

# Diagnostic d'une maladie de Wilson devant une anémie hémolytique

## *Acute hemolysis crisis revealed a Wilson disease*

Guillaume Feugray<sup>1</sup>  
Jennifer Guillerme<sup>2</sup>  
François Fraissinet<sup>2</sup>  
Valéry Brunel<sup>2</sup>  
Abdeslam Chagraoui<sup>2</sup>  
Clémentine Dumant-Forest<sup>3</sup>  
Agnès Lahary<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie biologique, Institut de biologie clinique, CHU-Hôpitaux de Rouen, France

<sup>2</sup> Service de biochimie générale, Institut de biologie clinique, CHU-Hôpitaux de Rouen, France

<sup>3</sup> Service de pédiatrie, CHU-Hôpitaux de Rouen, France

**Résumé.** La maladie de Wilson est une maladie héréditaire rare du métabolisme cuprique qui affecte le foie et le cerveau en raison de l'accumulation tissulaire du cuivre. Le mécanisme impliqué est basé sur la mutation du gène *ATP7B*. Les enfants ont des manifestations hépatiques prédominantes alors que les adultes sont plus souvent diagnostiqués par des symptômes neurologiques et psychiatriques. Cependant, d'autres manifestations cliniques sont les tubulopathies, les troubles articulaires et l'anémie hémolytique. Nous rapportons le diagnostic d'une maladie de Wilson chez une jeune fille de 14 ans ainsi que sa fratrie après investigation de l'anémie hémolytique, l'insuffisance hépatique et une hypophosphatasémie.

**Mots clés :** maladie de Wilson, cuivre, céruléoplasmine, anémie hémolytique aiguë, hypophosphatasémie

**Abstract.** Wilson disease is a rare inherited disorder of copper metabolism that affects liver and brain due to copper tissue accumulation. The mechanism involved is based on mutations of the *ATP7B* gene. Children have predominant hepatic manifestations while adult are more often diagnosed by neurological and psychiatric symptoms. However, others features are tubulopathy, articular disorders and hemolytic anemia. We report the diagnostic of Wilson disease in a 14 years old girl and her sibling after investigation of hemolytic anemia, hepatic insufficiency, and hypophosphatemia.

**Key words:** Wilson disease, copper, ceruleoplasmin, acute haemolytic anemia, hypophosphatemia

Article reçu le 18 mai 2020,  
accepté le 12 juin 2020

La maladie de Wilson est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive ayant pour conséquence un défaut de transport tissulaire du cuivre. Les variants pathologiques du gène *ATP7B* codant pour l'ATPase-7B se situent sur le chromosome 13 [1]. Ce transporteur, localisé au pôle biliaire des hépatocytes, favorise l'élimination biliaire du cuivre en excès. Une altération de cette ATPase au cours de la maladie de Wilson est à l'origine d'une accumulation de cuivre intrahépatique et libre dans l'organisme. A ce jour, on dénombre plus de 500 mutations [2]. L'incidence est estimée à 3/100 000 nouveaux cas par an [1].

Cette surcharge en cuivre est responsable d'une toxicité hépatique induisant une stéatose puis une hépatite qui peut

aboutir à une cirrhose. On observe également une toxicité envers le système nerveux central se manifestant par des dystonies, ataxies et par un syndrome extrapyramidal. Il existe également d'autres manifestations notamment rhumatologiques (ostéoporose), ophtalmologiques (anneaux péri-cornéens de Kayser-Fleischer), néphrologiques (tubulopathies), hématologiques (anémie hémolytique, thrombopénie), cardiologiques (arythmie, cardiomyopathie) et psychologiques (dépression, irritabilité, hyperactivité). Nous rapportons ici la découverte d'une maladie de Wilson chez une jeune fille de 14 ans et sa fratrie.

## L'observation

Une patiente, âgée de 14 ans, est hospitalisée pour une asthénie, des malaises à répétition associés à des douleurs

**Correspondance :** G. Feugray  
<guillaume.feugray@gmail.com>

abdominales. Elle présente un ictère conjonctival et des urines foncées depuis 3 mois. Un épisode diarrhéique spontanément résolutif est survenu deux jours plus tôt. A l'admission, la patiente est consciente, hémodynamiquement stable, fébrile à 38,4 °C sans point d'appel. Une hépatomégalie homogène est confirmée à l'échographie abdominale, associée à un œdème périvésiculaire aspécifique.

