en ions ferriques ; ces derniers vont se lier à la transferrine (le principal transporteur du fer), permettant ainsi le transport du fer à l'extérieur des cellules (macrophages et astrocytes) et son utilisation par l'organisme. L'acéruléoplasminémie est donc principalement en lien avec une altération du métabolisme du fer, et non du cuivre, avec d'une part, un défaut de mobilisation et une accumulation de fer ferreux dans l'organisme (cerveau, foie, pancréas, rétine) et d'autre part une altération dans le recyclage du fer avec anémie microcytaire et hyperferritinémie.

La présence d'un variant délétère dans le gène *CP* à l'état hétérozygote a été associé à la constitution d'une surcharge hépatique en fer chez certains patients, notamment ceux présentant un syndrome métabolique.

L'éventuelle contribution de la diminution du cuivre dans la physiopathologie de l'acéruléoplasminémie n'est pas élucidée.

### 5.3.2 Présentation clinique

L'acéruléoplasminémie (ACP) est une maladie caractérisée par une légère anémie (souvent microcytaire), un diabète sucré, une rétinopathie, une maladie du foie et des symptômes neurologiques progressifs dus à une accumulation de fer dans le pancréas, la rétine, le foie et le cerveau. L'anémie (une anémie microcytaire avec ferritine augmentée et coefficient de saturation de la transferrine diminué) survient souvent pendant l'enfance ou l'adolescence, alors que l'atteinte hépatique (hépatomégalie non stéatosique avec surcharge en fer à l'IRM hépatique), le diabète puis la rétinopathie pigmentaire et les troubles neurologiques se développent à l'âge adulte, autour de 40 ans. Dans de rares cas, une surcharge en fer cardiaque peut être retrouvée. Le trouble présente une hétérogénéité clinique ; tous les symptômes peuvent ne pas être présents chez chaque personne affectée(61).

Au niveau neurologique les patients présentent une ataxie cérébelleuse, des mouvements involontaires (blépharospasme, dyskinésies faciales, dystonie faciale et cervicale, tremblements et

chorée), un syndrome parkinsonien et un déclin cognitif progressif. Des signes psychiatriques de type dépression peuvent également survenir(62).

### **5.3.3 Diagnostic**

#### **5.3.3.1 Radiologique**

Les différents examens mettent en évidence une accumulation de fer dans les différents organes(63). L'IRM cérébrale montre généralement une accumulation de fer dans des parties spécifiques du cerveau (séquences spécifiques T2\* ou SWI), en particulier dans les noyaux gris centraux, les thalami et le noyau dentelé du cervelet(64). L'IRM abdominale retrouve cette accumulation au niveau du foie et du pancréas et permet une quantification objective de la surcharge.

#### **5.3.3.2 Biologique**

Le diagnostic repose sur une céruléoplasmine sérique indosable associée à une cuprémie et une sidérémie diminuée alors que la ferritine est augmentée(61). La cuprurie est normale. La mesure de l'activité ferroxydase sérique peut être réalisée pour compléter le bilan, elle est alors effondrée.

L'analyse moléculaire du gène *CP* confirme le diagnostic(7).

### **5.3.4 Diagnostics différentiels**

Concernant l'atteinte neurologique, les diagnostics différentiels sont les autres formes de neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer (NBIA) à début tardif et lentement progressives - de la neurodégénérescence associée à un déficit en panthoténate-kinase (PKAN) et la neuroferritinopathie, l'hémochromatose héréditaire (mais pas d'atteinte neurologique), la maladie de Wilson, la maladie de Huntington, l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, les syndromes parkinsoniens de l'adulte jeune, les ataxies spinocérébelleuses héréditaires ainsi que les toxicités et effets secondaires des médicaments(65). En raison de la présence d'une hépatomégalie avec hyperferritinémie le diagnostic différentiel inclue également les différentes formes d'hémochromatose héréditaire, dans lesquelles, toutefois, il n'y a pas d'atteinte neurologique. Ces diagnostics sont détaillés dans le PNDS sur les NBIA publié en 2022(66) et dans celui de la maladie de Wilson publié en 2021(8).

### **5.3.5 Prise en charge thérapeutique et pronostic**

Le traitement est assez limité(67), il repose sur l'administration orale ou intraveineuse de chélateurs du fer (desferrioxamine, deferiprone, or deferasirox) et peut être associé à des saignées chez les patients ne présentant pas d'anémie significative(67). Le traitement est associé à une diminution de la ferritinémie, diminution de l'accumulation hépatique et cérébrale de fer. L'efficacité de ce traitement pour ralentir la progression neurologique chez les patients symptomatiques est controversée. L'anémie est réfractaire au traitement martial. L'administration intraveineuse combinée de desferrioxamine et de plasma frais congelé (PFC, afin d'augmenter le taux de céruléoplasmine) est efficace pour diminuer la surcharge hépatique en fer(68).

Les antioxydants comme la vitamine E et l'administration orale de zinc peuvent prévenir les lésions tissulaires notamment hépatique et pancréatique. La prévention et le bilan des complications passe par la réalisation annuelle d'un ECG et d'un bilan biologique incluant, une NFS, un bilan hépatique, une

glycémie et une TSH. Chez les couples à risque souhaitant une grossesse, des test prénataux sont possibles si des variants pathogènes ont été identifiés dans la famille(69).

Le pronostic est incertain, dépendant largement de l'importance de la surcharge ferrique cardiaque et neurologique(70). Compte tenu de la rareté de ce diagnostic et des incertitudes concernant les traitements les plus appropriés, un avis auprès d'un centre expert est opportun avant toute choix thérapeutique (Annexe 2).

## **5.4 Le syndrome MEDNIK (MIM#609313)**

### **5.4.1 Épidémiologie et physiopathologie**

Le syndrome MEDNIK est un syndrome très rare décrit cliniquement pour la première fois en 1972(71) et le lien avec la protéine AP1S1 a été fait en 2008(4). La prévalence est très faible, hormis près du lac Saint-Jean au Québec.

Le syndrome MEDNIK correspond à un acronyme : retard mental, entéropathie, surdité, neuropathie, ichtyose, kératodermie. Il est causé par des mutations du gène *AP1S1*(4). Ce gène code sigma1A, une petite sous-unité du complexe de la protéine adaptatrice 1 (complexe AP-1), qui régule la machinerie intracellulaire du cuivre médiée par les protéines de la pompe au cuivre. Des études sur des fibroblastes mutants ont montré une incorporation et une rétention anormales du cuivre, une expression réduite des enzymes dépendantes du cuivre, la cytochrome-c-oxydase et la superoxyde dismutase Cu/Zn, et un trafic intracellulaire aberrant de la protéine ATP7A. Un syndrome similaire, lié aux anomalies du gène *AP1B1* est appelé MEDNIK Like(5).

Le syndrome MEDNIK est une maladie de transmission autosomique récessive

### **5.4.2 Présentation clinique**

Le syndrome MEDNIK touche les enfants dans la première année de vie avec l'apparition d'une érythrokératodermie variabilis (EKV ; MIM #133200) qui est une maladie congénitale de la peau provoquant une hyperkératose et des plaques rouges de tailles, de formes et de durée variables(71). Chez 5 enfants de 3 familles originaires de la région de Kamouraska dans la province de Québec, Saba et al. (2005) ont décrit une forme atypique d'érythrokératodermie variabilis associée à une surdité neurosensorielle, une neuropathie périphérique et un retard psychomoteur. Les patients initialement décrits présentaient une diarrhée congénitale.

D'un point de vue évolutif, ces enfants développent une microcéphalie, un retard intellectuel sévère et des traits autistiques. En plus de l'érythrodermie avec kératose, ils présentent des démangeaisons sévères, des anomalies des phanères de type trichorrhexis nodosa et une hépatomégalie(72).

### **5.4.3 Diagnostic**

#### **5.4.3.1 Diagnostic biologique**

Les tests de laboratoire ont montré une élévation intermittente des transaminases, une élévation des acides biliaires totaux, une réduction du cuivre sérique et de la céruléoplasmine, et une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre. D'autres anomalies biologiques comprenaient une augmentation du lactate dans le sang et l'urine, une augmentation de l'alanine plasmatique et une élévation limite des

acides gras plasmatiques à très longue chaîne. Une augmentation du cuivre a été identifiée lors d'une biopsie hépatique réalisée chez un enfant de 2 ans.

#### **5.4.3.2 Diagnostic génétique**

Le diagnostic sera confirmé par les études de biologie moléculaire qui mettront en évidence des variants pathogènes bialléliques sur le gène *AP1S1*. Des variants sur le gène *AP1B1* pourront être trouvés, permettant ainsi le diagnostic d'un syndrome MEDNIK Like(5).

#### **5.4.3.3 Diagnostics différentiels**

Il y n'y a pas de diagnostic différentiel clinique devant l'association d'une érythrokratodermie associée à une cataracte et un retard mental profond. Les principaux diagnostics différentiels sont ceux qui ont le même type d'anomalie biochimique i.e. diminution du cuivre et de la céruléoplasmine plasmatiques : Maladie de Menkes (cuprurie normale ou basse), de Wilson (cuprurie élevée), syndrome de Huppke-Brendel (cuprurie normale) et les déficits de la glycosylation de type Ilo (CCDC115) et IIp (TMEM199 - cuprurie normale). Toutes ces maladies (hormis la maladie de Menkes qui est liée à l'X) sont également de transmission autosomique récessive(73).

#### **5.4.4 Prise en charge thérapeutique et pronostic**

Martinelli (2013) a traité un patient MEDNIK par acétate de zinc (50 mg/jour)(74). Avec le traitement, d'un point de vue clinique, le patient a présenté une amélioration notable de l'atteinte cutanée et des démangeaisons. Au niveau neurologique, il y a eu une amélioration du comportement et une amélioration du QI après un an de traitement. Au niveau biologique, le patient a présenté une normalisation des enzymes hépatiques, de la céruléoplasmine et du cuivre libre et des lactates plasmatiques. Par ailleurs, le traitement a généré une réduction du cuivre hépatique et des acides biliaires totaux.

Le pronostic dépend essentiellement de la précocité du diagnostic et de la mise sous traitement. Il n'y a pas de données publiées sur l'efficacité du traitement à long terme.

### **5.5 Le syndrome de Huppke-Brendel (MIM#604290)**

#### **5.5.1 Epidémiologie et physiopathologie**

Le syndrome Huppke-Brendel (HB) a été décrit en 2012(6). Il s'agit d'un syndrome très rare décrit cliniquement pour la première fois en 1972(71) ; seuls 7 patients ont été décrits à ce jour(73, 75-77). Ce syndrome qui comprend une cataracte congénitale bilatérale, une surdité neurosensorielle et un retard mental profond est associé à une baisse du cuivre et de la céruléoplasmine plasmatique(6). Ce syndrome est rapidement létal dans les formes graves, une forme modérée (prise initialement pour une maladie de Wilson) a été publiée en 2022(77).

Ce syndrome est consécutif à des mutations du gène *SLC33A1* qui code pour une acétyl-CoA transférase (AT-1)(6). La physiopathologie de ce syndrome est encore mal comprise, en particulier le lien entre le déficit de transport de l'acétyl-CoA et les anomalies du bilan cuprique plasmatique.

## **5.5.2 Présentation clinique**

### **5.5.2.1 Manifestations oculaires**

Une cataracte congénitale bilatérale est rapportée chez tous les patients pédiatriques décrits. Cette cataracte est associée à un mauvais comportement visuel et à un nystagmus rotatoire. L'opération précoce de la cataracte a permis une amélioration globale du comportement visuel chez le patient opéré(76).

### **5.5.2.2 Surdité**

Les patients présentent une surdité neurosensorielle précoce avec une absence de réponse aux otoémissions acoustiques et aux potentiels évoqués auditifs.

