

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1663

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Hamza HAMZAOUI**

le 12 octobre 2022

**INTÉRÊT DE L'IRM DE DIFFUSION DANS L'IMAGERIE CÉRÉBRALE**  
**DE LA MALADIE DE WILSON**

Directeur de thèse : Pr Fabrice BONNEVILLE

**JURY**

Monsieur le Professeur Christophe COGNARD

Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

Madame le Docteur Annick SEVELY

Madame le Docteur Fabienne ORY-MAGNE

Madame le Docteur Sofia PATSOURA

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

FACULTE DE SANTE  
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux  
Tableau des personnels HU de médecine  
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
Professeur BOUTAULT Franck  
Professeur CARON Philippe  
Professeur CHAMONTIN Bernard  
Professeur CHAP Huques  
Professeur GRAND Alain  
Professeur LAGARRIGUE Jacques  
Professeur LAURENT GUY  
Professeur LAZORTHES Yves  
Professeur MAGNAVAL Jean-François  
Professeur MARCHOU Bruno  
Professeur PERRET Bertrand  
Professeur RISCHMANN Pascal  
Professeur RIVIERE Daniel  
Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muniel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RADUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)



**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine générale**  
M. MESTHÉ Pierre  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**Professeurs Associés**

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
Mme BOURGEOIS Odile  
M. BOYER Pierre  
M. CHICOULAA Bruno  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
M. PIPONNIER David  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André

**Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène**

Mme MALAUAUD Sandra



**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol André	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dev. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. Curot Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme FREYENS Anne  
Mme LATROUS Leila  
Mme PUECH Marielle

**A MON PRESIDENT DE JURY**

Monsieur le Professeur Christophe COGNARD

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier en Neuroradiologie*

*Chef de service de Neuroradiologie du CHU de Purpan*

C'est un immense honneur de vous avoir comme président de jury.

Je vous remercie pour vos précieux enseignements et vos conseils lors des consultations de neuroradiologie interventionnelle.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **A MON DIRECTEUR DE THESE**

Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

*Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier en Neuroradiologie*

Je vous remercie et vous exprime toute ma gratitude pour m'avoir proposé ce travail puis de toute l'aide que vous m'avez apporté pour le réaliser. Cela a été un honneur de travailler sous votre direction.

Merci pour vos précieux enseignements, toujours très intéressants et enrichissants.

De manière plus générale merci de tout ce que vous faites pour les internes de radiologie toulousains.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma grande admiration.



## **A MON JURY DE THESE**

Madame le Docteur Annick SEVELY

*Praticien hospitalier en Neuroradiologie pédiatrique*

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, c'est un honneur pour moi de vous avoir dans mon jury de thèse.

Merci pour vos précieux enseignements en neuroradiologie pédiatrique et pour votre bienveillance infaillible envers les internes.

Soyez assurée de mon profond respect.

**A MON JURY DE THESE**

Madame le Docteur Fabienne ORY-MAGNE

*Praticien hospitalier en Neurologie*

*Responsable du centre de compétence régional de la maladie de Wilson*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'apporter votre point de vue de neurologue.  
Je vous remercie de votre gentillesse et de l'aide précieuse que vous m'avez apporté dans ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A MON JURY DE THESE**

Madame le Docteur Sofia PATSOURA

Praticien hospitalier en Neuroradiologie

Merci d'avoir accepté sans hésitation de juger ce travail.

Cela a été un réel plaisir et un honneur de travailler avec une personne d'aussi brillante et disponible que toi.

Sois assurée de mon profond respect.



## **A MES MAÎTRES**

### **Monsieur le Professeur Hervé ROUSSEAU**

Merci pour vos précieux enseignements en radiologie interventionnelle et de me permettre de continuer d'apprendre à vos côtés en radiologie interventionnelle avancée.

### **Monsieur le Professeur Nicolas SANS**

Merci pour la qualité de vos enseignements, tant lors des vacances IRM du mercredi matin que lors des précieux cours du DIU d'imagerie ostéo-articulaire. Soyez assuré de mon profond respect.

### **Madame le Professeur Marie FARUCH-BILFELD**

Tu es pour moi un exemple de compétence et de rigueur dans le travail mais aussi un exemple pour tes valeurs humaines, cela a été un honneur de bénéficier de tes enseignements et de travailler à tes côtés.

### **Monsieur le Docteur Philippe OTAL**

Merci pour tout ce que tu fais pour les internes de radiologie toulousains, la qualité de tes enseignements est reconnue de tous. Cela a été un honneur de bénéficier de ces enseignements tant durant les cours du lundi, que durant les vacances de scanner et lors des gestes de radiologie interventionnelle.

## AUX DOCTEURS

*A l'équipe Ranguelloise,*

**Fatima-Zohra MOKRANE (Téma)** : « Alors doudou deux choses ». Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, ta disponibilité et tes précieux enseignements. Tu es pour moi un exemple tant sur le plan professionnel qu'humain.

**Séverine LAGARDE** : « Quesque tu lui as vu ». Merci pour les précieux enseignements lors de tes vacances de scanner, toujours avec beaucoup de pédagogie et de bienveillance.

**Marie-Charlotte DELCHIER (Micha)** : Cela a toujours été un plaisir de travailler à tes côtés que ce soit à l'IRM ou au bloc « on ne va pas y passer 10 ans non plus Hamza ahah ». Merci pour tes enseignements.

**Samia COLLOT** : Merci pour tes précieux enseignements autour de l'imagerie thoracique.

**Charline ZADRO** : Tu as relu les tout premiers scanners que j'ai interprétés à Ranguel je te remercie pour ce sacrifice ahah. Merci infiniment pour ta bonne humeur, ton aide et tes enseignements.

**Paul REVEL-MOUROZ** : Aussi brillant pour enrôler le ballon en lucarne que pour guider le Progreat.

**Alexandre NGUYEN** : Le meilleur surfeur de la West Coast.

**Pierre MAREK** : Mon Marek HAHAAHAHA. La technique de Nani et la classe de Ferguson.

**Chloé DORCZYNSKI** : Libérée, délivrée je ne boirai plus jamais de café ahah

**Ephraïm PARTOUCHE** : Merci pour ta confiance, à la console comme au bloc, c'était un plaisir de travailler avec toi.

**Emmanuel LACROIX** : Le Tiger Woods de la colline. Un mélange de compétence et de bonne humeur.

**Aris CROUZEVIALLE** aka Kaddour : Le meilleur maître kébabier de la région. Un immense plaisir de travailler avec toi, d'abord en tant que co-interne puis chef, à très bientôt.

**Marie-Agnès MARACHET** : Avec qui je n'ai pas eu la chance de beaucoup travailler mais toujours disponible pour un coup de main si besoin.

**Adrien VAVASSEUR** : NQNG petit bloc. Une vraie machine avec un cœur immense.

**Marion JAFFRO** : Une personne formidable et authentique.

**François, Baptiste, Noé et Nico** avec qui j'ai passé 6 mois exceptionnels.

*Aux équipes d'imagerie ostéo-articulaire, d'imagerie pédiatrique et d'imagerie gynécologique*

**Franck LAPEGUE** : Une référence de l'imagerie ostéoarticulaire avec une humilité et une authenticité uniques. Merci pour tous tes enseignements de très grande qualité.

**Hélène CHIAVASSA-GANDOIS** : Merci pour tes précieux conseils et enseignements.

**Hubert BASSELERIE** : Iron Hubert !! Merci pour tes enseignements et ta disponibilité.

**Romain BILGER** : L'encyclopédie Bilger Limited Company.

**Céline GOUMARRE** : C'est Marseille bébé. A quand une sortie bateau dans les Calanques ?

**Maxence TIERCELIN** : Soigne cette cheville et reviens vite à l'Urban soccer.

**Samantha NABET** : La toute première co-interne. Un rayon de soleil !!

**Constance LAMBEAUX** : Sympathique le bloc sur la première astreinte ahah

**Antoine FILLIOLE** : L'homme qui gère le pull-shot plus vite que son ombre

**Florent PAPIN** : Je te souhaite tout le bonheur et toute la réussite dans ta nouvelle vie.

**François LAFOURCADE** : Avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler.

**Charlotte PONSOLLE, Clémentine CALAZEL** : Les inséparables.

**Claire RICARD** : J'espère que tout se passe bien pour toi.

**Julie VIAL** : Une référence de l'imagerie pédiatrique. C'est toujours un plaisir de travailler à tes côtés.

**Louise DESTOMBES** : Merci pour la qualité de tes enseignements en imagerie de la femme.

**Rafy BACHOUR** : Alors ce séjour à Amman, pas trop long ?

**Léa GAUTHIER** : On est les chats noirs pour les blocs Ahah

**Sophie SIMON** : Toujours un petit moment potin entre deux écho. Merci de ta gentillesse.

**Estelle MAUPOINT** : Tu peux interpréter un scanner en position Adho Mukha Svanasana ?

**Sarah LE SAGERE** : Superwoman !!

**Djaïda BELKACEMI** : C'est un plaisir de travailler avec toi les mercredis.



*A l'équipe de Neuroradiologie,*

**Jean DARCOURT** : Le Philippe Etchebest de la neuroradiologie, rigueur et travail ahah. Surtout quelqu'un avec un grand cœur. Merci pour tes enseignements.

**Margaux ROQUES** : Dommage que le Motchiya est fermé, une autre bonne adresse japonaise ? Toujours en PLS devant tes quiz d'anat ahah

**Isabelle CATALA** : L'analyse des tumeurs cérébrales paraît tellement simple avec toi.

**Gilles ADAM** : Bonjour vous !! Bonne journée vous !! Les vacances avec toi passent très vite, surtout quand on lance un Monopoly à 15h...

**Philippe TALL** : Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur. A quand un petit foot ? ahah

**Muriel KANY** : Merci pour tes enseignements lors de la vacation et de la RCP du lundi.

**Anne-Christine JANUEL** : Avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler.

**Magali RAVENAU** : La maladie de Wilson n'a pas de secret pour toi !!

**Raluca GRAMADA** : Je n'ai pas eu la chance de beaucoup en profiter mais tes cours étaient excellents.

**Delphine DGHAYEM** : Dédé !! Tu n'as plus envoyé d'expression depuis des mois. C'est fort de café quand même !!

**Guillaume BELLANGER** : La neuroradiologie interventionnelle n'a plus de secret pour toi. On te voit plus à l'Urban soccer ?!!

**Carole RIBAUTE** : Alors on s'arrose le beignet ? ahah Bonne continuation sur la West Coast.

**Julien DUPLANTIER** : L'homme au 100% de réussite à la pose de picc-line.

**Simon FREISS** : Toujours le sourire !! J'espère que tout se passe bien pour toi.

**Thomas CHARVOLIN** : Bonne continuation dans cette nouvelle aventure.

**Aux manipulateurs radio,**

Un immense merci à toutes les équipes que ce soit à Rangueil, PPR/URM, HE, IDF ou au bloc. Merci de votre bienveillance et de votre aide dans les moments de doute.

A tous nos moments passés ensemble, les bons comme les moins bons.

**Aux infirmières du bloc opératoire,**

A Sofia, Martine, Hélène, Fanny, Aurelia, Soline... et tous que je n'ai pas cité. Merci pour toute l'aide et la bienveillance que vous m'avez apporté. Hâte de commencer cette année de RIA avec vous.

A Julie, j'espère que ton aventure aux States se passe bien. Yeeeeeeaaah !! Ahah

Aux infirmiers du bloc de PPR, avec qui j'ai moins eu la chance de travailler.

**Aux aides-soignants et aux secrétaires,**

Merci pour l'immense travail que vous fournissez et de toute l'aide quotidienne que vous nous apportez.

Un merci particulier à Rosy avec qui je vais avoir la chance de travailler encore un mois.

**A tous les patients,** pour qui nous faisons ce métier.

*Aux équipes des hôpitaux périphériques,*

**A Carcassonne,**

Merci pour votre accueil et votre sympathie. Vous m'avez permis de faire mes premiers pas dans la radiologie en toute bienveillance. Merci à Muriel pour votre accueil et vos enseignements. Un merci particulier à Constantin et Djohar pour m'avoir appris tellement de chose durant ce premier semestre. Alexandra, pour tes conseils ski ahah. Michel et Valérie, les deux anges gardien de l'échographie. A toutes les secrétaires d'une gentillesse incroyable.

**A Montauban,**

Au professeur Jean-Jacques RAILHAC, pour tous vos enseignements et notamment vos précieux cours du jeudi. A Jeanne-Nicole TSOYOU, merci de m'avoir accueilli avec bienveillance et pour tout ce que tu as fait pour ce service. A Pierre FAJADET, pour ton humilité et tes précieux enseignements. A Florence VARLAIS-ROUGE, pour ta gentillesse et toutes ces vacances IRM à tes côtés. Aux docteurs, BOULLOCHE Nicolas, DUONG Kai et Sandy OENG. A tout le reste de l'équipe avec qui j'ai passé d'excellents moments.

**A Tarbes,**

A Françoise HUGON, Merci pour toutes ces vacances de mammographie où j'ai énormément appris. A Muriel TISSIER, merci pour ta sympathie et ta bienveillance. C'était un plaisir de travailler avec toi. A Lucile COASSIN, Iron Woman ahah Je te souhaite beaucoup de bonheur pour cette nouvelle aventure. A Solofó, avec qui je n'ai pas beaucoup travaillé. A tout le reste de l'équipe, merci pour votre accueil et votre sympathie, j'ai passé 6 mois inoubliables à vos côtés.

## A MES CO-INTERNES

**Roxane**, Merci pour tes conseils j'espère que l'aventure carcassonnaise se passe bien. A **Marion L. Phillipe**, aka Wolverine. **Narimène**, aka Dora l'exploratrice de Oran ahah. **Harold**, Chiron like a diamond in the sky ahah. **Axel**, A LA LIGNE A LA LIGNE, **Rayan**, Le grand Vizir. A quand un spicy burger ? **Thomas**, Yoohoooo aveeeennce. **Guilhem**, Zeus, le fils spirituel du micronodule. **Arthur**, et ses beaux shorts fleuris. **Carole**, ou plutôt dame Carole. **Elorie**, tout en VVS carats certifiés. **Jeff**, Il va en CCV il va en CCV (je sais que tu l'as lu en chantant). Un peu grâce à toi cette thèse. Et merci à Pierre aussi !! **Thibaut**, le crocodile nîmois.

**Sylvain**, tu mets kyste !! Vraiment pas mal le Zen-Saï merci pour l'adresse ahah **Louis**, Vas-y la vie d'ma mère je suis dans la merde pour la thèse, je vais cramer une garo. **Gildas**, le plongeur des abysses. **Kévin**, on book une date à Ibiza ? **Tam**, c'est un mec AMAZING. **Julien**, t'as trouvé celui qui ne range pas ses draps ? **Julie**, on ne l'aura pas fait ensemble ce pot de thèse, on se rattrapera. **Rokia**, madame la référente. Merci pour tout !!

**Théo**, el grande jugador, champion multisport. **Hamza L**, cher homonyme recevez mes sincères salutations. **Johan**, te voir avec une blouse sur le boulevard en trottinette à 8h du matin n'a pas de prix ahah. **Sébastien**, gants noirs, casque noir, T-max noir, c'est pour quand le brako ? **Julie**, On se retrouve bientôt en haut du Tourmalet ?! **Nithida**, toujours un petit coup de fil pour papoter pendant les gardes. **Julien**, le grantatakan. **Marina**, la bordelaise au grand cœur. **Thibaut**, le CRS ahah.

**Margot**, le rôle de maman te va à merveille. **Joe-Marie**, j'en peux plus Jo !! Hâte pour ce nouveau semestre avec toi sur la colline. **Victor**, Zrounbesque. Le gentleman de la Croix-Rousse. **Kévin**, référent de l'écho pelvienne. **Hugo**, désolé pour les lunettes mais c'était la présaison je n'avais pas encore pris mes marques. **Marie-Claire**, acolyte du foot et de pédiat. Toujours le sourire, cela a été un vrai plaisir de partager ce semestre avec toi. **Julien**, à quand un tour en planneur ? **Alix**, vas-y putain ils me saoulent le HUB. **Sabine**, **Pierre** et **Jimmy** aka Alberto Contador.

**Mathieu**, le chaton agressé par les tigresses. **Clémence**, l'externe devenu co-interne. **Jules-Antoine**, alors ce stage à Tarbes ? **Sami**, le numéro 10 de l'OGC. **Émilie**, elles ne sont pas cadrées ces trans ahah **Yamine**, DZ power. **Antoine**, **Guillaume**, **Célia**, **Marion**, **Bastien**.

**Charles**, alorrrrrs Chaarrrrrles ça tlavail ? **Mathilde**, mais arrêttteeeuh. **Alexia**, toujours partante pour un verre... ou plusieurs. **Céline**, et ses Rooibos. **Oana**, askip tu reprends des gardes ?

Aux autres copains du foot et de neuroscience ahah, **Amaury** et **Mahamadou** les grantatakans. A bientôt !!

## A MES AMIS

A ceux rencontrés à Carcassonne : *Carcassonnéééééééh*

A **Justine**, Par qui commencer si ce n'est par toi ?! Merci pour ce que tu es. Merci pour toutes les attentions et le soutien que tu m'apportes chaque jour. Je sais combien je peux compter sur toi. C'est vraiment un bonheur d'être à tes côtés. A tous nos moments passés et à venir.

A **Ophélie**, aka Fatima et ses cascades en voitures. Mais bon il y aura toujours Paps pour te sortir d'affaire ahah. A **Karim**, marseiiiiiiiiiiiiiiii, le meilleur drifteur de Carcassonne, les ronds-points s'en souviennent ahah A **Teva** et **Tehani**, Le surfeur et l'instagrameuse aux stories 4K ahah. Un vrai plaisir de vous retrouver à chaque fois. A **Ignacio**, encara Messi encara Messi encara Messi Ahah. toujours le maté bien chaud pour faire la route. Très technique l'argentin !! A **Marine**, Déjà félicitations pour ce magnifique travail de thèse que tu viens de finir. On fête ça cet hiver en descendant une noire dans les Alpes ?? ahah

Aux irréductibles de MTP : aka Octavia, Avast ou encore Tchoupi-gang

A **Zakaria**, prochain sujet de thèse : comment Zak fait-il pour être aussi maladroit ? Étude prospective. Résultats : RIP l'iPhone ahah. A **Bob**, la grenouille, la légende raconte que tu es toujours en route pour Avignon mdr. A **Zouhaire**, aka Zouhir Lyre ou encore Location Bateau, bon on va réussir à partir au Japon ou quoi ? A **Samuel**, Félicitations à toi et à Cindy. Vous allez être de merveilleux parents. A **Momo**, le géologue teh la street. A **Rachid**, appelle rachid le pompier et dit lui y a pas de fumée sans feu. A **Youssef**, eh eh eh attendez monsieur attendez, ne me dites tête de Tchoupi faites le beau pas faites le beau hein. Mille mercis pour ce moment ahah

A la Team montpelliéraine aka Apart industriel :

A **Moha**, Puisserguier RPZ !! Force pour ta thèse mon reuf. A **Moufid**, et à cette fameuse scène à la gare de Lyon ahah. A **Majid**, el grande abocado de medellin. A **Nabil**, frerot on oubliera pas cette soirée à Carcassonne ahah. A **Yassine**, had nhar khrej falso. A **Anwar**, et toutes les heures passées à bosser à la Lyre ahah. A **Hocine**, Tu penses je dois aller voir un médecin Hamza ??? Oww misère de misère cette histoire de mal de crâne aux urgences ahah

Aux potos de l'externat :

A **Stanislas**, aka Staniziiii, un parcours exemplaire qui force le respect. Plein de réussite et de bonheur mon frerot. A **Mira** et **Nidal**, Amusez-vous bien dans votre futur voyage et envoyez-nous des photos. A **Julia** et **Gaetan**, bon courage pour vos thèses aussi. Encore félicitations pour le mariage. A **Clara** et **Loïc**, Les pilotes !! Hamilton n'a qu'à bien se tenir ahah. Bon courage pour vos thèses à venir !! A **Imen**, dommage que tu n'aies pas fait ton stage de radio 6 mois après !! **Mathilde**, bonne continuation pour ton retour dans le sud. A très bientôt.

A la colloc de Capou :

A **Joana** et **Etienne** et aussi à **Augustin** (première dédicace sur une thèse ahah), tellement mignon de vous voir parents. A **Morgane**, la seule et unique, celle qui a été frappée littéralement par Jésus ahah. A **Ludo**, avec son chapeau de paille et ses 2 grammes 8 à Capou ahah.

A la colloc tarbaise : *la maison du boss*

A **Serena**, oui c'est fatiguant quand tu arrives en bas de la piste alors que moi j'ai pas fait 2 mètres ahah A tous ces tacos en post-garde. A **Chloé**, j'espère que ce conseil parfum a été bon. Je me souviendrai toujours de cette journée au ski en plein tempête !! A **Rafa** et **Mathieu**, alors les typos !! On attend toujours ce tajine. A **Thomas**, l'éternel renégat Ahah

Aux co-internes de Tarbes :

A **Astrid**, la nantaise au grand cœur ; **Ambroise** et **Julie M**, le duc et la duchesse ; **Nada** et **Gauthier**, les inséparables ; **Jeanne**, wallah c'est vrai !! ; **Anthony**, profite bien de ce voyage ; **Damien**, aka Jason Statham ; **JB**, monsieur Chirac ; **Julie C**, stylées ces descentes à la Mongie ; **Antoine**, j'espère que tu t'es remis de ta blessure ; **Lucas**, On t'en veut pas pour la sono tkt (un peu qd même lol) ; **Marine**, alors ce « marathon » **Marwa**, tjr un plaisir de te croiser à HE ; **Merlin**, l'enchanteur (oui oui facile) ; **Quentin**, le grossiste ; **Cécile**, merci pour la cafetière ahah ; **Etienne** ; **Blandine** ; **Clara** ; **Clémence** ; **Juliette**.