Les investigations biologiques révèlent une anémie hémolytique régénérative avec une hémoglobine à 6,6 g/dL (11,5-14,5 g/dL), des réticulocytes à 230 G/L (20-80 G/L), des LDH à 522 UI/L (135-250 UI/L) et une haptoglobine < 0,10 g/L (0,40-1,35 g/L) sans anomalie morphologique érythrocytaire au frottis sanguin. Le test de Coombs est négatif.

Le bilan hépatique met en évidence une hyperbilirubinémie mixte avec une bilirubine totale à 82 µmol/L (2-18 µmol/L) et une bilirubine conjuguée à 51 µmol/L (0-4 µmol/L). On observe également une augmentation des γGT à 82 UI/L (10-38 UI/L), des phosphatases alcalines (PAL) diminuées à 9 UI/L (150-380 UI/L) ainsi qu'une augmentation isolée des ASAT à 117 UI/L (10-35 UI/L).

Une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle avec une hypercréatininémie à 135 µmol/L (40-68 µmol/L) et une urée à 5,8 mmol/L (2,5-7 mmol/L) est également retrouvée.

La recherche des pathologies érythrocytaires, par une étude de l'hémoglobine, le dosage enzymatique de la pyruvate kinase et de la G6PD ainsi que le dépistage d'une sphérocytose héréditaire (test à l'EMA), est négative.

Une insuffisance hépatocellulaire sévère est mise en évidence par un TP diminué à 23 % (80-100 %) associé à une diminution des facteurs II, V, VII et X ainsi qu'à une hypoalbuminémie à 23 g/L (38-48 g/L). Le bilan d'investigation microbiologique de l'insuffisance hépatocellulaire exclut une étiologie infectieuse. Un bilan immunologique retrouve des anticorps anti-nucléaires et des ANCA négatifs. Les investigations métaboliques de l'insuffisance hépatocellulaire révèlent une ammoniémie à 33 µmol/L (11-35 µmol/L). Un bilan cuprique est également effectué. Celui-ci met en évidence une céruléoplasmine effondrée à 0,09 g/L (0,2-0,6 g/L) une hypercuprémie à 25,2 µmol/L (11-22 µmol/L) et une hypercuprurie à 126 µmol/L (0,17-0,6 µg/L) sur les urines des 24 heures. La fraction du cuivre échangeable est calculée à 83 % (N : 30 %). Une maladie de Wilson est alors diagnostiquée. Un suivi du bilan hépatique et cuprique est réalisé (tableau 1).

Une étude génétique du gène *ATP7B* est effectuée, retrouvant un variant pathologique déjà décrit (c.2532delA p.Val845Serfs) [3]. Par ailleurs, un second variant faux sens est retrouvé, décrit comme probablement pathogène, d'après des logiciels de prédiction de pathogénicité (base de données Varsome®). Ce second variant se situe sur l'exon 14 du gène *ATP7B* connu comme étant l'exon présentant le

pourcentage de mutation le plus élevé (24 %) [4]. Ainsi, le diagnostic de maladie de Wilson est confirmé.

Le bilan ophtalmologique à la lampe à fente et l'IRM cérébrale réalisées, à la recherche de complications, sont sans anomalies. Un traitement chélateur anticuprique par la D-pénicillamine 300 mg matin et soir et 600 mg le midi est instauré, associé à une supplémentation vitaminique 250 mg de vitamine B6 le matin limitant l'absorption digestive du cuivre. Comme indiqué sur le tableau 1, les paramètres hématologiques et hépatiques s'améliorent progressivement. Aucun signe neurologique n'a été relevé et la patiente a pu suivre un parcours scolaire ordinaire.