### **5.5.2.3 Manifestation neurologique**

Une hypotonie axiale est présente chez tous les enfants porteurs d'une forme sévère du syndrome de HB. Un retard de développement précoce survient dans les premiers mois de vie. Le retard moteur est important avec une absence de tenue de tête et une mobilité pauvre des membres. Aucun patient pédiatrique décrit n'a acquis une tenue assise. Un patient traité par histidinate de cuivre a présenté une amélioration de son tonus axial, de son éveil et de sa capacité à communiquer(75). Une patiente de 29 ans avec un retard mental modéré associée à une surdité partielle, une ataxie spastique, une hypotonie et un tremblement parkinsonien unilatérale a été diagnostiquée récemment grâce à une analyse d'exome alors qu'elle était traitée depuis 25 ans pour une maladie de Wilson (sans mutation d'*ATP7B* retrouvée)(77).

### **5.5.2.4 Autres signes**

Les patients sévères ont présenté des atteintes orthopédiques non spécifiques (scoliose et contractures articulaires)(73). Un patient a présenté des cheveux hypopigment s et un hypog nitalisme (micropénis)(76).

## **5.5.3 Diagnostic**

### **5.5.3.1 Biologique**

Les patients présentent une diminution majeure du cuivre plasmatique (10 – 20% de la norme) et un effondrement de la céruléoplasmine plasmatique. La cuprurie a été retrouvée normale chez un patient(75).

### **5.5.3.2 Radiologique et électrophysiologique**

L'IRM cérébrale montre une hypoplasie cérébelleuse, un déficit de la myélinisation et des espaces sous-arachnoïdiens larges.

Les potentiels évoqués auditifs et du tronc cérébral sont absents.

### **5.5.3.3 Génétique**

L'analyse en biologie moléculaire vient confirmer le diagnostic par la mise en évidence de variants bialléliques pathogènes sur le gène *SLC33A1*. Cette maladie doit être évoquée comme diagnostic

différentiel d'une maladie de Wilson, en particulier s'il y a une atteinte neurologique et l'absence de variants sur le gène *ATP7B*.

#### 5.5.3.4 Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont ceux qui ont une présentation clinique similaire (déficit en *SUCLG1*, en *SUCLA2* ou en *RMND1* qui entraîne un déficit de la chaîne respiratoire ou en *HYCC1* qui génère un tableau comprenant une hypomyélinisation et une cataracte congénitale) ou qui ont le même type d'anomalie biochimique i.e. diminution du cuivre et de la céruléoplasmine plasmatiques (Maladie de Menkes, de Wilson, syndrome MEDNIK et les déficits de la glycosylations de type Ilo [*CCDC115*] et Iip [*TMEM199*])(73). Toutes ces maladies sont également de transmission autosomique récessive.

#### 5.5.4 Prise en charge thérapeutique

##### 5.5.4.1 Traitement étiologique

L'histidinate de cuivre chez un patient sévère qui avait été partiellement amélioré mais qui est quand même décédé à l'âge de 4 ans. Ce traitement pourrait être efficace chez des patients porteurs de forme partielle de la maladie. Un essai de traitement par régime cétogène et N-acétylcystéine a permis une baisse des acides aminés acétylés dans le LCR et moindre dans le plasma. Le devenir clinique des patients(78).

##### 5.5.4.2 Traitement symptomatique

Une prise en charge ophtalmologique, de la surdité et du polyhandicap doit être mise en place.

## 6 Le diagnostic biologique

### 6.1 Le diagnostic biochimique

Le bilan biochimique repose en première intention sur le bilan cuprique (tableau 1) : ces maladies ont pour point commun une diminution du cuivre sérique et de la céruléoplasmine. Toutefois, cette diminution est inconstante dans les maladies liées au gène *ATP7A* (absente dans environ 15 à 25% des cas de maladie de Menkes et syndrome des cornes occipitales) et controversée dans le déficit en *CTR1*. De plus, le bilan cuprique est difficile à interpréter chez les nourrissons de moins de trois mois en raison de l'hypocuprémie physiologique à cet âge.

L'excrétion du cuivre urinaire, mesurée de préférence dans les urines de 24h, est normale ou basse dans les maladies liées au gène *ATP7A* ; à l'inverse elle peut être élevée dans le syndrome de Huppke-Brendel et MEDNIK. Elle est habituellement normale dans l'acéruléoplasminémie.

En fonction de l'orientation clinique, d'autres examens biochimiques peuvent compléter le bilan :

- Le dosage des catécholamines plasmatiques, urinaires et dans le LCR reflète le déficit fonctionnel en dopamine  $\beta$ -hydroxylase (ratio DOPA/DHPG augmenté) en particulier dans la maladie de Menkes(79). Le dosage du cuivre dans les fibroblastes peut également compléter les investigations dans cette maladie.

- Le syndrome MEDNIK est classiquement associé à une cytolyse hépatique, une élévation des phosphatases alcalines, ainsi qu'une élévation des acides gras à très longue chaîne.
- L'acéruléoplasminémie est associée à une hyperferritinémie, à un fer sérique bas ou normal et un coefficient de saturation de la transferrine bas. L'anémie microcytaire est le premier signe biologique et le diabète de type 2, qui est dû à la surcharge ferrique, survient dans un second temps. Le dosage de l'activité ferroxidase (n'est fait que dans certains laboratoires de toxico, Lariboisière, Rennes), qui complète le dosage pondéral de la céruléoplasmine, est effondré.

Les principaux diagnostics différentiels des hypocuprémies incluent :

- La maladie de Wilson, caractérisée par une élévation du cuivre échangeable relatif (REC : rapport cuivre échangeable/cuivre total) >15% et classiquement par une élévation de l'excrétion urinaire du cuivre,
- Le statut hétérozygote pour un variant pathogène dans le gène ATP7B (impliqué dans la maladie de Wilson), qui peut être associé à des perturbations modérées du bilan cuprique (REC entre 9 et 14%, CP et Cuivre sérique discrètement abaissées et cuprurie légèrement augmentée) sans répercussion clinique,
- Les carences en cuivre, qui peuvent être secondaire à une entéropathie, un syndrome de malabsorption, ou encore à l'utilisation prolongée de pâtes dentaires à base de Zinc (et la cuprurie sera basse, voire effondrée),
- Certains déficits congénitaux de la glycosylation (CDG syndromes), notamment CDG de type II et ATP6AP1-CDG pour lesquels des perturbations du bilan cuprique ont été rapportées (diminution du cuivre sérique et accumulation hépatique du cuivre)(80).
- Quelques cas de maladie de Niemann-Pick type C ont également été rapportés associés à des perturbations du bilan cuprique.

Tableau 1 : Profils biochimiques habituellement observés dans les anomalies biochimiques des anomalies du métabolisme du cuivre

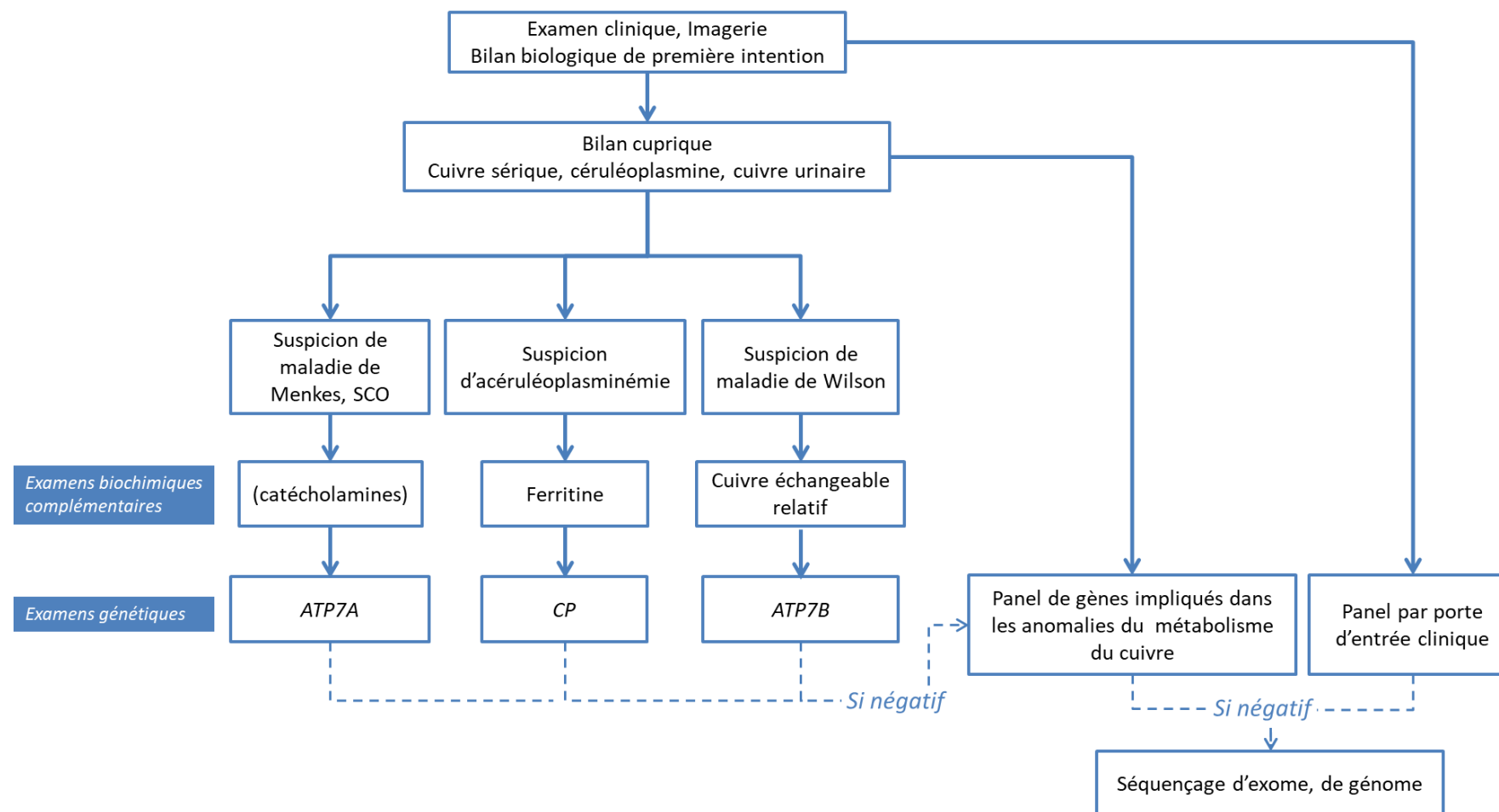
|                                                                                  | Maladie de Menkes                                                                       | Syndrome des cornes occipitales | SMAX3        | Déficit en CTR1 <sup>b</sup> | Syndrome de Huppke-Brendel | Syndrome MEDNIK               | Acéculéoplasminémie                                                                                                           | Maladie de Wilson |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Gène                                                                             | <i>ATP7A</i>                                                                            | <i>ATP7A</i>                    | <i>ATP7A</i> | <i>SLC31A1</i>               | <i>SLC33A1</i>             | <i>AP1S1</i><br><i>AP1B1</i>  | <i>CP</i>                                                                                                                     | <i>ATP7B</i>      |
| Transmission                                                                     | XR                                                                                      | XR                              | XR           | AR                           | AR                         | AR                            | AR                                                                                                                            | AR                |
| Cuivre sérique <sup>a</sup><br>(VR hors période néonatale :<br>0.75 – 1.50 mg/L) | < 0.40                                                                                  | 0.40 – 0.75                     | 0.80-1.00    | N-↓                          | ↓                          | ↓                             | ↓↓                                                                                                                            | ↓                 |
| Céculéoplasmine <sup>a</sup><br>(VR : 0,20-0,45 g/l)                             | <0.10                                                                                   | 0.12 – 0.22                     | 0.23 -0.30   | N-↓                          | ↓                          | ↓                             | ↓↓↓                                                                                                                           | ↓                 |
| Cuivre urinaire des 24h                                                          | N-↓                                                                                     | N-↓                             | N            | ND                           | N-↑                        | ↑                             | N                                                                                                                             | ↑↑                |
| Marqueurs complémentaires                                                        | Catécholamines ↓ (plasma, urines, LCR).<br>Augmentation du cuivre dans les fibroblastes |                                 |              | Cuivre dans le LCR ↓         |                            | AGTLC ↑<br>Cytolyse hépatique | Ferritine ↑ avec fer N-↓ et saturation de la transferrine ↓, Anémie microcytaire, diabète de type 2, activité ferroxidase ↓↓↓ | ↑ REC >15%        |

XR : transmission récessive liée à l'X. AR : transmission autosomique récessive. VR : valeurs de référence. N : normal. AGTLC : acides gras à très longues chaînes, REC : Cuivre échangeable relatif = rapport cuivre échangeable/cuivre total

<sup>a</sup> le cuivre sérique et la céculéoplasmine sont physiologiquement bas chez les nourrissons, ce qui rend leur interprétation difficile(39).