## A MA FAMILLE

**A mes parents.** Aucun mot, aussi expressif soit-il ne saurait être à la hauteur de vos sacrifices, ni exprimer la profondeur de ma reconnaissance. Alors je serais bref. Ce modeste travail est le fruit des efforts extraordinaires que vous avez fournis, tout au long de votre vie, pour nous offrir une vie meilleure. Je sais combien vous en êtes fiers.

C'est grâce à tous vos sacrifices que je suis ici aujourd'hui.

**A mes frères et sœur, A Mohammed, Abderrahmane, Abderrahim et Hanane.** Merci pour votre soutien et toutes vos attentions à l'égard du petit dernier ahah. Vous avez toujours été à mes côtés durant les moments difficiles et vous m'avez permis de réaliser que la famille est sacrée. Vous êtes pour moi, une vraie source d'inspiration.

**A Noureddine, Fatima, Farah et Bouchra.** Ce travail est aussi pour vous. Merci d'être présents. A tous ces bons moments passés et à venir.

**A Abdessamad, Ilias, Youssef, Reda, Wissal, Wiam, Yasmine, Narjes, Sofia, Hind, Dounia et Ines.** Les petits (et grands) monstres ahah. Ce travail vous est dédié. Dans quelques années ce sera votre tour inchallah !!

**A Henna,** pour tous tes douâs. **A Ba sidi, Jdi Mendou et Khalti,** je sais combien vous auriez été fiers.

**A mes oncles, tantes, cousins et cousines,** à vous tous, du Maroc, d'Espagne, de France ou d'ailleurs merci pour votre soutien. Merci à ceux présents aujourd'hui et j'espère à très bientôt pour les autres. Un merci particulier à **Abdellatif,** pour ton soutien et tous ces coups de fil pendant la PACES.

Évidemment, à tous ceux que j'ai oublié et qui me sont chers...

## *Serment d'Hippocrate*

*«Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.»*



**INTÉRÊT DE L'IRM DE DIFFUSION DANS L'IMAGERIE CÉRÉBRALE  
DE LA MALADIE DE WILSON**

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>A. Généralités :.....</b>	<b>2</b>
<b>B. Historique : .....</b>	<b>2</b>
<b>C. Épidémiologie :.....</b>	<b>4</b>
<b>D. Manifestations clinico-biologiques : .....</b>	<b>5</b>
1. Manifestations hépatiques : .....	5
2. Manifestations neurologiques : .....	5
3. Autres manifestations cliniques : .....	6
4. Manifestations biologiques :.....	7
<b>E. Physiopathologie :.....</b>	<b>7</b>
1. Le cuivre et son métabolisme normal :.....	7
2. Génétique et physio-pathogénie : .....	9
<b>F. Traitements :.....</b>	<b>10</b>
<b>G. Imagerie : .....</b>	<b>11</b>
1. Anomalies de l'imagerie cérébrale :.....	11
2. Quels sont les défis de l'imagerie dans la maladie de Wilson ?.....	15
<b>II. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>17</b>
<b>A. Population :.....</b>	<b>17</b>
<b>B. Caractéristiques IRM : .....</b>	<b>17</b>
1. Anomalies morphologiques : .....	17
2. Imagerie de diffusion : .....	20
3. Score IRM intégrant la diffusion : .....	21
<b>C. Analyse statistique : .....</b>	<b>22</b>
<b>III. RESULTATS : .....</b>	<b>24</b>
<b>A. Étude descriptive :.....</b>	<b>24</b>
1. Caractéristiques des patients :.....	24
2. Anomalies de l'imagerie cérébrale : .....	26
<b>B. Étude analytique : .....</b>	<b>35</b>
1. Sévérité clinique : .....	35
2. Sévérité IRM :.....	36
3. Évolution chronologique : .....	37
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>38</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>42</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>53</b>

## ABREVIATIONS

MW	Maladie de Wilson
UWDRS	Échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Wilson
IRM	Imagerie par résonance magnétique
DWI	Imagerie pondérée en diffusion
B1000	Valeur de b de 1000 s/mm <sup>2</sup>
ADC	Coefficient de diffusion apparent
FLAIR	Récupération d'inversion atténuée par fluide
PACS	Système de communication et d'archivage d'images
REC	Cuivre échangeable relatif
PRES	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

# I. INTRODUCTION

## A. Généralités :

La Maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une pathologie métabolique de surcharge liée à une accumulation anormale du cuivre dans l'organisme. Elle est liée à une mutation génétique entraînant un défaut d'excrétion biliaire du cuivre. En l'absence de traitement il existe une accumulation toxique du cuivre dans les tissus, essentiellement dans le foie et le système nerveux central, qui entraîne des lésions histologiques parfois irréversibles.

## B. Historique :

### 1<sup>ère</sup> partie : Comprendre la clinique et établir un cadre nosologique

**1860** : De nombreux auteurs attribuent à Friedrich Theodor von Frerichs la première description de la maladie dans le « traité des maladies du foie » en 1860. Il rapporte le cas d'un patient de 9 ans ayant développé des troubles neurologiques (troubles de la parole, mouvements anormaux, tremblements...) avant de décéder à l'âge de 10 ans. L'autopsie a retrouvé des anomalies hépatiques compatibles avec une cirrhose. (1,2)

**1883** : Westphall rapporte 2 cas de patients avec des troubles neurologiques similaires à ceux retrouvés dans la « sclérose multiple » mais dont l'aspect anatomopathologique lors de l'autopsie est différent. Il l'appelle alors « pseudo-sclérose ». Plus tard (1890), Strumpell, retrouvera une cirrhose chez 3 autres patients atteints de « pseudo-sclérose ». (3)

**1888** : William Gowers décrit le cas d'un enfant de 10 ans et de sa sœur qui présentent tous les deux des mouvements anormaux similaires. Il suggère le terme de « tetanoïde chorea ». Il évoque quelques années plus tard dans son ouvrage « On tetanoïde chorea and its association with cirrhosis » le lien des troubles neurologiques avec la cirrhose. Il décrit aussi de façon plus précise les troubles neurologiques et notamment la dystonie. (1)

**1890** : Joseph Ormerod, décrit chez un enfant de 10 ans, une atteinte neurologique avec « mouvements anormaux du bras », « crampes des mains », « troubles de la parole » et des « anomalies de l'expression faciale » compatibles avec un '*risus sardonicus*'. Après une progression rapide de la maladie, le décès du patient a lieu 1 an plus tard. L'autopsie a retrouvé, en plus d'une cirrhose, un « ramollissement inflammatoire » des noyaux lenticulaires et une nécrose de leur partie externe (putamen). (1,4)

**1902** : Kayser décrit la présence d'un anneau « brun-verdâtre » de la cornée d'un patient de 23 ans que l'on pense atteint de « sclérose multiple ».

**1903** : Fleischer décrit la présence du même anneau pigmenté chez deux patients, l'un atteint de « sclérose multiple » et l'autre de « pseudo-sclérose ».

**1911** : Le nom attribué aujourd'hui à cette maladie dérive du travail de thèse de Samuel Alexander Kinnier Wilson. Il a décrit sur plus de 200 pages ses observations cliniques auprès

de 12 patients (4 patients suivis personnellement, 2 cas tirés des travaux de Gowers avec qui il travaillait et 6 cas similaires tirés de la littérature). (1) Elles sont publiées dans *Brain* en 1912. (5)

Il propose alors, pour la première fois, le terme de « dégénérescence lenticulaire progressive » pour désigner une affection « familiale » rare, atteignant des « sujets jeunes » et « constamment mortelle ».

Il désigne l'atteinte hépatique comme « constante » et « primitive » et qu'une « toxine inconnue » non infectieuse d'origine hépatique serait responsable de l'atteinte neurologique. Wilson n'a pas observé d'atteinte de la cornée chez ses patients mais évoque les similarités cliniques avec la « pseudo-sclérose ». (6)

**1913** : Rumpel met en évidence une augmentation du cuivre dans le foie chez un patient atteint de « pseudo-sclérose ». (7)

**1920** : Spielmeyer conclura que la « maladie de Wilson » et la « pseudo-sclérose » sont une et même maladie. (8)

## **2<sup>ème</sup> partie : Une fois la maladie identifiée, comprendre son étiopathogénie**

**1921** : Sur une revue de la littérature de 64 patients et de 4 patients suivis personnellement, Hall montre le caractère héréditaire avec une transmission autosomique récessive. Il confirme l'hypothèse que la MW et la « pseudo-sclérose » sont la même maladie qu'il regroupe sous le terme de « dégénérescence hépato-lenticulaire ».

**1929, 1930 et 1945** : Respectivement Vogt, Haurowitz et Glazebrook démontrent une accumulation de cuivre dans le foie et dans les noyaux gris centraux chez des patients atteints de MW. Quelques temps après, Mendelbrote montre une augmentation de l'excrétion urinaire du cuivre dans la MW. (1)

**1948** : Cumings, avec une étude comparative, prouve définitivement l'accumulation de cuivre dans le foie et le cerveau dans la dégénérescence hépato-lenticulaire ou MW. (9)

## **3<sup>ème</sup> partie : Après la découverte des causes de la maladie, place au traitement**

**1951** : Le 2-3dimercaptopropanol (Dimercaprol) ou British Anti-Lewisite, est d'abord utilisé comme antagoniste de gaz de combat durant la deuxième guerre mondiale. Ce traitement, injectable intra-musculaire, a été le premier traitement chélateur du cuivre. (10) Il est peu à peu délaissé dans le traitement de la MW en raison des nombreux effets secondaires.

**1956** : Walshe propose avec succès l'introduction de la Pénicillamine (médicament dérivant de la Pénicilline) en tant que traitement chélateur du cuivre. Il s'agit du premier traitement oral de la MW. (1,11)

**1961** : Schouwink décrit l'influence du Sulfate de Zinc sur l'absorption intestinale du cuivre, avec augmentation de l'excrétion fécale du cuivre. Il a ensuite montré l'amélioration clinique avec un traitement par Zinc chez deux patients atteints de MW. (11,12)

**1969** : Devant les nombreux effets secondaires de la Pénicillamine, Dixon puis Walshe proposent une alternative, le Triéthylène-tétramine ou Trientine. (11,13)

**1971** : Réalisation de la première transplantation hépatique dans le cadre de la MW et preuve de son caractère curatif. (14,15)

#### **4<sup>ème</sup> partie : Meilleure compréhension de la physiopathologie et découvertes génétiques**

**1984** : Frydman met en évidence que le gène responsable de la maladie est localisé sur le chromosome 13. (16)

**1993** : Trois équipes indépendantes (Bull, Tanzi et Yamagushi) annoncent dans *Nature and Genetics* la découverte du gène responsable de la MW localisé sur le chromosome 13q14.3 et couvre une région d'environ 80 kb. Il est responsable de la synthèse d'une P-type ATPase de 140 kDa permettant le transport du cuivre. (11)

**2009** : Czlonkowska montre des manifestations cliniques différentes chez des jumeaux monozygotes et donc ayant la même mutation, soulevant ainsi la présence d'autres facteurs influant l'évolution de la MW en plus de la génétique, notamment des facteurs épigénétiques et environnementaux. (17)

**2021** : A ce jour, plus de 900 mutations sont répertoriées dans les bases de données. (18)

### ***C. Épidémiologie :***

Dans le monde, d'anciennes études estiment la prévalence de la MW à environ 3/100.000. En Europe, la prévalence de la MW est plus faible en raison du plus faible taux de consanguinité. Elle est estimée entre 1,2/100.000 et 2/100.000 habitants (19).

En France, d'après une large étude réalisée par *A. Poujois et al* en 2013, on comptabilise 906 patients atteints de la MW soit une prévalence de 1,5 cas pour 100.000 habitants (1,65/100.000 chez les hommes et 1,44/100.000 chez les femmes). Une variabilité inter-régionale est observée avec des prévalences allant de 0/100.000 (Corse et Mayotte) à 2,85/100.000 (Lorraine). (20) En 2020, on estimait entre 1000 et 1500 le nombre de patients atteints de MW en France. (21)

Il existe une probable sous-estimation de ces chiffres du fait de la difficulté d'obtenir ces valeurs d'un point de vue méthodologique, d'une probable pénétrance incomplète de la maladie et de la difficulté diagnostique de cette pathologie notamment en raison de la variabilité clinico-biologique. Des études récentes ont permis d'estimer la prévalence des porteurs hétérozygotes à 2,5% dans la population générale et donc une prévalence de la maladie estimée à environ 14/100.000 habitants. (19,22,23).

La majorité des études montrent que la mortalité des patients atteints de la MW est 5 à 6% plus élevée que dans la population générale. La présence d'une atteinte hépatique ou neurologique avancée et la non-compliance au traitement sont les principaux facteurs qui affectent la survie. (24,25)

## **D. Manifestations clinico-biologiques :**

La MW est une pathologie systémique qui peut atteindre l'ensemble des organes. Les principales pathologies en lien avec les dépôts de cuivre dans les tissus sont hépatiques et neurologiques.

### 1. Manifestations hépatiques :

L'atteinte hépatique est toujours présente dans la MW. En effet le foie est l'organe central dans l'homéostasie du cuivre et participe en grande partie à l'excrétion du cuivre à l'état physiologique, il est le premier organe cible de cette maladie. (26)

L'absence de transporteur ATP7B entraîne une surcharge en cuivre des hépatocytes avec une toxicité, notamment liée aux radicaux libres, responsable de lésions tissulaires potentiellement irréversibles. (27)

La capacité de stockage du cuivre dans le foie permet de ne quasiment jamais avoir de symptomatologie liée à la MW avant l'âge de 3 ans. Certains cas de diagnostic avant 3 ans ont été rapportés dans la littérature, avec le patient le plus jeune diagnostiqué à l'âge de 9 mois sur une élévation des aminotransférases. (28) C'est en revanche le plus souvent à partir de 5 ans environ que ces capacités de stockage vont être dépassées et les premières manifestations de la maladie pourront alors être détectées. (29) Dans une étude réalisée sur 282 patients, *Taly et al* ont montré que l'âge de début était < 10 ans dans 26%, entre 10 et 20 ans dans 54,8%, entre 20 et 30 ans dans 5,9% et > 40 ans dans 1,4%. (30)

Les premières manifestations détectables de la maladie sont généralement une perturbation du bilan hépatique et un aspect hyperéchogène du parenchyme hépatique à l'échographie. Ensuite l'évolution progressive vers l'hépatopathie chronique sera associée à des signes d'insuffisance hépatique (élévation des aminotransférases, ictère, troubles de l'hémostase...) puis aux signes d'hypertension portale (ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique...). Dans la majorité des cas l'atteinte histologique sera non spécifique sur l'étude microscopique avec une inflammation et une stéatose dans un premier temps, puis des lésions de fibrose hépatique avant d'aboutir à une cirrhose macronodulaire. (27)

Dans certains cas, l'évolution se fait d'emblée vers une insuffisance hépatique aigüe, parfois vers une hépatite fulminante, avec une survenue plus fréquente chez les femmes jeunes (ratio femme/homme 4:1). (24) Cette atteinte aiguë peut nécessiter le recours à une transplantation hépatique en urgence. (31)

### 2. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques ont un début insidieux chez beaucoup de patients atteints de MW. Les symptômes neurologiques se développent le plus souvent entre 20 et 40 ans. Parfois ces symptômes se développent de façon plus précoce ou plus tardive : dans la littérature, le patient le plus jeune avec une symptomatologie neurologique avait 6 ans lors du diagnostic tandis que le plus âgé avait 72 ans. (32,33)

Plus rarement le début peut être rapidement évolutif voire pseudo-vasculaire. (34,35)

Les premières manifestations se caractérisent généralement par une dysarthrie parfois associée à de discrets troubles de la déglutition et une hypersalivation. Des tremblements, une maladresse inhabituelle ou des troubles du comportement peuvent compléter le tableau. (36)



En l'absence de traitement l'évolution se fait classiquement vers un tableau clinique associant : syndrome extrapyramidal par atteinte des voies nigro-striées, syndrome dystonique par atteinte des noyaux de la base et un syndrome ataxique par atteinte des voies cérébello-thalamiques. (36)

Le syndrome extrapyramidal a été rapporté comme première manifestation neurologique dans 19-62% des MW. Une rigidité parkinsonienne à prédominance axiale, une altération des mouvements fins, des troubles de l'équilibre et une dysarthrie sont des manifestations neurologiques classiques de la maladie. (36,37)

La dystonie est généralement présente chez au moins un tiers des patients avec atteinte neurologique, elle peut être focale ou multifocale. Elle débute le plus souvent aux extrémités puis en l'absence de traitement, peut se généraliser et être la source d'un important handicap. Les manifestations focales peuvent atteindre le visage avec un faciès caractéristique associant hypomimie et sourire permanent le 'risus sardonius'. La dystonie peut-être de fonction avec notamment des crampes de la main (crampe des écrivains). Le syndrome dystonique est fréquemment responsable de dysarthrie et d'hypersialorrhée. Des mouvements choréiques peuvent être associés à cette dystonie. (38)

Le tremblement est le mouvement anormal le plus fréquent, probablement en lien avec l'atteinte des voies cérébello-thalamiques. Il peut-être de repos, d'attitude ou d'action. Le tremblement peut être associé à un syndrome cérébelleux. En dehors des mouvements choréiques, d'autres mouvements anormaux à type de ballisme ou de stéréotypies notamment peuvent être observés. (36,39)

A ce tableau neurologique classique de la MW s'associe parfois d'autres manifestations neurologiques à type de myoclonies, neuropathies, syndrome des jambes sans repos, troubles du sommeil... Il est possible également d'observer des troubles neuropsychologiques qui peuvent faire errer le diagnostic car, parfois, ces troubles ne sont pas considérés comme pathologiques notamment chez l'adolescent (désintérêt scolaire, troubles du comportement, agitation...). Dans d'autres cas, ils sont attribués à une pathologie psychiatrique non organique (trouble bipolaire, hallucinations, tentatives de suicide...). (40,41)

### 3. Autres manifestations cliniques :

L'une des manifestations les plus caractéristiques de la MW est le dépôt de cuivre dans la membrane cornée de Descemet avec la formation d'un anneau de 'Kayser-Fleischer' périphérique généralement gris ou marron détecté à l'aide d'une lampe à fente. Les autres anomalies ophtalmologiques sont plus rares (cataracte en tournesol, troubles de l'oculomotricité...). (42)

La surcharge en cuivre est ubiquitaire avec des manifestations cliniques de la MW très variées. Les troubles hématologiques avec notamment une anémie hémolytique peuvent être responsables d'épisodes d'ictères récidivants en dehors d'une décompensation hépatique. Les manifestations rénales sont très fréquentes et peuvent aboutir à une dégradation du débit de filtration glomérulaire. D'autres atteintes sont également retrouvées principalement ostéoarticulaires, cardiaques, endocriniennes et dermatologiques. (43-46)

#### 4. Manifestations biologiques :

Classiquement dans la MW il existe une baisse de la cuprémie, une baisse de la céruloplasminémie et une augmentation de la cuprurie. Cependant cette triade est absente chez 3% des patients atteints de MW et présente chez 16% des patients non atteints de la MW, notamment des patients hétérozygotes. (47)

Le développement de la détection du cuivre ultrafiltrable et échangeable avec un calcul du REC (cuivre échangeable relatif) a permis de faire un grand pas dans la démarche diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% lorsqu'il est supérieur à 18,5%. (48)

### ***E. Physiopathologie :***

#### 1. Le cuivre et son métabolisme normal :

##### **a) Exposition de la population :**

Le cuivre est un métal rare, de symbole Cu, de couleur rouge-orangée qui prend une couleur vert-de-gris après oxydation. Il fait partie des métaux lourds, dont l'exposition peut avoir des effets néfastes pour la santé.

Le cuivre reste cependant un oligo-élément essentiel dont l'apport quotidien est considéré satisfaisant chez l'adulte sain entre 1,5 et 1,9 mg/j, avec une limite supérieure de sécurité de 5 mg/j. **Tableau 1 (annexe)**

En France, l'apport moyen de cuivre de la population française est estimé à 1,94 mg/j chez les adultes et 0,93 mg/j chez les enfants. Chez les adultes, le contributeur majoritaire à l'apport de cuivre est le café (36 %). Chez les enfants, les contributeurs majoritaires sont les pâtes (13 %). (49)

Dans une étude menée, pour la première fois, sur la population française entre 2014 et 2016, la recherche des déterminants de l'exposition au cuivre a montré que le statut tabagique influençait les concentrations urinaires en cuivre chez les adultes : les fumeurs sont plus imprégnés que les non-fumeurs. Chez les enfants, la consommation plus fréquente de légumes issus de l'agriculture biologique est associée à une augmentation des concentrations urinaires en cuivre. Cette relation n'est pas retrouvée de façon significative chez l'adulte certainement en raison d'une plus grande diversification alimentaire. (50)

##### **b) Voies d'absorption et d'excrétion :**

La voie orale constitue la principale voie d'absorption du cuivre. Les autres voies d'absorption, pulmonaire et cutanée, sont anecdotiques et leurs niveaux d'absorption ne sont pas connus de façon précise.