Cette patiente, ayant deux frères âgés de 12 et 2 ans, une enquête familiale est proposée avec le consentement des parents. Les résultats (tableaux 2 et 3) confirment également une maladie de Wilson chez les deux garçons. Un traitement par D-pénicillamine à 600 mg le matin et 300 mg le soir est instauré chez le plus âgé du fait de manifestations hépatiques. Le plus jeune frère, asymptomatique, est actuellement traité par des sels de zinc Wilzin® 25 mg deux fois par jour. Un suivi au long cours dans le service de pédiatrie est organisé.

### Le point de vue du biologiste

#### Physiopathologie du cuivre

Le cuivre est un oligoélément essentiel à l'organisme, apporté par l'alimentation avec un besoin journalier recommandé de 1 mg/jour ; 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au pôle apical des cellules intestinales [4] avant d'être excrété au niveau baso-latéral dans la veine porte. Son absorption a lieu essentiellement dans le duodénum. Le cuivre pénètre au niveau du pôle apical de l'entérocyte grâce à deux transporteurs hCTR1 (*human copper transporter 1*) et DMT1 (*divalent metal ion - transporter 1*) puis est excrété dans la circulation grâce au transporteur ATP7A (figure 1). L'ATP7A est ubiquitaire et est majoritairement présent au niveau intestinal. Cette absorption peut être perturbée au cours de pathologies digestives (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ou par la prise concomitante de médicaments tels que des sels de zinc [2]. Le cuivre est ensuite libéré dans la circulation sanguine et transporté jusqu'au foie. Au niveau des hépatocytes, le passage intracellulaire du cuivre s'effectue grâce au transporteur hCTR1. Il est ensuite acheminé à l'ATP7B par des protéines chaperonnes telles que ATX1. Dès lors, l'ATP7B, localisée dans l'appareil de Golgi, permet la liaison du cuivre à la céruléoplasmine formant ainsi l'holocéruléoplasmine qui assure son transport plasmatique. Au cours d'une élévation des concentrations en cuivre intracellulaire, il existe une hyperphosphorylation de l'ATP7B qui migre de

Tableau 1. Patiente/Cas index.

	Ceruiéoplasmine (0,2-0,6 g/L)	Cuprémie (11-22 μmol/L)	Cuprurie (0,25-0,85 μmol/24h)	Cuprurie (0,17-0,60 μmol/L)	PAL (150- 380 UI/L)	TGO (10-35 UI/L)	TGP (10-35 UI/L)	γGT (10-38 UI/L)	Bilirubine totale (2-18 μmol/L)	TP (75-100 %)	FII (> 75 %)	FV (> 70 %)	FVII (> 70 %)	FX (> 75 %)	LDH (135- 250 UI/L)	Haptoglobine (0,4-1,35 g/L)
25/03/18					9	117	33	151	82						522	
26/03/18				126												<0.1
27/03/18	0,09	25,2			21	103	19	117	122	24	26	40	11	48		
28/03/18					16	99	17	103	124	25	22	42	13	44		
17/05/18										38	36	40	34	45		
21/05/18			54,18		143	65	145	75	13	40		42				
05/06/18	< 0,023	2,4	29,52		174	45	82	65		44		54				
11/06/18				14,2	170	46	66	187	27	47		51			175	0,15
26/06/18	0,03	0,8	13,11		180	56	87	79		60						
12/07/18		1,3	4,8	5,33		41	66	51								
26/07/18		0,6					74	47								
30/08/18	0,03	1,3	7,76	9,7		46	70	44		68		75				
25/10/18	0,03	0,8				41	64	39	5	81		107				
07/02/19					97	22	26	35	2	85						
20/06/19						29	31	35	8	81						
05/02/19						27	26	27		90						

