

# Découverte de la maladie de Wilson à partir de manifestations neurologiques

## Discovery of Wilson's Disease from Neurological Manifestations

B. Zeribi · E. Dehours · D. Lauque · S. Charpentier

Reçu le 12 avril 2016 ; accepté le 20 septembre 2016  
© SFMU et Lavoisier SAS 2016

### Introduction

La maladie de Wilson (MW) est une maladie génétique rare, caractérisée par l'accumulation toxique de cuivre dans l'organisme, essentiellement dans le foie et le cerveau. C'est une des rares maladies génétiques à pouvoir être traitée efficacement. En l'absence de traitement, elle entraîne des troubles neurologiques (tremblements, difficultés de langage, raideur...) et hépatiques qui peuvent évoluer vers une cirrhose [1].

### Cas clinique

Un homme de 16 ans se présente aux urgences, accompagné de sa famille, pour un malaise avec un traumatisme crânien et une perte de connaissance. L'évaluation initiale par l'infirmière d'orientation et d'accueil retrouve un patient apyrétique (37 °C), eupnéique, stable sur le plan hémodynamique avec une pression artérielle à 95/50 mmHg, un pouls à 52 bpm et une glycémie capillaire à 0,9 g/l. L'interrogatoire rapporte dans les antécédents personnels une perturbation du bilan hépatique de découverte fortuite lors d'une hospitalisation en Algérie et la prescription d'un bêtabloquant non

expliquées par la famille. La famille décrit un ralentissement psychomoteur depuis deux mois dans un contexte d'échec scolaire. Le seul antécédent familial notable est une perturbation du bilan hépatique chez le frère de neuf ans avec des transaminases à deux fois la normale. L'examen clinique est difficile. Le patient est mutique avec un sourire béat. Il ne répond pas aux ordres simples. L'examen neurologique retrouve une bradykinésie globale. Le reste de l'examen est sans particularité. Le bilan hépatique montre une cytolysie hépatique modérée : TGO : 57 UI/l (normale entre 3 et 30 UI/l) et TGP : 40 UI/l (normale entre 3 et 34 UI/l). Le bilan d'hémostase est perturbé : taux de prothrombine : 45 %, facteur V : 38 %, plaquettes : 52 g/l. Le dosage des toxiques revient positif à la cocaïne. Devant le tableau neurologique, une tomодensitométrie cérébrale sans et avec injection de produit de contraste est réalisée aux urgences. Elle montre un aspect anormal bilatéral des striatum (Fig. 1A). L'IRM cérébrale retrouve sur les séquences en T1 un hyposeñal (Fig. 1B) et sur les séquences en diffusion et en FLAIR un hypersignal périphérique avec hyposeñal central du noyau lenticulaire et du noyau caudé (Fig. 1C).

L'électroencéphalogramme est normal. Devant les tableaux cliniques et paracliniques évoquant une intoxication à la cocaïne, une intoxication au CO, une pathologie métabolique ou génétique de découverte tardive, le patient est alors transféré en neurologie pour la suite du bilan étiologique et de la prise en charge. Les taux de cuivre et de céruloplasmine sériques sont diminués respectivement à 6,02  $\mu\text{mol/l}$  (normale entre 13 et 22  $\mu\text{mol/l}$ ) et 0,07 g/l (normale entre 0,2 et 0,4 g/l). Le cuivre échangeable relatif (REC) est de 29,2 % (norme : 3,4-8). En effet, le REC est un nouveau dosage biologique correspondant au rapport entre le cuivre échangeable sur le cuivre total. Le diagnostic de MW est évoqué lorsque le REC est supérieur à 15 %. Cela apporte une réponse rapide et fiable pour le diagnostic ainsi que pour le dépistage familial de la MW [2]. L'examen oculaire met en évidence un anneau de Kayser-Fleisher. La ponction-biopsie hépatique montre une importante fibrose

