

# Maladie de Wilson : à propos de 3 observations

Ramdane A. ; Guesmia A. ; Cheloufi R. ; Chikhi Y. ; Cheraitia S. ; Fadila L. ;  
Zemmouchi C. ; Kouihal W. ; Ouldgougam R. ; Lahcene M.

Service de Médecine Interne- Hôpital Bologhine Ibn Ziri - Alger

## Résumé

**Introduction :** La maladie de Wilson (MW) est une maladie autosomique récessive rare, liée à une mutation du gène ATP7B, responsable d'une accumulation viscérale du cuivre.

**Patients et méthodes :** Il s'agit de trois cas de MW diagnostiqués dans les circonstances suivantes enquête familiale, exploration d'un syndrome extrapyramidal cirrhone.

**Résultats :** L'âge au moment du diagnostic a été de 30, 18 et 14 ans. Les atteintes hépatique et péri-cornéenne ont été constantes. Un syndrome neuropsychiatrique était associé chez un patient. Le bilan cuprique était perturbé dans les trois cas. Le traitement a comporté de la D-pénicillamine chez deux patients et du zinc chez le troisième. Le suivi moyen a été de 05 ans et l'évolution favorable chez les trois patients.

**Conclusion :** La MW est une affection héréditaire dont le pronostic est lié à la précocité du diagnostic et du traitement.

**Mots clés :** Maladie de Wilson, hépatopathie, anneau de Kayser-Fleisher, syndrome extrapyramidal, cuivre

**Results :** Mean age at diagnosis was of 30, 18 and 14 years. Liver injury and cornea ring were constants and a neuro-psychiatric syndrome was associated in one case. Copper statement was abnormal in the three patients. Treatment was D-penicillamine in two patients and Zinc in the third. Mean follow-up was of 05 years and evolution favorable in the three patients.

**Conclusion :** WD is an hereditary affection which pronostic is linked with precocity of diagnosis and treatment.

**Key-words :** Wilson disease, liver disease, Kayser-Fleisher ring, extrapyramidal syndrom, copper

## Introduction

La maladie de Wilson (MW) est une affection génétique autosomique récessive liée à une mutation du gène ATP7B portée sur le chromosome 13 induisant un déficit d'une ATP-ase protéique (ATP7B) responsable de l'excrétion biliaire du cuivre excédentaire. Ce déficit est à l'origine d'une accumulation toxique du cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne [1, 2, 3].

C'est une maladie rare dont la prévalence a été estimée à 1/30 000 habitants [2]. Les premiers symptômes sont souvent hépatiques chez l'enfant et neurologiques chez l'adulte. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments cliniques dont l'anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer, biologique et radiologique voire histologique [3, 4, 5]. Le pronostic sous traitement est bon lorsque le diagnostic est précoce.

## Observations

L'étude est rétrospective et a porté sur trois cas de MW recrutés au service de médecine interne de

## Abstract

### Wilson disease in 3 observations

**Introduction :** Wilson disease (WD) is a rare autosomic recessive disease, induced by a mutation of ATP7B gene, responsible of visceral copper accumulation.

**Patients and methods :** The study concerned three cases of WD diagnosed at the time of a family investigation, an extrapyramidal syndrome or cirrhosis exploration.

Tirés à part : Ramdane A. Service de Médecine Interne- Hôpital Bologhine Ibn Ziri - Alger  
Email : abdeljalilramdane@gmail.com / Tél / fax : 023 15 75 23

l'hôpital Bologhine Ibn Ziri en 11 ans (2004 – 2014). Le diagnostic a été porté lors d'une enquête familiale, de l'exploration d'un syndrome extrapyramidal ou d'une cirrhose dans chaque cas.

Les trois patients ont bénéficié d'un examen clinique, d'une exploration biologique comportant notamment un bilan cuprique (céruloplasminémie, cuprémie, cuprurie), d'un examen ophtalmologique à la lampe à fente et d'une endoscopie digestive haute. Deux patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale.