<sup>b</sup> Sur la base de deux familles rapportées(3, 60).

Figure 1 : Diagnostic biologique simplifié des anomalies du métabolisme du cuivre



## 6.2 Le diagnostic génétique

Devant un bilan évocateur d'une maladie du métabolisme du cuivre, le diagnostic est confirmé par une étude génétique (Figure 1), qui peut être ciblée si le tableau clinico-biologique oriente vers une étiologie précise (notamment pour les maladies liées au gènes *ATP7A* ou *CP*), ou reposer sur un panel de gènes (*ATP7A*, *ATP7B*, *CP*, *AP1S1*, *AP1B1*, *SLC33A1*) voir Annexe 3.

Une étude génétique non ciblée peut être réalisée en première intention, dans le cadre de panels de gènes par porte d'entrée clinique ou d'étude pangénomique (séquençage d'exome ou de génome) pouvant aboutir à un diagnostic de maladie du métabolisme du cuivre. Dans ce cas, le bilan biochimique peut être réalisé secondairement pour conforter le diagnostic. Une analyse non ciblée peut conduire à des diagnostics rares comme certains CDG syndromes(80).

Dans la maladie de Menkes les variations pathogènes sont majoritairement des anomalies ponctuelles (environ 75%), qui aboutissent à une perte de fonction, qu'il s'agisse de variants faux-sens, non-sens, ou entraînant un décalage du cadre de lecture du gène (variation de sites d'épissage, petites délétions ou insertions intra-géniques) mais la possibilité de grands réarrangements du gène de type délétions ou duplications exoniques nécessite une technique d'analyse appropriée à leur détection pour éviter les faux-négatifs. En particulier, dans le cas d'une analyse d'exome, une relecture ciblée du gène peut être indiquée en cas de suspicion clinique.

La sévérité du phénotype est inversement corrélée à l'activité ATPase résiduelle et habituellement homogène dans une famille donnée, bien que des cas de variabilité intrafamiliale aient été rapportés.

L'étude génétique du cas index doit être complétée par une enquête familiale. Dans le cas du gène *ATP7A*, la recherche du variant causal chez la mère est nécessaire pour préciser le mode de transmission et le conseil génétique. Dans le cas des maladies à transmission autosomique récessive, la recherche des variants causaux chez les deux parents est nécessaire pour confirmer la ségrégation indépendante des allèles.

## 6.3 Le conseil génétique

Le conseil génétique doit être réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée.

Les maladies liées au gène *ATP7A* sont transmises selon un mode récessif lié à l'X : pour les femmes hétérozygotes, le risque de transmettre le variant pathogène à chaque grossesse est de 1/2. Les garçons hémizygotés sont atteints. Les filles hétérozygotes sont habituellement indemnes, bien que des exceptions, en lien notamment avec une translocation du chromosome X, soient rapportées. Cette possibilité doit être envisagée dans le cadre du conseil génétique. Dans environ 30% des cas, la maladie est due à un variant *de novo* ; de rares cas de mosaïcisme germlinal ont été décrits.

Le déficit en CTR1, les syndromes de Huppke-Brendel, MEDNIK, MEDNIK-like et l'acéruléoplasminémie sont transmis selon un mode autosomique récessif. Le risque de récurrence est de 1/4 à chaque grossesse pour les couples à risque dont les deux membres sont porteurs hétérozygotes d'un variant pathogène ou probablement pathogène.

## 6.4 Le diagnostic prénatal

Dans le cas d'une maladie incurable d'une particulière gravité, un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peut être envisagé pour les couples à risque dans le cadre d'un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDNP), à condition que le variant (pour le gène *ATP7A*) ou les deux variants pathogènes ou probablement pathogènes (pour les maladies à transmission autosomique récessive) aient été, au préalable, identifiés chez le cas index.

## 7 Les diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel concerne toutes les pathologies ayant une présentation clinique pouvant faire évoquer les maladies décrites dans ce PNDS ou générant une altération du bilan cuprique avec baisse de la cuprémie et/ou de la céruléoplasmine plasmatique.

### 7.1 Les déficits secondaires en cuivre

Les déficits nutritionnels en cuivre sont peu fréquents, néanmoins, ils ont été décrits dans certaines pathologies, en particulier lorsque le déficit en cuivre n'est pas le seul déficit nutritionnel. Cliniquement, ils peuvent entraîner une myélopathie qui n'est régressive sous traitement que si le traitement est mis précocement (81, 82). Les principales étiologies de déficit en cuivre d'origine non-génétique(83) sont :

- La maladie cœliaque et les syndromes de malabsorption qui peuvent entraîner des déficits en cuivre, mais qui ne sont jamais isolés(38).
- La chirurgie bariatrique sans suivi nutritionnel(84).
- Les brûlés avec perte de cuivre dans les exsudats cutanés(85)
- Les situations de nutrition artificielle, en particulier avec shunt biliaire(86).
- Les situations d'épuration extrarénale en réanimation(87).
- Les apports excessifs en zinc qui inhibent l'absorption digestive du cuivre, cet apport pouvant venir de compléments alimentaires ou de pâte de dentifrice riche en zinc. L'excès de zinc associé au déficit en cuivre entraîne un tableau associant une anémie avec leuco-neutropénie puis une atteinte neurologique de type sclérose combinée de la moelle (88).

Devant un tableau neurologique de type myélopathie (sclérose combinée de la moelle avec atteintes pyramidale et de la sensibilité vibratoire et/ou proprioceptive) associé à une atteinte hématologique (anémie et neutropénie), il faudra évoquer une étiologie acquise à la carence en cuivre. Les étiologies décrites ci-dessus sont souvent évidente d'un point de vue clinique (chirurgie bariatrique, malabsorption, brûlure, réanimation...) ou biologique (déficits multiples en micronutriments : minéraux et vitamines et en particulier le déficit ou l'excès de zinc dont il faudra déterminer la cause). En l'absence de ces étiologies, il faudra systématiquement faire une analyse génétique à la recherche des pathologies citées dans ce PNDS sans oublier la maladie de Wilson qui reste la plus fréquente des maladies génétiques du métabolisme du cuivre(89).

## 7.2 Les épilepsies néonatales

Pour rappel, les épilepsies à début néonatale sont dans 75% des cas liées à des causes acquises (anoxo-ischémie, infections néonatale, accident vasculaire cérébral, hypoglycémie...), 12.5% des cas en lien avec des malformations cérébrales (polymicrogyrie, schizencéphalie, dysplasie...) et les épilepsies métaboliques ne correspondent qu'à 5% des cas (cf. PNDS épilepsies vitamino-sensibles)(90). Les crises convulsives sont l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes de la maladie de Menkes. Elles commencent en général aux alentours de 2 à 3 mois par des crises focales cloniques et des états de mal convulsifs. Cependant de rares cas ont été rapportés débutant aux alentours de 15 à 20 jours de vie(91). Cette présentation clinique peut donc être difficile à discriminer vis-à-vis des épilepsies vitamino-sensibles. Ces dernières débutent en général dans la première semaine de vie. Les manifestations cliniques telles que des crises "séquentielles" impliquant des myoclonies, des clonies et une phase tonique, ainsi que des anomalies EEG telles qu'une suppression-burst et des anomalies multifocales, peuvent suggérer une épilepsie vitamino-sensible, bien que ces signes ne soient pas spécifiques. La réponse au traitement d'épreuve par vitamine (pyridoxine, acide folinique, phosphate de pyridoxal et biotine) est un élément majeur des épilepsies vitamino-sensibles. Pour rappel, ce traitement d'épreuve doit être proposé pour toute épilepsie pharmacorésistance du nourrisson et encore plus du nouveau-né. De la même façon, le dosage de la cuprémie, de la cuprurie et de la céruléoplasmine est recommandée en 2ème intention devant une épilepsie néonatale (cf. PNDS épilepsie néonatale)(92).

## 7.3 Les déficits du complexe IV de la chaîne respiratoire

De nombreuses protéines impliquées dans le complexe IV de la chaîne respiratoire sont des cuproprotéines. Les déficits du complexe IV pourront être évoqués devant un tableau neurodégénératif avec augmentation du lactate plasmatique et/ou du LCR. Le déficit isolé du complexe IV, est une anomalie rare de la phosphorylation oxydative mitochondriale caractérisée par un phénotype clinique très variable allant d'un type mitochondrial infantile bénin affectant principalement le muscle squelettique à une myopathie mitochondriale infantile létale liée à une acidose métabolique sévère et un dysfonctionnement mitochondrial cérébral, musculaire, cardiaque et hépatique. Il s'agit alors d'un syndrome de Leigh d'évolution progressive et parfois rapidement létale(93).

# 8 La prise en charge thérapeutique

## 8.1 La supplémentation en cuivre

L'histidinate de cuivre est la seule forme disponible aujourd'hui en France, il est fabriqué par la pharmacie de l'APHP (AGEPS) les modalités de prescriptions sont sur le site de l'AGEPS(45). Ce traitement a permis d'améliorer les atteintes non-neurologiques de la maladie de Menkes. Il n'y a pas ou très peu de données disponibles pour l'évaluation de ce traitement dans les autres maladies décrites dans ce PNDS.

Les modalités de prescription et d'administration de l'histidinate de cuivre sont développées dans l'annexe 4.

La posologie proposée va de 200 à 1000 µg une à deux fois par jour par voie sous-cutanée. Cette posologie doit-être adaptée en fonction de l'efficacité biologique (cuprémie et céruléoplasminémie) et des marqueurs de toxicité, en particulier rénale (surveillance de la  $\beta$ 2-microglobuline urinaire).

Ce médicament est contreindiqué en cas de maladie de Wilson, de cholestase prolongée ou d'une hypersensibilité à l'un de ses constituants.

## **8.2 La prise en charge symptomatique**

### **8.2.1 La prise en charge neurologique**

#### **8.2.1.1 La prise en charge de l'épilepsie**

Les données sur l'efficacité des antiépileptiques dans les troubles du métabolisme du cuivre sont limitées.

La prise en charge des états de mal épileptique ne diffère pas de la prise en charge classique. Elle se base dans un premier temps sur les benzodiazépines suivies des traitements de second ligne (phénytoïne, lévétiracetam et phénobarbital)(94).

Le traitement de fond est mal codifié. Les traitements identifiés dans la littérature sont notamment le topiramate, le valproate, le clobazam, le lévétiracetam et le vigabatrin. Après l'utilisation d'une monothérapie, une polythérapie est en générale nécessaire du fait de la pharmacorésistance commune dans le cas des épilepsies en lien avec les pathologies du métabolisme du cuivre. L'histidinate de cuivre ne semble pas avoir d'effet sur les crises d'épilepsie de la maladie de Menkes(95). Le choix du ou de la combinaison de traitements antiépileptiques dépend de plusieurs facteurs : le type de crise, l'identification d'un syndrome épileptique, l'âge, le sexe, les comorbidités, les effets secondaires, les autorisations de mise sur le marché et l'avis des aidants. Les recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de des enfants et des adultes épileptiques éditées en 2018 peuvent aider dans le choix des traitements antiépileptiques(96). Enfin, il est important de dépister les modifications des crises épileptiques et notamment l'apparition de spasmes épileptiques. En effet, l'identification de spasmes épileptiques, notamment dans la maladie de Menkes, permet de diagnostiquer un syndrome de spasmes épileptiques infantiles. Ce syndrome épileptique nécessite souvent une adaptation des traitements, privilégiant des thérapies spécifiques telles que le vigabatrin et les stéroïdes et l'arrêt de thérapeutiques aggravantes, si elles sont présentes, telle que la carbamazépine et la phénytoïne.

