

## MALADIE DE WILSON : ÉTUDE DE 6 FORMES NEUROLOGIQUES OBSERVÉES AU CHU DE CONAKRY

A. CISSÉ, Y. MOREL, M. COULIBALY, I.S. SOUARÉ, A.F. CISSÉ, A. NABÉ, L.M. CAMARA, B. CISSÉ, S. CAMARA, S.A. BANGOURA, A. SYLLA, H. DIA, L. DA SILVA

*Med Trop* 2004 ; 64 : 53-57

**RESUME** • Les auteurs rapportent une étude de 6 cas de la maladie de Wilson, révélés dans 4 cas par un syndrome extrapyramidal, un cas d'épilepsie psychomotrice et un cas de syndrome confusionnel. Le diagnostic a reposé sur les troubles neuropsychiques, la présence de l'anneau cornéen de Kayser-Fleischer, l'atteinte hépatique et les troubles du métabolisme du cuivre. Le scanner cérébral était normal dans 3 cas, dans un cas une hypodensité symétrique des noyaux thalamiques, dans un cas une discrète dilatation des ventricules et une atrophie cortico-sous-corticale dans un cas.

**MOTS-CLES** • Dégénérescence hépato-lenticulaire - Cuivre.

**WILSON'S DISEASE : STUDY OF 6 NEUROLOGICAL FORMS OBSERVED AT THE UNIVERSITY HOSPITAL IN CONAKRY, GUINEA**

**ABSTRACT** • This report describes 6 cases of Wilson's disease observed at the University Hospital Center in Conakry, Guinea. Presenting symptoms involved extrapyramidal syndrome in 4 cases, psychomotor epilepsy in 1, and confusional syndrome in 1 case. Diagnosis was based on neuropsychic manifestations, Kayser-Fleischer corneal ring, liver failure, and impaired copper metabolism. Brain CT-scan depicted normal features in 3 cases, symmetric hypodensity of the lenticular nucleus in one, discrete ventricular dilatation of in one and cortico-subcortical atrophy in one.

**KEY WORDS** • Hepatolenticular degeneration - Copper.

La maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire de transmission autosomique récessive, due à l'atteinte d'un gène localisé sur le chromosome 13 (1) associe des lésions cérébrales, hépatiques et pigmentaires cornéennes (2-7).

Elle survient dans des populations de toutes origines ethniques et géographiques avec une prévalence mondiale d'environ 1 sur 30000 (5).

Selon Peters et Craig (8), qui recensent un à deux cas par an avec un total d'expérience de 12 cas, l'incidence de cette maladie est approximativement de 1/10000.

En Afrique les cas rapportés sont rares : un au Sénégal (9), un au Nigéria (10), 11 au Maroc (2) et deux en Tunisie (11).

Le diagnostic positif est difficile en milieu tropical en raison de la diversité des signes cliniques de début (12-17) et d'une manière générale, celui-ci ne serait porté que chez un wilsonien sur quatre (5).

Nous rapportons l'étude rétrospective de six (6) observations de la maladie de Wilson certaine dans sa forme neurologique survenues à Conakry entre 1989 et 2001 dans le but d'une réévaluation de cette pathologie du point de vue clinique et paraclinique.

L'intérêt de ce travail réside dans le fait que ces observations illustrent bien la maladie de Wilson et la difficulté diagnostique qu'elle comporte en milieu tropical.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les six patients ont été observés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1989 et le 31 décembre 2001 dans le service de neurologie de Conakry. Ce centre est le seul point du pays pour la prise en charge des patients souffrant d'affections neurologiques chroniques.

Tous les malades ont été inclus dans cette étude selon l'orientation sémiologique suivante : maladie de Wilson à début neurologique avec symptomatologie hépatique (cinq cas), forme neurologique aiguë (un cas).