## Résultats

### Observation 1

Patiente âgée de 14 ans, issue d'un mariage non consanguin, 4<sup>ème</sup> d'une fratrie de 06 dont le diagnostic de MW a été retenu au décours d'une enquête familiale motivée par le décès d'une sœur cadette par complication hépatique d'une MW avérée. L'examen a retrouvé une pâleur cutanéomuqueuse, une splénomégalie type 2 sans hépatomégalie ainsi qu'un anneau de Kayser-Fleischer bilatéral. Le reste de l'examen clinique, en particulier neurologique était normal. L'hémogramme a révélé une anémie microcytaire hypochrome avec un taux d'hémoglobine (Hb) à 09 g/dl, un taux de globules blancs (GB) à 6000 éléments/mm<sup>3</sup> et une thrombopénie à 70 000 éléments/mm<sup>3</sup>. La fonction hépatique était caractérisée par une cytolyse minime (ASAT = 2xN, ALAT = 2xN), un taux de prothrombine (TP) à 60 % alors que les taux de bilirubine, de phosphatases alcalines (PAL) et de gamma-glutamyl-transférase (GGT) étaient normaux. L'albuminémie était à 42 g/l et la fonction rénale normale. Les sérologies des hépatites virales B et C, les bilans d'auto-immunité et martial étaient négatifs. L'écho-doppler abdominal a rapporté un foie d'échostructure finement hétérogène avec signes d'hypertension portale (HTP) par bloc intra hépatique compatible avec une hépatopathie chronique au stade de cirrhose. L'endoscopie oesogastroduodénale a objectivé la présence d'une varice œsophagienne (VO) de grade II avec signes rouges. Le bilan cuprique était fortement perturbé avec une céruloplasminémie effondrée à 20 mg/l (N : 200–400), une cuprémie basse à 0,23 mg/l (N : 0,8–1,4) et une cuprurie élevée à 136 ug/24h (N < 50ug/24h). Le reste du bilan ayant comporté notamment une IRM cérébrale a été sans anomalie. Le diagnostic de MW avec manifestation hépatique et péri-cornéenne, sans localisation neurologique a été retenu et la patiente soumise à un traitement associant D-pénicillamine administré à doses progressives (jusqu'à 750mg/j) et Propranolol (160 mg/j). L'évolution a été marquée par la survenue d'une thrombopénie sévère (12.000 éléments/mm<sup>3</sup>), asymptomatique induite par la D-péni-

cillamine ayant nécessité une réduction de la dose de cette dernière à 600 mg/j avec remontée du taux de plaquettes à 60.000/mm<sup>3</sup> ce qui a permis le maintien de la D-pénicillamine à la même posologie en raison de la non disponibilité de la Trientine.

Après un suivi de 12 ans, le taux des plaquettes est resté stable et la maladie contrôlée sans aucune décompensation (ascitique, hémorragique ou neurologique) ni de greffe néoplasique. Par ailleurs, aucune nouvelle localisation viscérales de la MW n'a été observée.

### Observation 2

Patient âgé de 18 ans issu d'un mariage consanguin au premier degré, dont l'un des frères est décédé à l'âge de 07 ans suite à un ictère non exploré, qui a consulté pour dysarthrie d'aggravation progressive depuis 06 mois. A l'examen il existait un syndrome extrapyramidal patent aux 04 membres, un syndrome maniaco-dépressif ainsi qu'une splénomégalie stade 1 sans hépatomégalie. L'examen ophtalmologique a révélé l'existence d'un anneau de Kayser-Fleischer bilatéral. L'hémogramme a montré une pancytopenie avec un taux d'Hb à 11g/dl, des GB à 2500 éléments/mm<sup>3</sup> et des plaquettes à 70 000 éléments /mm<sup>3</sup>. Il n'existait pas de cholestase ou de cytolyse, le TP était à 50 %, l'albuminémie à 40 g/l et la fonction rénale normale. L'IRM cérébrale a révélé une atteinte bilatérale et symétrique des noyaux lenticulaires et des noyaux caudés à type d'hypersignal en T2. A l'écho-doppler, le foie était de taille discrètement augmentée avec splénomégalie homogène, des varices œsophagiennes (grade 1) et gastriques étaient présentes lors de l'endoscopie digestive haute. Les sérologies virales B et C ainsi que les bilans d'auto-immunité et martial ont été négatifs. Le taux de céruloplasmine plasmatique était effondré à 50 mg/l, celui de la cuprurie élevé à 128 ug/24h alors que celui de la cuprémie était normal. Un traitement par D-pénicillamine prescrit à raison de 300 mg/j a été à l'origine de 02 effets secondaires majeurs à type de thrombopénie sévère à 15000 éléments/mm<sup>3</sup> et de trouble de la conscience réversibles à l'arrêt du traitement qui a été relayé par l'acétate de zinc (75 mg /j) au long cours. Le suivi a été de 2 ans et l'évolution caractérisée par une stabilisation des signes neuro-psychiatriques et hépatique et l'absence d'autre manifestation de la MW.