#### **8.2.1.2 La prise en charge de l'atteinte périphérique : rééducation et prise en charge paramédicale**

La prise en charge de l'atteinte périphérique repose sur l'appareillage et la kinésithérapie. Pour les membres inférieurs, l'appareillage vise à soulager les douleurs et compenser les troubles de la marche. Les orthèses plantaires thermoformées sont prescrites en cas de pieds creux ou instables, tandis qu'un chaussage sur mesure avec des semelles adaptées peut être envisagé dans les cas plus avancés. Les orthèses de type releveurs visent à améliorer l'équilibre et la stabilité à la marche, avec différents modèles disponibles. En ce qui concerne la kinésithérapie, elle est fondamentale dans la prise en charge des patients, en particulier pour prévenir la fixation des déformations neuro-orthopédiques. Les objectifs incluent le maintien de l'extensibilité musculaire, la mobilité articulaire et la prévention des complications. La fréquence recommandée est généralement de 2 à 3 séances par semaine, avec une éducation thérapeutique des parents pour une meilleure observance. Il est également possible de proposer des orthèses de posture sur mesure pour les membres supérieurs, ainsi que des orthèses de fonction pour favoriser l'opposition du pouce, bien que leur utilisation soit moins fréquente.

En cas de nécessité, on associera des mesures visant à maintenir les fonctions respiratoires (kinésithérapie de drainage bronchique, lutte contre les infections) et nutritionnelles (état nutritionnel, ajustement des apports).

Sur le plan nutritionnel, un suivi rigoureux de la croissance et du développement doit être mis en place, avec une évaluation régulière des apports alimentaires et la détection précoce des carences éventuelles. En cas de dénutrition sévère ou d'échec de l'alimentation par voie orale, une nutrition par sonde nasogastrique ou par gastrostomie peut être envisagée. Une évaluation régulière de la minéralisation osseuse par ostéodensitométrie permettra de dépister une fragilité osseuse et de la prendre en charge(97), ainsi qu'à l'évaluation et au traitement des complications respiratoires, telles que l'hypoxie chronique et/ou les infections récurrentes.

Un soutien psychologique, un accompagnement et l'éducation thérapeutique du patient et de ses proches doit aussi être proposé.

## **8.2.2 La prise en charge médico-sociale**

### **8.2.2.1 Prise en charge globale**

Une prise en charge globale du polyhandicap nécessite une approche multidisciplinaire coordonnée par le médecin référent du centre de référence. Dès les premiers signes, cette intervention précoce vise à améliorer le confort et la qualité de vie de l'enfant handicapé. L'objectif est double : d'une part, favoriser son intégration au sein de sa famille et de la société, et d'autre part, lui assurer une prise en charge personnalisée et adaptée à ses besoins spécifiques. Cette approche globale cherche également à anticiper les risques de complications et à prévenir les comorbidités éventuelles, tout en offrant un soutien aux familles en cas de détérioration brutale de l'état de santé de l'enfant voire de décès.

Dans ce cadre, l'accompagnement de l'enfant handicapé de moins de 6 ans est étroitement lié au centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) de proximité. Ces centres offrent une prise en charge pluridisciplinaire, impliquant des professionnels tels que ergothérapeutes, orthophonistes, kinésithérapeutes, psychomotriciens, psychologues et assistante sociale. Cette approche collaborative permet d'adapter les interventions en fonction des besoins évolutifs de l'enfant, en concertation avec l'équipe médicale suivant son cas. Après 6 ans, la rééducation reste un volet essentiel de la prise en charge, qu'elle se déroule en libéral, au sein de structures spécialisées comme les SESSAD, les CMP ou les CMPP, ou directement dans les Instituts Médico-Éducatifs (IME) où les enfants bénéficient de rééducations sur place. Une prise en charge en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) peut être recommandée si nécessaire, soit dans le cadre de séjours de répit récurrents, soit à la suite d'une exacerbation de la maladie.

### **8.2.2.2 La couverture sociale**

Les personnes atteintes d'une maladie liée au métabolisme du cuivre bénéficient d'une prise en charge médicale spécifique qui inclut une couverture à 100% des frais de santé associés à leur condition, reconnue comme une affection de longue durée (ALD n°17). Cependant, il est crucial de s'assurer qu'elles bénéficient également d'une couverture sociale adéquate pour prendre en charge d'autres frais médicaux non inclus dans cette couverture, tels que le forfait journalier ou les consultations spécialisées. Une allocation journalière de présence parentale (AJPP) pourra être demandée en cas de prise en charge de soins contraignants obligeant un des parents à cesser son activité professionnelle.

En parallèle, la reconnaissance de leur handicap est un volet important de leur prise en charge, avec la constitution d'un dossier à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Ce dossier vise à atteindre six objectifs principaux. Tout d'abord, il vise à évaluer le degré de handicap de l'individu, conformément à la définition légale établie par la loi du 11 février 2005, qui considère le

handicap comme toute limitation d'activité ou de restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement. Ensuite, le dossier permet d'initier le versement de l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH) et de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), ou d'un complément AEEH pour couvrir les frais liés à la présence parentale et ceux en lien avec la maladie. Par ailleurs, le dossier MDPH facilite l'obtention de diverses cartes prioritaires, telles que celles de stationnement ou d'invalidité, qui sont délivrées en fonction du taux de handicap, de l'autonomie de déplacement et de la fatigabilité de la personne handicapée. De plus, il permet de faire une demande d'accueil temporaire pour des séjours de répit, offrant ainsi un soutien indispensable aux familles (90 jours par an). En outre, il facilite les démarches pour obtenir un financement en vue d'aménager le domicile ou le véhicule de la personne handicapée, ainsi que pour acquérir des aides techniques nécessaires à son quotidien. Enfin, le dossier MDPH permet de demander une réévaluation du complément de l'AEEH ou de la PCH, en cas de changement de situation ou de besoins supplémentaires. À noter qu'il est essentiel pour les parents de conserver les justificatifs de cette allocation, car elle peut être prise en compte pour leur droit à la retraite, leur octroyant ainsi une bonification.

### **8.2.2.3 La scolarité**

#### **8.2.2.3.1 De 0 à 6 ans**

Les tout-petits présentant des besoins particuliers sont accueillis dans divers environnements tels que les crèches, les haltes-garderies, les foyers d'assistants maternels ou les écoles maternelles, où ils bénéficient d'une approche inclusive, semblable à celle des autres enfants. Cependant, si un enfant n'a pas encore acquis les compétences linguistiques, d'hygiène ou s'il rencontre des difficultés comportementales, il peut être nécessaire de solliciter un Accompagnant d'Élève en Situation de Handicap individualisé (AESH). Cette démarche peut être initiée par le directeur d'école ou le médecin de l'enfant, en déposant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), permettant ainsi l'élaboration d'un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS).

Par ailleurs, dans le cas où l'enfant est atteint d'épilepsie, il est essentiel qu'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) soit établi par un neuropédiatre, garantissant ainsi que l'enfant puisse recevoir les soins d'urgence appropriés au sein de l'établissement scolaire. Il est également pertinent de noter que les discussions concernant l'orientation scolaire de l'enfant doivent débiter dès la moyenne section de maternelle. Habituellement, des rencontres pédagogiques sont organisées chaque année en janvier ou février, en présence du référent académique, dans le but de déterminer la meilleure orientation scolaire pour l'enfant. Plusieurs alternatives peuvent être envisagées, telles que le maintien en grande section, l'orientation en cours préparatoire, en Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) ou en Institut Médico-Éducatif (IME).

#### **8.2.2.3.2 Après 6 ans**

Il est crucial de réévaluer régulièrement les besoins de l'enfant et de sa famille, en accordant une attention particulière à l'orientation scolaire. Selon les capacités d'apprentissage de l'enfant et les ressources disponibles dans la région, plusieurs options d'accueil s'offrent à lui, notamment :

L'intégration dans une école élémentaire avec des aménagements appropriés, à temps plein ou à temps partiel, accompagnée d'un soutien individualisé tel qu'un AESH, un PPS, et du matériel pédagogique adapté.

L'affectation dans une classe adaptée telle qu'une Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) ou une Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté (SEGPA).

L'accueil dans des établissements médico-sociaux tels qu'un Institut Médico-Educatif (IME), un Institut Thérapeutique Éducatif et Pédagogique (ITEP), un Institut d'Éducation Motrice et Adaptée (IEMA), ou un Internat d'Éducation Motrice (IEM), voire exceptionnellement une orientation vers une Maison d'Enfants à Caractère Social (MECS) spécialisée en épilepsie.

Si la situation médicale ou sociale de l'enfant ne permet plus une scolarisation ordinaire, une orientation vers une structure médico-sociale comme un IME, un IEM, ou un Établissement d'Enfants et d'Adolescents Polyhandicapés (EEAP) peut être envisagée, en fonction de la sévérité du handicap. De plus, un accompagnement par un SESSAD peut être proposé après évaluation des besoins de l'enfant, avec des orientations et des adaptations discutées en collaboration avec les parents et l'école, et à solliciter auprès de la MDPH.

Concernant la gestion des éventuelles crises d'épilepsie, un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) doit être élaboré par un neuropédiatre, permettant ainsi à l'enfant de recevoir les soins d'urgence nécessaires au sein de sa structure d'accueil.

## 9 Bilan initial

Ce bilan sera à adapter en fonction de l'âge et de l'état clinique de chaque enfant en fonction de sa pathologie et son degré de sévérité.

| Maladie de Menkes              |                                                  |                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système                        | Examens                                          | Commentaires                                                                                                                                                                                                        |
| Neurologie                     | IRM cérébrale (séquence TOF),<br>angio-IRM, EEG  | Recherche d'une atrophie cérébrale ou cérébelleuse, d'un retard de de<br>myélinisation ou des tortuosités vasculaires ou d'hématomes sous-duraux.<br>Evaluation de l'épilepsie. Présence de signes de dysautonomie. |
| Développement                  | Motricité, langage,                              | Evaluation du niveau de développement, langage, orthophonie                                                                                                                                                         |
| Gastrologie/Nutrition          | Croissance, vomissements, diarrhée<br>chronique. | Prise en charge nutritionnelle, nutrition entérale éventuellement par gastrostomie.                                                                                                                                 |
| Urologie                       | Echographie abdomino-pelvienne                   | Recherche de diverticules vésicaux. Infections urinaires                                                                                                                                                            |
| Respiratoire                   | Radio pulmonaire                                 | Infections respiratoires, oxymétrie nocturne.                                                                                                                                                                       |
| Osseux                         | Ostéodensitométrie                               | Recherche d'une ostéoporose                                                                                                                                                                                         |
| Vasculaire                     | Angioscanner aortique et<br>abdominal            | Recherche d'anévrisme                                                                                                                                                                                               |
| Prise en charge médico-sociale |                                                  | Prise en charge ALD, MDPH, AJPP                                                                                                                                                                                     |
| Conseil génétique              |                                                  |                                                                                                                                                                                                                     |

| Syndrome des cornes occipitales |                                                                                                                     |                                                                                                                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système                         | Examens                                                                                                             | Commentaires                                                                                                                          |
| Neurologie                      | IRM cérébrale (séquence TOF) et angio-IRM, EEG. Evaluation de la tension artérielle en clinostatisme/orthostatisme. | IRM cérébrale (hypomyélinisation, atrophie, tortuosités vasculaires). Recherche de signes de dysautonomie (hypotension orthostatique) |
| Développement                   | Motricité, langage,                                                                                                 | Niveau de développement, langage, mise en place d'une aide scolaire si besoin.                                                        |
| Urologie                        | Echographie abdomino-pelvienne                                                                                      | Recherche de diverticules vésicaux. Infections urinaires                                                                              |
| Vasculaire                      | Angioscanner aortique et abdominal                                                                                  | Recherche d'anévrysme.                                                                                                                |
| Rhumatologie                    | Evaluation clinique                                                                                                 | Recherche de laxité articulaire.                                                                                                      |
| Conseil génétique               |                                                                                                                     |                                                                                                                                       |