Toutes les formes hépatiques pures et celles asymptomatiques ont été exclues de l'étude. Les six malades ont eu un bilan biologique comprenant : NFS, VS, glycémie à jeun, protéinurie des 24 heures, calcémie, fer sérique, transaminases SGPT et SGOT, réactions sérologiques VDRL-TPHA et VIH.

• Travail du Service de neurologie (A.C., Professeur agrégé, Chef de service ; Y.M., A.N., Docteurs en médecine, Assistants à la Faculté de médecine de Conakry ; A.F.C., Interne ; B.C., S.C., Docteurs en médecine, Assistants ; S.A.B., Docteur en médecine, Praticien hospitalier), du Service de Pédiatrie (H.D., Docteur en médecine, Chef de clinique), du Service de pneumophthisiologie (L.M.C., Docteur en médecine, Maître assistant), du Service d'imagerie médicale (L.D.S., Chef de service), du Service d'anatomo-pathologie (M.K., Professeur agrégé, Chef de service), du Service de neurochirurgie (I.S.S., PhD, Chef de clinique) et du Laboratoire de Biologie médicale (A.S., Docteur en pharmacie, Chef de Service) CHU de Conakry, Guinée.

• Correspondance : A. CISSÉ, Service de neurologie, Hôpital Ignace Deen, Conakry, Guinée.

• Article reçu le 14/11/2002, définitivement accepté le 10/03/2004.

Tableau I - Paramètres étudiés chez les 6 patients atteints de la maladie de Wilson

N°	Age	Sexe	Syndrome neurologique	Ex. ophtalm.	Anatomopathologie hépatique
1	18 ans	F	Tremblement pseudo-parkinsonien-dysarthrie-troubles de la statique	AKF	Cirrhose hépatique compatible avec une maladie de Wilson
2	22 ans	M	Epilepsie psychomotrice avec accès de perte de connaissance immédiate, avec déviation de la tête et des yeux vers la droite ; mouvements désordonnés des membres, phénomènes d'automatisme complexes expression mimique et gestuelle ; manifestations épigastriques (sensations douloureuses, embarras gastriques).	AKF	Cirrhose atrophique avec splénomégalie
3	12 ans	F	Mouvements choréo-athétosiques ; troubles de la phonation	AKF	Cirrhose hépatique avec fibrose portale
4	36 ans	M	Syndrome akinéto-hypertonique, faciès figé, voix lente	AKF	Cirrhose hépatique avec stéatose
5	28 ans	F	Syndrome confusionnel : troubles du comportement avec perplexité anxieuse ; désorientation temporo-spatiale	AKF	Cirrhose atrophique
6	24 ans	F	Aménorrhée depuis l'âge de 22 ans ; troubles de l'équilibre ; faciès figé	AKF	Cirrhose hépatique avec signes d'hypertension portale ; circulation collatérale ; splénomégalie

AKF : présence d'anneau de Kayser-Fleischer

Chez tous les patients, les prélèvements sanguins ont été analysés dans les laboratoires équipés pour la détermination du taux de la céruloplasmine, de la cuprémie et de l'excrétion urinaire du cuivre.

Un bilan rénal à la recherche d'une glycosurie, d'une hyper-amino-acidurie, hypo-uricémie ainsi qu'un bilan hématologique ont été réalisés chez tous les malades.

Une biopsie hépatique a été réalisée chez les six patients complétée par un examen tomодensitométrique cérébral, un électro-encéphalogramme, ainsi qu'un examen ophtalmologique avec la lampe à fente.

Une enquête familiale pour affection neurologique et hépatique n'a pu être réalisée chez nos patients. Néanmoins 4 malades venaient de la même région du pays et de la même ethnie reconnue à forte consanguinité.

Sur le plan thérapeutique, tous nos malades ont été soumis à la D-pénicillamine (Trolovol à 300 mg), administrée par voie buccale à une dose quotidienne de 1 à 2 g pendant deux mois d'hospitalisation au service de neurologie. Une dose d'entretien de 1g a été recommandée après la sortie de l'hôpital avec un régime alimentaire pauvre en cuivre, excluant surtout les coquillages et les crustacés beaucoup consommés en Guinée.