Le taux d'absorption par voie orale est très variable, de 15 à 97%, selon la forme chimique du cuivre, la nature de l'alimentation, le sexe, l'âge et l'interaction avec d'autres métaux, particulièrement le zinc... Il est absorbé essentiellement par le duodénum et l'iléon. (51,52) Sans traitement, il n'y a pas de différence d'absorption chez les patients atteints de MW et les sujets sains. (53)

Le cuivre absorbé est transporté au foie, puis il est acheminé soit vers la circulation sanguine sous forme de complexe avec la céruloplasmine ou dans une moindre mesure l'albumine, soit rapidement excrété dans la bile (80 % du cuivre hépatique). Les principaux organes cibles du cuivre sont le foie, les muscles et la moelle osseuse. La céruloplasmine, aussi appelée ferroxidase, joue un rôle primordial également dans le métabolisme du fer. Il n'y a cependant pas d'accumulation de cuivre dans l'organisme chez les individus sains dans un contexte d'apports physiologiques. La demi-vie du cuivre dans le sang est de 13 à 33 jours. (50) Les autres voies mineures d'excrétion du cuivre sont l'urine, les cheveux et les menstruations. (54)

### c) Effets bénéfiques :

Le cuivre est un co-facteur de nombreuses enzymes. Il est intervenant essentiel dans la respiration mitochondriale (ex : cytochrome c oxydase), la synthèse de catécholamines (ex : dopamine- $\beta$ -monooxygénase), la défense contre les radicaux libres (ex : superoxyde dismutase 1), la transcription génétique, le bon fonctionnement du système immunitaire... (36,55)

Une carence en cuivre peut se traduire par une anémie, des troubles ostéoarticulaires, des troubles du sommeil, des infections répétées... (56)

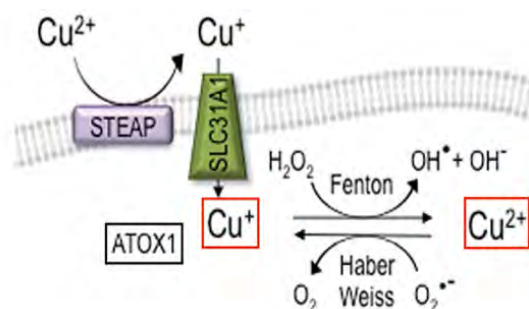
Cette carence est rare, elle concerne essentiellement les patients avec nutrition parentérale sans supplémentation, les patients souffrant de malabsorptions (chirurgie bariatrique), les patients atteints de la MW ayant un traitement par zinc ...

### d) Toxicité du cuivre :

L'ingestion de boissons ou d'aliments contenant plus de 25 mg de Cu/l est associée à l'apparition de symptômes digestifs aigus. Pour des doses plus importantes, la toxicité du cuivre peut entraîner une anémie hémolytique, des dommages des tubules rénaux, une nécrose hépatocellulaire... Chez l'adulte, la dose létale est estimée à 10-20 g de cuivre. (57)

L'excès de cuivre entraîne une inhibition des groupes sulfhydriles de certaines enzymes, comme la glucose-6-phosphatase et la glutathion réductase, qui protègent contre les radicaux libres. Il s'agit d'une inhibition compétitive proportionnellement à la concentration intracellulaire du cuivre. (57)

Le cuivre est également capable de catalyser la formation d'hydroxyle radical via les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss :



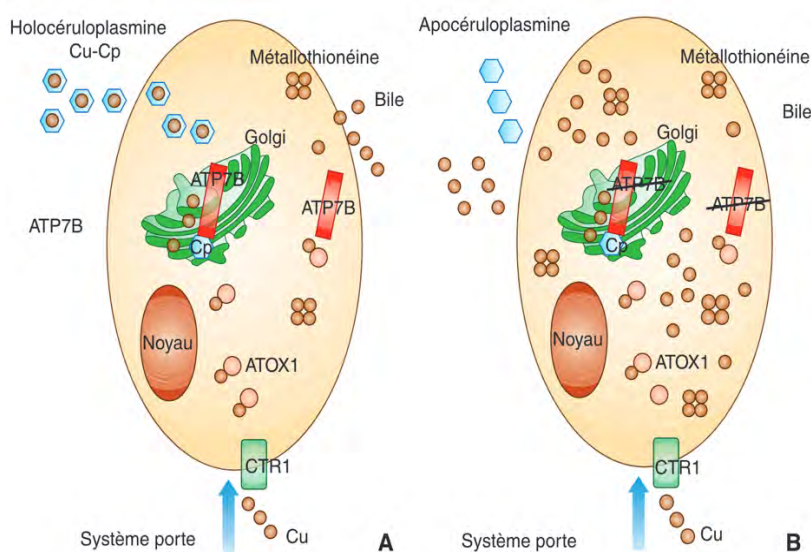
L'excès de cuivre, aigu ou chronique, favorise donc notamment la production de radicaux libres responsables de lésions cellulaires au niveau de l'ADN et d'organites tels que les mitochondries ou les lysosomes, entraînant la mort cellulaire. (58)

Huster et al, a montré l'effet néfaste d'une accumulation de cuivre, dans le cytoplasme et dans le noyau de cellules hépatocytaires chez des souris ATP7B <sup>-/-</sup>, avec nécrose et inflammation sur l'analyse microscopique et modifications architecturales nodulaires sur le plan macroscopique. (27)

Chez le sujet normal, la concentration cuprique dans le cerveau est hétérogène. Elle est particulièrement importante dans les noyaux gris centraux, la substance noire et les noyaux dentelés. (9) Chez les sujets atteints de MW la concentration cuprique dans le cerveau est 10 à 15 fois élevée avec une corrélation entre cette concentration et le degré d'atteinte lésionnelle en histopathologie. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence de franche corrélation directe entre la concentration cuprique et la sévérité clinique. (59,60) L'accumulation de fer et de manganèse joue probablement un rôle dans la toxicité tissulaire de la MW. (61)

## 2. Génétique et physio-pathogénie :

Deux principales protéines régulent le transport du cuivre, deux ATPases : ATP7A et ATP7B. Ces protéines sont exprimées de façons différentes selon les tissus. Par exemple, le foie exprime principalement ATP7B tandis que l'entérocyte exprime surtout ATP7A. (5,32,62) La protéine ATP7B est un transporteur intervenant dans deux principales étapes de l'homéostasie cuprique. Elle permet le transport du cuivre hors du cytoplasme et son excrétion biliaire. Elle intervient également dans l'incorporation du cuivre à l'apocéruloplasmine : **Fig. 1 - Maladie de Wilson, F. Woimant et al (36)**



**Figure 1.** Transport du cuivre dans l'hépatocyte. Cu : cuivre; Cp : céruloplasmine; CTR1 : copper transporter 1.

**A.** Chez le sujet normal, la protéine ATP7B permet l'élimination du cuivre dans la bile et sa liaison à l'apocéruloplasmine pour former l'holocéruloplasmine circulante.

**B.** Chez le sujet atteint de maladie de Wilson, le déficit fonctionnel en ATP7B ne permet plus l'élimination biliaire du cuivre; celui-ci s'accumule dans le foie fixé aux métallothionéines et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de l'holocéruloplasmine circulante et la libération de cuivre sous une forme libre dans la circulation.

La MW est une maladie génétique autosomale récessive liée à la mutation du gène ATP7B. Il est localisé dans le bras court du chromosome 13 (région 13q14), contient 20 introns/21 exons et s'étend sur 78 826 paires de bases. Cette mutation va induire un déficit fonctionnel en ATP7B et donc une accumulation de cuivre sous forme libre, d'abord dans les hépatocytes puis une distribution dans l'ensemble de l'organisme. (32)

A ce jour, plus de 900 mutations sont répertoriées selon l'Human Gene Mutation Database (HGMD). Un patient atteint de MW peut être homozygote pour l'une de ces mutations ou, plus souvent, avoir deux mutations différentes et être hétérozygote composite. La mutation H1069Q est la plus fréquente en Europe. (63)

L'âge de début de la maladie et les manifestations cliniques peuvent être complètement différents chez des patients ayant la même mutation, même chez des jumeaux homozygotes. Cela implique l'intervention de divers mécanismes supplémentaires. Ces différences peuvent être expliquées en partie par des facteurs environnementaux (apports plus ou moins importants en cuivre). D'autres facteurs sont également fortement suggérés, notamment la présence de gènes modificateurs du phénotype de la maladie ainsi que l'implication de facteurs épigénétiques. (63)

## ***F. Traitements :***

### **- Régime alimentaire :**

Un régime pauvre en cuivre est la première mesure mise en place chez tout patient atteint de MW. Le café, le chocolat, les abats, les fruits secs et les crustacés doivent être évités. Le traitement médical est principalement représenté par les chélateurs du cuivre (D-pénicillamine et TETA) et le zinc.

### **- Les chélateurs du cuivre :**

#### **D-PENICILLAMINE :**

Il s'agit du traitement de référence. Ce traitement agit par deux mécanismes, la formation de complexes avec le cuivre ionique éliminés par voie rénale et l'induction de synthèse de métallothionéines (protéines fixant le cuivre) également éliminées par voie rénale.

De nombreux effets secondaires sont rapportés avec ce traitement (digestifs, hématologiques, auto-immuns, dermatologiques...).

#### **SELS DE TRIETHYLENETETRAMINE (TETA) :**

Il s'agit d'un traitement de seconde intention, après contre-indication ou échec de la D-Pénicillamine. Il nécessite une prescription initiale hospitalière par un médecin expert d'un centre de référence ou de compétence de la MW. Ce traitement agit principalement en tant que chélateur du cuivre dans le foie, puis est excrété par voie rénale. Il diminue aussi l'absorption du cuivre.

## - Les sels de zinc :

Ce traitement n'est généralement pas recommandé en première intention dans les formes symptomatiques où il est parfois utilisé en phase d'entretien en relais de la D-Pénicillamine. En revanche, il est souvent utilisé en première intention dans les formes pré-symptomatiques. Les sels de zinc bloquent l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine ayant une plus grande affinité pour le cuivre que pour le zinc. Le complexe est ainsi éliminé dans les matières fécales.

## - Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique permet de traiter définitivement la maladie et de rétablir un métabolisme cuprique normal avec un foie génétiquement sain pour le gène de l'ATP7B. Le recours à la transplantation hépatique se fait principalement en cas d'hépatite aiguë fulminante ou de cirrhose décompensée. Dans de rares cas ce traitement est proposé aux formes neurologiques sévères ou aiguës échappant au traitement médical.

A ces traitements spécifiques sont souvent associés des traitements non spécifiques adaptés au stade de la maladie et aux symptômes du patient : les bêtabloquants dans la prévention des complications hémorragiques liées à l'hypertension portale, les anticholinergiques et les injections de toxine botulinique dans le traitement des dystonies et de l'hypersalivation, les traitements à visée psychiatrique...

La prise en charge de patients atteints de MW est complexe et nécessite une intervention médicale multidisciplinaire mais aussi paramédicale et sociale. Pour permettre l'amélioration de la prise en charge des patients, un Registre Français sur la Maladie de Wilson (RFMW) permet depuis 2006, de suivre l'histoire naturelle de la maladie et son évolution sous traitement.

Dans les semaines ou mois qui suivent l'instauration du traitement médicamenteux de la MW, principalement les chélateurs du cuivre, il existe un risque d'aggravation de la maladie avec une recrudescence de la symptomatologie notamment neurologique. Les mécanismes de cette aggravation restent non complètement élucidés et seraient liés à une mobilisation trop rapide du cuivre hépatique et sa redistribution vers le système nerveux central. Cette aggravation concernerait environ 20% des patients et peut être limitée par une augmentation très progressive de la posologie des traitements spécifiques. (18,64–66)

## **G. Imagerie :**

### 1. Anomalies de l'imagerie cérébrale :

L'IRM cérébrale est toujours anormale chez les patients présentant une symptomatologie neurologique de la MW. (36) Les séquences T2 et FLAIR semblent être les plus sensibles pour détecter les anomalies cérébrales. (67)

Les principales atteintes cérébrales de la MW retrouvées à l'IRM concernent les noyaux de la base et le tronc cérébral. D'autres atteintes peuvent être retrouvées : les noyaux dentelés, le cervelet, la substance blanche sous corticale et le cortex. En dehors des atteintes de la substance blanche ou du cortex et des atteintes du tronc cérébral, les lésions retrouvées sont classiquement bilatérales et symétriques. (68)

Les anomalies de signal de la MW sont typiquement en hypersignal T2 et FLAIR et en hyposignal T1. Un hyposignal T2\* des putamens, des globes pâles et des noyaux caudés est lié à l'effet paramagnétique des métaux lourds, essentiellement le cuivre et le fer. (60) Il a été montré que ces hyposignaux sont surtout corrélés aux dépôts de fer liés à la présence de macrophages riches en ferritine. (61,69) Un hypersignal T1 des globes pâles est le témoin de dépôts de manganèse dus à un shunt porto-systémique lié à l'hépatopathie chronique de la MW. (61) En dehors de l'élimination des diagnostics différentiels, l'injection de gadolinium n'a que peu d'intérêt dans la MW. (67,70,71)

Les atteintes cérébrales liées à la MW sont typiquement classées en 2 catégories : Les « atteintes aiguës » en hypersignal T2/FLAIR avec parfois un hypersignal b1000 et une restriction de l'ADC. Les « atteintes chroniques » sont principalement représentées par l'atrophie et les hyposignaux T2/T2\* ainsi que ADC augmenté. Ces anomalies peuvent être associées et présentes chez le même patient. (69,71-73)

### a) Anomalies de signal :

#### - Fosse postérieure :

L'atteinte du tegmentum mésencéphalique est l'une des localisations les plus caractéristiques de la MW dans la littérature. En cas d'atteinte de la partie haute du tegmentum mésencéphalique, elle permet de réaliser l'aspect quasi-pathognomonique en « tête de panda géant » décrit pour la première fois par *Hitochi et al* en 1991. Il s'agit d'un hypersignal de la partie supérieure du tegmentum mésencéphalique avec épargne des noyaux rouges, de la pars reticulata de la substance noire et du colliculus supérieur en hyposignal T2 relatif. (74) Cet aspect a déjà été décrit pour d'autres maladies métaboliques et notamment la maladie de Leigh. (75) (**Fig. 2**)

Une atteinte du tegmentum pontique est également classique avec généralement une extension vers les pédoncules cérébelleux supérieurs. Cet hypersignal T2 du tegmentum pontique peut former un aspect en « tête de panda miniature ». Il s'agit d'un hypersignal du tegmentum pontique avec épargne du faisceau longitudinal médial et du tractus tegmental central de chaque côté en hyposignal T2 relatif (yeux du mini panda) contrastant avec l'hypersignal T2 de l'abouchement de l'aqueduc de Sylvius dans le 4<sup>ème</sup> ventricule (bouche du mini panda). (75) Ainsi, lorsqu'il existe également une atteinte de la partie haute du tegmentum mésencéphalique, certains auteurs ont décrits la présence du signe du « double panda » également quasi-pathognomonique de la MW. (76) (**Fig. 2**)

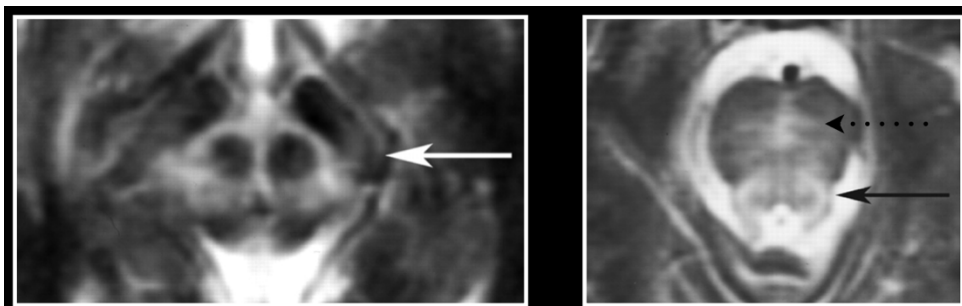
Ces signes sont très caractéristiques de la MW avec une excellente spécificité, quasi-pathognomonique, mais présentent l'inconvénient d'une faible sensibilité, évaluée à environ 10-12% selon les études. (68,71)

Une autre localisation des anomalies de signal du tronc cérébral, moins fréquemment rapportée dans la littérature, est un hypersignal T2 situé à la jonction entre le tegmentum mésencéphalique et le tegmentum pontique. (32,77,78)

Une atteinte centro-pontique en hypersignal T2 avec un aspect « myelinolyse like » est en revanche largement rapportée dans la littérature. (68,79) (**Fig. 2**)

Un hypersignal T2 du bulbe est décrit mais reste exceptionnel. Des atteintes des noyaux dentelés en hypersignal T2 avec parfois un aspect pseudo-tumoral sont rapportées mais restent relativement rares également. En revanche il existe plus fréquemment un hyposignal T2\* des noyaux dentelés. (47) Un hypersignal des hémisphères cérébelleux ou du vermis sont exceptionnels. (68,71,80)





Jacob et al. - The « double panda sign » in Wilson's disease - Neurology

**Figure 2 : Signe du double panda chez un patient atteint de la maladie de Wilson**

**Flèche blanche :** Signe de la « tête de panda géant ». Hypersignal T2 du tegmentum mésencéphalique. Epargne avec signal normal (hyposignal relatif) des noyaux rouges, des pars reticulata de la substance noire et des colliculus supérieurs de la lame tectale.

**Flèche noire :** Signe de la « tête de panda miniature ». Hypersignal T2 du tegmentum pontique. Epargne avec signal normal (hyposignal relatif) du faisceau longitudinal médial et du tractus tegmental central de chaque côté.

**Flèche noire pointillé :** Hypersignal T2 centro-pontique avec aspect « myelinolyse like ».

#### - Noyaux gris centraux :

- Noyaux lenticulaires et striatum :

L'atteinte cérébrale la plus fréquemment rapportée dans la littérature concerne le noyau lenticulaire et principalement les putamens. (30,68,71) L'atteinte putaminale, présente dans environ 70% des cas, est caractérisée par un hypersignal T2 généralement diffus de ces noyaux mais plus marquée dans leur partie latérale réalisant un aspect de « putaminal rim sign » classiquement décrit dans l'atrophie multisystématisée de type parkinsonien mais aussi observé dans la MW. (80) (**Fig. 3**)

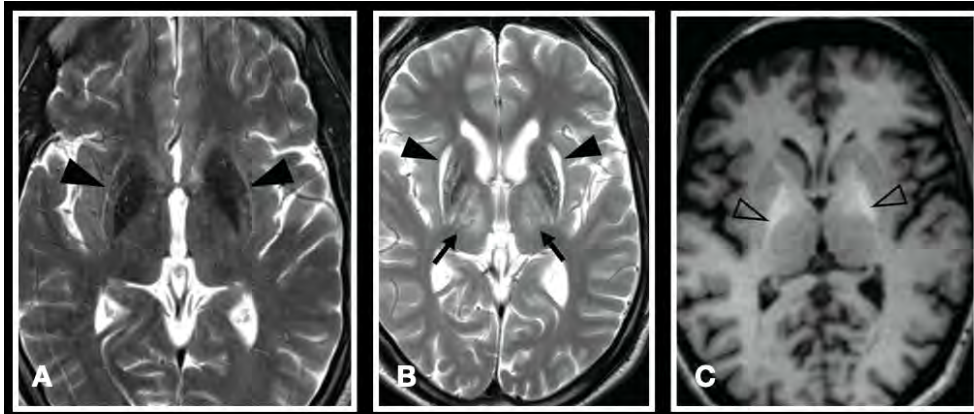
L'évolution chronologique de ces atteintes se fait vers une diminution de l'hypersignal T2 au profit d'une atrophie parfois sévère. Il persiste le plus souvent un hypersignal T2 périphérique des putamens accentuant l'aspect de « putaminal rim sign ». Des cavitations liquidiennes, en hypersignal T2 et hyposignal FLAIR, se forment après l'évolution nécrotique de la partie centrale de ces noyaux. Cette évolution nécrotique est bien rapportée dans les analyses histologiques. (69,81)

L'atteinte des noyaux caudés est moins fréquente que celle des putamens, mais présente souvent un aspect similaire en hypersignal T2, hyposignal T1 et T2\*. Une évolution vers l'atrophie de ces noyaux est assez classique également. (68,79,82)

Les globes pâles sont aussi un site caractéristique de la maladie, leur atteinte est observée dans environ 40% des cas. L'hypersignal T2 est peu décrit dans cette localisation mais on visualise le plus souvent un franc hyposignal T2\* lié à l'accumulation de cuivre et de fer. Ils sont aussi fréquemment le siège d'un hypersignal T1 témoin d'un dépôt de manganèse lié au shunt porto-systémique. (61,69) (**Fig. 3**)

- Thalamus :

L'atteinte des noyaux thalamiques est relativement moins fréquente que celle des autres noyaux de base, elle est décrite dans environ 25% des cas. Il s'agit le plus souvent d'un hypersignal T2 de la partie latérale des thalamus, mais toutes les régions thalamiques peuvent être touchées. (30,68,80) (**Fig. 3**)



*Dusek et al. - Neurologic impairment in Wilson disease - Journal of Translational Medicine*

**Figure 3 : Anomalies de signal IRM chez 3 patients différents atteints de MW**

**A :** Atteinte des putamens avec aspect de « putaminal rim sign » (tête de flèche)

**B :** Atrophie putaminale avec évolution liquidienne, en franc hypersignal T2, de sa partie latérale (tête de flèche). Atteinte thalamique antéro-latérale (flèche).