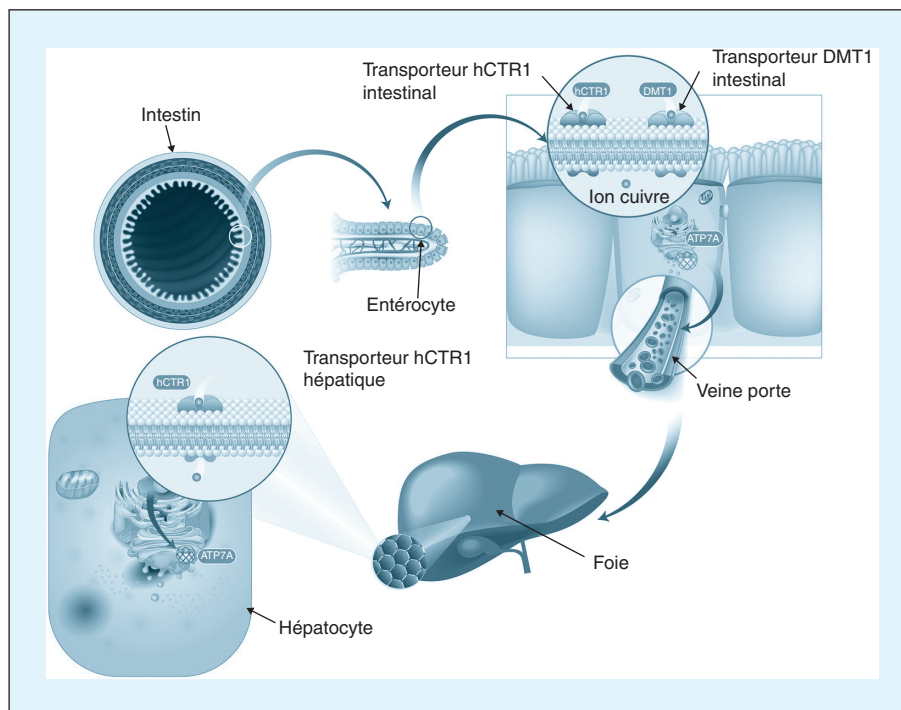
## Biologie au quotidien

**Tableau 2.** Frère âgé de 12 ans.

Dates	Ceruléoplasmine (0,2-0,6 g/L)	Cuprurie (0,17-0,60 μ.mol/L)	TGO (10-50 UI/L)	TGP (10-50 UI/L)	γGT (10-55 UI/L)	PAL (150-380 UI/L)	Albumine (38-54 g/L)	Bilirubine totale (2-18 μ.mol/L)	TP (75-100 %)	Vitamin C (4,6-14,9 mg/L)
05/06/18	< 0,023		91	195	84	256	43,4	4	93	
30/08/18	0,03		115	198	76		42,2	4	95	
25/10/18	0,03		89	168	67		43,6	3	100	
07/02/19	< 0,023		78	148	69		41,2	4	96	1,7
20/06/19		82,82	83	148	72		40,1		99	5,2
05/12/19			42	83	51		41,8		97	

**Tableau 3.** Frère âgé de 2 ans.

Dates	Cuprémie (11-22 μ.mol/L)	Ceruléoplasmine (0,2-0,6 g/L)	Cuprurie (0,25-0,85 μ.mol/24h)	TGO (10-50 UI/L)	TGP (10-50 UI/L)	γGT (10-55 UI/L)	TP (75-100 %)
05/06/19	1,5	< 0,023		24	9	11	
26/06/18			< 0,53				
25/10/18	0,9	0,02		45	29	19	100
07/02/19				25	12	11	100
05/12/19				36	29	27	100



**Figure 1.** Métabolisme du cuivre.

l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique, et permet l'élimination du cuivre par voie biliaire. L'ATP7B est exprimée essentiellement tant au niveau hépatique que des cellules nerveuses [5].

Le cuivre est un cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques et intervient dans la chaîne respiratoire mitochondriale par le cytochrome C oxydase, la synthèse de noradrénaline par la dopamine  $\beta$  hydroxylase, la dégradation de l'histamine par l'histaminase et dans la synthèse du tissu conjonctif [2]. Son excès entraîne une toxicité mitochondriale, la formation de radicaux hydroxyles et un effet pro-apoptotique. D'autre part, une surcharge en cuivre induit une diminution de la synthèse du cholestérol aboutissant à une stéatose [6]. Pour finir, l'exposition à long terme du cuivre entraîne un effet cytotoxique sur les astrocytes, une démyélinisation au niveau des noyaux gris centraux et du thalamus [6].

