

LA MALADIE DE WILSON

par

D. DEBRAY

La maladie de Wilson (MW), affection autosomique récessive, est liée à une mutation du gène ATP7B codant pour l'ATPase7B, à l'origine d'un défaut d'élimination du cuivre dans la bile et d'une accumulation tissulaire de cuivre essentiellement dans le foie, le cerveau et l'œil, responsable des principales manifestations cliniques de la maladie. Elle peut être traitée efficacement si le diagnostic est réalisé précocement.

PHYSIOPATHOLOGIE

Métabolisme normal du cuivre

Le cuivre intervient dans divers systèmes métaboliques parmi lesquels la fonction mitochondriale, la biosynthèse de neurotransmetteurs, la protection contre le stress oxydatif, et le métabolisme du fer. Environ 50 % du cuivre alimentaire (2 à 5 mg par jour) est absorbé au niveau intestinal. Le cuivre est exporté des entérocytes vers le sang par le transporteur ATP7A (dont le défaut de fonction, à l'origine de la maladie de Menkès, entraîne une carence sévère en cuivre) [1]. La majorité du cuivre est ensuite délivrée au foie, où la protéine ATP7B régule son excrétion vers la bile ou le sang (Figure 1). Dans l'hépatocyte, le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique de l'ATP7B. L'ATP7B, localisée dans le Golgi, assure le passage transmembranaire du cation qui est incorporé à l'apocéruloplasmine et forme la céruloplasmine fonctionnelle (ou holocéruloplasmine) qui chargée de 6 atomes de cuivre, est ensuite excrétée dans le sang. Chez le sujet normal, 90 % de la céruloplasmine plasmatique circulent sous forme d'holocéruloplasmine. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, la protéine ATP7B migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile [1].

Métabolisme du cuivre dans la maladie de Wilson

Le déficit fonctionnel en ATP7B entraîne une surcharge en cuivre, le cuivre hépatique ne pouvant être excrété hors de l'hépatocyte vers la bile (Figure 1). Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, sous forme liée à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine ce qui entraîne une diminution de la concentration de l'holocéruloplasmine sérique. La surcharge en cuivre hépatique, inap-

parente au début, se poursuit insidieusement jusqu'à l'apparition des premiers symptômes cliniques. Jusqu'à présent, on expliquait les lésions de la maladie de Wilson par l'effet directement toxique du cuivre pour la cellule, et en particulier pour la mitochondrie à l'origine de dommages oxydatifs [2]. L'hypothèse d'une apoptose cellulaire excessive via l'inhibition d'une protéine anti-apoptotique XIAP par le cuivre a été récemment soulevée [3].

ÉPIDÉMIOLOGIE

La MW est une maladie rare, dont l'incidence reste imprécise de 1/30 000 à 1/100 000. On estime qu'elle touche moins de 1500 personnes en France. Un centre national de référence (CNR) pour la maladie de Wilson a été labellisé en 2005 dont l'une des missions a été de créer un registre national qui devrait permettre de mieux préciser l'incidence et le mode de révélation de la maladie. Actuellement, les données de ce registre, portant sur 282 patients (140 femmes, 142 hommes), appartenant à 225 familles différentes, montrent que les circonstances de découverte de la MW étaient une atteinte hépatique chez 38 % des patients (âge moyen de 14 ans), une atteinte neurologique chez 43 % (âge moyen de 22 ans) alors que le diagnostic de MW était réalisé lors d'une enquête familiale chez 53 patients (19 %) asymptomatiques (âgés de 1 à 40 ans) [4].

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE WILSON

Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a été rédigé par des experts et l'autorité de santé (HAS) en 2008 [5]. Des recommandations ont été également publiées par l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) [6].