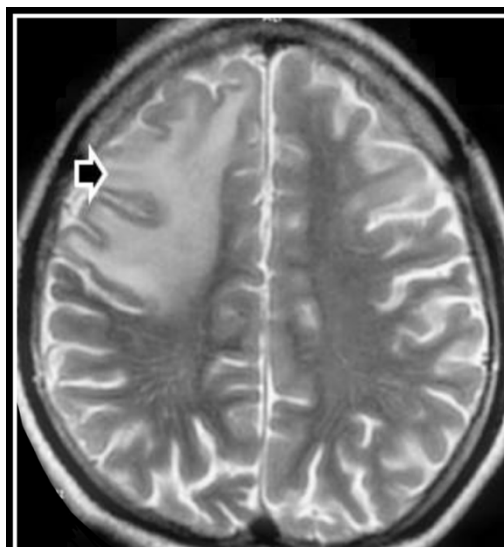
**C :** Hypersignal T1 des globes pâles (tête de flèche vide)

#### - Substance blanche et cortex :

L'atteinte de la substance blanche ou du cortex est relativement rare, avec une prévalence très variable dans la littérature pouvant aller jusqu'à 25% dans certaines études. Elle est principalement décrite dans les lobes frontaux avec une présentation asymétrique, voire le plus souvent, unilatérale. Certains auteurs rapportent des cas avec une atteinte très étendue et parfois une évolution liquidienne séquellaire réalisant un aspect similaire à la leucoencéphalopathie diffuse. Cette atteinte de la substance blanche est probablement d'origine mixte, liée aux dépôts de cuivre dans le cerveau d'une part et à l'encéphalopathie hépatique d'autre part. (83–86)

Le cortex est une atteinte rare de la MW avec une prévalence variable selon les études : 26,5% (Saatci et al.), 9% (Sinha et al.) et 5,9% (Zhong et al.). Elle est également caractérisée par une atteinte classiquement asymétrique prédominant dans les lobes frontaux. (68,71,82) Elle est associée à un pronostic neurologique plus sévère. (36) (**Fig. 4**)

L'atteinte du corps calleux présente une prévalence de 23% dans une étude française de 2011, touchant principalement le genou et le splénium. (87,88)



*Ranjan et al. - A study of MRI changes in Wilson disease and its correlation with clinical features and outcome - Clinical Neurology and Neurosurgery*

**Figure 4 : Hypersignal T2 asymétrique de la substance blanche et du cortex prédominant en frontal droit**

## **b) Imagerie de diffusion :**

Des hypersignaux b1000 sont également rapportés dans l'imagerie cérébrale de la MW. Ces hypersignaux sont principalement situés dans les noyaux gris centraux et le tronc cérébral. Certains auteurs rapportent plusieurs patterns d'anomalies de signal sur les séquences de diffusion : un hypersignal b1000 avec ou sans restriction de l'ADC d'une part, un signal b1000 normal ou bas avec un ADC augmenté d'autre part. Ces patterns peuvent être associés chez un même patient témoignant probablement d'un âge différent des lésions et du caractère chronique de la toxicité cuprique sur le tissu cérébral. (89) Les principales hypothèses émises pour expliquer ces anomalies sur les séquences de diffusion sont un processus inflammatoire et une vasculopathie avec ischémie chronique, responsables d'un œdème cytotoxique et de la restriction de la diffusion. (73,90–92) Ensuite, des modifications histopathologiques liées à la démyélinisation et la nécrose de certaines parties du système nerveux central responsables d'une augmentation de la mobilité de l'eau et donc d'une augmentation de l'ADC. (73,93–95)

## **c) Atrophie :**

L'atrophie cérébrale dans la MW est largement rapportée dans la littérature, classiquement évaluée par analyse visuelle et décrite comme étant le plus souvent diffuse. (36,82) De nombreuses études volumétriques ont également mis en évidence une diminution significative du volume cérébral chez les patients atteints de MW principalement dans les régions corticales, les noyaux gris centraux et le tronc cérébral. (96,97) Elle est plus fréquente chez les patients ayant eu une forme d'expression neurologique initiale. (46,79) L'atrophie cérébrale est un marqueur de sévérité clinique neurologique de la MW, avec une corrélation inverse entre le volume cérébral et l'UWDRS (*annexe*). (98)

## **2. Quels sont les défis de l'imagerie dans la maladie de Wilson ?**

Un peu plus de 100 ans après la large description de la pathologie par Wilson, de très importants progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie, des mécanismes génétiques, du diagnostic et du suivi des patients atteints de la MW. D'importants progrès radiologiques ont également été réalisés permettant une meilleure caractérisation des atteintes de la maladie. (69,79,98–100)

Le recours à l'imagerie cérébrale, et particulièrement à l'IRM, dans la MW présente effectivement un intérêt majeur pour orienter le diagnostic, éliminer les diagnostics différentiels, évaluer les atteintes cérébrales liées à la maladie et participer à l'évaluation du pronostic de la maladie et au suivi des patients. L'étude morphologique des atteintes liées à la MW est maintenant bien connue avec des anomalies de signal, en hypersignal T2 et FLAIR et hyposignal T1, principalement des noyaux lenticulaires, du striatum et du tronc cérébral ainsi qu'une atrophie cérébrale diffuse. (68,96,101–103) Cependant, peu d'études ont analysé ces anomalies de signal dans des populations européennes et plus particulièrement françaises. Une variabilité des mutations recensées dans les diverses populations, des différences de régimes alimentaires et en particulier des apports en cuivre, une inégalité d'accès au dépistage et aux traitements... nous font supposer que les anomalies décrites dans d'autres populations atteintes de MW ne sont pas forcément applicables aux nôtres.

Les études histopathologiques montrent que la surcharge en cuivre est corrélée aux dommages tissulaires dans le cerveau et montrent également des affinités différentes de la surcharge cuprique selon les régions cérébrales, siégeant principalement dans les putamens.

(59) La toxicité du cuivre, essentiellement sur la mitochondrie et le noyau cellulaire, va induire des dommages irréversibles par toxicité directe sur les cellules (stress oxydatif, dommages sur l'ADN, induction de l'apoptose...), atteinte microvasculaire, altération de la barrière hémato-encéphalique... Une part inflammatoire liée notamment au recrutement de macrophages est également impliquée dans le mécanisme lésionnel. Les changements histologiques incluent une astrogliose avec prolifération d'astrocytes modifiés (Cellules d'Alzheimer type I-II, Cellules d'Opalsky), une démyélinisation, une dégénérescence spongiforme et une nécrose pouvant être responsable de cavitations séquellaires. (69,104,105)

La richesse des différents mécanismes lésionnels impliqués dans la MW nécessite, en plus de l'analyse morphologique, une étude de l'architecture tissulaire cérébrale.

L'imagerie de diffusion est une technique simple permettant une traduction des mouvements des protons de l'eau dans les tissus biologiques, elle est ainsi un témoin de la microstructure tissulaire environnante. (106) Cependant, à notre connaissance, très peu d'études ont évalué l'intérêt de l'imagerie de diffusion dans la MW et ses implications cliniques. *Kishibayashi et al* (89) ont décrit la présence d'un hypersignal diffusion chez 4 patients atteints de MW, sans analyser la corrélation clinique de ces hypersignaux. *Sener et al* (73,107) puis *Pulai et al* (108) ont également décrits l'évolution chronologique des anomalies de signal en diffusion. Une seule étude, réalisée par *Favrole et al* (90) s'est intéressée aux modifications de l'imagerie de diffusion dans la MW et ses corrélation cliniques. Cette étude n'avait toutefois pas pour objectif principal l'analyse du signal en b1000 mais plutôt la corrélation entre l'ADC et le Rankin score. Le score de suivi et d'évaluation clinique de la MW communément admis aujourd'hui est l'UWDRS. (109,110)

L'objectif principal de notre étude sera de décrire les caractéristiques du signal en imagerie de diffusion et d'en évaluer les corrélations cliniques. Les objectifs secondaires seront de décrire les anomalies de signal sur les séquences morphologiques et étudier leur évolution dans le temps.

## II. MATERIEL ET METHODE

### A. Population :

Nous avons inclus de façon rétrospective l'ensemble des patients suivis pour une Maladie de Wilson au CHU de Toulouse à la date du 23/07/2020 et disposant d'au moins une IRM cérébrale accessible sur notre PACS.

Nous avons ensuite effectué une recherche sur le thésaurus d'Xplore (logiciel regroupant l'ensemble des comptes rendus d'imagerie du CHU de Toulouse) sur les 22 dernières années (01/01/2000 jusqu'au 01/03/2022) afin d'inclure d'éventuels patients supplémentaires.

L'ensemble des patients atteints de la MW a été diagnostiqué sur un faisceau d'arguments intégrant la clinique, la biologie, l'imagerie et la génétique.

29 patients répondaient aux critères d'inclusion. Une patiente a été exclue en raison des importantes comorbidités neurologiques et de l'incertitude sur la part de la symptomatologie liée à la Maladie de Wilson (MW). Au total 28 patients ont été inclus dans notre étude.

### B. Caractéristiques IRM :

Les images IRM ont été obtenues sur des machines 1.5 Tesla pour 8/28 patients et 3 Tesla pour 20/28 patients, entre le 06/05/2009 et le 18/01/2022. L'analyse de l'ensemble des IRM a été réalisée en aveugle du contexte clinique et biologique des patients.

L'ensemble de ces examens comprenait des séquences axiales FLAIR, T2 et T1 indispensables pour l'analyse morphologique des anomalies liées à la MW. 26/28 patients disposaient de séquences T2\*. 23/28 patients disposaient de séquences de diffusion.

#### 1. Anomalies morphologiques :

Pour chaque patient, nous avons étudié les anomalies morphologiques sur la plus ancienne et la plus récente IRM disponibles sur le PACS et disposant des séquences nécessaires à notre analyse.

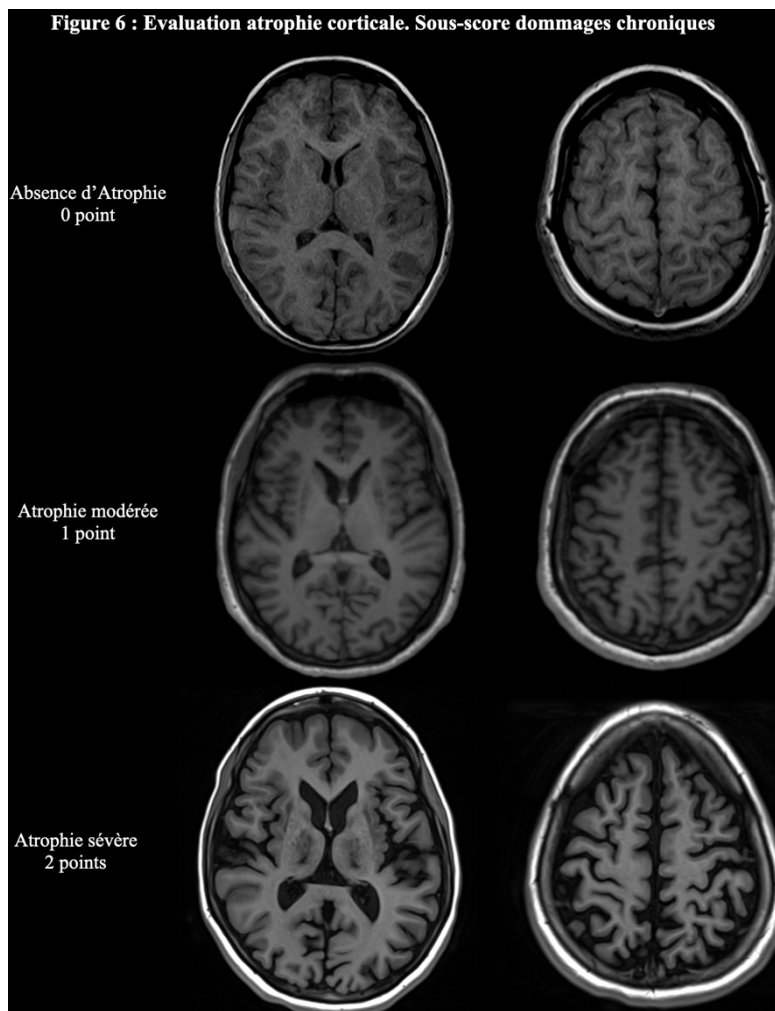
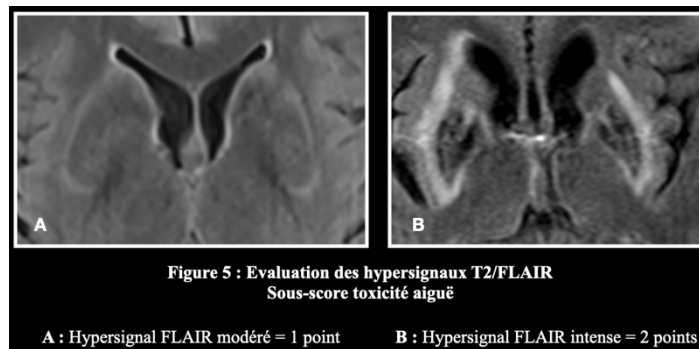
Nous avons considéré l'IRM la plus ancienne comme « IRM initiale ». L'analyse des IRM a été réalisée visuellement par un observateur, interne de radiologie. En cas de doute, une deuxième lecture a été réalisée par un neuroradiologue expérimenté.

Pour évaluer la sévérité de l'atteinte cérébrale liée à la MW, nous avons utilisé un score décrit par *Dusek et al* en 2020. (111) Ce score nous semble être le moyen le plus performant à ce jour pour évaluer les anomalies de signal sur l'IRM cérébrale.

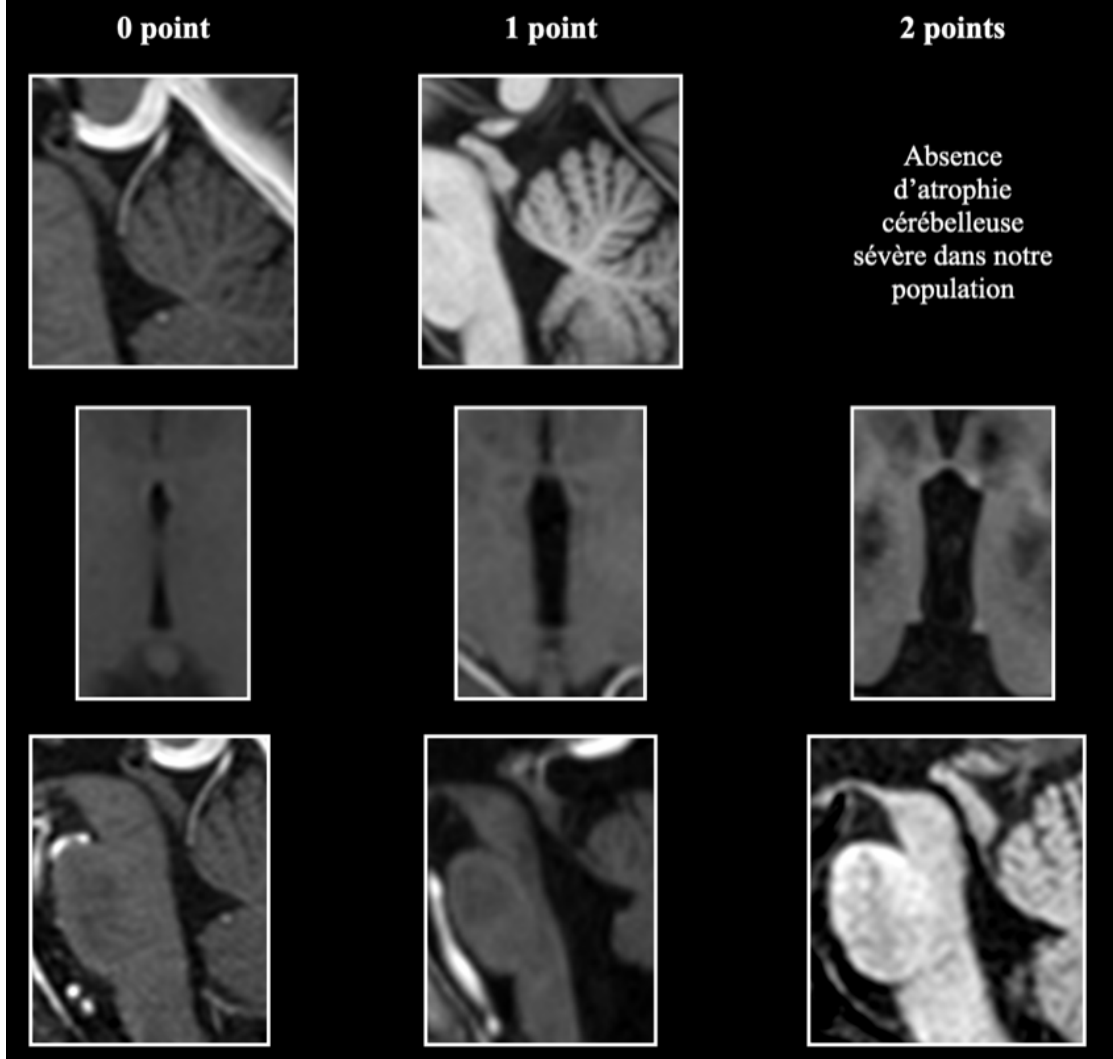
A l'instar de l'étude réalisée par *Dusek et al*, (111) le score de sévérité sur l'IRM a été établi selon la même méthode et consiste en une somme de deux sous-scores : score IRM de « toxicité aiguë » et score IRM de « dommages chronique ». Le score IRM total pouvant aller de 0 à 25 points.

- **Score de toxicité aiguë (Fig. 5)** : Somme des hypersignaux T2/FLAIR dans 6 régions d'intérêt; putamen, noyau caudé, thalamus, mésencéphale, pont et autres localisations. Ces hypersignaux ont été classés visuellement en 3 catégories (absent = 0 ; modéré = 1 ; sévère = 2). Les hypersignaux liquidiens (cavitations, espaces périvasculaires) n'ont pas été pris en compte. En cas d'asymétrie, nous avons retenu le côté le plus sévère.

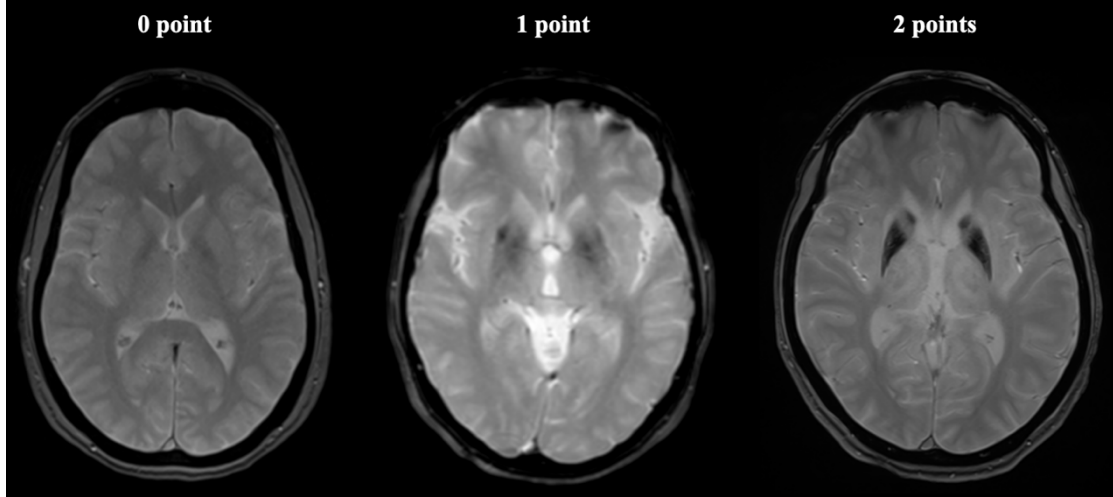
- **Score de dommages chronique (Fig. 6 et 7) :** Somme de deux sous-scores, l'un évaluant l'atrophie sur les séquences T1 et l'autre les hyposignaux sur les séquences T2 et T2\*.
- **Atrophie :** évaluée sur 4 régions d'intérêt; cortex, noyaux gris centraux, tronc cérébral et cervelet.
  - o Cortex et cervelet : évaluation visuelle de l'atrophie en 3 catégories selon le *GCA score* (112) (GCA 0 ou 1 = 0 ; GCA 2 = 1 ; GCA 3 = 2).
  - o Noyaux gris centraux : mesure du diamètre transversal du troisième ventricule ( $\leq 6$  mm = 0 ;  $> 6$  mm et  $< 10$  mm = 1 ;  $\geq 10$  mm = 2).
  - o Tronc cérébral : mesure du diamètre antéro-postérieur du mésencéphale ( $\geq 18$  mm = 0 ;  $< 18$  mm et  $> 14$  mm = 1 ;  $\leq 14$  mm = 2).
- **Hyposignaux T2 :** évaluées sur 5 régions d'intérêt; globe pâle, putamen, noyau caudé, thalamus et noyau dentelé. Ces hyposignaux ont été classés visuellement en 2 catégories (absent = 0 ; présent = 1).