| Amyotrophie spinale distale liée à l'X ou neuropathie motrice distale liées à l'ATP7A (SMAX3) |                                               |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Système                                                                                       | Examens                                       | Commentaires                                                                          |
| Neurologie                                                                                    | EMG/VCN                                       | Etude de la neuropathie axonale, de sa sévérité et de son retentissement              |
| Rééducation                                                                                   | Bilan moteur, orthopédique et kinésithérapie. | Mise en place des rééducations nécessaires en fonction de l'état clinique du patient. |
| Conseil génétique                                                                             |                                               |                                                                                       |

| Acéruléoplasminémie            |                                                         |                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système                        | Examens                                                 | Commentaires                                                                                                                                                                              |
| Neurologie                     | IRM cérébrale                                           | Recherche de surcharge en fer avec séquences IRM dédiées (SWI, T2*) et d'une atrophie cérébelleuse                                                                                        |
| Développement                  | Bilan neuropsychologique, Motricité, langage,           | Prise en charge d'un retard de développement cognitif et/ou moteur                                                                                                                        |
| Rééducation                    | Bilan moteur, orthopédique et kinésithérapie.           | Prise en charge d'une ataxie cérébelleuse, de mouvements involontaires, d'un syndrome parkinsonien. Mise en place des rééducations nécessaires en fonction de l'état clinique du patient. |
| Gastrologie/Nutrition          | Echographie abdominale, bilan hépatique et pancréatique | Recherche d'une atteinte hépatique et/ou d'une insuffisance pancréatique. Prise en charge de l'anémie et de l'état nutritionnel.                                                          |
| Ophtalmologique                | Bilan ophtalmo                                          | Recherche d'une rétinopathie                                                                                                                                                              |
| Cardiaque                      | Echographie/IRM cardiaque                               | Recherche d'une surcharge en fer et d'une atteinte cardiaque                                                                                                                              |
| Prise en charge médico-sociale |                                                         | Prise en charge ALD, MDPH, AJPP                                                                                                                                                           |
| Conseil génétique              |                                                         |                                                                                                                                                                                           |

| Déficit en CTR1                |                                               |                                        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| Système                        | Examens                                       | Commentaires                           |
| Développement                  | Motricité, langage,                           | Prise en charge d'un déclin cognitif   |
| Rééducation                    | Bilan moteur, orthopédique et kinésithérapie. | Prise en charge de l'hypotonie         |
| Ophtalmologie                  | Evaluation de la vision                       | Défaut de vision corticale.            |
| Respiratoire                   | Radio thoracique                              | Infection, hypoplasie pulmonaire.      |
| Nutrition                      | Evaluation nutritionnelle                     | Mise en place d'une nutrition entérale |
| Prise en charge médico-sociale |                                               | Prise en charge ALD, MDPH, AJPP        |
| Conseil génétique              |                                               |                                        |

| Syndrome de MEDNIK             |                                               |                                                                                              |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système                        | Examens                                       | Commentaires                                                                                 |
| Neurologie                     | IRM cérébrale, EMG/VCN.                       | Atrophie cérébrale, hypotonie, anomalies des noyaux gris centraux. Neuropathie périphérique. |
| Développement                  | Motricité, langage,                           | Prise en charge d'un retard de développement                                                 |
| Rééducation                    | Bilan moteur, orthopédique et kinésithérapie. | Mise en place des rééducations nécessaires en fonction de l'état clinique du patient.        |
| Gastrologie/Nutrition          | Echographie abdominale, bilan hépatique       | Cholestase, fibrose hépatique, cirrhose.                                                     |
| Dermatologie                   | Evaluation et prise en charge                 | Erythème, ichtyose, hyperkératose                                                            |
| Prise en charge médico-sociale |                                               | Prise en charge ALD, MDPH, AJPP                                                              |
| Conseil génétique              |                                               |                                                                                              |

| Syndrome de HUPPKE-BRENDEL     |                                               |                                                       |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Système                        | Examens                                       | Commentaires                                          |
| Neurologie                     | IRM cérébrale, EMG/VCN.                       | Atrophie cérébrale, atrophie cérébelleuse, hypotonie, |
| Développement                  | Motricité, langage,                           | Prise en charge d'un retard de développement          |
| Rééducation                    | Bilan moteur, orthopédique et kinésithérapie. | Prise en charge de l'hypotonie                        |
| Ophtalmologie                  | Evaluation ophtalmo                           | Cataracte, nystagmus.                                 |
| ORL                            | Evaluation audition                           | Surdité neurosensorielle                              |
| Prise en charge médico-sociale |                                               | Prise en charge ALD, MDPH, AJPP                       |
| Conseil génétique              |                                               |                                                       |

## 10 Suivi

Un tableau rassemblant les préconisations en termes de suivi au long cours est proposé à titre indicatif. Ces préconisations sont à adapter au cas par cas à l'état clinique du patient. Elles concernent uniquement les patients dont la prise en charge thérapeutique a été initialement ajustée à leurs besoins.

| Médecin                                                                                                                                    | Objectifs                                                                                                                                                                                                                                                                               | Fréquence       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Médecin métabolicien                                                                                                                       | Surveillance des fonctions métaboliques impactées par les surveillances des marqueurs biologiques pathologiques.                                                                                                                                                                        | A chaque visite |
| Neuropédiatre/ Neurologue                                                                                                                  | Prise en charge de l'épilepsie, des mouvements anormaux, de la neuropathie périphérique, des signes de dysautonomie.                                                                                                                                                                    | A chaque visite |
| Gastroentérologue, nutritionniste                                                                                                          | Evaluation de la croissance. Prise en charge des troubles digestifs et hépatiques.<br>Ostéodensitométrie                                                                                                                                                                                | A chaque visite |
| Cardiologue                                                                                                                                | Surveillance de la fonction cardiaque et des éventuels anévrismes                                                                                                                                                                                                                       |                 |
| Dermatologue                                                                                                                               | Prise en charge des troubles cutanés (MEDNIK)                                                                                                                                                                                                                                           | Annuelle        |
| Urologie                                                                                                                                   | Surveillance et prise en charge des diverticules vésicaux.                                                                                                                                                                                                                              | Annuelle        |
| Ophthalmologue.<br>Otorhinolaryngologiste.                                                                                                 | Prise en charge des troubles sensoriels en fonction de l'évolution                                                                                                                                                                                                                      | Annuelle        |
| Médecin MPR.                                                                                                                               | Prise en charge de l'hypotonie, indication des différentes rééducations                                                                                                                                                                                                                 | Annuelle        |
| (*) Professionnels paramédicaux et médico-sociaux Orthophoniste, Ergothérapeute, Neuropsychologue, Kinésithérapeute, Psychomotricien, ESMS | Réévaluation des troubles neurodéveloppementaux dès que nécessaire. Adaptation des demandes d'accompagnement médico-social si nécessaire. Mise en place des dispositifs d'accompagnement nécessaire à la scolarité et/ou à l'intégration socio-professionnelle du patient si nécessaire | Annuelle        |

## 11 Voyager (avec son traitement)

Il est recommandé lors des voyages :

- D'avoir un certificat médical à présenter en cas de situation d'urgence, à établir pour chaque patient par son médecin référent
- D'avoir un certificat médical précisant la nécessité de disposer de ses traitements médicamenteux en cabine (incluant les traitements sous forme liquide avec un conditionnement primaire supérieur à 100 mL.
- D'avoir en sa possession son stock de médicament pour l'intégralité de son séjour (à conserver en cabine et à ne pas stocker dans la soute de l'avion, du fait du risque de perte du bagage ou de fortes variations de la température)

- D'avoir en sa possession l'ensemble de ses ordonnances
- D'éviter temporairement l'utilisation d'un pilulier qui ne permet pas l'identification des médicaments et qui pourrait être rejeté par la douane

## 12 Directives anticipée

Les déficits du métabolisme du cuivre sont des pathologies chroniques, qui provoquent dans leurs formes évoluées des troubles neurologiques graves. Aussi, les patients et/ou leurs parents sont concernés par le dispositif des directives anticipées et de la personne de confiance, défini dans la loi Leonetti (2005), puis renforcé par la Loi Claeys-Leonetti (2016). L'abord de ces sujets nécessite un cadre de confiance et une bonne communication dans le trio patient-aidant-soignant. Il n'y a pas une seule façon d'en parler, ni un moment défini, car chaque situation est individuelle. Pour exemple, cela peut être abordé par le soignant en se positionnant de façon « généraliste » (un droit pour tout citoyen). On peut aussi mettre des brochures en libre accès dans la salle d'attente. Ces ouvertures peuvent permettre d'entamer ensuite des discussions au long cours, entre le/la patient(e) et les personnes qu'il/elle aura choisies (médecin généraliste ou spécialiste, psychologue, entourage amical et familial, ressource spirituelle, etc.). Les discussions anticipées en lien avec la fin de vie, voire la rédaction de directives anticipées, permettent d'aborder les phases évoluées de la maladie dans une stratégie globale de soin et d'améliorer le parcours du patient et de son aidant. Au besoin, des tiers (psychologues, équipes de soins palliatifs) peuvent être sollicités.

## 13 Associations de patients

En France, l'association « Nos enfants Menkes » ([nosenfantsmenkes.com](http://nosenfantsmenkes.com)) a été créée depuis une dizaine d'années par des familles d'enfants atteints de la maladie de Menkes.

Les familles, qui le souhaitent, peuvent également échanger via des plateformes concernant les maladies rares comme celle proposée par le site « Maladies rares infoservices » : Le Forum maladies rares ([maladiesraresinfo.org](http://maladiesraresinfo.org)). Les pathologies peuvent y être recherchées par mots-clefs.

En alternative, une mise en contact avec des associations de patients moins ciblées peut être proposée en particulier pour les patients épileptiques :

- Associations pour les patients épileptiques
- Epilepsie France

## ➤ Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr François Feillet, Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme de Nancy, CHRU de Nancy.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### **Rédacteurs**

Dr Aurélia POUJOIS, neurologue : Centre de référence de la maladie de Wilson, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris.

Dr Cécile PAGAN, biologiste, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Lyon

Dr Mathieu KUCHENBUCH, neuropédiatre : Centre de référence des épilepsies rares, CHRU de Nancy

Dr Sonia DOSDA, endocrinologie, diabétologie, nutrition : Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Tours, coordonné par le Pr Labarthe. CHU de Tours.

Dr Valentin HESS, neuropédiatre : Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Nancy, CHRU de Nancy

Dr Magalie BARTH, pédiatre : Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU d'Angers.

### **Relecteurs**

Dr Karine MENTION, pédiatre : Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Lille, CHRU de Lille.

Dr Isabelle REDONNET-VERNHET, biologiste : Laboratoire de Biochimie/Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Bordeaux.

Pr Annick Toutain, généticienne : Service de Génétique, CHRU de Tours.

Dr Arnaud Wiedemann, pédiatre, réanimateur : Service de réanimation pédiatrique, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Nancy.

Dr Cecilia MARELLI, neurologue : Service de Neurologie, Centre de Référence de Neurogénétique, CHU Montpellier

Pr Edouard Bardou-Jacquet. Hépatologue. Service des maladies du foie. Centre de Référence des Hémochromatoses.

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

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).

## ➤ **Annexe 2 : Liste des centres de références et compétences des maladies héréditaires du métabolisme**

### **CRMR coordonnateur :**

Marseille - AP-HM, Hôpital Timone Enfants : Pr CHABROL Brigitte

### **8 CRMR constitutifs :**

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre

Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

### **20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :**

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie

Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia

Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr SACAZE Elise

Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina

Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric

Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard

Lille - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline

Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile

Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe

Montpellier - CHU Montpellier : Dr ROUBERTIE Agathe

Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Alice

Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

Reims - CHU Reims : Pr BEDNAREK Nathalie

Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna

Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie

Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu

Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

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

Centre coordonnateur : Paris, Hôpital Fondation Rothschild, Dr POUJOIS Aurélia

Centre constitutif : Lyon, Hospices Civils de Lyon : Dr COUCHONNAL-BEDOYA Eduardo

### **Centre de référence des hémochromatoses et autres maladies métaboliques du fer.**

Centre coordonnateur : Rennes, CHU Rennes : Pr BARDOU-JACQUET Edouard

## Annexe 3 : Coordonnées des laboratoires impliqués dans le diagnostic biologique

Les examens proposés au sein du Réseau des Laboratoires Français impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des Maladies Héréditaires du métabolisme sont détaillés sur le site de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/filiere/acteurs-de-la-filiere/les-laboratoires/>)

La liste à jour des laboratoires labellisés Laboratoires de Biologie Médicale de Référence (LBMR) est disponible sur le site du Ministère de la Santé.