## RÉSULTATS

L'analyse des résultats de cette étude a porté sur les données cliniques, biologiques, bio-électriques et celles de l'imagerie.

Le tableau I résume l'essentiel des paramètres étudiés. Nous avons colligé 4 syndromes extrapyramidaux (3 syndromes akinéto-hypertoniques et un syndrome choréo-athétosique), un syndrome confusionnel et un syndrome épileptique à manifestation psychomotrice, comme expression du début de la maladie de Wilson.

L'âge moyen est de 23, 4 ans (extrême : 12 à 36 ans). Le délai d'évolution entre le début des manifestations cliniques et la consultation connu dans 3 cas, est en moyenne de 18 mois.

## Examen tomодensitométrique

Il était normal dans 3 cas, une discrète atrophie cortico-sous-corticale dans un cas, une dilatation ventriculaire dans un cas, et une hypodensité bilatérale (flèche sur la figure 1) dans un cas.

## Examen électro-encéphalogramme

Des tracés globalement altérés ont été observés chez trois patients (1, 4, 6), de type épileptique (n° 2) et dans les limites d'un tracé de fond normal 2 patients (3, 5).

Le tableau II résume l'essentielle des données biologiques, bio-électriques (EEG), tomодensitométrique (TDM).

## Evolution

Tous nos patients ont été traités par le Trolovol à 300 mg pendant deux mois dans le service de neurologie.

L'évolution a été fatale dans deux cas (observations 4 et 6) et sortis de l'hôpital 4 patients avec amélioration clinique dont un seul poursuit le traitement et les 3 autres perdus de vue après la sortie.

Au cours du traitement, 3 patients (observations 1, 3, 6) ont présenté des nausées, des arthralgies et des lésions cutanées ayant motivé la prescription d'anti-histaminiques.

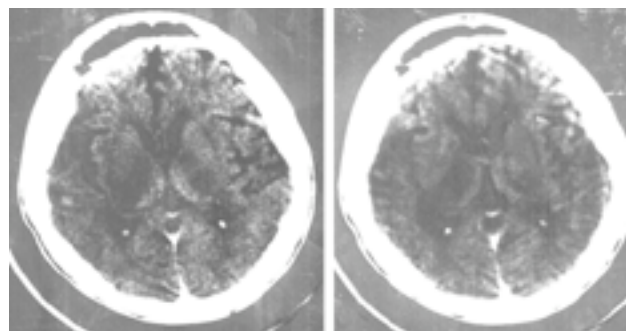


Figure 1 - TDM cérébrale patient n° 2 : hypodensité thalamique.

Tableau II - Paramètres biologiques, bioélectriques (EEG), tomodynamométriques (TDM).

N°	Biologie				EEG	TDM
	Cuprémie	Céruleplasmine	Cuprurie	Autres		
1	40mg/100ml	2mg/100ml	117µg/24h	Fer sérique : 38µg/100ml SGOT : 17UI/l SGPT : 184UI/l	Rythme globalement altéré avec des ondes theta groupées, sans prévalence temporo-spaciale	Discrète atrophie cortico- sous-corticale
2	66mg/100ml	4mg/100ml	106µg/24h	Fer sérique : 41µg/100ml SGOT : 48UI/l SGPT : 46UI/l	Présence d'ondes lentes delta et thêta, monomorphes subcontinues, temporo-centrales droites entrecoupées de PO, de survenue sporadique avec tendance à la diffusion à l'hyperpnée	Hypodensité bilatérale des Thalamus
3	20mg/100ml	0,6mg/100ml	112µg/24h	Fer sérique : 39µg/100ml SGOT : 12UI/l SGPT : 14UI/l	EEG sans dominance proprement dite avec existence d'alpha rythme régulier sans présence d'ondes pathologiques	Normale
4	35mg/100ml	effondrée	400µg/24h	Fer sérique : 39µg/100ml SGOT : 50UI/l SGPT : 52UI/l	EEG avec rythme de fond altéré ralenti et mal structuré avec dominance de rythme thêta de 4 à 6 c/s, de topographie non systématisée, de faible amplitude de 20 à 30 microvolts, sans activités paroxysmales	Discrète dilatation, ventriculaire hydrocéphalie normotensive
5	20mg/100ml	Absente	208µg/24h	Fer sérique : 45µg/100ml SGOT : 62UI/l SGPT : 49UI/l	EEG avec dominance d'alpha rythme de topographie pariéto-occipitale avec amplitude supérieure à 40 microvolts avec par moment apparition de thêta rythme irrégulier	Normale
6	40mg/100ml	5mg/100ml	450µg/24h	Fer sérique : 44µg/100ml SGOT : 51UI/l SGPT : 50UI/l	EEG avec rythme de fond ralenti, dominé par des rythmes bêta de topographie pré-rolandique et avec faible amplitude de 20 microvolts	Normale