**Figure 6: Evaluation atrophie cérébelleuse, centrale et mésencéphalique.  
Sous-score dommages chroniques**



**Figure 7 : Evaluation hyposignal T2\*  
Sous-score dommages chroniques**





## 2. Imagerie de diffusion :

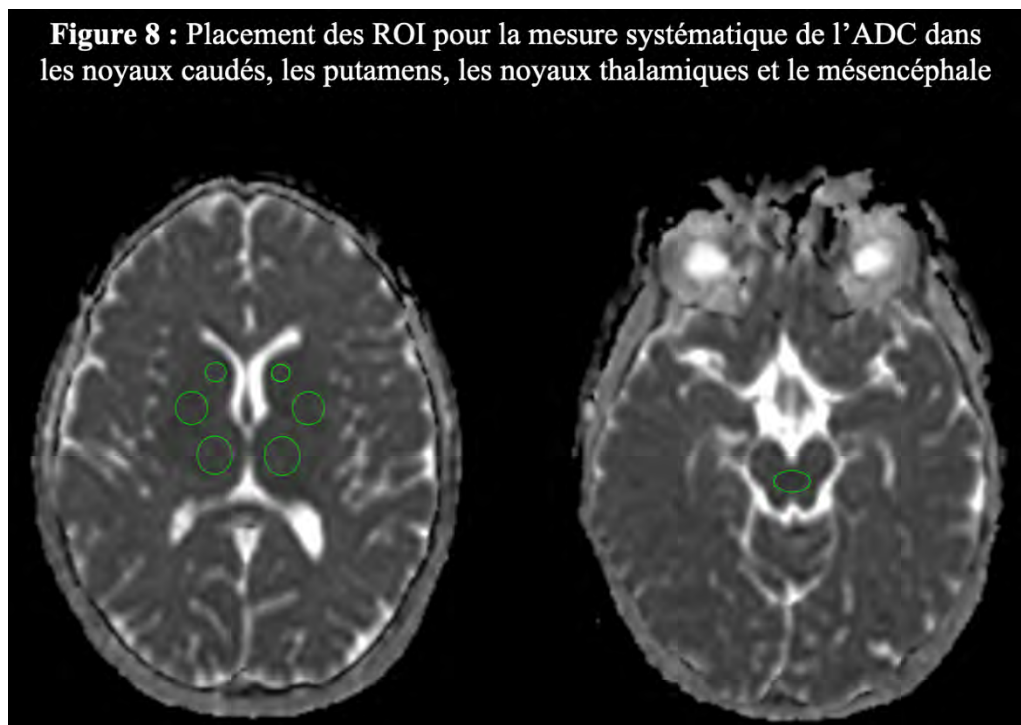
23/28 patients avaient des séquences de diffusion lors de l'IRM initiale, indispensables pour l'analyse de notre critère de jugement principal. Pour réaliser cette analyse nous avons séparé la cohorte de 23 patients en deux groupes en fonction de la présence ou non d'un hypersignal b1000 sur les séquences de diffusion : « DWI + » et « DWI - ».

Un patient était affecté au groupe « DWI + » s'il existait un hypersignal b1000 sur une des localisations cérébrales classiques de la MW. 8 patients ont été affectés à ce groupe. 1 patient du groupe « DWI + » a été exclu de l'analyse principale car nous ne disposions pas du score UWDRS.

Un patient était affecté au groupe « DWI - » s'il n'existait pas d'hypersignal b1000. 15 patients ont été affectés à ce groupe.

La mesure des valeurs ADC correspondant aux localisations en hypersignal b1000 a été réalisée à l'aide du positionnement d'une région d'intérêt (ROI) circulaire d'au moins 10 mm<sup>2</sup> sur la cartographie ADC. Une restriction ADC était jugée présente si la valeur ADC était inférieure à 650 mm<sup>2</sup>/s.

Une mesure systématique des valeurs d'ADC chez l'ensemble des patients, sans tenir compte du signal b1000, a également été réalisée. Ces mesures concernaient les putamens, les noyaux caudés, les noyaux thalamiques et le mésencéphale. Elles ont été obtenues en définissant manuellement une ROI circulaire ou elliptique, de même surface pour chaque patient, allant de 25 mm<sup>2</sup> pour les noyaux caudés (surface minimale) à 65 mm<sup>2</sup> pour le mésencéphale (surface maximale). Le positionnement des ROI a été guidé par les séquences morphologique pour repérer de manière reproductible les différentes régions. (**Fig. 8**)



### 3. Score IRM intégrant la diffusion :

Nous avons établi un nouveau score IRM total modifié en intégrant l'imagerie de diffusion au score IRM total classique. (**Fig. 9 - 10**) Pour ce nouveau score, nous avons intégré dans le « sous-score toxicité aiguë » la somme des hypersignaux b1000 dans 6 régions d'intérêt : putamen, noyau caudé, thalamus, mésencéphale, pont, autres localisations. Ces hypersignaux ont été classés visuellement en 2 catégories (absent = 0, présent = 1). Cela nous a permis d'avoir un « score IRM modifié » pour les 23 patients disposant d'une imagerie de diffusion. Pour l'analyse de la corrélation entre le « score IRM modifié » et l'UWDRS nous avons exclu 1/23 patient dont nous ne disposons pas du score UWDRS au moment de l'IRM initiale.

<b>Figure 9 : score IRM de sévérité de la maladie de Wilson</b>			
	<b>Normal/Absent</b>	<b>Modéré</b>	<b>Sévère</b>
<b>Score de toxicité aiguë</b>			
Hypersignal T2/FLAIR			
Putamen	0	1	2
Noyau caudé	0	1	2
Thalamus	0	1	2
Mésencéphale	0	1	2
Pont	0	1	2
Autre localisation	0	1	2
<b>Score de dommages chroniques</b>			
Hyposignal T2/T2*/SWI			
Globe pâle	0	-	1
Putamen	0	-	1
Noyau caudé	0	-	1
Thalamus	0	-	1
Noyau dentelé	0	-	1
Atrophie (séquence T1)			
Corticale	0	1	2
Centrale	0	1	2
Tronc cérébral	0	1	2
Cervelet	0	1	2

**Figure 10 : score IRM modifié de sévérité de la maladie de Wilson**

	Normal/Absent	Modéré	Sévère
<b>Score de toxicité aiguë</b>			
Hypersignal T2/FLAIR			
Putamen	0	1	2
Novau caudé	0	1	2
Thalamus	0	1	2
Mésencéphale	0	1	2
Pont	0	1	2
Autre localisation	0	1	2
Hypersignal b1000			
Putamen	0	-	1
Noyau caudé	0	-	1
Thalamus	0	-	1
Mésencéphale	0	-	1
Pont	0	-	1
Autre localisation	0	-	1
<b>Score de dommages chroniques</b>			
Hyposignal T2/T2*/SWI			
Globe pâle	0	-	1
Putamen	0	-	1
Noyau caudé	0	-	1
Thalamus	0	-	1
Noyau dentelé	0	-	1
Atrophie (séquence T1)			
Corticale	0	1	2
Centrale	0	1	2
Tronc cérébral	0	1	2
Cervelet	0	1	2

### **C. Analyse statistique :**

La population a été décrite en termes d'effectif et de pourcentage pour les variables qualitatives et en termes de moyenne et d'écart-type en cas de distribution normale pour les variables quantitatives.

#### IRM initiale :

L'analyse statistique du critère de jugement principal, visant à tester la différence entre les groupes de patients « DWI + » et « DWI - » en termes de scores clinique (UWDRS) et IRM, a été réalisée en utilisant un test des rangs limites de Wilcoxon.

L'analyse de la corrélation entre les deux scores, UWDRS et IRM, a été réalisée à l'aide d'un test de Spearman.

IRM la plus récente :

L'analyse de l'évolution chronologique des groupes « DWI + » et « DWI – » entre la date de l'IRM initiale et la date de l'IRM la plus récente a également été réalisée avec un test des rangs limites de Wilcoxon.

L'ensemble de ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel '*R version 4.2.1 (2022-06-23 ucrt) R Core Team 2022; Copyright (C) 2022 The R Foundation for Statistical Computing*'. Le seuil de significativité (p) a été fixé à 0,05.

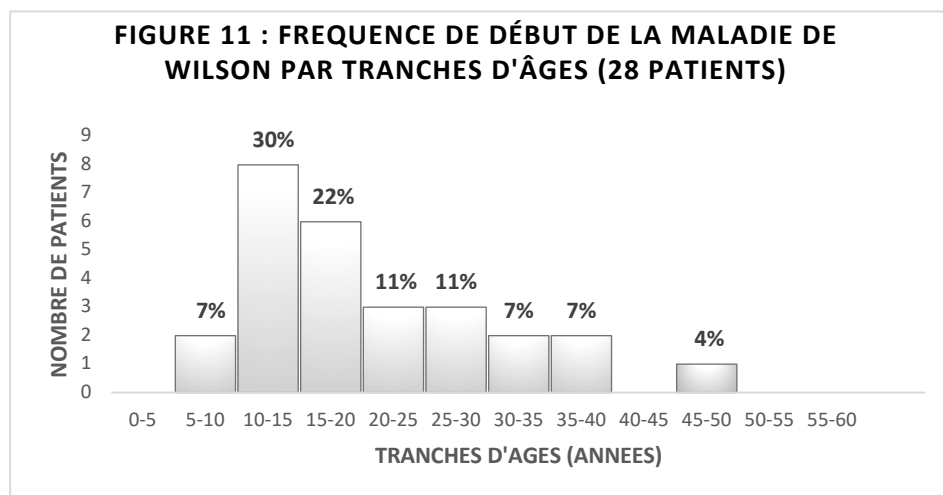
### III. RESULTATS :

#### A. Étude descriptive :

##### 1. Caractéristiques des patients :

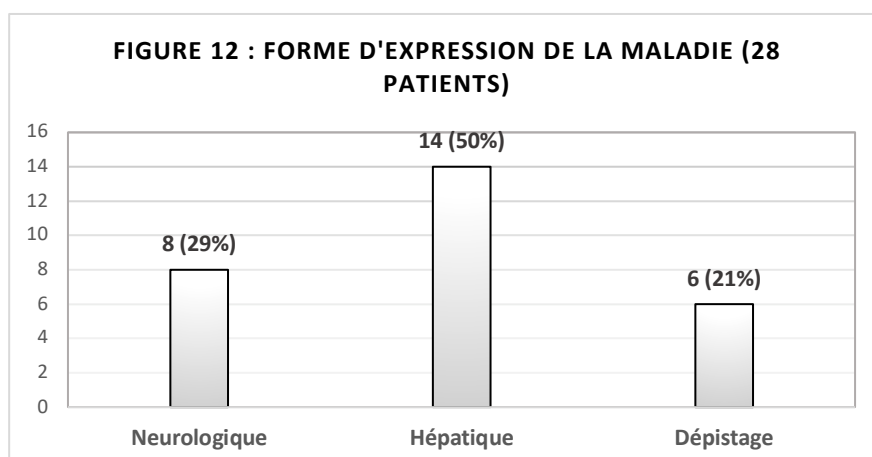
La population totale comprenait 28 patients, 13 femmes (46%) et 15 hommes (54%). La moyenne d'âge au diagnostic était de 19,9 ans (écart type = 10,3 ; min = 6 ans ; max = 48 ans) avec 10/28 patients (36%) pour lesquels le diagnostic a été fait avant 15 ans. (**Fig. 11**)

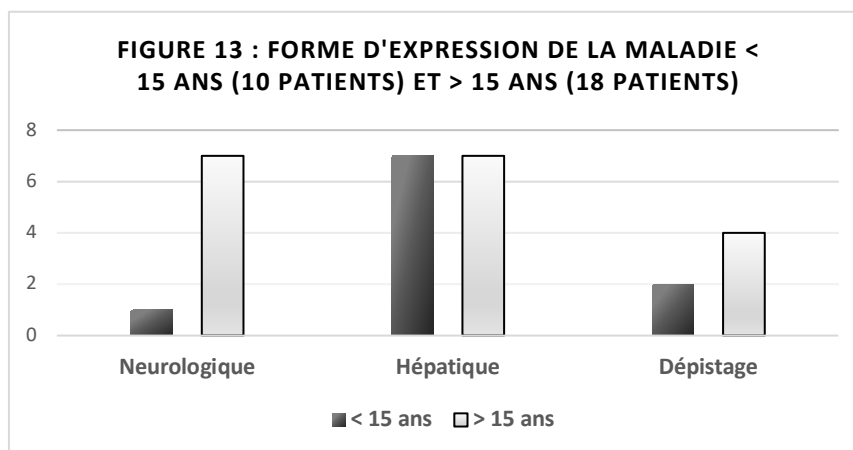
Chez 6/28 patients l'IRM a été réalisée avant l'initiation du traitement. Parmi ces 6 patients, 2 présentaient un hypersignal b1000 (DWI +) et 3 ne présentaient pas d'hypersignal b1000 (DWI -). 1 patient n'avait pas de séquence de diffusion disponible. 14/28 patients (50%) disposaient d'au moins 2 IRM, avec un délai moyen entre l'IRM la plus ancienne et l'IRM la plus récente de 6,5 ans (écart-type = 3,7).



Lors du diagnostic, 14/28 patients (50%) avaient une forme d'expression hépatique de la MW. 8/28 patients (29%) avaient une forme d'expression neuro-psychiatrique. 6/28 patients (21%) ont été diagnostiqués par dépistage individuel et ne présentaient aucun symptôme imputé à la MW. (**Fig. 12**)

Pour les patients diagnostiqués avant 15 ans, 7/10 patients avaient une forme d'expression hépatique, 2/10 patients avaient été diagnostiqués par dépistage individuel et 1/10 patient a eu une forme d'expression neurologique. (**Fig. 13**)





A la date de la réalisation de l'IRM initiale, 17/28 patients (61%) présentaient des symptômes neuro-psychiatriques liés à la MW. 14/17 (82%) présentaient des symptômes neurologiques et ils avaient tous des IRM anormales. 3/17 (18%) présentaient des symptômes seulement psychiatriques et avaient quant à eux des IRM normales.

La population sur laquelle le critère de jugement principal a été analysé, disposant d'une imagerie de diffusion sur l'IRM initiale et d'un score clinique (UWDRS) sur la même période, comprenait 22 patients : 7 patients dans le groupe « DWI + » et 15 patients dans le groupe « DWI - ». Le délai moyen entre l'initiation du traitement spécifique et la réalisation de la première IRM était, respectivement dans les groupes « DWI + » et « DWI - », de 6,3 et 6,5 ans (écarts types = 15 et 11,5 ; p-value = > 0,999). (**Table 1**) L'âge moyen des patients lors de l'IRM initiale était, respectivement dans les groupes « DWI + » et « DWI - », de 25,4 ans (écart type = 13,8) et 30,5 ans (écart type = 13,3). Dans le groupe « DWI + », 4/7 patients avaient une forme d'expression hépatique, 2/7 patients avaient une forme d'expression neurologique et 1/7 patient avait été diagnostiqué par dépistage individuel.

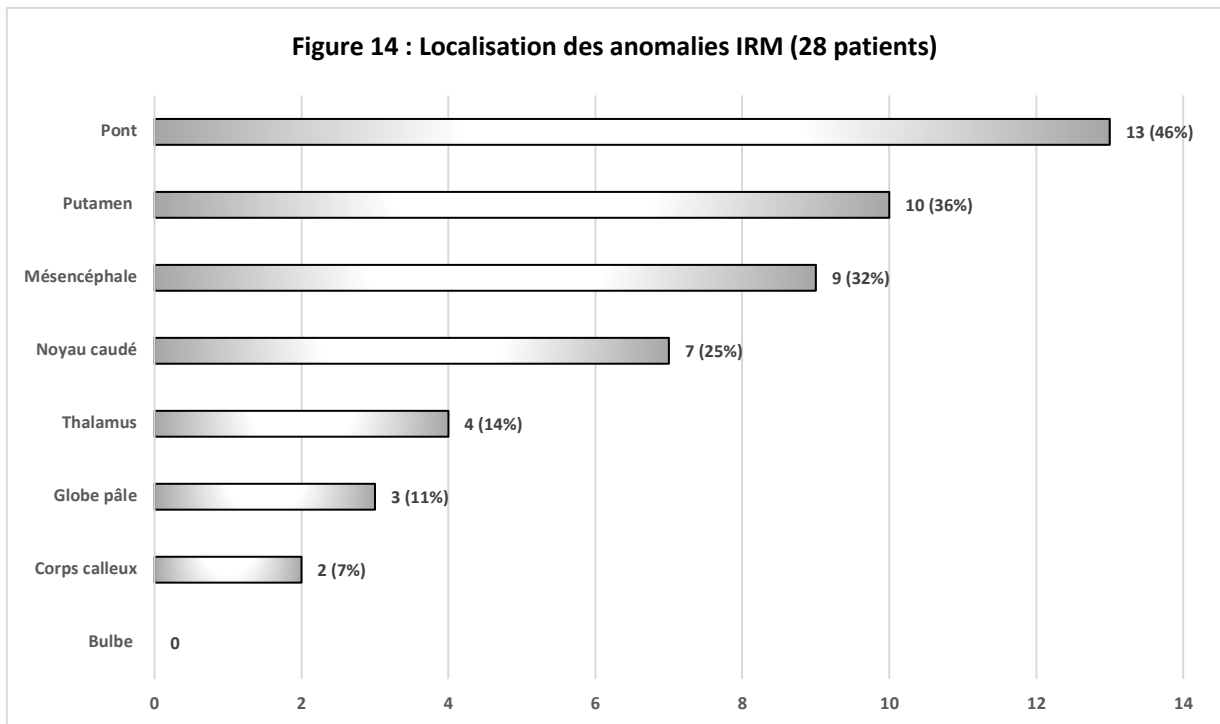
<b>Table 1 : Caractéristiques des patients « DWI + » et « DWI - »</b>			
	<b>DWI +</b>	<b>DWI -</b>	<b>p-value</b>
<b>Sexe</b>			
Homme	3 (43%)	10 (67%)	-
Femme	4 (57%)	5 (33%)	-
<b>Diagnostic</b>			
< 15 ans	1 (14%)	4 (29%)	-
> 15 ans	6 (86%)	10 (71%)	-
<i>NB : 1/15 patient pour qui l'âge au diagnostic n'est pas connu</i>			
<b>Age moyen au diagnostic</b>	<b>25,4 ans</b>	<b>30,5 ans</b>	-
<b>Expression initiale de la MW</b>			
Neuro-psychiatrique	2 (29%)	5 (33%)	-
Hépatique	4 (57%)	7 (47%)	-
Dépistage	1 (14%)	3 (20%)	-
<b>Delta en année*</b>			
Initiation TT - IRM 1	6,3 (15)	6,5 (11,5)	<i>p</i> > 0,999
IRM 1 - IRM 2	4 (4,5)	6,1 (3,4)	<i>p</i> = 0,414
<i>TT = Traitement</i>			
<i>IRM 1 = IRM initiale</i>			
<i>IRM 2 = IRM la plus récente</i>			
<b>*Wilcoxon rank sum test : Mean (SD)</b>			

## 2. Anomalies de l'imagerie cérébrale :

### - Anomalies de signal :

Les anomalies de signal liées à la MW sont typiquement en hypersignal T2 et FLAIR et en hyposignal T1. L'ensemble des lésions retrouvées sont bilatérales et globalement symétriques. Seul un patient avait une atteinte lenticulaire asymétrique.

Les principales régions atteintes dans notre population sont le pont (13/28 patients, 46%), les putamens (10/28 patients, 36%) et le mésencéphale (9/28 patients, 32%). (**Fig. 14**)



### o Fosse postérieure :

L'atteinte la plus fréquente concernait le pont, avec 13/28 patients (46%). Elle se caractérisait particulièrement par une atteinte du tegmentum pontique se prolongeant vers les pédoncules cérébelleux supérieurs chez 11/28 patients (39%). L'aspect en « tête de panda miniature » a été retrouvé chez 6/28 patients (21%).