Principales manifestations cliniques chez l'enfant

L'atteinte hépatique est constante. Elle est asymptomatique le plus souvent chez le jeune enfant, découverte lors d'un examen biologique (augmentation isolée des transaminases). Les formes symptomatiques sont reconnues chez l'enfant de plus de 5 ans, le plus souvent après l'âge de 10 ans. Le diagnostic de la MW doit être évoqué devant une hépatite aiguë parfois compliquée d'insuffisance hépatique aiguë, une hépatite fulminante, une hépatite chronique, ou une cirrhose compensée ou décompensée (avec syndrome oedémato-ascitique).

Les manifestations neurologiques (tremblement intentionnel et d'attitude ; dysarthrie, syndrome dystonique ; syndrome extrapyramidal ; anomalies de l'oculomotricité, stéréotypies gestuelles ou verbales) sont exceptionnelles chez l'enfant. Elles sont en revanche présentes chez 40 à 50 % des adultes atteints de la MW. La maladie peut également comporter de nombreuses autres manifestations, rares chez l'enfant : hématologiques (anémie hémolytique à Coombs négatif), rénales (lithiase, tubulopathies), ostéo-articulaires (ostéomalacie, ostéoporose, arthropathie), cardiaques (cardiomyopathie, troubles du rythme), endocriniennes (troubles de la glycorégulation, dysménorrhée), et psychiatriques (dépression, maladie bipolaire).

Diagnostic de la maladie de Wilson

Le diagnostic doit être rapidement confirmé car l'instauration précoce du traitement permet la guérison. Il est évoqué sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, radiologiques voire histologiques.

Anneau de Kayser-Fleischer

L'anneau de Kayser-Fleischer (KF) est un anneau de coloration « dorée » situé à la périphérie de la cornée, lié aux dépôts de cuivre. Il n'entraîne aucun retentissement sur la vision. Parfois visible à l'œil nu, il est le plus souvent mis en évidence à l'examen de l'œil à la lampe à fente par un ophtalmologiste expérimenté. Il a une grande valeur diagnostique lorsqu'il est présent (même s'il n'est pas pathognomonique), témoin d'une surcharge importante en cuivre. Il est noté chez plus de 90 % des adultes présentant des manifestations neurologiques. En revanche, il est plus inconstamment noté chez les patients ne présentant que des manifestations hépatiques de la maladie (40 à 60 % des cas) [6]. Chez l'enfant, l'anneau de KF est en général absent lorsque l'atteinte hépatique est modérée (augmentation isolée des transaminases) ; en revanche, il est quasiment toujours retrouvé dans les formes graves révélées par une insuffisance hépatique aiguë ou une cirrhose du foie décompensée permettant un diagnostic rapide avant les résultats du bilan cuprique. Dans notre expérience portant sur 7 enfants âgés de 9 à 15 ans atteints de MW révélée par une insuffisance hépatique aiguë, l'anneau de KF était retrouvé dans tous les cas, alors que le dosage de la céruloplasmine et de la cuprémie était normal chez 3 d'entre eux [7]. Le dosage du cuivre urinaire n'avait pu être réalisé chez 3 enfants en raison d'une anurie. L'anneau de KF dans ce contexte a donc une grande valeur diagnostique, et une sensibilité plus importante que l'exploration biologique du métabolisme du cuivre.

Exploration biologique du métabolisme du cuivre (ou bilan cuprique)

Le bilan cuprique doit comprendre le dosage de la céruloplasmine, de la cuprémie et de la cuprurie des 24 heures (Tableau 1). Aucun test ne permet à lui seul de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