### Observation 3

Patient âgé de 30 ans qui s'est présenté pour hématomèse de moyenne abondance par rupture de VO ayant révélé une cirrhose classée B8 dans le score Child-Pugh. Il présentait une splénomégalie de stade 2 ainsi qu'un anneau de Kayser-Fleischer bilatéral lors de l'examen à la lampe à fente. L'examen neuro-psychiatrique a été sans anomalie. L'hémogramme a montré

une bicytopenie avec un taux d'Hb à 10 g/dl et un taux de plaquettes à 60.000 éléments/mm<sup>3</sup>, le taux de GB a été à 4000 éléments /mm<sup>3</sup>. Le TP était à 50 %, alors que le reste de la fonction hépatique et rénale ont été sans anomalie. Le foie était dysmorphique, d'échostructure finement hétérogène avec signes d'HTP à l'écho-doppler. Des VO grade II sans signes rouges ont été observées lors de l'examen endoscopique. Les sérologies virales B et C ainsi que les bilans d'auto-immunité et martial ont été sans anomalie. Le bilan cuprique a retrouvé des taux de céruloplasmine bas (30 mg/l), de cupriurie élevé (300 ug/24 h) et de cuprémie normal (1,25 mg/l). Les VO ont été traitées par ligature élastique jusqu'à éradication complète en association avec du Propranolol à 160 mg/J. Le malade a bénéficié d'un traitement par acétate de zinc à raison de 50 mg/j en raison de la non disponibilité de la D-pénicillamine. Après 12 mois de suivi, le traitement a été bien toléré et la maladie stabilisée sans apparition de nouvelle manifestation.

**Au total :** Il s'agit de deux hommes et d'une adolescente avec notion de consanguinité au premier degré dans un cas et décès par hépatopathie dans la fratrie dans deux cas dont une MW avérée et l'autre probable. L'enquête familiale, réalisée chez deux patients, a révélé un cas similaire dans la fratrie de chacune des 02 familles. La MW était évoluée dans les trois cas avec HTP secondaire à une cirrhose et un anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer. Un syndrome extra pyramidal associé à des manifestations maniaco-dépressives a été noté une fois. Les autres manifestations viscérales de la maladie, en particulier cardiaque, rénale ou ostéo-articulaire, n'ont pas été observées. L'IRM cérébrale réalisée chez deux patients, a décrit un hypersignal en T2 des noyaux gris centraux (noyaux caudés et noyaux lenticulaires) chez le premier et a été normale chez le second. Le bilan cuprique était perturbé chez les 3 patients. Le traitement initial a comporté de la D-pénicillamine chez deux patients, le troisième mis sous acétate de zinc. La maladie a été stabilisée chez les 3 patients (Tableau I).

## Discussion

La MW est une maladie métabolique autosomique récessive liée à une mutation du gène ATP7B portée sur le chromosome 13, responsable d'un déficit enzymatique, à l'origine d'une accumulation viscérale du cuivre [1, 2, 6, 7]. C'est une maladie rare dont la prévalence, probablement sous-estimée, a été estimée à 1/30 000 habitants avec un portage hétérozygote de 1/90 [2,8,9]. Le dépistage de masse et les études menées en Asie de l'est suggèrent une prévalence plus élevée de l'ordre de 1/1500 à 1/3000 habitants [8, 10]. Une étude britannique récente a rapporté que près de 1/40 habitants serait hétérozygote pour le gène ATP7B [8].

Plus de 300 mutations du gène ATP7B ont été décrites en association avec la MW ([www.wilsondisease.med.ualberta.ca](http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca))

A l'état normal, environ 50 % du cuivre alimentaire (2 à 5 mg) est absorbé au niveau intestinal. Il est exporté des entérocytes vers le sang par le transporteur ATP7A, puis internalisé dans les hépatocytes par le transporteur CTR1 (copper transporter 1). L'ATP7B, localisée dans le Golgi cellulaire, assure le passage transmembranaire du cation qui, incorporé à l'apocéruloplasmine, forme la céruloplasmine fonctionnelle (ou holocéruloplasmine), cette dernière est ensuite excrétée dans le sang. 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 [7].