Les deux patients décédés à l'hôpital ont eu un syndrome néphrotique sévère, expression d'un tableau de glomérulo-néphrite grave non réversible malgré l'arrêt de la D-penicillamine.

## DISCUSSION

Cette étude rapporte 6 cas de la maladie de Wilson non familiale diagnostiquée dans sa forme neurologique au centre hospitalo-universitaire de Conakry.

Il s'agit de tous les cas présumés « certains » dont le diagnostic a été assuré dans les services de neurologie, d'anatomopathologie et d'imagerie du CHU de Conakry.

La maladie de Wilson est une affection du sujet jeune comme l'attestent les résultats de notre série confirmant les thèses de Scheinberg (7) sur sa recherche chez tout patient âgé de moins de 40 ans et présentant un syndrome neurologique à connotations extrapyramidales, pyramidales et cognitives. Classiquement l'âge du début se situe durant les 20 premières années de la vie comme nous le notons dans notre étude et dans plusieurs autres (14, 18-22). Les formes non familiales ont été décrites dans plusieurs travaux (3, 18, 19, 23).

Sur le plan clinique, la maladie de Wilson s'installe progressivement et parfois de manière insidieuse (24-27) par des signes neurologiques qui associent, selon les cas : une hypertonie extrapyramidale, des mouvements anormaux à type de tremblement de repos, ou choréo-athétosiques, des troubles psychiques et des manifestations paroxystiques (7, 13, 16, 19, 23, 28).

Le mécanisme pathogénique de la maladie de Wilson a fait l'objet de plusieurs travaux (6, 27, 29-31) qui mettent tous l'accent sur la conjonction de deux types d'altération : une absence ou une diminution de la synthèse hépatique de la céruléplasmine avec effondrement de son taux plasmatique et une accumulation du cuivre dans l'organisme (6, 29-31).

En dehors des tableaux présumés typiques, des manifestations peu communes peuvent apparaître seules ou associées aux signes cliniques classiques (4, 13, 15, 32). Tous les cas de la maladie de Wilson n'ont donc pas un début univoque par des troubles extrapyramidaux et hépatiques, une certaine proportion se manifeste par des signes atypiques notamment des syndromes psychiatriques aigus et des crises d'épilepsie psychomotrice.

Dans notre série, nous avons recensé des débuts inhabituels. Le patient n°2, à l'âge de 24 ans avant d'être adressé à notre service a présenté des accès qui débutent par une perte de connaissance immédiate avec déviation de la tête et des yeux à droite suivi d'automatisme complexe avec des mouvements désordonnés des membres inférieurs, des expressions mimiques et gestuelles stéréotypées et des manifestations viscéro-végétatives non systématisées. Ce début d'une épilepsie à expression psychomotrice a fait évoquer une tumeur probablement de localisation temporale qui a été exclue par la tomodynamométrie. C'est au décours d'une crise douloureuse abdominale dans un contexte subictérique qu'une échographie abdominale suivie d'une laparoscopie a été instituée mettant en évidence une cirrhose atrophique. Ce tableau clinique atypique, majoré par la présence d'un anneau

de Kayser-Fleischer découvert à la lampe à fente, a permis la confirmation diagnostique par les bilans biologiques.