Le dosage de la céruloplasmine sérique est le plus souvent réalisé par méthode immunologique, et mesure l'apo et l'holocéruloplasmine. La méthode enzymatique déterminant l'activité oxydative cuivre-dépendante de la céruloplasmine n'est pas réalisée en routine. Chez le patient atteint de MW, la céruloplasmine sérique est habituellement basse (inférieure à 100 mg/l pour une normale entre 200 et 400 mg/l) du fait d'une diminution de l'holocéruloplasmine (HoloCp) circulante. Mais environ 10 % des patients atteints de MW ont une concentration de céruloplasmine normale, peut être en rapport avec une augmentation de l'apocéruloplasmine sérique [5]. Une céruloplasminémie normale n'élimine donc pas le diagnostic, en particulier au cours des atteintes hépatiques sévères où la céruloplasminémie peut être normale presque une fois sur deux [7,8]. La céruloplasmine (comme la cuprémie) est physiologiquement abaissée chez le nouveau-né, puis augmente progressivement jusqu'à des valeurs normales vers 2 ou 3 ans [9]. Une concentration basse de céruloplasmine s'observe également chez 20 % des sujets sains hétérozygotes pour le gène Wilson, dans la maladie de Menkes, dans l'acéruloplasminémie, dans les carences en cuivre ou dans des affections hépatiques très sévères non wilsoniennes. A l'inverse, la concentration augmente en cas de syndrome inflammatoire, lors de la grossesse et des traitements oestrogéniques.

La cuprémie totale mesure le cuivre sérique non lié (ou libre) et le cuivre lié à la céruloplasmine (90 % environ). Bien que la MW soit liée à une surcharge en cuivre, la cuprémie totale est donc en général diminuée, en rapport avec la diminution de l'holocéruloplasmine. Cependant, en cas d'atteinte hépatique sévère ou d'hémolyse, la cuprémie totale peut être augmentée, liée à une libération importante de cuivre par le foie ou les globules rouges.

En revanche, la cuprémie libre est toujours augmentée ($N < 150$ (mcg/l) [6]. La concentration de cuivre non lié à la céruloplasmine (Non-Cp-Cu) peut être estimée par la formule suivante : $\text{Non-Cp-Cu (mcg/l)} = \text{Cu sérique total (mcg/l)} - 3 \times \text{holocéruloplasminémie (mg/l)}$. Toutefois ce calcul rend souvent un chiffre négatif en raison du manque d'exactitude

du dosage de l'holocéruleoplasmine [10]. Le dosage spécifique du cuivre libre, non lié à la céruléoplasmine, sera bientôt disponible. La technique de dosage a été développée au laboratoire de biochimie de l'hôpital Lariboisière (APHP, Paris). Le cuivre lié à la céruléoplasmine et lié à l'albumine est séparé du cuivre libre par ultrafiltration. L'application d'un chélateur avant l'ultrafiltration permet de recueillir le cuivre (lié aux protéines) aisément échangeable. L'établissement de normes chez les sujets sains et atteints de MW est en cours.

L'excrétion urinaire de cuivre est le reflet du cuivre libre circulant. Une cuprurie supérieure à 100 mcg par 24 heures ou 1,6 micromoles par 24 heures est très en faveur d'une MW. Mais la cuprurie avant traitement est souvent inférieure à 100 mcg ou normale chez l'enfant. De plus, l'excrétion urinaire du cuivre peut être augmentée chez les hétérozygotes sains pour le gène Wilson. Le test de provocation à la D-pénicillamine peut alors être proposé [11].

Imagerie cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est toujours anormale chez les patients ayant des symptômes neurologiques. Elle révèle des hypersignaux en FLAIR des noyaux lenticulaires, du mésencéphale et des noyaux dentelés du cervelet. Ces anomalies sont également présentes chez presque 20 % des adultes asymptomatiques [13]. La fréquence de ces anomalies n'a pas été évaluée chez l'enfant, chez qui les symptômes neurologiques sont exceptionnels.