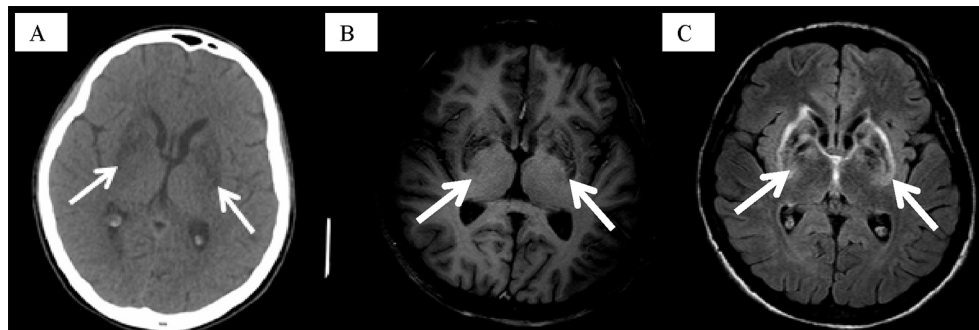
---

B. Zeribi (✉)  
Centre hospitalier Cahors, 335, rue du Président-Wilson,  
F-46000 Cahors, France  
e-mail : bzeribi@gmail.com

E. Dehours · D. Lauque · S. Charpentier  
Pôle de médecine d'urgence, CHU de Toulouse, place du  
Docteur-Baylac,  
F-31059 Toulouse cedex 09, France

Université Paul-Sabatier, Toulouse-III, 118, route de Narbonne,  
F-31062 Toulouse cedex 09, France

S. Charpentier  
Inserm, équipe 5, unité 1027, allée Jules-Guesde,  
F-31000 Toulouse, France



**Fig. 1** A. TDM cérébrale SPC en fenêtre parenchymateuse : hypodensité de la périphérie du striatum, de façon bilatérale et symétrique avec un centre plus dense (représentée par les flèches blanches). B. IRM cérébrale séquence T1 montrant des noyaux lenticulaires d'aspect hétérogène, probablement en raison de phénomènes mixtes, associant nécrose (qui diminue le signal) et de dépôts de cuivre (qui l'augmente). C. IRM cérébrale séquence en FLAIR montrant un hypersignal périphérique avec hyposignal central du noyau lenticulaire et du noyau caudé

hépatique de stade F3 associée à des pigments de cuivre tout à fait compatibles avec une MW. Les analyses génétiques confirment le diagnostic de MW. En accord avec le centre de référence des MW, il est décidé de débiter le traitement par pénicillamine à 300 mg. Après avis auprès des gastro-entérologues, l'indication de transplantation hépatique est validée devant une hépatopathie au stade de cirrhose CHILD B7 chez un patient très jeune, avec atteinte neurologique. Le patient bénéficie d'une transplantation hépatique six mois après le diagnostic de MW, il est actuellement stable sur le plan hépatique trois mois après la greffe, et nous notons une lente amélioration de son état neurologique.

## Discussion

La MW ou dégénérescence hépatolenticulaire est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Elle résulte d'une mutation du gène de la protéine ATP7B, porté par le chromosome 13, qui transporte le cuivre dans l'hépatocyte [3]. La prévalence des homozygotes dans la population générale française est de l'ordre de 30/1 000 000 [4]. Les signes cliniques sont dus à l'accumulation de cuivre libre toxique dans le foie, le cerveau et la cornée. Les premiers symptômes apparaissent habituellement entre 5 et 10 ans et sont en relation avec l'atteinte hépatique. Les symptômes neurologiques surviennent plus tardivement, entre 12 et 30 ans [5–8]. Ils débutent en général de manière insidieuse par des difficultés scolaires, un trouble de l'humeur ou du comportement. Un facteur déclenchant, tel qu'un traumatisme ou une chirurgie, peut accélérer leur survenue. Des tremblements, une démarche lente, un faciès inexpressif, un écoulement salivaire et une voix monocorde apparaissent ensuite. Des mouvements athétosiques et/ou choréiques, aggravés par les stimulations et les émotions, et une hypertension des membres complètent ensuite ce tableau neu-

rologique [9]. La tomodensitométrie cérébrale visualise des hypodensités bilatérales des noyaux lenticulaires caractéristiques de la MW (Fig. 1). Cet examen peut toutefois être normal, même en présence de signes neurologiques ou oculaires. L'IRM révèle des lésions au niveau des noyaux gris centraux, du noyau dentelé et de la substance noire. Cette atteinte est habituellement symétrique avec un hypersignal en pondération T2 et un hyposignal en T1 plus ou moins marqué. Les coupes axiales en T2 du mésencéphale permettent de décrire dans certains cas l'aspect « tête de panda » [3,10,11]. Une atrophie cérébrale diffuse est fréquente.