Dans la MW la réduction de l'excrétion biliaire du cuivre induit une accumulation toxique dans le foie. Des réactions d'oxydation secondaires avec création de radicaux libres vont entraîner l'activation de la voie de mort cellulaire avec libération du cuivre dans la circulation sanguine, le cuivre va alors se distribuer dans l'organisme et notamment dans le cerveau et la cornée. [3, 7]

Bien que ce soit une maladie qui touche principalement le sujet jeune, le diagnostic n'est parfois établi qu'après l'âge de 45 ans, voire au-delà [7]. Ainsi,

Tableau I. Circonstances diagnostiques, atteintes d'organes et évolution des 03 cas de MW

Cas	Sexe	Age de découverte (ans)	Circonstances diagnostiques	Foie	Atteinte neuro-psychiatrique	Atteinte ophtalmologique	Bilan cuprique	Traitement	Évolution
01	F	14	Enquête familiale	Cirrhose compensée	Non	AKF	CP basse Cu bas Cu urinaire élevée	D-penicillamine	Stabilisation de la maladie
02	H	18	Dysarthrie	Cirrhose compensée	Syndrome extra-pyramidal + Syndrome maniaco-dépressif	AKF	CP basse Cu sanguin normal Cu urinaire élevé	D-penicillamine puis Acétate de zinc	Stabilisation de la maladie
03	H	30	Hématémèse par rupture des VO	Cirrhose décompensée	Non	AKF	CP basse Cu sanguin normal Cu urinaire élevé	Acétate de zinc	Stabilisation de la maladie

AKF : anneau de Kayser-Fleischer. VO : varice œsophagienne. Cu : Cuivre. CP : céruloplasminémie

dans une étude française portant sur 906 cas de MW, 391 d'entre eux (43,2 %) étaient âgés de moins de 40 ans et 2,3 % de plus de 80 ans [8]. Dans les formes asymptomatiques, l'enquête familiale est très utile puisqu'elle peut permettre le diagnostic de MW dès l'âge de 03 ans [6,12]. L'âge de nos patients au moment du diagnostic a été plutôt tardif en particulier chez la patiente qui avait une sœur atteinte de la maladie et chez laquelle l'enquête familiale a été négligée.

Les premiers motifs de consultation de la maladie sont hépatique, neurologique ou psychiatrique dans respectivement 45 %, 35 % et 10 % [7]. Dans notre travail, la maladie a été diagnostiquée à l'occasion d'une cirrhose, d'une manifestation neurologique ou lors d'une enquête familiale dans chacun des cas.

- L'atteinte hépatique de la MW est constante et peut prendre plusieurs aspects [1, 15] : hépatite aiguë (souvent chez l'enfant), hépatite chronique (souvent asymptomatique), hépatite fulminante (rare) et cirrhose. Dans notre travail, elle a été à type de cirrhose avec HTP dans les trois cas.
- L'atteinte neurologique est plus tardive et apparaît le plus souvent chez l'adolescent et l'adulte jeune [1, 3, 16]. Elle est caractérisée par un syndrome extrapyramidal, un syndrome dystonique et un syndrome ataxique. Les premiers symptômes sont très souvent une dysarthrie associée à des troubles de la déglutition [11].
- Les troubles psychiatriques peuvent être inauguraux ou accompagner les manifestations neurologiques. Ils sont alors d'autant plus sévères que la symptomatologie neurologique est avancée [1]. Il peut s'agir de troubles thymiques, psychotiques, voire cognitifs, pouvant aller jusqu'à des troubles de la mémoire de fixation avec bradypsychisme ou un état de démence sous-corticale. L'anneau péri-cornéen de Kayser-Fleischer, constant chez les patients avec atteinte neurologique, n'est présent, lors du premier examen, que dans près de 47 % lorsque la présentation initiale est purement hépatique [1]. Il a été présent chez nos trois patients. Les autres atteintes viscérales sont rares (10 %) et peuvent être hématologique (hémolyse), rénale (lithiase, aminoacidurie, insuffisance rénale), cardiaque (cardiomyopathie) ou ostéo-articulaire (ostéomalacie, ostéoporose, arthropathie) [3].

La MW est une pathologie multiviscérale, le niveau et le degré d'atteinte varient d'une personne à une autre, l'atteinte hépatique étant dominante. Le diagnostic est difficile et est basé sur un faisceau d'arguments. Chez nos malades les atteintes hépatique et péri-cornéenne ont été constantes, la localisation neurologique n'a été observé que dans un cas.