### Diagnostic biochimique

De nombreux laboratoires proposent le dosage du cuivre sérique et urinaire, de la céruléoplasmine et des catécholamines : parmi eux, seuls sont listés ici les laboratoires actuellement labellisés LBMR pour ce domaine d'expertise et/ou ayant référencé cette expertise spécifique sur le site Orphanet (<https://www.orpha.net/fr/diagnostic-tests/diagnostics>).

| Coordonnées du laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Examens réalisés en lien avec ces pathologies                                                                                 | Labellisation LBMR en lien avec ces pathologies                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AP-HP Nord - Hôpital Lariboisière<br>Service de Toxicologie biologique<br>2, rue Ambroise Paré<br>75475 Paris Cedex 10<br>Responsables du laboratoire : Dr J. Poupon,<br>Dr L. Labat<br>Tel : 01 49 95 65 74                                                                                                                                                | - Cuivre (sérum, urine, LCR)<br>- Cuivre échangeable et REC (sérum)<br>- Activité ferroxidase (sérum)                         | Maladies héréditaires du métabolisme :<br>métabolisme des métaux (cuivre).<br>Analyse des métaux et éléments : oligoéléments et toxicologie |
| Hospices Civils de Lyon - Hôpital Lyon Sud<br>Service de Biochimie et Biologie Moléculaire<br>Centre de Biologie et Pathologie Sud<br>165, chemin du Grand Revoyet<br>69495 Pierre-Bénite<br>Responsable du laboratoire : Pr J. Guitton<br>Tel : 04 78 86 38 64 / 04 78 86 29 72<br><a href="https://biobook.chu-lyon.fr/">https://biobook.chu-lyon.fr/</a> | - Cuivre (sérum, urine)<br>- Cuivre échangeable et REC (sérum)<br>- Céruléoplasmine (sérum)                                   | Maladies héréditaires du métabolisme dont métabolisme des métaux (cuivre)                                                                   |
| CHU de Rennes<br>Laboratoire de Biochimie-Toxicologie<br>2, rue Henri le Guilloux<br>35033 Rennes Cedex 9<br>Responsable du laboratoire : Pr C. Bendavid<br><a href="https://chu-rennes.manuelprelevement.fr/">https://chu-rennes.manuelprelevement.fr/</a>                                                                                                 | - Céruléoplasmine (sérum)<br>- Activité ferroxidase (sérum)<br>- Cuivre (sérum, urine)<br>- Cuivre échangeable et REC (sérum) | Maladies héréditaires du métabolisme :<br>métabolisme des métaux (fer)                                                                      |
| AP-HP Centre - Hôpital Necker Enfants Malades<br>Service de biochimie métabolique<br>149, rue de Sèvres. 75015 Paris<br>Tel : 04 42 19 51 32<br>Responsable du laboratoire : Pr JF. Benoist                                                                                                                                                                 | - Neurotransmetteurs (LCR), catécholamines (urine)                                                                            | Maladies héréditaires du métabolisme dont métabolisme des neurotransmetteurs                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                |                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <p>CHU Grenoble Alpes<br/> Service de Biochimie, Biologie Moléculaire et<br/> Toxicologie Environnementale<br/> Boulevard de la Chantourne<br/> 38043 GRENOBLE CEDEX 9<br/> Tel : 04 76 76 54 84<br/> Responsable du laboratoire : Pr P. Faure</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuivre (plasma, fibroblastes)</li> <li>- Céruléoplasmine (sérum)</li> <li>- Catécholamines (plasma, urine)</li> </ul> | Non                                                              |
| <p>CHU de Bordeaux<br/> Service de biochimie<br/> Place Amélie Raba-Léon<br/> 33000 Bordeaux<br/> Tel : 0557822178<br/> Responsable de l'analyse : Dr Samir Mesli<br/> <a href="#">Catalogue de Biologie et Pathologie-CHU de Bordeaux</a></p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Céruléoplasmine (sérum)</li> <li>- Cuivre (plasma, urine)</li> <li>- Cuivre échangeable et REC (plasma)</li> </ul>     | Maladies héréditaires du métabolisme dont métabolisme des métaux |

## Diagnostic génétique

Seuls sont listés ici les laboratoires actuellement labellisés LBMR pour ce domaine d'expertise et/ou ayant référencé cette expertise spécifique sur le site Orphanet. L'étude des gènes impliqués dans les anomalies du métabolisme du Cuivre est également proposée par d'autres centres dans le cadre de panels, séquençage d'exome ou du génome. La liste évolue rapidement et est disponible sur le site Orphanet (<https://www.orpha.net/fr/diagnostic-tests/diagnostics>). De plus, ces pathologies peuvent être investiguées par le séquençage du génome dans un laboratoire PFMG, notamment via les préindications de la filière G2M.

| Coordonnées du laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Examens réalisés en lien avec ces pathologies                                                                                                                                                                | Labellisation LBMR en lien avec ces pathologies                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau<br>Service de génétique<br>2 Boulevard Tonnellé<br>37044 TOURS CEDEX 9<br>Tel : 02 47 47 69 35<br>Responsable du laboratoire : Dr P. Gueguen                                                                                                                                                    | Gène <i>ATP7A</i>                                                                                                                                                                                            | Non                                                                       |
| CHU de Rennes<br>Service de Génétique moléculaire et génomique médicale<br>2, rue Henri le Guilloux<br>35033 Rennes Cedex 9<br>Responsable du laboratoire : Dr H. Hamdi-Rozé<br><a href="https://chu-rennes.manuelprelevement.fr/">https://chu-rennes.manuelprelevement.fr/</a>                                                    | Gène <i>CP</i> (Panel de gènes impliqués dans le métabolisme du fer)                                                                                                                                         | Maladies héréditaires du métabolisme : métabolisme des métaux (fer)       |
| Hospices Civils de Lyon – Groupe Hospitalier Est<br>Service de Biochimie et Biologie Moléculaire<br>Centre de Biologie et Pathologie Est<br>59, bd Pinel<br>69677 Bron<br>Tel : 04 72 12 95 01<br>Responsable du laboratoire : Dr C. Acquaviva-Bourdain<br><a href="https://biobook.chu-lyon.fr/">https://biobook.chu-lyon.fr/</a> | Panel de gènes impliqués dans la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre (gènes <i>ATP7B</i> , <i>ATP7A</i> , <i>CP</i> , <i>AP1S1</i> , <i>AP1B1</i> , <i>SLC33A1</i> , <i>SLC31A1</i> ) | Maladies héréditaires du métabolisme dont métabolisme des métaux (cuivre) |

## ➤ Annexe 4 : Fiche AGEPS de l'histidinate de cuivre (extraits)

16 février 2023 **CUIVRE 6 mg / 1 mL – HISTIDINE 117,20 mg / 3 mL AP-HP 1/8**

Fiche d'utilisation thérapeutique pour la maladie de Menkes

**STATUT** : Préparation hospitalière

CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 77772737

### PRÉSENTATION

Kit de 1 ampoule en verre de solution de cuivre (bleu clair) et 1 ampoule en verre de solution d'histidine (incolore). Étui de 5 kits soit 5x2 ampoules

### PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière

### COMPOSITION

#### - Une ampoule de Cuivre AP-HP de 1 mL :

Cuivre (sous forme de chlorure de cuivre) .....6 mg (6 mg/mL)

Excipient : eau pour préparations injectables ..... pour 1 mL

#### - Une ampoule d'Histidine AP-HP de 3 mL :

Histidine ..... 117,20 mg (39,07 mg/mL)

Excipients : eau pour préparations injectables ..... pour 3 mL

Mélange hypotonique, osmolarité calculée = 260 mosmol/L

pH chlorure de cuivre compris entre 3,6 et 4,2

pH du mélange cuivre-histidine compris entre 6,3 et 6,7

### UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM

- Traitement de la maladie de Menkès
- Apport de cuivre chez les malades déplétés, notamment les brûlés sévères, dans certains cas de chirurgie digestive haute, de nutrition parentérale prolongée, d'épuration extra-rénale prolongée, d'altération sévère de l'absorption digestive ou d'une ingestion chronique excessive de zinc

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Posologie

- Traitement de la maladie de Menkès

En France, une enquête d'usage menée en 2016 a montré que les posologies de cuivre-histidine administré par voie sous-cutanée, étaient comprises entre 200 et 1 000 microgrammes tous les jours, ou 2 à 3 fois par semaine. Le traitement doit être très précoce, dès le diagnostic posé.

Quelques données issues de la littérature :

Le type et la sévérité de la maladie déterminent la réponse au traitement par le cuivre. La posologie est à ajuster en fonction de la cuprémie et de la céruloplasminémie.

Pour maintenir la cuprémie dans les valeurs usuelles (10 à 22  $\mu\text{mol/L}$ , soit environ 6 à 14 microgrammes/L), la dose recommandée de cuivre est :

- enfant < 1 an : administration de 250 microgrammes par voie sous-cutanée 2 fois par jour
- enfant > 1 an : administration de 250 microgrammes par voie sous-cutanée 1 fois par jour

Malgré un traitement très précoce, quelques enfants ne présentent pas d'amélioration du fait de l'évolution naturelle de la maladie de Menkès).

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Cholestase prononcée (bilirubine sérique > 140 mmol/l et augmentation de la gamma-glutamyl-transférase [Gamma GT] et des phosphatases alcalines)
- Surcharge en cuivre dont la maladie de Wilson

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- La solution de cuivre doit être utilisée avec précaution en cas d'altération de la fonction hépatique, celle-ci pouvant perturber l'élimination biliaire du cuivre, conduisant à une accumulation et à un surdosage.
- Cette solution doit être utilisée avec précaution en cas d'altération de la fonction rénale (16). Surveiller la fonction rénale et notamment la  $\beta_2$ -microglobuline urinaire.
- Pour prévenir un surdosage en cuivre, qui est surtout un risque en cas d'insuffisance hépatique ou chez les malades recevant des transfusions sanguines, les concentrations sériques en cuivre doivent être contrôlées régulièrement.

### **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS**

- **Non évalué par le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM**

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Affections du rein et des voies urinaires : néphrotoxicité en cas d'administration à long terme ; des cas d'atteinte rénale avec tubulopathie ont été décrits chez des malades traités par du cuivre.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au point d'injection, lipodystrophie (voie SC), réaction inflammatoire

**Signalez tout effet indésirable**

- au CRPV de rattachement

- ou à l'EP de l'AP-HP : [infomed.pv@aphp.fr](mailto:infomed.pv@aphp.fr) - Tel : 01 46 69 90 63

### **SURDOSAGE**

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage.

- Manifestations rénales : néphrotoxicité.

Conduite à tenir en cas de surdosage : Arrêter le traitement et déterminer la cuprémie.