### Bilan cuprique

Un bilan cuprique complet comprend un dosage de la cuprémie, de la céruléoplasminémie et une cuprurie des 24 heures. La connaissance du contexte clinique est essentielle à son interprétation.

Une diminution de la céruléoplasmine et de la cuprémie associées à une augmentation de la cuprurie sont fréquemment observées. Ce tableau classique est très évocateur d'une maladie de Wilson. Il convient de compléter le bilan avec la recherche des anneaux de Kayser-Fleischer, un bilan hépatique, une IRM cérébrale ainsi qu'une analyse génétique. A noter qu'il existe des diminutions modérées de la céruléoplasmine chez les patients hétérozygotes sans conséquences cliniques.

Une élévation de la céruléoplasmine, de la cuprémie et de la cuprurie est possible au cours d'une intoxication aiguë en cuivre. Ces dernières sont liées à l'utilisation d'une vaiselle ou une consommation d'eau avec des canalisations constituées de cuivre.

Le bilan cuprique peut être complété par le calcul du cuivre libre :

$$\text{Cuivre libre} = \text{Cuprémie totale } (\mu\text{mol/L}) - 0,049$$

$$\times \text{Céruléoplasmine (mg/L)}$$

$$\% \text{ Cuivre libre} = (\text{Cuivre libre/Cuprémie totale}) \times 100$$

Celui-ci possède une excellente sensibilité et spécificité [6] et peut être utilisé pour monitorer une efficacité thérapeutique.

Il est également possible de doser le cuivre échangeable. Le principe du dosage consiste à déplacer le cuivre mobilisable par un chélateur (EDTA) puis à ultrafiltrer l'échantillon sur une membrane de seuil de coupure 30 kDa ne laissant

passer que le cuivre non lié à l'albumine ou à la céruléoplasmine. Le cuivre est ensuite dosé dans l'ultrafiltrat soit en spectrométrie d'absorption atomique électrothermique, soit par spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS). Le rapport Cuivre échangeable/ Cuivre total (REC) peut être calculé et ce marqueur présente une meilleure sensibilité et spécificité en comparaison des autres marqueurs biologiques (cuivre sérique total, cuivre urinaire, céruléoplasmine) [7]. Le REC est également un reflet de l'atteinte extra-hépatique [8].

Dans notre cas, on remarque un profil atypique du bilan cuprique avec une hypercuprémie pouvant paraître paradoxale avec le diagnostic d'une maladie de Wilson. L'hémolyse aiguë peut entraîner une augmentation du cuivre libre expliquant ce phénomène. A noter que 3 % des patients atteints d'une maladie de Wilson peuvent présenter un bilan cuprique normal.

### Céruléoplasmine

La céruléoplasmine, qui est une  $\alpha_2$  glycoprotéine, assure le transport de plus de 95 % du cuivre circulant [2]. Une faible quantité est transportée par l'albumine ou la transcuprémie. La céruléoplasmine possède une activité feroxidasique qui intervient dans le métabolisme du fer. Elle est codée par un gène localisé sur le chromosome 3 et comporte 20 exons. Il est important de connaître le contexte clinique en vue de son interprétation du fait de variations physiopathologiques. Une diminution physiologique de la céruléoplasmine est possible au cours de l'enfance jusque l'âge de trois ans et pathologiquement au cours d'un syndrome néphrotique ou d'une malnutrition [2]. A l'inverse, elle peut être augmentée au cours de la grossesse, d'une infection, de la prise d'œstrogènes ou d'une hépatopathie chronique [2]. La céruléoplasmine peut être normale dans 10 % des cas de maladie de Wilson [2].

### Hématologie

Les étiologies d'anémies hémolytiques sont nombreuses et peuvent être de causes constitutionnelles ou acquises. L'anémie hémolytique est relativement rare au cours du diagnostic d'une maladie de Wilson (environ 10 %) et est fréquemment associée à une décompensation hépatique sévère [9]. L'hémolyse est intravasculaire, liée à la surcharge en cuivre circulant qui exerce un effet pro-oxydatif important auquel les érythrocytes sont particulièrement sensibles. En parallèle, il peut exister une thrombopénie secondaire à la splénomégalie et l'hypertension portale.

### Phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes glycoprotéiques dont on distingue 4 iso-enzymes : germinale,

intestinale, placentaire et une ubiquitaire principalement exprimée au niveau hépatique et osseux [10]. La découverte d'une hypophosphatasémie au moment de l'hospitalisation est un élément d'orientation vers le diagnostic d'une maladie de Wilson. I. Gennero *et al.* détaillent les étiologies des hypophosphatasémies en causes techniques, primitives et secondaires. Parmi ces causes secondaires, diverses pathologies métaboliques sont retrouvées dont la maladie de Wilson. Plusieurs cas de découverte d'une maladie de Wilson au cours d'une hémolyse aiguë rapportent cette hypophosphatasémie [11-13]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore clairement établi. Cependant, l'hypothèse avancée est un relargage hépatique du cuivre entraînant une hypercuprémie. Cette hypercuprémie est à l'origine d'une compétition entre le cuivre circulant et le zinc, cofacteur des PAL. Il existe ainsi un remplacement progressif du zinc au sein des PAL qui perdent leur activité enzymatique. Dans notre cas, on observe cette hypophosphatasémie lors de l'hospitalisation associée à une hémolyse aiguë. Celle-ci se corrige progressivement avec l'initiation de la D-pénicillamine et la correction du bilan cuprique.

### Génétique

Le diagnostic moléculaire est essentiel pour confirmer le diagnostic, même si son interprétation peut être difficile du fait de variants encore inconnus. La présence d'une mutation à l'état homozygote confirme le diagnostic si elle est associée à un contexte clinico-biologique. Néanmoins, dans la majorité des cas, les patients sont des hétérozygotes composites. Ainsi, la pathogénicité de certaines mutations est encore inconnue. Chez les patients asymptomatiques, la présence de deux mutations est nécessaire pour affirmer le diagnostic [6]. Dès lors qu'une maladie de Wilson est diagnostiquée, une enquête familiale doit être systématiquement proposée aux parents du premier degré. La biologie moléculaire est contributive et permet de poser le diagnostic dans 90 % des cas. La pénétrance est incomplète notamment en raison de l'existence de gènes protecteurs vis-à-vis de la maladie de Wilson, ce qui peut expliquer les discordances génétique et phénotypique [14].

### Le point de vue du clinicien

La maladie de Wilson est une maladie rare exposant principalement à une atteinte hépatique dans 45 % des cas, neurologique pour 35 % des patients et 10 % à des troubles psychiatriques [1, 2, 5]. Ces manifestations peuvent se traduire sous diverses formes avec par exemple une dépression.

Concernant les manifestations hépatiques, des hépatites aiguës, chroniques, fulminantes, cirrhotiques et des insuffisances hépatocellulaires sont décrites. La cirrhose apparaît tardivement dans la maladie de Wilson, après plusieurs années d'évolution liée à une errance diagnostique, à un défaut d'efficacité thérapeutique ou d'observance. L'atteinte hépatique est la présentation clinique la plus fréquente chez l'enfant vers l'âge de 10 ans.

L'atteinte neurologique peut se révéler par des formes cliniques variables comme un syndrome extrapyramidal, un syndrome dystonique, un syndrome ataxique et des crises d'épilepsie. Les manifestations neurologiques apparaissent plus tardivement que les manifestations hépatiques et peuvent révéler la maladie de Wilson chez l'adulte.

Les manifestations psychiatriques peuvent être isolées ou en association avec l'atteinte neurologique. Elles se traduisent par des troubles thymiques (irritabilité, anxiété, dépression), psychotiques et cognitifs (difficultés de concentration, d'attention et de mémoire) [1].

Néanmoins, il est important de ne pas méconnaître les autres manifestations cliniques notamment ophtalmologiques (anneau de Kayser-Fleischer), hématologiques (anémie hémolytique) et néphrologiques (tubulopathies, lithiases rénales), osseuses (ostéomalacie, ostéoporose), cardiaques (cardiomyopathies, arythmies) [5], pour ne pas sous-diagnostiquer cette pathologie curable.