Diagnostic de certitude

Etude génétique

Aucun test ne permet à lui seul de confirmer le diagnostic de MW en dehors des études génétiques. Le gène Wilson, localisé sur le chromosome 13, dans la région 13q14.3-q21.1 s'étend sur 78 826 paires de bases et comprend 21 exons. Plus de 400 mutations du gène dont la majorité est de type faux-sens, et 100 polymorphismes du gène ont été publiés. Les hétérozygotes composites avec une mutation différente sur chaque allèle prédominant, ce qui rend l'analyse génétique longue et difficile. Dans la population européenne et nord-américaine, 2 mutations His1069!Gln et Gly1267!Arg rendent compte de 38 % des mutations observées dans la maladie de Wilson [10]. Les données du registre national de la MW montrent que la recherche de mutations a permis de confirmer le diagnostic de maladie de Wilson dans au moins 65 % des cas (2 mutations causales retrouvées). Une seule mutation était trouvée dans 18 % des cas, et aucune mutation n'était retrouvée dans 16 % des cas [4]. En France, 3 laboratoires de génétique sont spécialisés dans l'étude du gène Wilson (Hôpital Lariboisière, APHP, Paris ; Hôpital de Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre ; et Hôpital Edouard Herriot, Hospices de Lyon). Le séquençage de l'intégralité de la séquence codante et des jonctions intron-exon du gène, réalisé actuellement dans ces laboratoires, devrait augmenter nettement les chances de retrouver les 2 mutations du gène.

L'enquête génétique familiale est indispensable. Si les mutations sont connues chez le probant, celles-ci sont recherchées dans la fratrie et chez les parents. Sans indication sur la mutation causale, l'étude des haplotypes permet de faire très rapidement le diagnostic.

Dosage pondéral de cuivre hépatique

Le dosage pondéral de cuivre intrahépatique est indiqué lorsque l'examen ophtalmologique, le bilan cuprique et les tests génétiques ne permettent pas d'affirmer le diagnostic. Le seuil de positivité est au-delà de 250 mcg par gramme de tissu sec. Mais, là aussi, du fait de l'hétérogénéité de la distribution du cuivre dans le foie, un taux normal n'exclut pas le diagnostic [12]. De plus, un taux élevé de cuivre hépatique ne permet pas à lui seul d'affirmer le diagnostic, puisque observé également dans des affections hépatiques, telles les cholestases chroniques, qui modifient l'excrétion biliaire du cuivre. Aussi, le résultat du dosage de cuivre intrahépatique doit être interprété en fonction du contexte et des données de l'histologie hépa-

tique. L'immunomarquage du cuivre par la rhodamine peut être une aide au diagnostic.

En pratique, dans les formes sévères révélées par une cirrhose décompensée (en général avec IHA), le diagnostic est le plus souvent confirmé rapidement par la mise en évidence de l'anneau de KF et par le bilan cuprique permettant de débiter le traitement avant le résultat de l'étude génétique. La biopsie hépatique est alors inutile. Dans les formes peu sévères (cytolysse isolée, les plus fréquentes chez l'enfant de moins de 10 ans), on peut attendre le résultat de l'étude génétique avant d'envisager une biopsie hépatique si nécessaire. P. Ferenci [14] a proposé un score d'aide au diagnostic (Tableau 2).

TRAITEMENT

Modalités

Un régime pauvre en cuivre est recommandé. Les traitements disponibles sont :

1) les chélateurs du cuivre (la D-pénicillanine, Trolovol® et le Triéthylènetétramine (TETA), Trientine®) qui augmentent l'excrétion urinaire du cuivre libre sérique. Le TETA chélate également le cuivre, le zinc et le fer dans l'intestin.

2) les sels de zinc (Wilzin®) qui inhibent l'absorption intestinale du cuivre alimentaire.

L'AASLD recommande de débiter le traitement chez les patients symptomatiques par un chélateur du cuivre [6], et de réserver les sels de Zinc aux formes asymptomatiques. Aucune étude prospective n'a comparé ces traitements entre eux. Lorsque les tests hépatiques sont normaux, le traitement chélateur peut être remplacé par des sels de zinc du fait de leur meilleure tolérance.

Dans les formes sévères avec insuffisance hépatocellulaire et encéphalopathie hépatique, le seul traitement est la transplantation du foie en urgence [16].