Sur le plan biologique les perturbations du bilan cuprique associent typiquement une diminution de la céruloplasminémie et de la cuprémie avec augmentation

de la cuprurie (tableau II) [2, 17, 18]. Le taux de céruloplasmine sérique est  $< 100$  mg/l (N = 200 et 400 mg/l) chez plus de 90 % des patients et est normal chez environ 10 % d'entre eux [21]. Ainsi, une concentration normale de céruloplasmine ne permet pas d'écarter le diagnostic [3]. Le taux de cuprurie est, en règle, élevé ( $> 100$  ug/24h), mais, un taux  $< 100$  ug/24h a été observé chez 16 à 23 % des wilsoniens non traités [3]. Ainsi, la limite de 40 ug de cuprurie /24h paraît être un meilleur seuil [3]. Le bilan cuprique est strictement normal chez 3 % des patients ayant une MW avérée [4].

Le cuivre échangeable est un nouveau paramètre diagnostique [4]. Les différentes fractions de cuivre sanguin, dont le cuivre échangeable, sont dosées par spectrométrie d'absorption atomique. L'intérêt de ce paramètre est qu'il est peu perturbé par le traitement chélateur. Les valeurs de référence chez l'adulte sain sont de 0,62 – 1,23  $\mu$ mol/l. Un autre paramètre plus spécifique, le REC (relative exchangeable copper) ou le rapport cuivre échangeable/cuivre total, a une sensibilité et une spécificité diagnostiques dans la MW voisines de 100 %. Le REC est très utile pour le diagnostic de la maladie, le dépistage chez les apparentés hétérozygotes, ainsi que dans les formes avec atteinte extra-hépatique (œil, cerveau). Les valeurs de référence chez l'adulte sain sont de 3,4 % à 8,3 % [4]. Dans notre travail le bilan cuprique était perturbé dans les trois cas.

Tableau II. Valeurs de références du bilan cuprique chez un sujet sain et un Wilsonien

	Sujet sain	Maladie de Wilson
Céruloplasmine plasmatique (mg/l)	[200-400]	$< 100$
Cuivre sanguin (mg/l)	[0,8-1,4]	$< 0,6$
Cuivre urinaire (ug/24h)	$< 50$	$> 64$

L'IRM cérébrale doit être systématique au cours de la MW, elle est anormale d'une manière quasi-constante chez les patients symptomatiques et chez près de 20 % des sujets asymptomatiques [11]. Les anomalies retrouvées ne sont pas spécifiques de la maladie et sont à type d'atrophie cérébrale (70 %), du tronc cérébral (66 %) ou du cervelet (50 %). Des anomalies du signal (hyposignal T1 et hypersignal T2) sont observées dans le putamen ovale, le noyau caudé, le thalamus ou le globus pallidum respectivement dans 70 %, 61 %, 58 % et 40 %. Elles réalisent un aspect en « face de panda géant » dans 50 % des cas [13]. Enfin, des lésions de la substance blanche périventriculaire sont retrouvées dans 30 % des cas [1]. L'IRM cérébrale peut aider au diagnostic des formes hépatiques avec bilan cuprique peu perturbé, avant même la survenue de symptômes neurologiques [3].

L'enquête familiale est indispensable au diagnostic précoce, elle permet le traitement précoce des formes



asymptomatiques. Le risque de MW a été estimé à 25 % dans la fratrie et à 0,5 % chez les enfants des patients en l'absence de consanguinité [11].

Le traitement repose sur l'utilisation des chélateurs oraux du cuivre et un régime pauvre en cuivre au début du traitement limitant certains aliments comme le foie, les coquillages, les champignons, le chocolat, ou encore les noisettes [3, 4, 6, 7]

Les chélateurs du cuivre (D-pénicillamine ou triéthylènetétramine) sont les traitements de base des formes sévères, la D-pénicillamine étant le traitement de référence [6]. L'acétate de zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre, il est habituellement réservé au traitement d'entretien et à celui des formes pré-symptomatiques [6, 19, 20, 21].

La transplantation hépatique, seul traitement curatif de la MW, est réservée aux situations d'insuffisance hépatique aiguë ou de cirrhose décompensée, réfractaire au traitement chélateur. La survie à long terme est excellente [3, 7]. Elle a été tentée dans les formes neurologiques graves avec 50 % de succès [4].