### Atteinte ophtalmologique

L'examen ophtalmologique permet la recherche d'anneaux de Kayser-Fleischer à la lampe à fente. Ces anneaux, de couleur dorée, correspondent à un dépôt péri-cornéen de cuivre. Ils sont présents chez deux tiers des malades et sont quasiment systématiquement observés dans les formes neurologiques. Il s'agit d'un argument quasi pathognomonique de la maladie.

### L'imagerie cérébrale

A l'IRM, la plupart des lésions se manifestent sous forme d'hyposignaux T1 et d'hypersignaux T2, au niveau des substances grise et blanche, traduisant œdème et gliose. L'IRM cérébrale est indispensable au diagnostic ainsi qu'au suivi, dans les formes neurologiques puisqu'elle permet la distinction entre une maladie de Wilson et une maladie de Parkinson juvénile [5].

### Score diagnostique

Le diagnostic d'une maladie de Wilson peut être difficile. Le score de Leipzig inclut des critères cliniques (anneaux de Kayser-Fleischer, atteinte neurologique), biologiques (céruloplasmine, test de Coombs, biopsie hépatique, dosage du cuivre urinaire) et génétiques (*tableau 4*). Un



**Tableau 4.** Score de Leipzig.

Symptômes	Points
<i>Anneaux Kayser-Fisher</i>	
Présent	2
Absent	0
<i>Symptômes neurologiques<sup>1</sup></i>	
Sévère	2
Moyen	1
Absent	0
<i>Céruleoplasmine (sérum)</i>	
Normal (0,2 g/L)	0
0,1-0,2 g/L	1
0,1 g/L	2
<i>Anémie hémolytique Coombs négatif</i>	
Présent	1
Absent	0
<i>Cuivre hépatique (en l'absence de cholestase)</i>	
> 5 LSN* (250 mg/g)	2
50-250 mg/g	1
Normal (< 50 mg/g)	-1
Granules rhodamine-positives <sup>2</sup>	1
<i>Cuivre urinaire (en l'absence d'hépatite aiguë)</i>	
Normal	0
1-2x LNS*	1
> 2x LNS*	2
Normal mais > 5x LNS* après pénicillamine	2
<i>Recherche de mutation(s)</i>	
Sur plusieurs chromosomes	4
Sur 1 chromosome	1
Absence de mutation	0
<i>Evaluation totale du score</i>	
≥ 4 : diagnostic confirmé	
3 : diagnostic possible, tests complémentaires nécessaires	
2 : diagnostic peu probable	

<sup>1</sup>anomalie typique cérébrale à l'IRM ; <sup>2</sup>si absence quantitative cuivre hépatique. \*LNS : limite normale supérieure.

score supérieur ou égal à 4 établit le diagnostic. Un score égal à 3 nécessite des investigations complémentaires et un score inférieur ou égal à 2 définit le diagnostic d'une maladie de Wilson comme peu probable [15]. Dans notre cas, le score de Leipzig calculé a posteriori est à 5.

### Prise en charge

La prise en charge des patients atteints d'une maladie de Wilson est développée dans les recommandations du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), rédigé par la Haute autorité de santé (HAS).

Tout d'abord, un régime pauvre en cuivre doit être instauré. Les aliments riches en cuivre (crustacés, fruits secs, abats, chocolat noir, champignons) sont alors proscrits. La

consommation d'alcool doit être limitée du fait de son hépatotoxicité.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de première intention est la D-pénicillamine, un chélateur du cuivre. Utilisable par voie orale, il favorise l'élimination urinaire du cuivre. Cependant, une aggravation initiale est possible suite à l'introduction de la D-pénicillamine chez les patients avec une atteinte neurologique. Par ailleurs, la tolérance est mauvaise avec des phénomènes d'hypersensibilité, des réactions auto-immunes, un syndrome néphrotique, des cytopénies sanguines. Un suivi biologique est donc indispensable comprenant une NFS, un bilan hépatique et rénal complet tous les 6 mois. Ce traitement permet néanmoins une amélioration clinique dans 70 % des cas [5].