## ➤ Annexe 5 : Valeurs normales du bilan cuprique

| Cuivre plasmatique total |             |             |
|--------------------------|-------------|-------------|
| Age                      | μmol/L      | mg/L        |
| Nouveau-né               | 6,0 - 10,0  | 0,38 - 0,64 |
| 1 mois                   | 9,8 - 16,0  | 0,62 - 1,02 |
| 2 mois                   | 7,7 - 12,1  | 0,49 - 0,77 |
| 3 mois et adultes        | 12,7 - 22,2 | 0,81 - 1,41 |

| Cuivre échangeable |             |               |
|--------------------|-------------|---------------|
| Age                | μmol/L      | mg/L          |
| 1-5 ans            | 0,68 - 1,54 | 0,043 - 0,098 |
| 6-12 ans           | 0,63 - 1,43 | 0,040 - 0,091 |
| 13-18 ans          | 0,56 - 1,30 | 0,036 - 0,083 |
| Adulte             | 0,62 - 1,15 | 0,04 - 0,07   |

| Cuivre urinaire* |                 |
|------------------|-----------------|
| μmol/L           | 0,02 - 0,40     |
| μmol/24 h        | 0,30 - 0,60     |
| μmol/mmol créat  | 0,006 - 0,020   |
| Cuivre LCR**     |                 |
| nmol/L           | 200 (100 – 300) |

| REC        |
|------------|
| %          |
| 3,2 - 8,9  |
| 3,8 - 8,6  |
| 3,5 - 10,5 |
| 3,4 - 8,0  |

Légende : Les valeurs de référence pour le cuivre dans les milieux biologiques sont légèrement variables en fonction des laboratoires selon les références de la littérature retenues(98-100). Le cuivre sérique et la céruléoplasmine sont physiologiquement bas chez les nourrissons, ce qui rend leur interprétation difficile(39). De manière générale la cuprémie est variable en fonction de l'âge et du sexe : elle augmente avec l'âge et est plus élevée chez les femmes. Les états inflammatoires, la grossesse ainsi que la prise de contraceptifs augmentent les valeurs du cuivre sérique. Le cuivre urinaire physiologique est très faible(101). Les valeurs de référence du cuivre dans le LCR présentent également une variabilité assez importante des résultats obtenus(102). Une contamination du prélèvement de LCR par du sang, même minime, augmente faussement les valeurs mesurées et doit donc toujours être vérifiée et éliminée. Cette contamination peut être décelée grâce à la mesure de la protéinorachie, qui si elle est élevée suppose alors une contamination sanguine.

## ➤ Annexe 6 : Protocole prise en charge en urgence des patients porteurs d'une maladie de Menkes

Maladie en lien avec une anomalie du métabolisme du cuivre entraînant une atteinte énergétique, des neurotransmetteurs et du tissu conjonctif.

### **Cet enfant est à risque de développer :**

1° Sur le plan neurologique :

- retard de développement
- crises convulsives
- douleurs neuropathiques
- dystonie
- accident vasculaires cérébraux
- hématomes sous duraux

2° Sur le plan urinaire : infection urinaire, diverticule vésical, lithiase, rétention urinaire

3° Sur le plan pulmonaire : apnées du sommeil, emphysème

4° Sur le plan osseux : ostéopénie et fractures

4° Sur le plan vasculaire : anévrisme

### **Conduite à tenir lors de l'admission en urgence**

#### **Prise en charge de la douleur :**

- Rechercher une fracture, une lithiase urinaire, une rétention urinaire.
- Débuter par un traitement par paracétamol
- Si inefficace, faire des bolus de morphine
- Si inefficace : traitement par Rivotril solution buvable : 0,05 à 0,1 mg/kg/j en 3 à 4 prises/j selon les besoins.

#### **Prise en charge de la fièvre (>38°)**

- Dans la maladie de Menkes, l'enfant est considéré comme fébrile au-delà de 38° car les enfants sont plutôt hypothermes.
- Faire prélèvements : ECBC et ECBU, hémoculture et radiographie de thorax
- La fièvre est dans la majorité des cas d'origine pulmonaire ou urinaire
- Débuter Augmentin per os en attendant les résultats des prélèvements.

#### **Concernant la prise en charge des convulsions :**

- En cas de crise convulsive prolongée de plus de 15 minutes : Buccolam®
- Si récurrence ou persistance à 5 min : redonner Buccolam®
- Si récurrence ou persistance à 5 min : Rivotril® dose de charge

#### **Contreindications médicamenteuses :**

Il n'y a pas de contreindications médicamenteuses dans cette pathologie

En cas de difficultés vous pouvez contacter :

## ➤ Annexe 7 : Démarches médico-sociales

Au cas par cas, la pose du diagnostic, l'évolution du pronostic ou le projet thérapeutique du patient peuvent nécessiter la réalisation de plusieurs types de démarches éducatives et médico-sociales.

### Chez l'enfant :

Sur le plan social :

- Ouverture d'un dossier d'affection longue durée par le médecin traitant
- Ouverture éventuelle de droits MDPH :
  - AEEH éventuellement associé à un complément ou à la prestation de compensation du handicap (PCH) en fonction des besoins de chaque enfant
  - Carte d'invalidité
  - Orientation médico-sociale (SESSAD, etc.)
  - Orientation spécifique en établissement (accueil de jour, IME, IEM, séjours de répit, etc.)
  - Aides financières spécifiques (aménagement du logement, frais spécifiques, le cas échéant)
  - L'accompagnement par un(e) auxiliaire de vie scolaire à l'école si nécessaire (demande à réaliser en lien avec l'école, formulée auprès de la MDPH dans un dossier GEVASCO)

A l'école :

- Mise en place d'un Plan d'Accompagnement Individualisé (PAI) ou d'un PPS (projet personnalisé de scolarisation) pour l'école qui intégrera :
  - Les recommandations spécifiques à la prise en charge de l'épilepsie à l'école
  - Les mesures relatives à la distribution du traitement pharmacologique à l'école
  - Le détail du régime alimentaire thérapeutique de l'enfant le cas échéant
  - La mise en place de réunions pluridisciplinaire entre l'équipe enseignante, la famille et les éventuels professionnels paramédicaux impliqués dans la rééducation de l'enfant, afin de prendre les mesures nécessaires à l'accompagnement de sa scolarité (adaptation de l'emploi du temps, demande de matériel adapté, demande d'accompagnement par un(e) auxiliaire de vie scolaire auprès de la MDPH, etc.)
- Rédaction d'un certificat concernant la pratique du sport précisant les éventuelles restrictions pour l'enfant
- En fonction de l'autonomie et des besoins de l'enfant, demande de transport adapté pour les trajets domicile-école

### Chez l'adulte :

- Ouverture d'un dossier d'affection longue durée par le médecin traitant
- Ouverture éventuelle de droits MDPH
  - AAH, Complément à l'AAH et/ou Prestation de Compensation du Handicap (PCH) en fonction des besoins des patients adultes et de leurs éventuels proches aidants
  - Carte d'invalidité (le cas échéant)
  - Orientation médico-sociale (SAMSAH, SAVS, etc.)

- Orientation spécifique en établissement (accueil de jour, Foyer de vie, Foyer Accueil Médicalisé, Maison d'Accueil Spécialisé, etc.)
- Orientation professionnelle ou aménagements si nécessaire (ESAT, etc.)
- Aides financières spécifiques (aménagement du logement, frais spécifiques, le cas échéant)

L'orientation vers un(e) assistant(e) de service social est alors recommandée pour accompagner la famille et/ou le patient, dans l'ensemble de ces démarches (professionnel(le) du centre hospitalier, au sein d'une mairie de quartier, etc.).

Il est préférable que le premier certificat médical pour l'ouverture des droits MDPH soit rédigé par un médecin spécialisé (médecin métabolicien, neurologue) et que ce dossier soit complété par tous les bilans complémentaires détaillant les répercussions de la pathologie, ainsi que son handicap éventuellement associé, sur le quotidien du patient.

**Liens utiles :**

**Site internet de la MDPH :** <https://mdphenligne.cnsa.fr/>

**Maladies rares infos service :**

- <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- <http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/index.html> (parcours)
- <http://forums.maladiesraresinfo.org/> (forum d'échanges)

## ➤ Annexe 8 : Références

1. Czlonskowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21.
2. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics*. 1962;29:764-79.
3. Batzios S, Tal G, DiStasio AT, Peng Y, Charalambous C, Nicolaides P, et al. Newly identified disorder of copper metabolism caused by variants in CTR1, a high-affinity copper transporter. *Hum Mol Genet*. 2022;31(24):4121-30.
4. Montpetit A, Cote S, Brusteine E, Drouin CA, Lapointe L, Boudreau M, et al. Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet*. 2008;4(12):e1000296.
5. Alsaif HS, Al-Owain M, Barrios-Llerena ME, Gosadi G, Binamer Y, Devadason D, et al. Homozygous Loss-of-Function Mutations in AP1B1, Encoding Beta-1 Subunit of Adaptor-Related Protein Complex 1, Cause MEDNIK-like Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019;105(5):1016-22.
6. Huppke P, Brendel C, Kalscheuer V, Korenke GC, Marquardt I, Freisinger P, et al. Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):61-8.
7. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet*. 1995;9(3):267-72.
8. PNDS : Maladie de Wilson [Internet]. 2021. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_640052/fr/maladie-de-wilson](https://www.has-sante.fr/jcms/c_640052/fr/maladie-de-wilson).
9. Chen J, Jiang Y, Shi H, Peng Y, Fan X, Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch*. 2020;472(10):1415-29.
10. Lutsenko S, LeShane ES, Shinde U. Biochemical basis of regulation of human copper-transporting ATPases. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463(2):134-48.
11. Lutsenko S, Bhattacharjee A, Hubbard AL. Copper handling machinery of the brain. *Metallomics*. 2010;2(9):596-608.
12. Lutsenko S. Copper trafficking to the secretory pathway. *Metallomics*. 2016;8(9):840-52.
13. Konig JS, Elmadfa I. Plasma copper concentration as marker of copper intake from food. *Ann Nutr Metab*. 2000;44(3):129-34.
14. Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr*. 1979;109(11):1979-2066.
15. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(12):6842-7.
16. Nishito Y, Kambe T. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(1):1-7.
17. Liu PC, Koeller DM, Kaler SG. Genomic organization of ATOX1, a human copper chaperone. *BMC Genet*. 2003;4:4.
18. Petzoldt S, Kahra D, Kovermann M, Dingeldein AP, Niemiec MS, Aden J, et al. Human cytoplasmic copper chaperones Atox1 and CCS exchange copper ions in vitro. *Biometals*. 2015;28(3):577-85.
19. Takahashi Y, Kako K, Kashiwabara S, Takehara A, Inada Y, Arai H, et al. Mammalian copper chaperone Cox17p has an essential role in activation of cytochrome C oxidase and embryonic development. *Mol Cell Biol*. 2002;22(21):7614-21.

20. La Fontaine S, Mercer JF. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463(2):149-67.
21. Forbes JR, Hsi G, Cox DW. Role of the copper-binding domain in the copper transport function of ATP7B, the P-type ATPase defective in Wilson disease. *J Biol Chem*. 1999;274(18):12408-13.
22. Hardman B, Manuelpillai U, Wallace EM, van de Waasenburg S, Cater M, Mercer JF, et al. Expression and localization of menkes and Wilson copper transporting ATPases in human placenta. *Placenta*. 2004;25(6):512-7.
23. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(4):344-56.
24. Shanbhag V, Jasmer-McDonald K, Zhu S, Martin AL, Gudekar N, Khan A, et al. ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(14):6836-41.
25. Petris MJ, Strausak D, Mercer JF. The Menkes copper transporter is required for the activation of tyrosinase. *Hum Mol Genet*. 2000;9(19):2845-51.
26. Stephenson SE, Dubach D, Lim CM, Mercer JF, La Fontaine S. A single PDZ domain protein interacts with the Menkes copper ATPase, ATP7A. A new protein implicated in copper homeostasis. *J Biol Chem*. 2005;280(39):33270-9.
27. De Feyter S, Beyens A, Callewaert B. ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(2):163-73.
28. Danks DM, Campbell PE, Walker-Smith J, Stevens BJ, Gillespie JM, Blomfield J, et al. Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet*. 1972;1(7760):1100-2.
29. Christiano AM, Uitto J. Molecular pathology of the elastic fibers. *J Invest Dermatol*. 1994;103(5 Suppl):53S-7S.
30. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet*. 1985;28(6):532-40.
31. Kanumakala S, Boneh A, Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(5):391-8.
32. Mandelstam SA, Fisher R. Menkes disease: a rare cause of bilateral inguinal hernias. *Australas Radiol*. 2005;49(2):192-5.
33. Oshio T, Hino M, Kirino A, Matsumura C, Fukuda K. Urologic abnormalities in Menkes' kinky hair disease: report of three cases. *J Pediatr Surg*. 1997;32(5):782-4.
34. Jacobs DS, Smith AS, Finelli DA, Lanzieri CF, Wiznitzer M. Menkes kinky hair disease: characteristic MR angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(5):1160-3.
35. Droms RJ, Rork JF, McLean R, Martin M, Belazarian L, Wiss K. Menkes Disease Mimicking Child Abuse. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(3):e132-e4.
36. Daish P, Wheeler EM, Roberts PF, Jones RD. Menkes's syndrome. Report of a patient treated from 21 days of age with parenteral copper. *Arch Dis Child*. 1978;53(12):956-8.
37. Geller TJ, Pan Y, Martin DS. Early neuroradiologic evidence of degeneration in Menkes' disease. *Pediatr Neurol*. 1997;17(3):255-8.
38. Khera D, Sharma B, Singh K. Copper deficiency as a cause of neutropenia in a case of coeliac disease. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
39. Kaler SG, DiStasio AT. ATP7A-Related Copper Transport Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
40. Hoeldtke RD, Cavanaugh ST, Hughes JD, Mattis-Graves K, Hobnell E, Grover WD. Catecholamine metabolism in kinky hair disease. *Pediatr Neurol*. 1988;4(1):23-6.
41. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019;126(1):6-13.