Surveillance du traitement

Le suivi biologique des patients doit être régulier, très rapproché à l'instauration du traitement et maintenu à vie au moins tous les 6 à 12 mois. Le rythme du suivi dépend de la sévérité de la présentation clinique et du traitement choisi. Les objectifs sont triples : juger de l'efficacité du traitement, s'assurer de la tolérance du traitement et enfin, s'assurer de l'observance du traitement.

Juger de l'efficacité du traitement

La normalisation des tests hépatiques (transaminases, temps de Quick) est en général lente et est observée souvent qu'après 6 mois de traitement.

Quel que soit le choix thérapeutique, l'objectif du traitement est de normaliser le taux de cuivre libre sérique, dont la technique de dosage sera bientôt disponible. Avec les traitements chélateurs du cuivre, l'excrétion urinaire de cuivre est souvent très élevée (> 650 mcg/24 heures) en début de traitement et tant que persiste une surcharge tissulaire en cuivre. Une fois que les tests hépatiques se sont normalisés, la cuprurie est à maintenir entre 200 et 500 mcg/24 heures [6]. Une cuprurie faible inférieure à 200 mcg/24 heures doit faire évoquer soit une carence importante en cuivre liée à un surdosage médicamenteux et un régime diététique trop restreint en cuivre (en faveur, l'existence d'une anémie sidéropénique, cuivre libre sérique bas), soit surtout une mauvaise observance du traitement (cuivre libre sérique élevé).

Dans le cas du traitement par les sels de zinc, l'objectif est de maintenir la cuprurie inférieure à 75 mcg/24 heures. La zincurie cible est d'environ 2 mg/24 heures.

La surveillance à long terme doit inclure le dépistage d'un hépatocarcinome ou cholangiocarcinome. L'étude de Walshe et al. attire particulièrement l'attention sur la fréquence des néoplasies dans cette population : 4,2 %, 5,3 % et 15 % des patients atteints de MW suivis depuis respectivement 10 à 19 ans, 20 à 29 ans et 30 à 39 ans [17].

S'assurer de la tolérance du traitement

A l'instauration du traitement, il existe un risque d'aggravation de l'atteinte hépatique et surtout de l'atteinte neurologique de cause mal comprise. Celui-ci s'observe avec les 3 traitements, plus fréquemment avec la D-pénicillamine (13,8 %) qu'avec le TETA (8 %) ou les sels de zinc (4,3 %) [15]. Dans de rares cas, cette aggravation n'est pas réversible, la maladie continuant à évoluer sous traitement. L'instauration très progressive du traitement permettrait de prévenir ce risque d'aggravation. Les recommandations actuelles sont de débiter la D-pénicillamine à doses progressivement croissantes : 150 à 300 mg/jour, à augmenter de 150 à 300 mg par paliers de 4 à 7 jours jusqu'à 900 - 1 500 mg/jour en deux à quatre prises [5,6]. En traitement d'entretien, la dose peut être diminuée à 750 - 900 mg/jour en 2 ou 3 prises. Pour le TETA, la progression des doses est similaire jusqu'à 1 500 mg/j chez l'adulte et 750 à 900 mg/j chez l'enfant en deux à trois prises. Pour les sels de Zinc, des paliers hebdomadaires de 25 mg sont réalisés pour atteindre 25 mg 2 fois par jour chez l'enfant de moins de 6 ans, 25 mg 3 fois par jour entre 6 et 16 ans pour un poids inférieur à 57 kg. Chez l'enfant d'un poids supérieur à 57 kg ou de plus de 16 ans comme chez l'adulte, la dose initiale est de 50 mg par jour, à augmenter une fois par semaine jusqu'à 50 mg 3 fois par jour si le poids est supérieur à 57 kg ou après 16 ans.