Un taux effondré de céruloplasmine sérique, inférieur à 0,02 g/l comme décrit dans notre cas, est très en faveur du diagnostic de MW [12]. Le cuivre total sérique comprend une fraction majoritaire (environ 90 %) liée à la céruloplasmine et une fraction libre ionique. Son dosage est habituellement bas, mais non effondré en raison de l'augmentation de la fraction libre. Il est de 6,02  $\mu\text{mol/l}$  chez notre patient pour une normale entre 13 et 22  $\mu\text{mol/l}$ . L'élimination urinaire de cuivre est toujours élevée, supérieure à 100  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  [13].

Le traitement de la MW repose sur un régime alimentaire pauvre en cuivre et l'administration d'un agent chélateur du cuivre pour réduire son accumulation tissulaire et sa toxicité cellulaire. La D-pénicillamine augmente l'excrétion rénale et biliaire de cuivre ainsi que la synthèse de métallothionéine, protéine qui se lie au cuivre intracellulaire en excès et le séquestre sous forme non toxique [14]. La transplantation améliore grandement les manifestations cliniques, en particulier neurologiques, même à un stade évolué de cirrhose et d'insuffisance hépatocellulaire [10]. La gravité des lésions hépatiques explique qu'un traitement chélateur d'épreuve n'était pas débuté, mais qu'une transplantation hépatique était décidée d'emblée pour notre patient. Sa présentation clinique et les premiers examens réalisés aux urgences ont permis aux urgentistes d'évoquer plusieurs hypothèses

diagnostiques, notamment une intoxication à la cocaïne, une intoxication au monoxyde de carbone, une pathologie métabolique ou génétique de découverte tardive sans orientation particulière de premier abord vers la MW. Les arguments anamnestiques et cliniques qui auraient pu faire évoquer un tel diagnostic dès les urgences sont le bilan d'hémostase et celui d'hépatique perturbés, la présence de signes neurologiques associés à l'anamnèse familiale et spécialement la présence d'une cytolyse hépatique aussi chez le frère.

## Conclusion

La MW est une maladie génétique rare encore diagnostiquée tardivement. Elle doit être évoquée chez des adultes jeunes présentant des manifestations neurologiques et hépatiques progressives et inexplicables. Un diagnostic précoce permet de débiter un traitement chélateur et évite la survenue de complications.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Duclos-Vallée JC (2008) La maladie de Wilson. <https://www.orphana.net/data/patho/Pub/fr/Wilson-FRfrPub134.pdf> (Dernier accès le 29 mai 2016)
2. El Balkhi S, Trocetto JM, Poupon J, et al (2011) Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 412:2254–60
3. Idrissi ML, Barbakh A, Khabbache K, et al (2013) La maladie de Wilson chez l'enfant : à propos de 20 cas. *Pan Afr Med J* 14:6–12
4. Lacaille F (2009) Maladie de Wilson. EMC, Hépatologie 7-210-A-10
5. Trocetto JM, Chappuis P, Chainé P, et al (2009) Wilson disease. *Presse Med* 38:1089–98
6. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, et al (2000) Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 137:719–22
7. Woimant F, Chainé P, Favrole P, et al (2006) La maladie de Wilson. *Rev Neurol* 161:773–81
8. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al (2007) Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 56:115–20
9. Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A, et al (2002) Mode d'entrée psychiatrique dans la maladie de Wilson. *Encéphale* 33:924–32
10. Haute Autorité de santé (2008) Maladie de Wilson. Protocole national de diagnostic et de soins. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_wilson\\_web\\_revu\\_afssaps.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_wilson_web_revu_afssaps.pdf) (Dernier accès le 29 mai 2016)
11. Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL (2003) The “double panda sign” in Wilson's disease. *Neurology* 61:969
12. Ferenci P (1998) Wilson's disease in metabolic liver disease. *Clin Liver Dis* 21:31–49
13. Chappuis P, Bost M, Misrahi M (2007) Exploration biologique de la maladie de Wilson. *Rev Fr Lab* 37:37–44
14. European Association for Study of Liver (2012) EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 56:671–85