42. Mondesert E, Roubertie A, Girard M, Leboucq N, Baud C, Cuntz D, et al. [Menkes disease, a diagnosis to consider in case of severe epilepsy with hyperlactacidemia: a case report]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2020;78(4):441-5.
43. Bacopoulou F, Henderson L, Philip SG. Menkes disease mimicking non-accidental injury. *Arch Dis Child*. 2006;91(11):919.
44. Sherwood G, Sarkar B, Kortsak AS. Copper histidinate therapy in Menkes' disease: prevention of progressive neurodegeneration. *J Inherit Metab Dis*. 1989;12 Suppl 2:393-6.
45. CUIVRE 6 mg / 1 mL – HISTIDINE 117,20 mg / 3 mL AP-HP. Fiche d'utilisation thérapeutique. [Internet]. 2023. Available from: <https://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/67/files/2023/02/FUT-Cuivre-Histidine-2023-02-16.pdf>.
46. Kaler SG, Das S, Levinson B, Goldstein DS, Holmes CS, Patronas NJ, et al. Successful early copper therapy in Menkes disease associated with a mutant transcript containing a small In-frame deletion. *Biochem Mol Med*. 1996;57(1):37-46.
47. Kaler SG, Buist NR, Holmes CS, Goldstein DS, Miller RC, Gahl WA. Early copper therapy in classic Menkes disease patients with a novel splicing mutation. *Ann Neurol*. 1995;38(6):921-8.
48. Choi BS, Zheng W. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. *Brain Res*. 2009;1248:14-21.
49. Sheela SR, Latha M, Liu P, Lem K, Kaler SG. Copper-replacement treatment for symptomatic Menkes disease: ethical considerations. *Clin Genet*. 2005;68(3):278-83.
50. Haddad MR, Choi EY, Zervas PM, Yi L, Martinelli D, Sullivan P, et al. Cerebrospinal Fluid-Directed rAAV9-rsATP7A Plus Subcutaneous Copper Histidinate Advance Survival and Outcomes in a Menkes Disease Mouse Model. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;10:165-78.
51. Guthrie LM, Soma S, Yuan S, Silva A, Zulkifli M, Snively TC, et al. Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice. *Science*. 2020;368(6491):620-5.
52. Donsante A, Sullivan P, Goldstein DS, Brinster LR, Kaler SG. L-threo-dihydroxyphenylserine corrects neurochemical abnormalities in a Menkes disease mouse model. *Ann Neurol*. 2013;73(2):259-65.
53. Beyens A, Van Meensel K, Pottier L, De Rycke R, De Bruyne M, Baeke F, et al. Defining the Clinical, Molecular and Ultrastructural Characteristics in Occipital Horn Syndrome: Two New Cases and Review of the Literature. *Genes (Basel)*. 2019;10(7).
54. Bazzocchi A, Femia R, Feraco P, Battista G, Canini R, Guglielmi G. Occipital horn syndrome in a woman: skeletal radiological findings. *Skeletal Radiol*. 2011;40(11):1491-4.
55. Palmer CA, Percy AK. Neuropathology of occipital horn syndrome. *J Child Neurol*. 2001;16(10):764-6.
56. Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1(1):85-98.
57. Yi L, Kaler S. ATP7A trafficking and mechanisms underlying the distal motor neuropathy induced by mutations in ATP7A. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1314(1):49-54.
58. Gualandi F, Sette E, Fortunato F, Bigoni S, De Grandis D, Scotton C, et al. Report of a novel ATP7A mutation causing distal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(10):776-85.
59. Skopp A, Boyd SD, Ullrich MS, Liu L, Winkler DD. Copper-zinc superoxide dismutase (Sod1) activation terminates interaction between its copper chaperone (Ccs) and the cytosolic metal-binding domain of the copper importer Ctr1. *Biomol*. 2019;32(4):695-705.
60. Dame C, Horn D, Schomburg L, Grunhagen J, Chillon TS, Tietze A, et al. Fatal congenital copper transport defect caused by a homozygous likely pathogenic variant of SLC31A1. *Clin Genet*. 2023;103(5):585-9.
61. Vila Cuenca M, Marchi G, Barque A, Esteban-Jurado C, Marchetto A, Giorgetti A, et al. Genetic and Clinical Heterogeneity in Thirteen New Cases with Aceruloplasminemia. Atypical Anemia as a Clue for an Early Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7).

62. Vroegindewei LHP, Langendonk JG, Langeveld M, Hoogendoorn M, Kievit AJA, Di Raimondo D, et al. New insights in the neurological phenotype of aceruloplasminemia in Caucasian patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;36:33-40.
63. Vroegindewei LHP, Wielopolski PA, Boon AJW, Wilson JHP, Verdijk RM, Zheng S, et al. MR imaging for the quantitative assessment of brain iron in aceruloplasminemia: A postmortem validation study. *Neuroimage*. 2021;245:118752.
64. Miyake Z, Nakamagoe K, Yoshida K, Kondo T, Tamaoka A. Deferasirox Might Be Effective for Microcytic Anemia and Neurological Symptoms Associated with Aceruloplasminemia: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med*. 2020;59(14):1755-61.
65. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:25.
66. PNDs Neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer [Internet]. 2022 [cited 2024]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/texte\\_pnds\\_nbia.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/texte_pnds_nbia.pdf).
67. Vroegindewei LHP, Boon AJW, Wilson JHP, Langendonk JG. Effects of iron chelation therapy on the clinical course of aceruloplasminemia: an analysis of aggregated case reports. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):105.
68. Poli L, Alberici A, Buzzi P, Marchina E, Lanari A, Arosio C, et al. Is aceruloplasminemia treatable? Combining iron chelation and fresh-frozen plasma treatment. *Neurol Sci*. 2017;38(2):357-60.
69. Acéruléoplasminémie [Internet]. 2010. Available from: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/48818?name=Ac%C3%A9rul%C3%A9oplasmin%C3%A9mie&mode=name>.
70. Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: A Severe Neurodegenerative Disorder Deserving an Early Diagnosis. *Front Neurosci*. 2019;13:325.
71. Beare JM, Nevin NC, Froggatt P, Kernohan DC, Allen IV. Atypical erythrokeratoderma with deafness, physical retardation and peripheral neuropathy. *Br J Dermatol*. 1972;87(4):308-14.
72. Incecik F, Bisgin A, Yilmaz M. MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features. *Metab Brain Dis*. 2018;33(6):2065-8.
73. Bindu PS, Chiplunkar S, Vandana VP, Nagappa M, Govindaraj P, Taly A. Huppke-Brendel Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
74. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, Ceballos-Picot I, Rizza T, Bertini E, et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain*. 2013;136(Pt 3):872-81.
75. Horvath R, Freisinger P, Rubio R, Merl T, Bax R, Mayr JA, et al. Congenital cataract, muscular hypotonia, developmental delay and sensorineural hearing loss associated with a defect in copper metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(4):479-92.
76. Chiplunkar S, Bindu PS, Nagappa M, Bineesh C, Govindaraj P, Gayathri N, et al. Huppke-Brendel syndrome in a seven months old boy with a novel 2-bp deletion in SLC33A1. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1195-8.
77. Kirk FT, Munk DE, Ek J, Birk Moller L, Bendixen Thorup M, Hvid Danielsen E, et al. Case report: Huppke-Brendel syndrome in an adult, mistaken for and treated as Wilson disease for 25 years. *Front Neurol*. 2022;13:957794.
78. Sikic K, Peters TMA, Engelke U, Petkovic Ramadza D, Zigman T, Fumic K, et al. Huppke-Brendel syndrome: Novel cases and a therapeutic trial with ketogenic diet and N-acetylcysteine. *JIMD Rep*. 2024;65(6):361-70.
79. Kaler SG, Goldstein DS, Holmes C, Salerno JA, Gahl WA. Plasma and cerebrospinal fluid neurochemical pattern in Menkes disease. *Ann Neurol*. 1993;33(2):171-5.

80. Ondruskova N, Honzik T, Vondrackova A, Stranecky V, Tesarova M, Zeman J, et al. Severe phenotype of ATP6AP1-CDG in two siblings with a novel mutation leading to a differential tissue-specific ATP6AP1 protein pattern, cellular oxidative stress and hepatic copper accumulation. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):694-700.
81. Winston GP, Jaiser SR. Copper deficiency: an unusual case of myelopathy with neuropathy. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):616-7.
82. Chen JW, Zeoli T, Hughes NC, Lane A, Berkman RA. Copper deficiency myelopathy mimicking cervical spondylitic myelopathy: a systematic review of the literature with case report. *Spine J.* 2024.
83. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(4):504-13.
84. Goldberg ME, Laczek J, Napierkowski JJ. Copper deficiency: a rare cause of ataxia following gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1318-9.
85. Berger MM, Cavadini C, Bart A, Mansourian R, Guinchard S, Bartholdi I, et al. Cutaneous copper and zinc losses in burns. *Burns.* 1992;18(5):373-80.
86. Nishiwaki S, Iwashita M, Goto N, Hayashi M, Takada J, Asano T, et al. Predominant copper deficiency during prolonged enteral nutrition through a jejunostomy tube compared to that through a gastrostomy tube. *Clin Nutr.* 2011;30(5):585-9.
87. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
88. Greenberg SA, Briemberg HR. A neurological and hematological syndrome associated with zinc excess and copper deficiency. *J Neurol.* 2004;251(1):111-4.
89. Weiss KH, Schilsky M. Wilson Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
90. HAS. PNDS Epilepsies vitamino-sensibles. 2022.
91. Verrotti A, Carelli A, Coppola G. Epilepsy in children with Menkes disease: a systematic review of literature. *J Child Neurol.* 2014;29(12):1757-64.
92. PNDS Epilepsies néonatales [Internet]. 2022. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/pnds\\_epilepsies\\_neonatales\\_texte\\_integral.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/pnds_epilepsies_neonatales_texte_integral.pdf).
93. Shoubbridge EA. Cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Med Genet.* 2001;106(1):46-52.
94. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures [Internet]. 2018. Available from: [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018\\_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf).
95. Prasad AN, Levin S, Rupar CA, Prasad C. Menkes disease and infantile epilepsy. *Brain Dev.* 2011;33(10):866-76.
96. Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes [Internet]. 2020. Available from: ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes)). .
97. PNDS : Fragilités osseuses secondaires de l'enfant [Internet]. 2019. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds\\_fragilites\\_osseuses-27-09-2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_fragilites_osseuses-27-09-2019.pdf).
98. Yim J, Kwon SB, Han JS, Kim JH, Lee EH, Lee SG. Total and Exchangeable Copper Assay Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry and Establishment of a Pediatric Reference Interval. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(7):877-82.
99. Lin CN, Wilson A, Church BB, Ehman S, Roberts WL, McMillin GA. Pediatric reference intervals for serum copper and zinc. *Clin Chim Acta.* 2012;413(5-6):612-5.
100. Ngwanou DH, Couchonnal E, Parant F, Belmalih A, Guillaud O, Dumortier J, et al. Long-Term Urinary Copper Excretion and Exchangeable Copper in Children With Wilson Disease Under Chelation Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(4):e75-e80.

101. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. Clin Chem Lab Med. 2013;51(4):839-49.
102. Baerlocher K, Solioz M. Disorders of copper, zinc and iron metabolism. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, editors. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Berlin Heidelberg: Springer; 2002. p. 631-58.