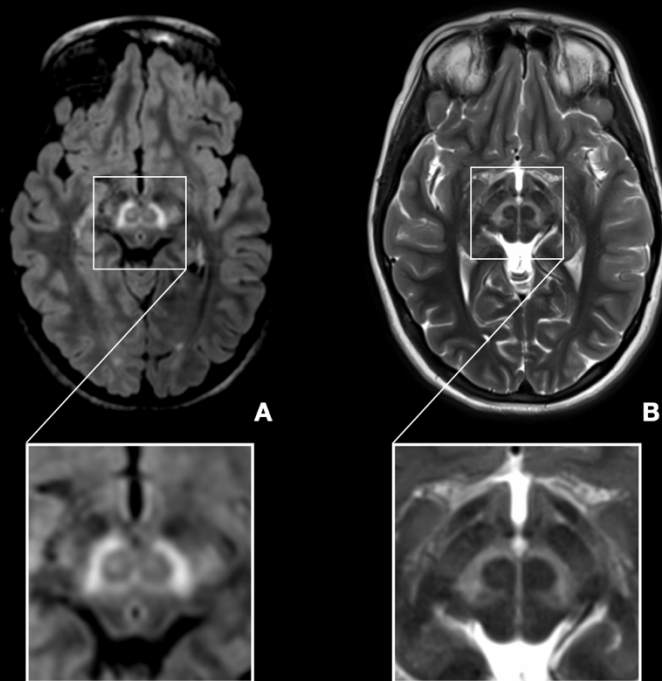
L'atteinte du tegmentum mésencéphalique a été visualisée chez 9/28 patients (32%). L'aspect en « tête panda de panda géant » était visible chez 3/28 patients (11%) avec signe du « double panda » chez l'ensemble de ces patients. (**Fig. 15 et 16**)

Un hypersignal T2 du tegmentum à la jonction ponto-mésencéphalique, a été visualisé chez 9/28 patients (32%). (**Fig. 17**)

**Figure 15 : Signe de la « tête de panda géant » chez une patiente de 14 ans**

**A :** Séquence FLAIR

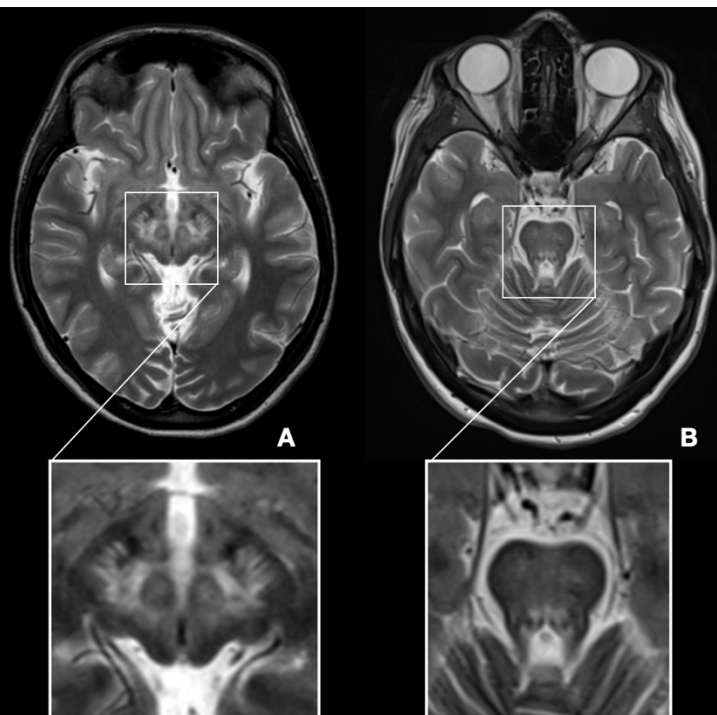
**B :** Séquence T2



**Figure 16 : Signe du « double panda » chez une patiente de 19 ans**

**A :** Signe de la « tête de panda géant »

**B :** Signe de la « tête de panda miniature »





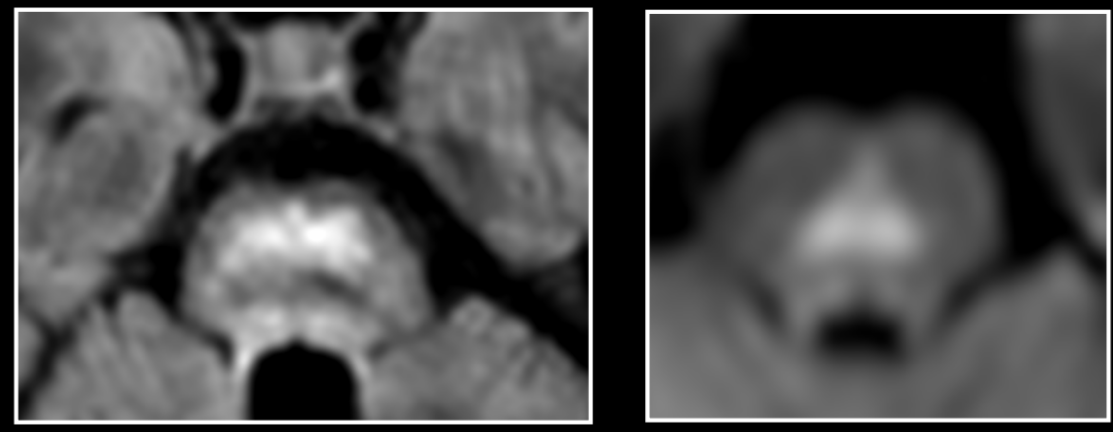
**Figure 17 : Hypersignal FLAIR du tegmentum à la jonction ponto-mésencéphalique (A : sagittal ; B : coronal)**



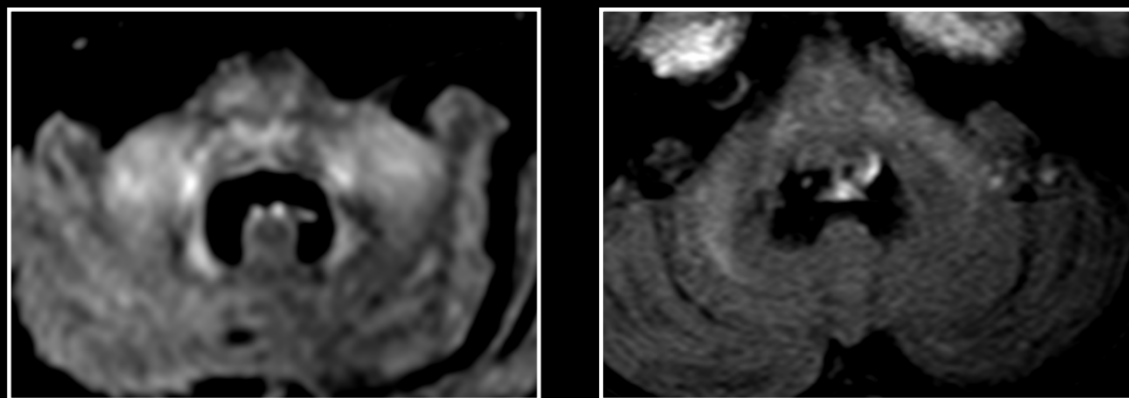
Un hypersignal T2 centro-pontique à type de « myelinolyse like » était visible chez 7/28 patients (25%). Il était isolé, sans autre atteinte pontique, chez 2 de ces patients. (**Fig. 18**) Une atteinte des pédoncules cérébelleux moyens a été visualisée chez 2/28 patients (7%). (**Fig. 19**)

Un hyposignal T2\* des noyaux dentelés était visible chez 5/28 patients (18%), dont un seul présentait également un hypersignal T2 de ces noyaux. Nous n'avons pas retrouvé d'autres atteintes de la fosse postérieure notamment des hémisphères cérébelleux ou du vermis. (**Fig. 20**)

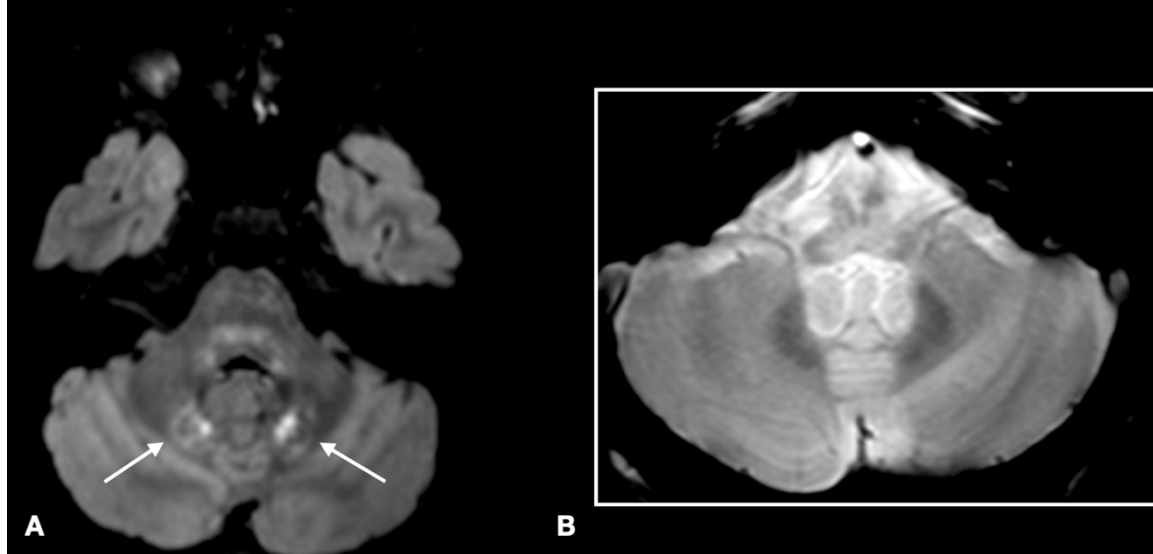
**Figure 18 : Hypersignal FLAIR centro-pontique « myelinolyse like »**



**Figure 19 : Hypersignal FLAIR des pédoncules cérébelleux moyens chez deux patients différents**



**Figure 20 : Hypersignal FLAIR (A : flèches) et hyposignal T2\* (B) des noyaux dentelés chez deux patients différents**



- Noyaux gris centraux : (*Fig. 21 - 22*)

Un hypersignal FLAIR des putamens a été visualisé chez 10/28 patients (36%), avec un « putaminal rim sign » chez l'ensemble de ces patients.

Un hypersignal T1 des globes pâles a été mis en évidence chez 10/28 patients (36%). Un hypersignal FLAIR des globes pâles était visible chez 3/28 patients (11%).

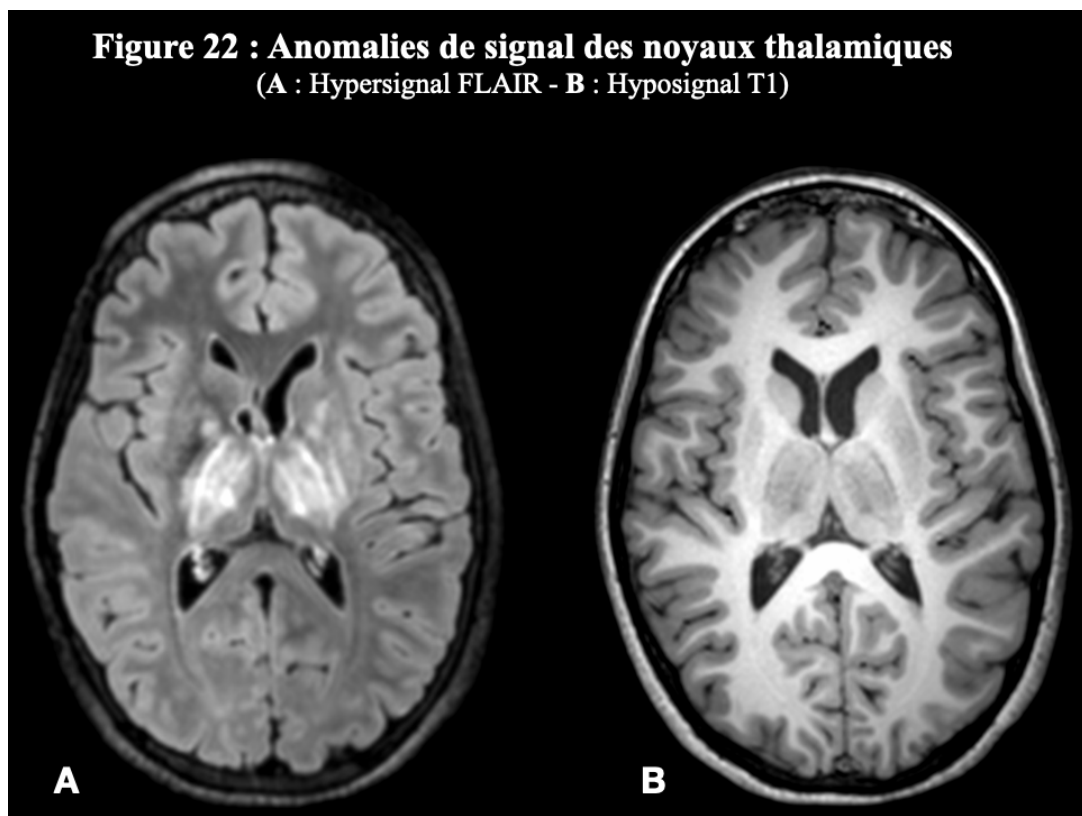
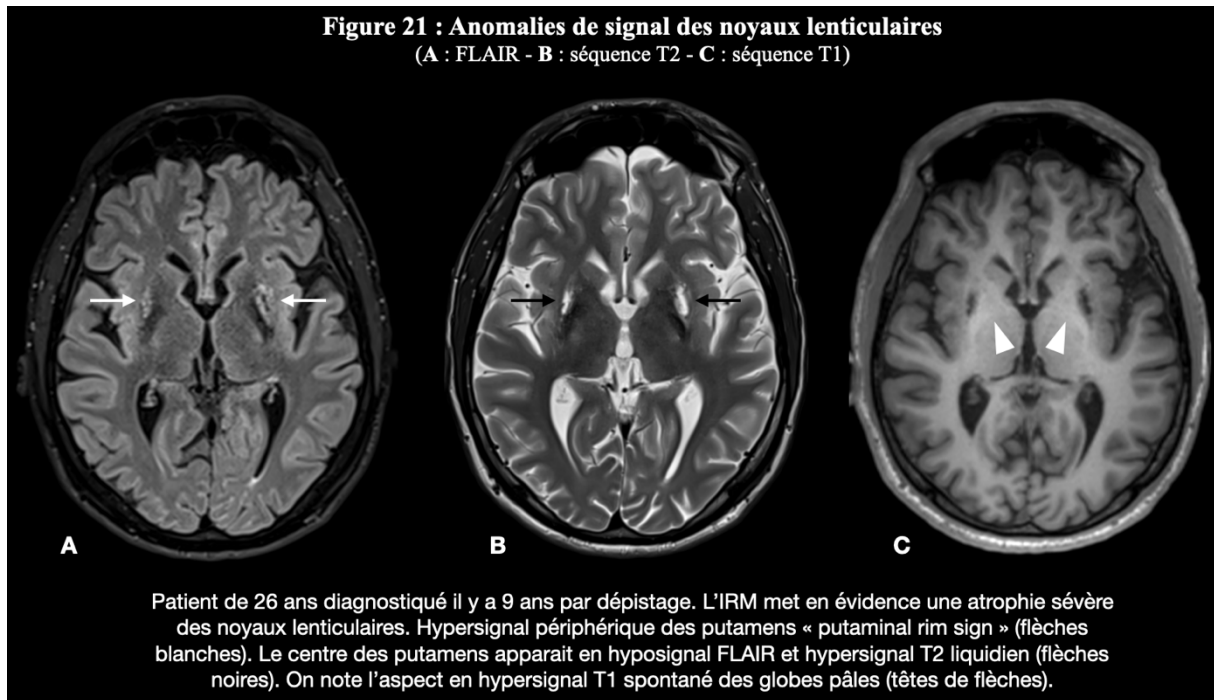
Des hyposignaux T2\* des globes pâles, des putamens et des noyaux caudés ont été visualisés chez respectivement 14/28 patients (50%), 9/28 patients (32%) et 6/28 patients (21%).

L'atteinte des noyaux caudés en hypersignal FLAIR a été visualisée chez 7/28 patients (25%).

L'atteinte des noyaux thalamiques a été mise en évidence chez 4/28 patients (14%), avec chez l'ensemble de ces patients une atteinte de la partie latérale des noyaux thalamiques. Un patient parmi les 4 avait un hypersignal de la partie postérieure des noyaux thalamiques associé (atteinte postéro-latérale).

- Substance blanche et cortex :

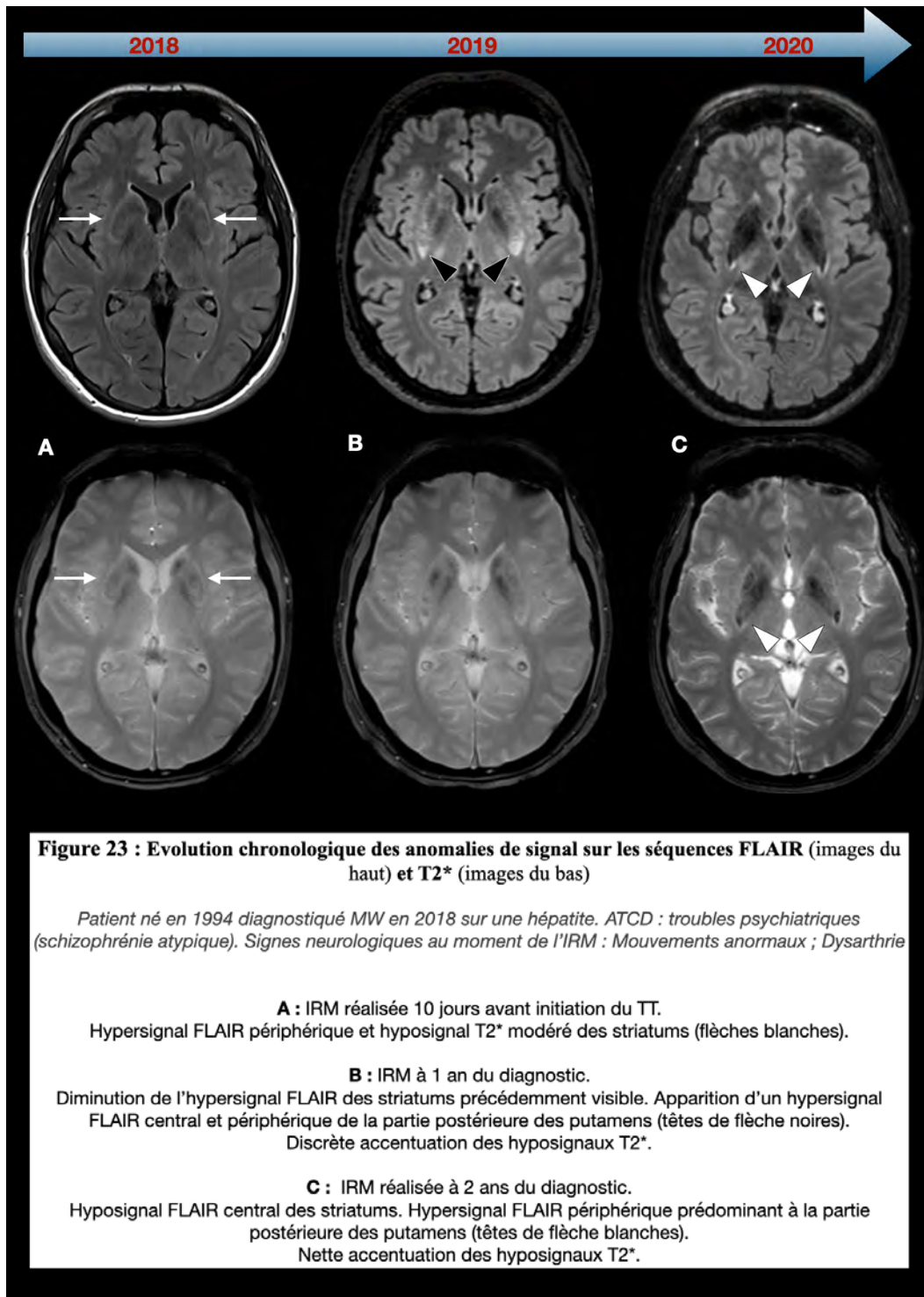
L'atteinte du corps calleux était visible chez 2/28 patients et correspondait à un hypersignal FLAIR focal du splénium. Aucune atteinte évocatrice de la MW n'a été observée dans le cortex ou la substance blanche sous corticale.

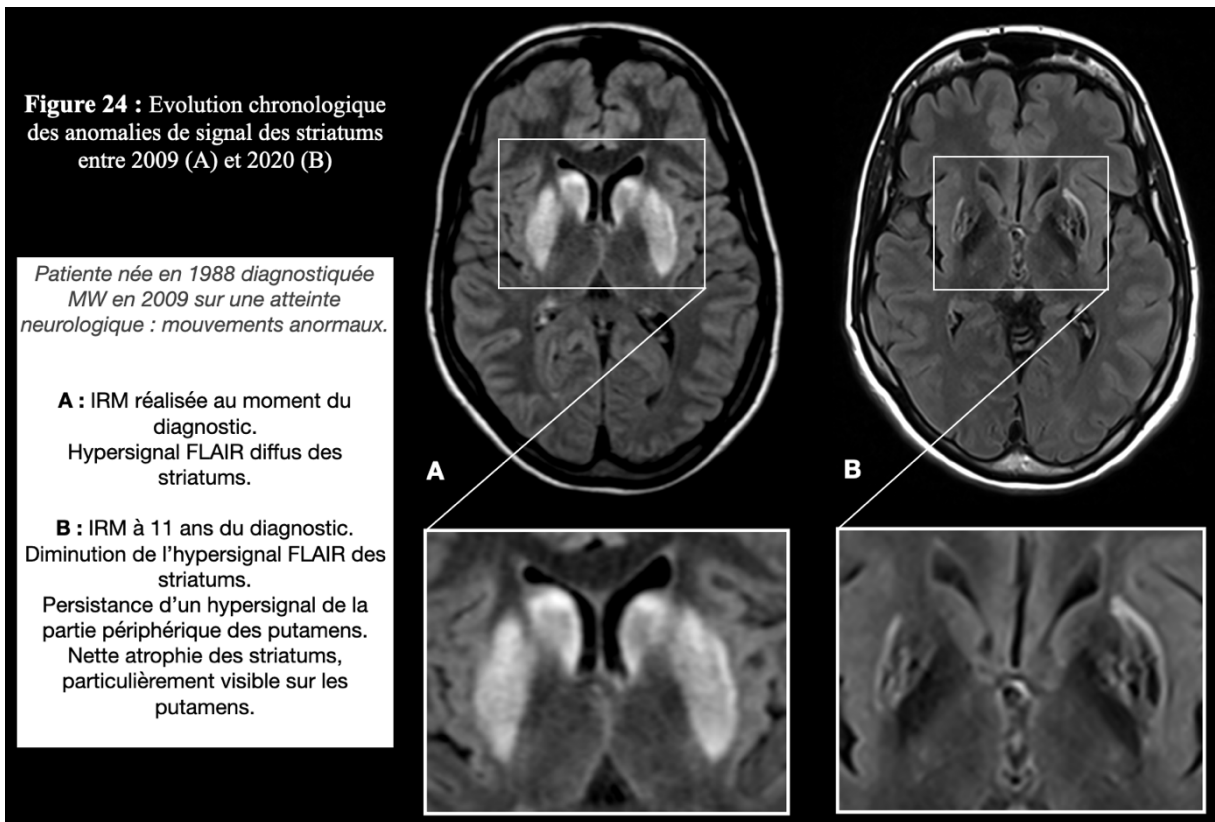


- **Évolution des anomalies de signal :**

L'analyse de l'évolution des anomalies de signal a mis en évidence une tendance à la diminution de l'hypersignal T2 entre l'IRM initiale et l'IRM la plus récente. Nous avons observé une diminution moyenne de 2,5 points du sous-score IRM « toxicité aiguë » entre les deux IRM (écart type = 2,51 ; min = 0 ; max = 6). Un seul patient a majoré l'hypersignal T2 avec un sous-score IRM « toxicité aiguë » passant de 6 à 9 points.