La patiente n°5 à 28 ans, a présenté un syndrome confusionnel inexpliqué. Transférée d'urgence dans le service de neurologie, le diagnostic de neuropaludisme grave de l'adulte a été retenu après une goutte épaisse positive et le frottis de sang (*Plasmodium falciparum*), une anémie avec Hb < 9 g/dl et une créatininémie > 265 mmol/l. Un traitement d'urgence par les sels de quinine en perfusion associé à la réhydratation et prise en charge calorique et vitaminothérapeutique ont permis la régression de la sémiologie et la sortie de l'hôpital, l'examen tomodensitométrique s'étant révélé normal. Cependant, progressivement de façon insidieuse s'est installée une détérioration mentale discrète avec une hypertension diffuse de type extrapyramidal et l'apparition d'un syndrome ictérique franc. Ce tableau a conduit à envisager le diagnostic de la maladie de Wilson dont la certitude fut apportée par la ponction biopsique du foie, les troubles du métabolisme du cuivre et surtout la bonne réponse clinique au traitement.

Ces débuts inhabituels de la maladie de Wilson ont presque toujours conduit à un retard de diagnostic ; les crises épileptiques psychomotrices et les syndromes confusionnels inexpliqués sont rares dans les formes de début de la maladie.

Il n'existe pas dans la littérature d'observations anatomo-cliniques qui permettent de discuter les hypothèses pathogéniques expliquant de façon précise les premiers symptômes au cours des formes à début brutal. En raison de l'installation progressive des lésions au cours de la maladie de Wilson, les formes neurologiques à début brutal posent la question de l'intrication de plusieurs facteurs dans leur apparition : métabolique, prédisposition épileptogène (observation n°2), association d'autres pathologies (observation n°5) en milieu tropical.

Sur le plan anatomopathologique, les lésions histologiques hépatiques de la maladie de Wilson ont été rapportées par Stromeyer *et Coll* (26), Peters et Craig (8) qui mettent l'accent sur l'aspect aspécifique de ces lésions. Il s'agit d'altérations proches au début d'une hépatite chronique avec fibrose portale à évolution intra-lobulaire et présence de lésions hépatocytaires variées et non systématisées (16, 33) aboutissant à la constitution d'une cirrhose avec stéatose et nécrose hyaline de certains hépatocytes (26, 27, 33).

Chez nos six patients, l'approche clinique, les antécédents, les signes biologiques associés ont permis d'exclure les hépatites virales aiguës et chroniques, les cirrhoses nutritionnelles et parasitaires, les cirrhoses alcooliques encore fréquentes en Guinée.

La tomodensitométrie cérébrale est le plus souvent normale (2, 5, 24, 32, 34) tout en aidant au diagnostic différentiel en objectivant des anomalies aspécifiques.

Cependant le diagnostic de la maladie de Wilson peut se manifester au scanner cérébral par des hypodensités symétriques des noyaux gris centraux, images observées huit fois sur 25 dans la littérature jusqu'en 1984 (34). Nous avons retrouvé cette hypodensité bilatérale et symétrique des noyaux thalamiques chez notre patient n°2.

Ailleurs, des cas de dégénérescence spongieuse de la substance blanche frontale à maximum supérieur et antérieur

ont été rapportés (5, 34). Takano, Kuroima, Shimada *et Coll* (35) ont décrit, dans des cas évidents de la maladie de Wilson, des hypodensités bilatérales de la substance blanche frontale.

Plus sensible, l'imagerie par résonance magnétique est presque toujours pathologique dans les formes neurologiques et révèle des hypersignaux des noyaux gris de taille et de forme variables sur les séquences pondérées en T2 (22). Cette exploration doit être considérée comme un critère de diagnostic.