En seconde intention, la triéthylènetétramine, également un chélateur, est possible. L'efficacité est comparable à la D-pénicillamine avec moins d'effets indésirables observés. Cependant, cette thérapeutique n'est pas utilisée en première intention car est actuellement sous ATU et disponible uniquement en pharmacie hospitalière.

Dans les formes d'hépatites fulminantes ou de cirrhose avancée, la transplantation hépatique est nécessaire et permet une amélioration clinique considérable. Le recours à la transplantation hépatique dans les formes neurologiques sévères est discuté. Le score King's Wilson, basé sur les dosages de la bilirubine, ASAT, INR, leucocytes et albumine, permet de prédire la nécessité d'une greffe hépatique si le score est supérieur à 10 [15].

En urgence, plus particulièrement dans les toxicoses aiguës suite à une intoxication, une plasmaphérese peut être proposée afin d'éliminer rapidement la surcharge en cuivre circulant.

Chez les patients asymptomatiques, il est conseillé d'utiliser des sels de zinc. Ils sont prescrits en première intention dans la fratrie du cas index, et peuvent l'être en relais d'un chélateur ou au cours de la grossesse [5]. Ces sels induisent une synthèse accrue de métallothionéine dans les entérocytes qui diminue l'absorption intestinale du cuivre. Par ailleurs, une vaccination notamment contre les virus à tropisme hépatique (VHB, VHA) est indispensable afin de prévenir d'éventuelles complications hépatiques.

### Conclusion

La maladie de Wilson est une pathologie rare dont les principales manifestations sont hépatiques et neurologiques du fait d'une accumulation tissulaire de cuivre exerçant un effet délétère. Le diagnostic est fondamental car il s'agit d'une pathologie curable. La découverte d'une maladie de Wilson après investigation d'une anémie hémolytique est moins

fréquente. Une prise en charge globale est indispensable afin de limiter l'évolution de la maladie.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

### Références

1. Mercier-Jacquier M, Bronowicki J-P, Raabe J-J, Jacquier A, Kaminsky P. Wilson's disease in an adult. *Rev Med Interne* 2011;32(6): 341-6.
2. Trocello J-M, Chappuis P, El Balkhi S, Poupon J, Leyendecker A, Chaîne P, *et al.* Abnormal copper metabolism in adult. *Rev Med Interne* 2010;31(11): 750-6.
3. Figus A, Angius A, Loudianos G, Bertini C, Dessi V, Loi A, *et al.* Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet* 1995;57(6): 1318-24.
4. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, *et al.* A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013;136(Pt 5): 1476-87.
5. Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. La maladie de Wilson : aspects clinicobiologiques. *Ann Biol Clin* 2005;63(5): 457-66.
6. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2020;105(5): 499-505.
7. El Balkhi S, Trocello J-M, Poupon J, Chappuis P, Massicot F, Girardot-Tinant N, *et al.* Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011;412(23-24): 2254-60.
8. Trocello J-M, El Balkhi S, Woimant F, Girardot-Tinant N, Chappuis P, Lloyd C, *et al.* Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord* 2014;29(4): 558-62.
9. Michel M, Lafaurie M, Noël V, Pico L, Bastie A, Godeau B, *et al.* Anémie hémolytique révélatrice d'une maladie de Wilson. À propos de deux observations. *Rev Med Interne* 2001;22(3): 280-3.
10. Gennero I, Conte-Auriol F, Salles J-P. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Arch Pediatr* 2017;24(5S2): 557-60.
11. El Raziky MS, Ali A, El Shahawy A, Hamdy MM. Acute hemolytic anemia as an initial presentation of Wilson disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(3): 173-8.
12. Agrawal AK, Haddad FG, Matsunaga A. Acute nonimmune hemolytic anemia without fulminant hepatitis in Wilson disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(4): e163-5.
13. Shaver WA, Bhatt H, Combes B. Low serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease. *Hepatology* 1986;6(5): 859-63.
14. Bayer G, Bauvois A, Mankikian J, Tardieu M, Maillot F, Salame E, *et al.* Ecchymosis as the presenting manifestation of Wilson disease: A case report. *Rev Med Interne* 2017;38(6): 416-9.
15. Schilsky ML. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up. *Clin Liver Dis* 2017;21(4): 755-67.