La diminution de l'hypersignal T2 s'est accompagnée d'une accentuation de l'atrophie. Nous avons observé une tendance à l'augmentation du sous-score « dommages chroniques », avec en moyenne + 0,75 point (écart type = 1,36 ; min = -1 ; max = 4), dont + 0,2 point sur la partie « hyposignal T2 » et + 0,7 point sur la partie « atrophie ».(Fig. 23-24)

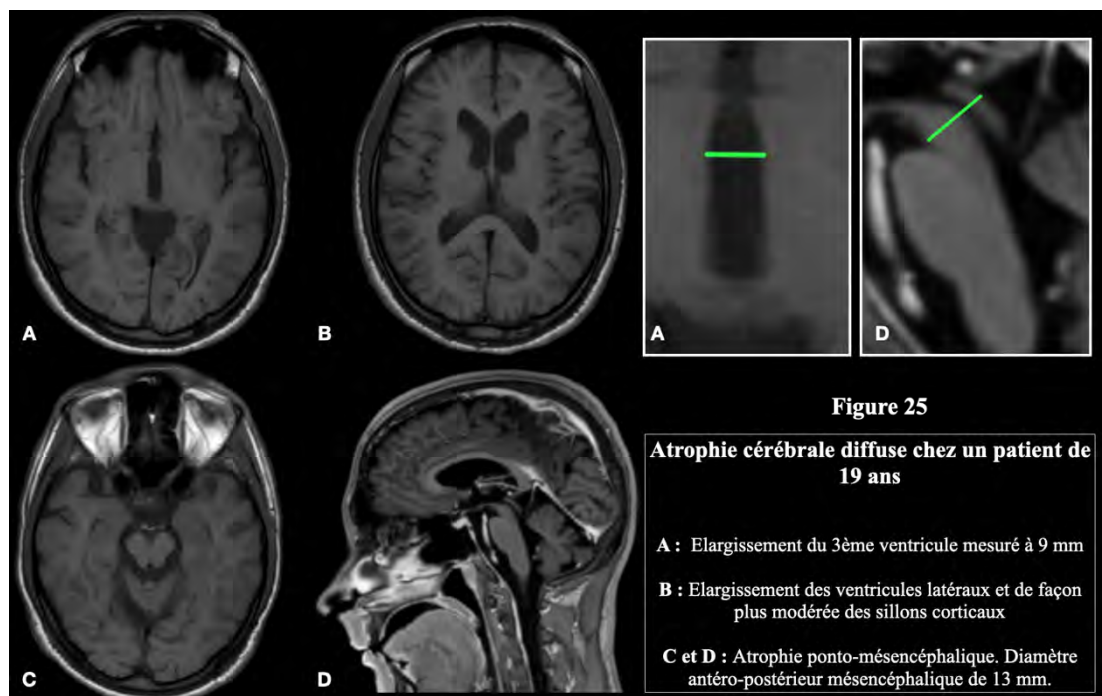




- **Atrophie cérébrale :**

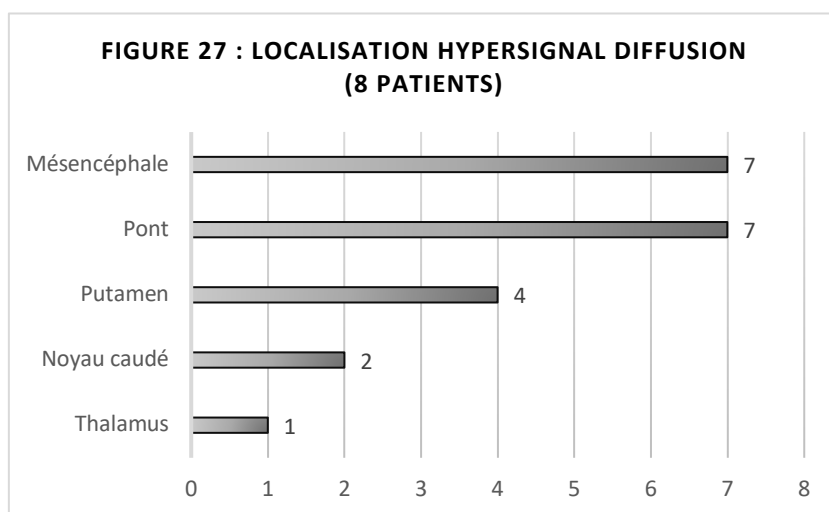
Une atrophie a été visualisée chez 13/28 patients (46 %), avec atteinte diffuse chez 11 de ces patients.

L'atrophie était plus marquée chez les patients avec une forme d'expression neurologique initiale, 63% de ces patients (5/8 patients) avaient une atrophie cérébrale contre 36% des patients (5/14 patients) avec une forme d'expression hépatique initiale. (**Fig. 25**)



## - Imagerie de diffusion :

23/28 patients avaient des séquences de diffusion réalisées lors de l'IRM initiale. 8/23 patients (35%) présentaient un hypersignal b1000 sur les séquences de diffusion. (**Fig. 26**) Cet hypersignal concernait principalement le pont et le mésencéphale, avec une atteinte du tegmentum à la jonction ponto-mésencéphalique chez 7/8 patients (88 % des patients avec hypersignal diffusion). 4/8 patients présentaient un hypersignal b1000 des putamens. (**Fig. 27**) L'ensemble des patients avait un hypersignal FLAIR sur les localisations des hypersignaux b1000 avec donc probablement une part liée à un effet T2. Une restriction sur la cartographie ADC a été cependant observée chez 7/8 patients. Chez 1 patient (1/8), l'hypersignal b1000 était de petite taille et situé dans le tegmentum pontique. Nous n'avons pas pu mesurer une valeur fiable de l'ADC (ROI > 10 mm<sup>2</sup>) pour ce patient.



La valeur ADC moyenne sur l'ensemble des sites en hypersignal diffusion sur l'IRM initiale était de 544 mm<sup>2</sup>/s (écart type = 94). La valeur ADC moyenne sur les mêmes localisations réalisées sur l'IRM la plus récente était de 1059 mm<sup>2</sup>/s (écart type = 352).

Les mesures systématiques de l'ADC chez l'ensemble des patients, sur l'IRM initiale, ont montré des valeurs moyennes respectivement dans les putamens, les noyaux caudés, les noyaux thalamiques et le mésencéphale de 810 (écart type = 191) ; 752 (écart type = 79) ; 740 (écart type = 83) et 737 (écart type = 86) mm<sup>2</sup>.s.

La disposition des ROI est schématisée plus haut : *Figure 8, II. Matériel et méthode – B. Caractéristiques IRM – 2. Imagerie de diffusion.*

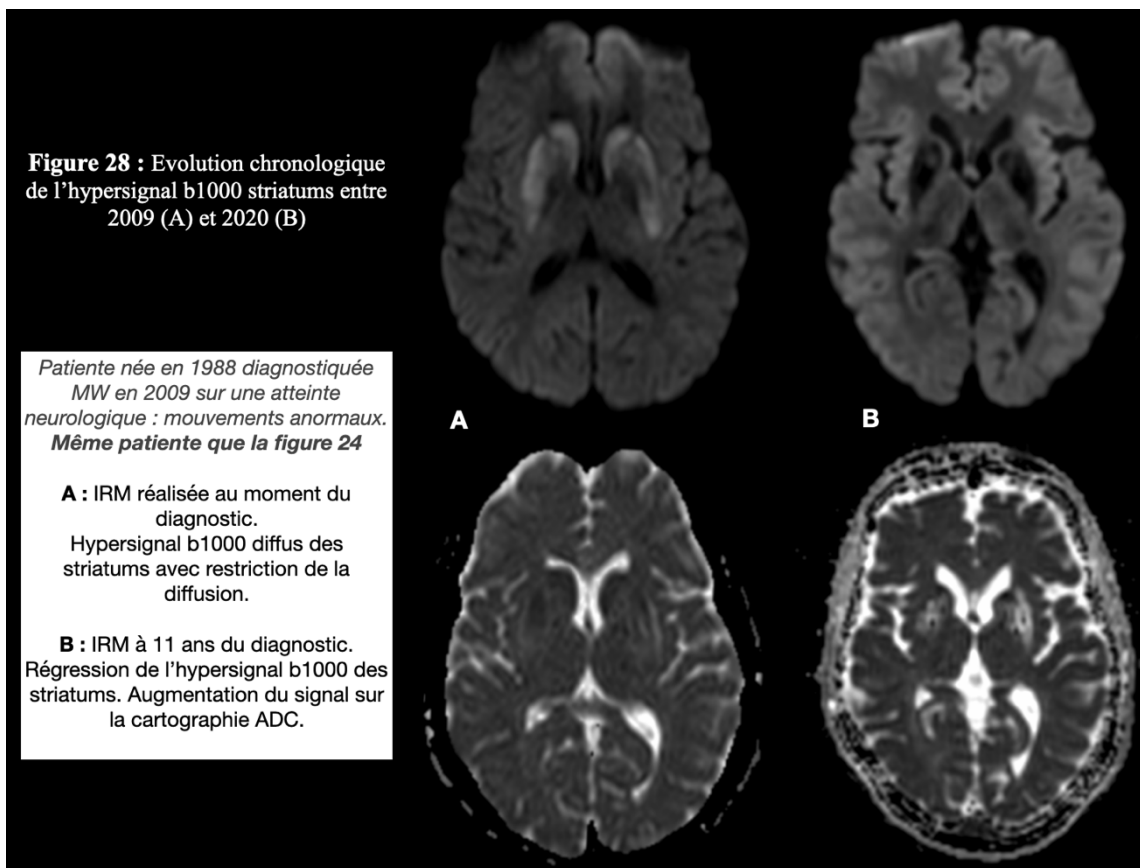
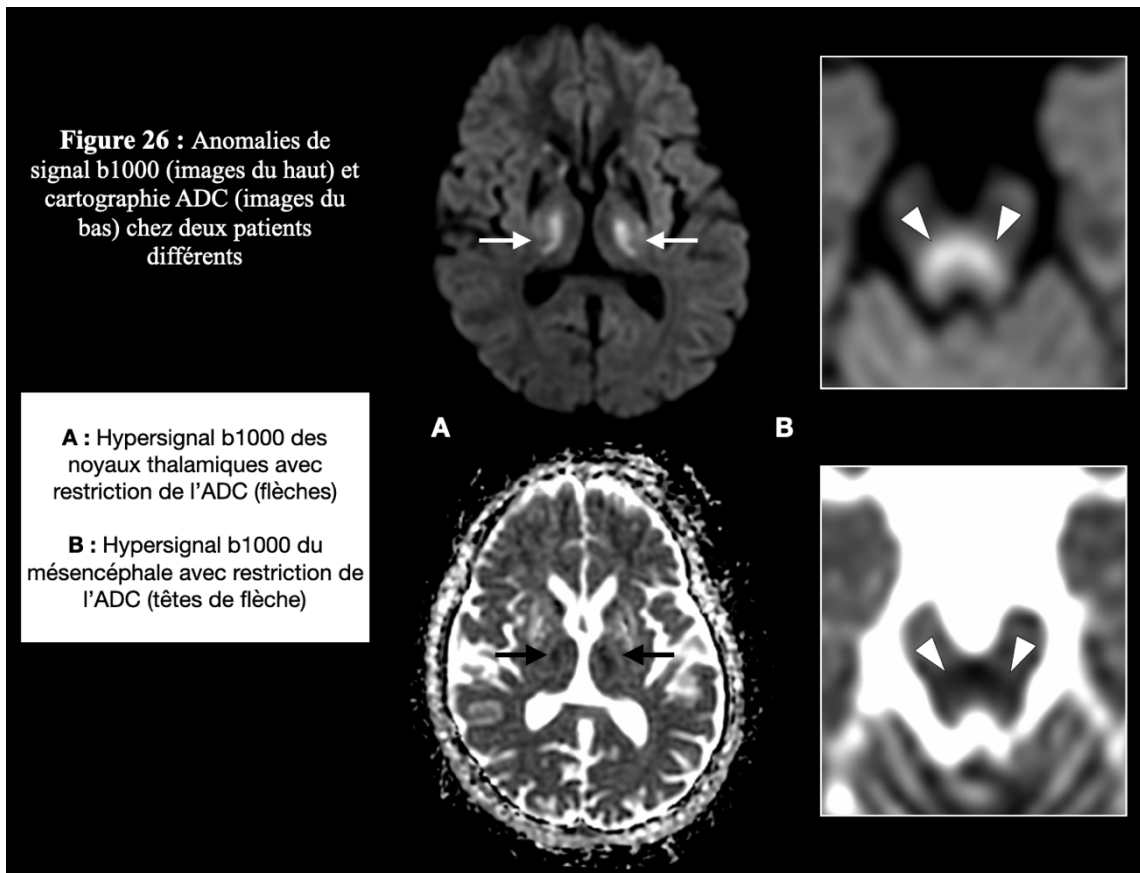
Les mesures de l'ADC, sur les mêmes localisations, mais réalisées sur l'IRM la plus récente ont montré des valeurs moyennes respectivement dans les putamens, les noyaux caudés, les noyaux thalamiques et le mésencéphale de 992 (écart type = 354) ; 779 (écart type = 92) ; 784 (écart type = 60) et 747 (écart type = 43) mm<sup>2</sup>.s.

Il n'existait pas de différence significative sur la forme d'expression initiale de la maladie dans le groupe « DWI + ». 3/8 patients (38%) avaient une expression initiale neuropsychiatrique et 4/8 patients (50%) avaient une expression initiale hépatique. 1/8 patients (12%) avait été diagnostiqué via le dépistage.

L'évolution des hypersignaux b1000 s'est faite vers l'atténuation chez 3/8 patients sur des IRM réalisées en moyenne 1,3 ans après l'IRM initiale (respectivement 3 mois, 1,5 ans et 2 ans). Les hypersignaux b1000 ont évolués vers la régression complète chez 3/8 patients sur



des IRM réalisées en moyenne 7 ans après l'IRM initiale (respectivement 1 an, 9 ans et 11 ans). Les 2 autres patients (2/8) n'avaient pas de séquences de diffusion disponibles sur les IRM ultérieures. La diminution du signal en b1000 s'accompagnait d'une augmentation de l'ADC. (Fig. 28)

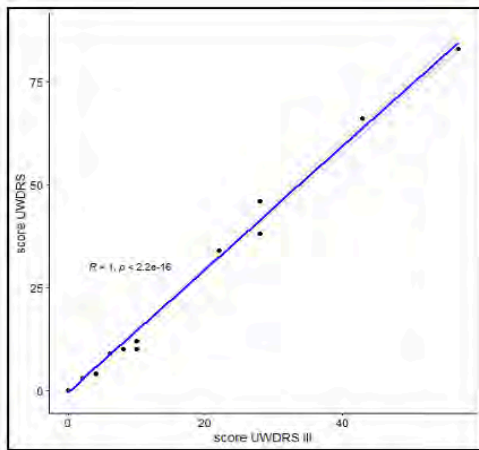


## B. Étude analytique :

### 1. Sévérité clinique :

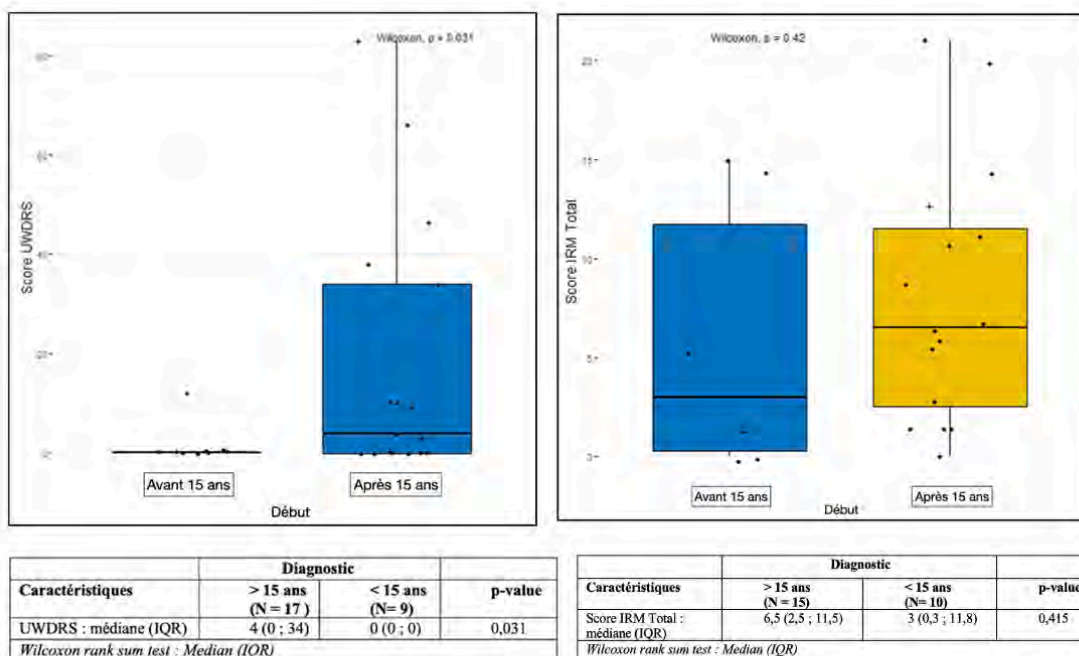
Nous avons utilisé le ‘Unified Wilson Disease Rating Scale’ (UWDRS) pour évaluer la sévérité clinique des patients. *UWDRS disponible en annexe.*

Le UWDRS est composé de 3 parties (I : conscience ; II : activités quotidiennes ; III : examen neurologique). L’ensemble des résultats ont été similaires en utilisant l’UWDRS total ou le Part III du UWDRS. En effet, une très forte corrélation, avec un coefficient de R de 99%, a été observée entre l’UWDRS total et l’UWDRS Part III. (**Fig. 29**)



**Figure 29 :** Excellente corrélation entre l’UWDRS (Unified Wilson Disease Rating Scale) total et le part III du même score.  
Coefficient de corrélation R = 99%.

Les patients diagnostiqués avant 15 ans ont des scores UWDRS et IRM plus bas que ceux diagnostiqués après 15 ans ( $p = 0,031$  et  $p = 0,415$ ). L’âge du diagnostic n’était pas connu chez 1/28 patient. Le score UWDRS n’était pas connu chez 1/10 patient. (**Fig. 30**)

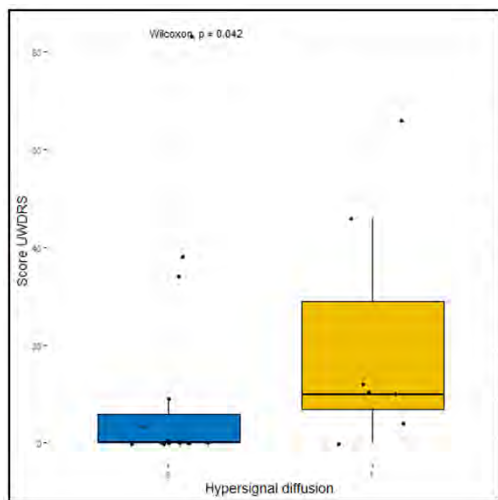


**Figure 30 :** Sévérité clinique (UWDRS) et IRM (Score IRM total) selon l’âge de diagnostic de la MW avant ou après 15 ans.



Le résultat principal de notre étude a été l'analyse du score clinique (UWDRS) selon la présence ou non, d'un hypersignal sur les séquences de diffusion de l'IRM initiale. Cette analyse a montré que les patients du groupe « DWI + » ont un score significativement plus élevé que les patients du groupe « DWI - », avec respectivement un UWDRS médian de 10 et 0 points pour chaque groupe ( $p = 0,042$ ). (**Fig. 31**)

Nous n'avons pas pu analyser, en termes d'UWDRS, un seul patient (1/8) qui avait un hypersignal diffusion sur l'IRM initiale mais pour qui le score clinique au moment de cette IRM n'était pas disponible dans le dossier médical.



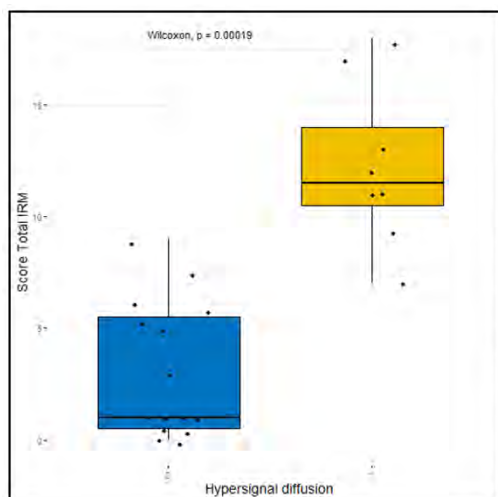
**Figure 31 :**  
Sévérité clinique en termes d'UWDRS selon la présence ou non d'un hypersignal diffusion sur l'IRM initiale. « DWI - » = 0 et « DWI + » = 1.