## Conclusion

La maladie de Wilson est une affection génétique rare qui doit être évoquée devant toute hépatopathie chronique de cause indéterminée du sujet jeune, à fortiori en présence de signes neurologiques ou ophtalmologiques associés. L'enquête familiale doit être obligatoire. Le pronostic est grandement amélioré par un diagnostic et un traitement précoces.

## Références

- Mercier-Jacquier M, Bronowicki JP, Raabe JJ, Jacquier A, Kaminsky P. Maladie de Wilson chez l'adulte. *Rev Med Int* 2011 ; 32 : 341-346.
- Woimant F, Poujois A., Vanlemmens C. Maladie de Wilson-Actualités. *Rev Med Int* 2015 ; 4924.
- Trocello JM, Chappuis P, Chaîne P, Rémy P, Debray D, Duclos-Vallée JC. Maladie de Wilson. *Presse Med* 2009 ; 38 : 1089-1098.
- Emile C. Nouveauté dans le diagnostic et le suivi de la maladie de Wilson. *Option Bio* 2015 : 528-529.
- Trocello JM, Chappuis P, El Balkhi S, Poupon J, Leyendecker A, Chaîne P. Anomalie du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *Rev Med Int* 2010 ; 31 : 750-756.
- Guillaude O, Lachaux A. Conseils de prise en charge de la maladie de Wilson. Fiche Genmad jan 2012.
- Hiroz P, Antonino A, Doerig C, Pache I, Moradpour D. La maladie de Wilson : un caméléon clinique auquel il faut penser. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 : 1690-5.
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological cooper disorders. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 103-13.
- Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A, Theodore F. Mode d'entrée psychiatrique dans la maladie de Wilson : à propos d'un cas à début tardif. *L'Encéphale* 2007 ; 33 : 924-932.
- Bayram AK, Gumus H, Arslan D, Ozcora GK, Kumandas S, Karacabey N. Neurological features and management of Wilson disease in children : an evaluation of 12 cases. *Turk Ped Ars* 2016 ; 51 : 15-21.

- Woimant F, Tuppin P, Samson S, Chaîne P, Girardo-Tinant N, Poujois A. Première étude épidémiologique française sur la maladie de Wilson. *Rev Neuro* 2016 ; A108 :D03.
- Semra H, Taghane N, Djebbari S, Benhamada S, Laib I, Serradj F. Maladie de Wilson : étude Clinique de 8 cas présentant une atteinte neurologique. *Rev Neurol* 2016 ; A109 : D05.
- Lin LJ, Wang DX, Ding NN, Lin Y, Zheng CQ. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease : an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res* 2014 ; 36 : 157-63.
- Hafi M, Ben Mustapha N, Amri M, Labidi A, Serghini M, Fekih M. Maladie de Wilson : expérience monocentrique. *Rev Med Int* 2016 ; A165 : CA141.
- Damak C, Snoussi M, Frikha F, Garbaa S, Mesrati H, Turki C. Atteinte hépatique au cours de la maladie de Wilson : à propos de 2 observations. *Rev Med Int* 2015 ; A110 : CA070.
- El Mellakh M, Adali N, Kissani N, El Yadirri G, Sbihi M. La maladie de Wilson au CHU Mohamed VI de Marrakech, à propos de 20 cas. *Rev Neuro* 2016 ; A111 : D10.
- Feng L, Wen MY, Wang WQ, Fan XL, Yang L. Clinical characteristics of Wilson's disease : a retrospective analysis of admission data among 126 patients. *Sichuan Da XueXue Bao Yi Xue Ban* 2016 ; 47 :128-130.
- Seo JK. Wilson disease update. *Korean J Hepatol* 2006 ; 12 : 333-63.
- El-Karakasy H, Fahmy M, El Raziky MS, El-Hawary M, El-Sayed R, El-Koofy N et al. A clinical study of Wilson's disease : the experience of a single Egyptian Pediatric Hepatology Unit. *Arab J Gastroenterol* 2011 ; 12 : 125-30.
- Woimant F, Trocello JM, Chaîne P, Rémy P, Chappuis P. La maladie de Wilson. *Neuro* 2010 ; 2 : 255-8.
- Chandhok G, Horvath J, Aggarwal A, Bhatt M, Zibert A, Schmidt HHJ. Functional analysis and drug response to zinc and D-penicillamine in stable ATP7B mutant hepatic cell lines. *World J Gastroenterol* 2016 ; 28 : 4109-4119.