La D-pénicillamine expose à un risque plus important d'événements indésirables que le TETA et les sels de zinc, qu'il est important de dépister [6]. Les complications précoces liées à la D-pénicillamine sont dominées par des réactions d'hypersensibilité (rash cutané, hyperéosinophilie) 1 à 3 semaines après le début du traitement ou lors de la reprise du traitement interrompu par le patient, des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie), l'apparition d'une protéinurie qui impose l'arrêt du traitement et le relais par le TETA. La numération formule sanguine, et la protéinurie doivent ainsi être surveillées une fois par semaine avant chaque augmentation de la posologie. Les complications à moyen et long terme sont dominées par la néphrotoxicité (protéinurie, urée, créatininémie tous les 6 mois), des complications immunologiques (Syndrome lupique) et la toxicité dermatologique (élastopathies cutanées) (Figure 2).

Le TETA peut être responsable de troubles digestifs, nausées et vomissements (gastrite), et d'une anémie sidérolastique. L'association du TETA et d'une supplémentation en fer est contre-indiquée car elle forme un complexe semble-t-il toxique [6].

Les événements indésirables liés aux sels de zinc sont également rares. Il s'agit avant tout de troubles digestifs (gastrite) ou de réactions biologiques pancréatiques.

S'assurer de l'observance du traitement

L'arrêt du traitement expose à un risque vital. Les risques encourus sont la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë (dans un délai de 1 à 12 mois) parfois irréversible malgré la reprise du traitement, et l'apparition ou l'aggravation irréversible d'une atteinte neurologique. L'apparition ou la réapparition d'un anneau de KF à l'examen à la lampe à fente confirme la non observance du traitement.

Sur le plan biologique, la mauvaise observance du traitement doit être évoquée devant la récurrence ou l'apparition d'une cytolyse hépatique, une faible excrétion urinaire du cuivre (inférieure à 200 mcg /24 heures). L'augmentation du dosage de cuivre libre sérique (bientôt disponible) permettra de confirmer la non observance du traitement.

CONCLUSION

La MW est une affection rare, dont l'incidence n'est pas clairement connue. La connaissance des différentes présentations cliniques est essentielle pour une prise en charge thérapeutique précoce. La recherche de mutations du gène Wilson permet le diagnostic dans la majorité des cas. Le suivi clinique et biologique doit être poursuivi à vie (tous les 6 mois) afin de dépister notamment une mauvaise observance du traitement. L'enregistrement des données de tout patient atteint de la MW dans le registre national est indispensable pour mieux préciser l'incidence, reconnaître de nouvelles mutations du gène, apprécier l'efficacité des divers traitements, et envisager des études cliniques et des essais thérapeutiques.

D. Debray

Service d'hépatologie pédiatrique, Centre National de Référence pour la Maladie de Wilson, APHP, Hôpital de Bicêtre, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

E-mail : cmr.wilson@lrb.aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases. *Physiol Rev* 2007 ; 87 : 1011-46.
2. Sheline CT, Choi DW. Cu2+ toxicity inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 645-53.
3. Mufti AR, Burstein E, Duckett CS. XIAP : cell death regulation meets copper homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2007 ; 463 : 168-74.
4. Leyendecker A, Pelosse M, Debray D, Parker S, Fox M, Tanner S et al. Registres sur la maladie de Wilson : de la France à l'Europe. *La Lettre du neurologue* 2008 (sous presse).
5. Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins. Maladie de Wilson. 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_640052/ald-n-17-maladie-de-wilson.
6. Roberts EA, Schilsky ML. American association for study of liver diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease : an update. *Hepatology* 2008 ; 47 : 2089-111.
7. Tissières P, Chevret L, Debray D, Devictor D. Fulminant Wilson's disease in children : Appraisal of a critical diagnosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003 ; 4 : 338-43.
8. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease : a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 212-8.
9. Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. Exploration biologique de la maladie de Wilson. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005 ; 63 : 457-66.
10. Twomey PJ, Viljoen A, Reynolds TM, Wierzbicki AS. Non-ceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice in different laboratories. *J Trace Elem Med Biol* 2008 ; 22 : 50-3.
11. Muller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 270-6.
12. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007 ; 369 : 397-408.
13. Grimm G, Prayer L, Oder W, Ferenci P, Madl C, Knoflach P et al. Comparison of functional and structural brain disturbances in Wilson's disease. *Neurology* 1991 ; 41 : 272-6.
14. Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : 726-733.
15. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and longterm outcome of Wilson's disease : a cohort study. *Gut* 2007 ; 56 : 115-20.
16. Pabón V, Dumortier J, Gincul R, Baulieux J, Ducerf C, Trépo C et al. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : 378-81.
17. Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermarck K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *QJM* 2003 ; 96 : 657-62.