Sur le plan thérapeutique la D-pénicillamine demeure le traitement de choix de la maladie de Wilson (3, 11, 36, 37), malgré les multiples accidents de nature diverses rapportés par plusieurs auteurs (4, 5, 38).

## CONCLUSION

Cette étude rétrospective de 6 cas de la maladie de Wilson se manifestant par des tableaux cliniques classiques et atypiques : mouvements anormaux à type de tremblement de repos ou choréo-athétosiques, de crises d'épilepsie psychomotrice et de syndrome confusionnel confirme la présence de cette maladie en Guinée.

Ces syndromes neurologiques, majorés par la présence d'un syndrome ictérique et de la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer, exigent la mise en place d'un système de dépistage biologique comprenant la détermination du taux de la céruloplasmine, de la cuprémie et de l'excrétion urinaire du cuivre.

## RÉFÉRENCES

- 1 - FRYDMAN M, BONNE-TAMIR B, FARRER LA - Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13. Linkage to the esterase D Lows. *Proc Nat Acad Sci USA* 1985; **82** : 1819-1821.
- 2 - ALZEMMOURI K, EL ALAOUI FARIS M - Manifestations neurologiques de la maladie de Wilson. Etude clinique, biologique, tomodensitométrique et évolutive de 11 cas. *Maroc Med* 1985; **7** : 790-795.
- 3 - BACRI D - Le traitement de la maladie de Wilson. A propos de 34 cas. *Ann Med Interne* 1990; **131** : 23-27.
- 4 - DEBRAY J, KRULIK M, BLANCHON R, DUPUIS J - Les désordres hématologiques au cours de la maladie de Wilson. *Ann Med Interne* 1971; **122** : 737-742.
- 5 - LE COZ P, GOLDSTEIN B, WOIMANT F, HAGUENAU M - Maladie de Wilson. *EMC Editions techniques - Neurologie* 17060 A10 1992, 10 p.
- 6 - O'REILLY S, POLLYCOVE M, TONO M, HERRADORA L - Anomalies de la physiologie du cuivre dans la maladie de Wilson. II) Cinétique interne du cuivre. *Arch Neurol* 1971; **24** : 481-488.
- 7 - SCHEINBERG IH - Maladie de Wilson. In «HARRISSON TR - Principes de médecine interne». Flammarion ed, Paris, 1982, pp 1636-1638.
- 8 - PETERS LR, CRAIG JR - Wilson disease. In «Liver Pathology». Churchill ed, Livingstone, 1986, pp 62-63.
- 9 - DUMAS M, GIRARD PL, JACQUIN-COTTON L, KONATE S - Premier cas de la maladie de Wilson au Sénégal. *Bull Soc Med Afr Noire* 1970; **15** : 96-99.
- 10 - LONG AC, GLEW RH, OMENE JA C *et Coll* - Wilson disease. Report of a case in Nigeria. *Ach neurol* 1982; **39** : 129-130.
- 11 - HAMZA B, EL-KAMEL M - A propos de deux cas de la maladie de Wilson dépistée au stade infra-clinique. Traitement précoce et prolongé de la pénicillamine, résultat. *Tunisie Med* 1974; **52** : 29-31.