TABLEAU 1. INTERPRETATION DES RESULTATS DU BILAN CUPRIQUE

	Valeurs normales (n'éliminent pas le diagnostic de MW)	MW quasi certaine	MW possible (mais compatible avec hétérozygotes sains)
Céruleplasminémie	200 - 400 mg/l	< 100 mg/l	100-200 mg/l
Cuprémie totale	800 à 1400 mcg/l (12 à 22 mcM/l)	< 600 mcg/l (< 10 mcM/l)	> 600 mcg/l (> 10 mcM/l)
Cuprurie / 24heures	< 50 mcg (< 0,8 mcM)	> 100 mcg *** (>1,6 mcM)	50 -100 mcg (0,8-1,6 mcM)
Test à la D-pénicillamine	< 200 mcg (<3 mcM)	> 1600 mcg (>25 mcM)	200-1600 mcg (3-25 mcM)
Cuivre hépatique (par gramme de tissu sec)	< 56 mcg (0,9 mcM)	> 250 mcg (> 4 mM)	< 250 mcg (< 4 mcM)

Abréviations : mcg : microgramme ; mcM : micromoles.

TABLEAU 2 : SCORE D'AIDE AU DIAGNOSTIC PROPOSE PAR P. FERENCI [14].

	Valeurs	Score
Symptômes	Sévères (IHA, cirrhose)	2
	Modérés (hépatomégalie)	1
	Absent	0
Anneau de Kayser-Fleischer	Présent	2
	Absent	0
Anémie hémolytique (Coombs négatif)	Présente	1
	Absente	0
Céruleplasminémie	N (> 200 mg/l)	0
	100 – 200 mg/l	1
	< 100 mg/l	2
Cuprurie/24heures	N	0
	1 – 2 N	1
	> 2 N	2
	N mais > 5N après D-pénicillamine	2
Etude génétique	2 mutations causales	2
	1 mutation causale	1
	Absence de mutations	0
Cuivre hépatique	Normal	-1
	< 5N	1
	> 5N	2
Histologie du foie	Rhodamine +	1
	Rhodamine -	0
Score Total	Maladie de Wilson confirmée	≥ 4
	Maladie de Wilson possible	2-3
	Maladie de Wilson exclue	1

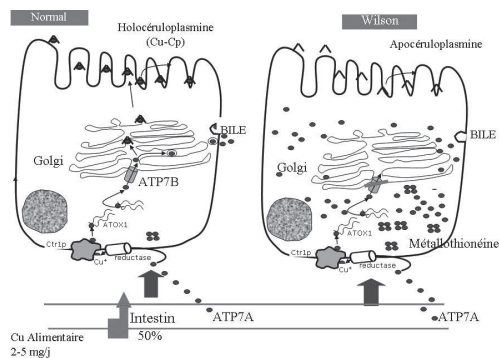


Figure 1. Transport du cuivre dans l'hépatocyte normal et lors de la maladie de Wilson

FIGURE 1 : Transport du cuivre dans l'hépatocyte normal et lors de la maladie de Wilson.



FIGURE 2 : Elastome perforant serpigneux. Effet indésirable du traitement par la D-pénicillamine.