- 12 - ALICHERIF A - Les dégénérescences hépato-lenticulaires. *Med Int* 1972; **7** : 623-633.
- 13 - CAPON A, HUYSMAN E, MODERNAN C, ETTOTH LC - Manifestations convulsives dans la maladie de Wilson. *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 1972; **1** : 65.
- 14 - DANKS DM, STEVENS BJ - Diagnostic de la maladie de Wilson chez l'enfant atteint d'affection hépatique. *Lancet* 1969; **7584** : 22-25.
- 15 - LAMY M, JAMMET R - Hématuries révélatrices d'une maladie de Wilson. Etude d'un cas. *Arch Fr Pediatr* 1966; **23** : 965-966.
- 16 - TOPALOGLU H, GÛCUYENER K, ORKUN C, RENDA Y - Tremor of tongue and dysarthria as the sole manifestation of Wilson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; **92** : 295-296.
- 17 - VALMARY J, RICORDEL I, MAZIERE B - Les formes hépatiques de la maladie de Wilson. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1988; **24** : 197-203.
- 18 - BICKEL H - Maladie de Wilson (Dégénérescence hépato-lenticulaire). *Internist* 1966; **7** : 27-33.
- 19 - BOUDIN G, PEPIN B - Dégénérescence hépato-lenticulaire. Masson et Cie ed, Paris, 1959.
- 20 - PORZIO S, IRIO R, VAJRO P *et Coll* - Penicillamine related neurologic syndrome in a child affected by Wilson's disease with hepatic presentation. *Arch Neurol* 1997; **54** : 1166-1168.
- 21 - PROESNANS W, JAEKEN J, BEKELS R - Maladie de Wilson. A propos de 3 cas. *Arch Franc Pediat* 1974; **31** : 425.
- 22 - SENER RN - Wilson's disease : MRI demonstration of cavitations in basal ganglia and thalami. *Pediatric Radiol* 1993; **23** : 157.
- 23 - DENNY-BROWN D - Maladie de Wilson (Dégénérescence hépato-lenticulaire). Evolution des conceptions cliniques. *Rev Neuropsychiatr* 1964; **27** : 362-375.
- 24 - ODER W, GRIMM G, KOLLEGGER H *et Coll* - Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; **238** : 281-287.
- 25 - STERNLIEB I - Le diagnostic de la maladie de Wilson en 1981. *Gastroenterol Clin Biol* 1981; **5** : 169-174.
- 26 - STROMEYER FW, ISHAK KG - Histology of the liver in Wilson's disease. A study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; **73** : 12-24.
- 27 - WALSH JM, DIXON AK - Dangers of non compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986; **1** : 845-847.
- 28 - PEPIN P, BARRAINE R - La maladie de Wilson. *Med Prat* 1968; **337** : 7.
- 29 - GOLDFISCHER S - La localisation du cuivre dans les granules pericanaculaires (lysosomes) du foie dans la maladie de Wilson. *Ann J Pathol* 1965; **70** : 977-983.
- 30 - LEWIS KO - Nature des complexes cupriques dans la bile et leur rapport avec l'absorption et l'excrétion du cuivre chez le sujet normal et porteur de la maladie de Wilson. *Gut* 1973; **14** : 221-232.
- 31 - OREILLY S, STRICKLAND GT, WEBER PM *et Coll* - Anomalies de physiologie du cuivre dans la maladie de Wilson. I) Métabolisme organique total du cuivre. *Arch Neurol* 1971; **24** : 385-390.
- 32 - DENING TR, BERRIOS GE, WALSH JM - Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 1988; **111** : 1139-1155.
- 33 - CHOMETTE G, AURIOL M, CHARPENTIER Y *et Coll* - Pathologie du foie. In « Anatomie Pathologie spéciale » Marketing Ellips ed, Tome 1, 1982, pp 217-246.
- 34 - GARDEUR D - Tomodensitométrie intracrânienne, Cranial CT. Pathologies neurologiques. Ellipses, Marketing ed, Livre III, 1984, 315 p.
- 35 - TAKANO K, KUROIWA Y, SHIMADA Y - CT manifestation of cerebral white matter lesion in Wilson disease. *Ann Neurol* 1983; **13** : 108-109.
- 36 - BREWER GJ, TERRY CA, AISEN AM, HILL GM - Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; **44** : 490-493.
- 37 - CARTWRIGHT GE - Diagnosis of treatable Wilson's disease. *N Engl J Med* 1978; **298** : 1347-1350.
- 38 - BOUDIN G, PEPIN B - Accidents rénaux dans deux cas de la maladie de Wilson traités par la pénicillamine. *Soc Med Hop Paris* 1985; **116** : 833-842.