Caractéristiques	Hypersignal diffusion		p-value
	0 (N = 15)	1 (N = 7)	
UWDRS : médiane (IQR)	0 (0 ; 6)	10 (7 ; 29)	0,042
Wilcoxon rank sum test : Median (IQR)			

## 2. Sévérité IRM :

Nous avons utilisé le score IRM total, décrit par *Dusek et al* (111), pour évaluer la sévérité IRM des 23 patients. Cette analyse montre de manière nettement significative que les patients du groupe « DWI + » ont un score IRM total plus élevé que ceux du groupe « DWI - », avec respectivement des scores IRM médians de 11,5 et 1 points ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats sont similaires en utilisant les sous-scores IRM, toxicité aiguë et dommages chroniques, qui sont plus élevés chez les patients ayant un hypersignal diffusion. Nous avons observé respectivement dans les groupes « DWI + » et « DWI - » des sous-scores médians de 5,5 et 0 points pour l'évaluation de la toxicité aiguë ( $p < 0,001$ ) et de 5,5 et 1 points pour l'évaluation des dommages chroniques ( $p = 0,027$ ). (**Fig. 32**)



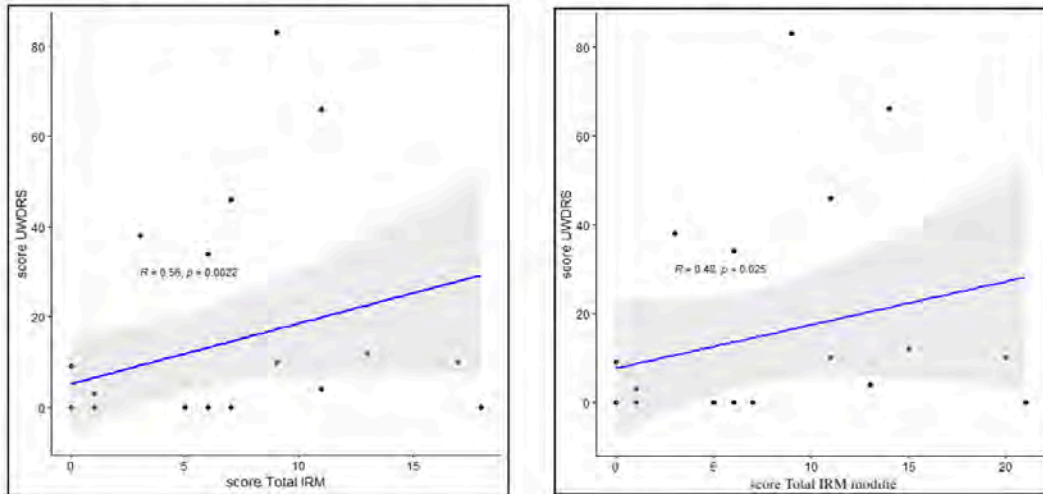
**Figure 32 :**  
Sévérité IRM (score IRM total) selon la présence ou non d'un hypersignal diffusion sur l'IRM initiale. « DWI - » = 0 ; « DWI + » = 1.

Caractéristiques	Hypersignal diffusion		p-value
	0 (N = 15)	1 (N = 8)	
Score IRM total	1 (0,5 ; 5,5)	11,5 (10,5 ; 14)	< 0,001
Subscore toxicité aiguë	0 (0 ; 1)	5,5 (5 ; 10,2)	< 0,001
Subscore dommages chroniques	1 (0 ; 4)	5,5 (3,5 ; 7)	$p = 0,027$
Wilcoxon rank sum test : Median (IQR)			

Nous avons mis en évidence une corrélation positive modérée, coefficient de corrélation R de 0.56, entre le score IRM total et l'UWDRS.

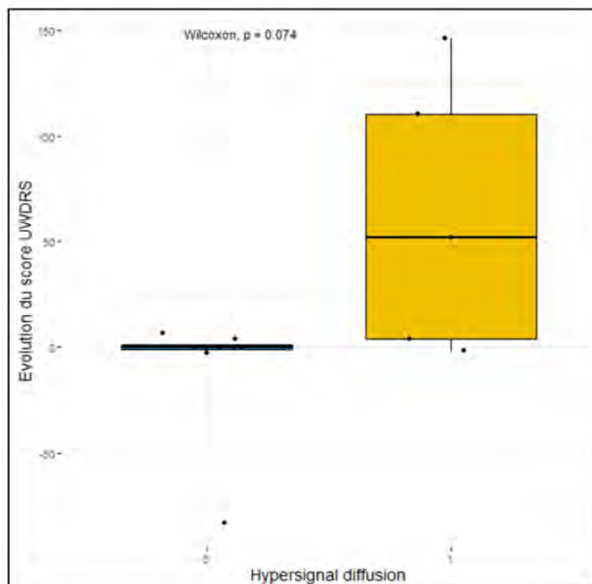
Un nouveau score IRM total modifié a été établi chez 23 patients disposant d'une imagerie de diffusion et d'un UWDRS, en y intégrant la diffusion (Cf. II. Matériel et méthode – B. Caractéristiques IRM – 3. Score IRM intégrant la diffusion). Nous avons également observé une corrélation modérée, entre ce le score IRM modifié et le score clinique (UWDRS), coefficient de corrélation R de 0.48. (Fig. 33)

**Figure 33** : Corrélation de Spearman (R = coefficient de corrélation) entre le score clinique (UWDRS) et les scores IRM (Gauche : score IRM total décrit par Dusek et al ; Droite : score IRM modifié).



### 3. Évolution chronologique :

L'étude de l'évolution chronologique entre l'IRM initiale et l'IRM la plus récente a permis de mettre en évidence une tendance à l'augmentation du UWDRS de manière plus importante dans le groupe « DWI + » par rapport au groupe « DWI - ». Les patients du groupe « DWI + » ont un UWDRS plus élevé sous réserve d'une p-value > 0,05 (p = 0,074). (Fig. 34)



**Figure 34** : Évolution du score clinique (UWDRS) dans les groupes « DWI + » et « DWI - ».

## IV. DISCUSSION

L'imagerie de diffusion permet, au travers des mouvements browniens des molécules d'eau, de révéler des informations sur la microstructure tissulaire de la région étudiée. Des protons immobiles se traduisent par un hypersignal b1000 et une restriction sur la cartographie ADC. Ces mouvements browniens de l'eau peuvent être limités par une augmentation du volume cellulaire (ischémie), une augmentation du nombre de cellules (tumeur, inflammation) ou une augmentation de la viscosité (abcès). Inversement des protons dont les déplacements sont importants, seront caractérisés par un signal b1000 normal ou bas et un ADC élevé. (106,113)

Dans une étude de cas publiée en 2003, *Sener et al* (73) ont montré chez un patient atteint de MW la présence d'un hypersignal b1000 avec restriction de la diffusion évoluant chez le même patient, 1,5 ans plus tard, vers une régression de l'hypersignal b1000 et une augmentation de l'ADC. Il existe ainsi plusieurs patterns d'imagerie de diffusion chez les patients atteints de MW probablement en lien avec l'évolution chronologique des lésions tissulaires de la maladie. Des résultats similaires ont été mis en évidence sur une cohorte de 6 enfants atteints de MW par la même équipe. (107)

Les principaux résultats de notre étude ont montré que la présence d'un hypersignal b1000 sur les séquences de diffusion est significativement associée à un score clinique (UWDRS) plus péjoratif et donc à des patients plus graves cliniquement. La recherche des hypersignaux diffusion a été réalisée sur les localisations classiques de la MW, les noyaux gris centraux et le tronc cérébral. La présence d'un hypersignal b1000 a été mise en évidence chez 8 patients. Ces hypersignaux ont principalement été observés dans le tegmentum, à la jonction ponto-mésencéphalique, et dans les putamens. Une restriction de l'ADC sur les localisations en hypersignal b1000 a été visualisée chez 7/8 patients, probablement en lien avec des modifications architecturales de ces régions responsables d'une diminution des mouvements de l'eau. Par ailleurs une mesure de l'ADC sur l'IRM la plus récente sur chacune de ces localisations, initialement en hypersignal b1000, a mis en évidence l'évolution vers une augmentation de l'ADC en accord avec les observations de *Sener et al.* (73,107) Ces observations sont probablement en lien avec l'évolution nécrotique et les cavitations liées à la toxicité du cuivre bien rapportées sur les données anatomopathologiques. La mesure de l'ADC chez les patients atteints de MW est particulièrement difficile en raison d'une association de lésions d'âges différents parfois au sein d'une même structure. Ainsi plusieurs patterns de diffusion semblent se dégager. D'abord, comme nous l'avons expliqué précédemment, un hypersignal b1000 avec restriction de l'ADC (phase aiguë) puis une normalisation du signal b1000 avec augmentation de l'ADC (phase tardive). De plus, une association des deux mécanismes peut être visualisée, elle est caractérisée par un hypersignal b1000 sans restriction de la diffusion. Ces observations sont probablement expliquées par les atteintes dégénératives chroniques préexistantes associées à de nouvelles lésions aiguës de la maladie. La présence d'un hypersignal T2 expliquant une part de l'hypersignal b1000, lié à un effet T2, est également une cause de la difficulté d'interprétation de l'imagerie de diffusion dans la MW.

Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer la diminution initiale de l'ADC. D'abord, la présence d'un processus inflammatoire qui précède les lésions dégénératives. *Wu et al* (114) ont montré récemment l'augmentation des facteurs pro-inflammatoires chez les patients atteints de MW. (115) De plus, il existe une dysfonction mitochondriale induite par la toxicité du cuivre et des radicaux libres sur la déshydrogénase mitochondriale. (73,89,91) *Borchard et al* ont montré que les mitochondries cérébrales sont particulièrement sensibles à la toxicité du cuivre et ont un mécanisme de défense moindre vis-à-vis des espèces réactives à

l'oxygène. (116) Les raisons pour lesquelles certains patients atteints de MW présentent un hypersignal diffusion et d'autres patients n'en présentent pas, ne sont pas clairement identifiées. Des mutations génétiques différentes, des aggravations après l'introduction du traitement, une mauvaise observance(...) peuvent être des pistes éventuelles pour expliquer ces différences. Il n'y avait pas, dans notre population, de différence significative entre les deux groupes en termes de délais entre l'initiation du traitement et la réalisation de l'IRM initiale. La forme d'expression de la maladie ne semble pas influencer la présence ou non d'un hypersignal b1000, le groupe « DWI + » était constitué de patients avec des formes d'expression de la maladie hépatique (4/7), neurologique (2/7) et par dépistage (1/7). Sur une large étude réalisée sur 78 patients atteints de MW avant toute initiation de traitement spécifique, *Pulai et al* (108) ont montré une corrélation inverse entre la présence d'une restriction de l'ADC et la durée d'évolution de la maladie. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse que la diffusion peut être le témoin des stades histopathologiques de la maladie, avec une restriction de la diffusion liée aux lésions récentes et une augmentation de l'ADC en rapport avec des lésions chroniques. Cependant dans notre population, il n'y avait pas de différence entre les groupes « DWI + » et « DWI - » en termes de délais entre l'initiation du traitement et la réalisation de la première IRM. Ces résultats suggèrent un mécanisme plus complexe responsable de la restriction de la diffusion en plus de la durée d'évolution de la maladie.

Dans l'étude réalisée en 2006 par *Favrole et al* (90) sur 18 patients atteints de MW, il a été montré la présence d'un hypersignal b1000 chez 11 patients. Ces anomalies étaient, comme dans notre population, principalement situées dans le pont et le mésencéphale. Les auteurs ont mis en évidence une corrélation significative entre l'augmentation de l'ADC moyen et la sévérité clinique des patients. Leurs observations peuvent être expliquées par des dommages chroniques de la MW avec des remaniements tissulaires responsables des symptômes des patients. Les mesures de l'ADC semblent toutefois peu reproductibles dans la MW notamment en raison de la grande variabilité de ces valeurs parfois au sein d'une même structure. A l'instar de notre étude, ils ont également décrit la présence d'une corrélation positive entre l'hypersignal diffusion des putamens et la sévérité clinique en utilisant le score modifié de Rankin. Cette corrélation n'a toutefois pas été observée sur le mésencéphale et ne faisait pas partie de leur critère de jugement principal. Le Rankin score étant initialement utilisé pour estimer le degré de handicap, principalement après un accident vasculaire cérébral, semble avoir une approche moins précise des signes et symptômes neurologiques liés à la MW. (117) C'est pour cette raison que nous avons utilisé l'UWDRS, qui semble être aujourd'hui le score le plus adapté et utilisé par les neurologues pour suivre les patients atteints de MW. (118,119) Il existe par ailleurs une corrélation quasi-parfaite ( $R = 99\%$ ) entre l'UWDRS total et l'UWDRS part III dans notre population permettant d'avoir des résultats similaires en utilisant uniquement l'UWDRS part III. A notre connaissance, notre étude est la seule à avoir étudié la corrélation entre la présence d'un hypersignal b1000 et la sévérité clinique des patients en utilisant l'UWDRS. La place de la diffusion dans l'imagerie cérébrale de la MW nous semble donc essentielle pour l'évaluation de la sévérité de chaque patient. Elle pourra peut-être, permettre un suivi mieux adapté aux patients dont le pronostic neurologique est plus péjoratif. Des études ultérieures pourront s'intéresser à la place de l'imagerie de diffusion chez les patients victimes d'aggravation neurologique après l'initiation du traitement. En effet, *Litwin et al* (120) ont montré que la présence d'anomalies de signal en T2 dans les noyaux thalamiques et le tronc cérébral était associée à une plus grande incidence de la détérioration clinique après l'initiation du traitement. Dans cette étude ils n'ont cependant pas étudié l'effet du signal en diffusion.

Nous avons également observé une excellente corrélation positive entre la présence d'un hypersignal b1000 et la sévérité IRM des patients en utilisant le score IRM décrit par *Dusek et al* en 2020. (111) L'utilisation de ce score avec une analyse morphologique des lésions cérébrales liées à la MW reste toujours primordiale pour le diagnostic de la maladie et le suivi des patients. L'identification sur les séquences de diffusion d'un hypersignal b1000 permet de distinguer les patients dont le pronostic est susceptible d'être plus péjoratif, ce qui semble être

un outil complémentaire dont l'utilisation est facilement applicable en routine. L'intégration de l'imagerie de diffusion au score IRM décrit par *Dusek et al* n'a pas montré de modification significative de la corrélation entre le score IRM et l'UWDRS. Il se pose ainsi la question d'utiliser le score IRM modifié pour l'évaluation des patients atteints de MW afin d'approcher le plus fidèlement possible la sévérité réelle des patients atteints de MW. D'autres études seront nécessaires pour établir la validation de ce score et confirmer sa généralisation à l'ensemble des patients atteints de MW.

Dans notre série, l'évolution clinique des patients présentant un hypersignal diffusion a tendance à être plus péjorative même à distance de l'IRM initiale. En effet nous avons mis en évidence une augmentation plus importante du UWDRS dans le groupe « DWI + » dans les limites d'une p-value supérieure au degré de significativité préalablement établi ( $p = 0,074$ ). Ce résultat non significatif est peut-être expliqué par la petite taille des échantillons de notre étude et donc un manque de puissance pour mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes.

Les caractéristiques de notre population semblent similaires à celles des autres études, en termes d'âge au diagnostic et de forme d'expression clinique initiale de la maladie notamment par rapport à la large étude descriptive réalisée sur 282 patients par *Taly et al.* (30) On note cependant que notre population comprend moins de patients présentant des signes neurologiques comparativement à la majorité des grandes études s'intéressant à l'évaluation des anomalies morphologiques de la MW. En effet, dans notre population seuls 14/28 patients étaient symptomatiques sur le plan neurologique lors de l'IRM initiale. Un taux relativement plus faible de patients avec des symptômes neurologiques explique probablement le fait que nous ayons moins d'anomalies de signal sur l'IRM cérébrale par rapport aux données de la littérature, avec seulement 14/28 patients ayant une IRM anormale. (67) Il n'y avait pas de déséquilibre sur le nombre d'hommes et de femmes dans notre population, permettant ainsi d'être représentatif de l'ensemble des patients atteints de MW en termes de sex-ratio. *Litwin et al* ont en effet décrit des différences d'anomalies sur l'imagerie cérébrale selon le genre, avec une vulnérabilité moindre des femmes à la toxicité du cuivre. (121) Dans notre étude, 10/28 patients ont été diagnostiqués avant 15 ans. Pour ces patients nous avons observé des scores clinique (UWDRS) et IRM (Score total) moins élevés que ceux pour qui le diagnostic de la maladie a eu lieu après 15 ans ( $p = 0,031$  et  $0,415$ ). Ces résultats sont probablement expliqués par la plus faible prévalence des formes neurologiques avant 15 ans et donc à une initiation du traitement avant l'apparition des lésions neurologiques.

Les lésions mises en évidence en IRM dans notre étude sont globalement en accord avec celles décrites dans la littérature avec des anomalies typiquement en hypersignal T2/FLAIR et hyposignal T1. (36) L'atteinte principale rapportée dans la littérature concerne le striatum et plus particulièrement les putamens, atteints dans 72 à 75% des cas. Dans notre population l'atteinte putaminale a été relativement moins visualisée, elle a été observée chez 36% des patients. Le principal site atteint dans notre population était le pont, et concernait 13/28 patients soit 46%. L'atteinte pontique est moins fréquemment rapportée dans la littérature, où elle concerne entre 20 et 30,9% des patients selon les études. (68,71)

Un hypersignal T2 de la partie supérieure du tegmentum mésencéphalique avec le signe de la « tête du panda géant » est quasi-pathognomonique de la maladie mais présente une faible sensibilité. Il est observé uniquement chez 3/28 patients (11%) dans notre population. Le signe de la « tête du panda miniature » semble quant à lui avoir une sensibilité plus importante, il a été mis en évidence chez 6/28 patients (21%).

Un autre point de discordance avec les études précédentes a été la visualisation dans notre population d'un hypersignal du tegmentum à la jonction ponto-mésencéphalique chez 32% des patients. Cette atteinte n'est que peu rapportée dans la littérature et nous semble être une localisation assez caractéristique de la maladie. Ce signe a été facilement distingué sur les

coupes sagittales et coronales T2/FLAIR avec un hypersignal localisé entre le mésencéphale et le pont. On peut ainsi penser que les précédentes études IRM avec des séquences essentiellement acquises dans le plan axial avaient manqué ce signe.

L'atteinte des noyaux thalamiques n'a été que faiblement observée dans notre population, elle concerne seulement 14% des patients. Sa prévalence dans la littérature, est relativement plus fréquente mais reste très variable selon les séries, allant de 29 à 60%. (30,71) La prédominance du caractère latéral de l'hypersignal des noyaux thalamiques est quant à elle en accord avec les descriptions de la littérature.

Dans notre série 2 patients présentaient une atteinte du splénium du corps calleux. L'imputabilité à la MW n'est pas privilégiée pour l'un d'entre eux qui avait un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) concomitant à cette atteinte. Ce même patient avait également des plages en hypersignal FLAIR de la substance blanche postérieure, caractéristiques du PRES.

Par ailleurs, aucun patient n'a présenté d'hypersignal FLAIR de la substance blanche ou du cortex. Dans la littérature, ces atteintes semblent plus fréquentes avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 25% dans certaines séries. (68) Une toxicité directe du cuivre dans la substance blanche n'est probablement pas le seul mécanisme expliquant ces anomalies de la substance blanche, en effet l'encéphalopathie hépatique en lien avec la MW pourrait également expliquer ces lésions.

En accord avec les données de la littérature, l'atrophie cérébrale est le plus souvent diffuse et marquée chez certains patients très jeunes. Elle est plus fréquente chez les patients avec une forme d'expression neurologique de la MW. L'atrophie cérébrale est parfois visible dès la première IRM chez des patients nouvellement diagnostiqués pour la MW. Ces résultats montrent donc que l'atrophie cérébrale, liée à la toxicité cuprique, évolue probablement de manière asymptomatique avant les premières manifestations neurologiques de la maladie. Elle est en revanche un marqueur du degré d'atteinte cérébral de la maladie, en effet de nombreuses études ont montré une corrélation entre l'atrophie cérébrale dans la MW et la sévérité clinique des patients. (96–98)

Les principales limites de notre étude sont d'abord la relative petite taille des échantillons et l'inclusion de patients asymptomatiques sur le plan neurologique diminuant d'autant plus la puissance de l'étude. L'inclusion de patients n'exprimant pas de signe ou symptôme neurologique permet en revanche à notre population d'être plus représentative des patients rencontrés dans la pratique courante. L'observation de résultats significatifs, avec ces caractéristiques de population, renforce donc les validités interne et externe de l'étude. Aussi, le faible effectif est principalement expliqué par la rareté de la MW, notamment en France, et la taille de la population reste satisfaisante en comparaison aux effectifs de la principale étude évaluant la corrélation clinique de l'imagerie de diffusion dans la MW menée par *Favrole et al.* en 2006 sur 18 patients, dont 13 symptomatiques sur le plan neurologique. Les autres limites de cette étude sont les caractères monocentrique et rétrospectif. Il sera donc nécessaire de confirmer ces résultats sur une population plus large avec idéalement un recrutement multicentrique.

## V. CONCLUSION

Notre étude a permis de décrire en IRM les anomalies cérébrales de la maladie de Wilson dans une population européenne, et en particulier française. La comparaison de ces observations aux données de la littérature montre une globale cohérence vis-à-vis des anomalies de signal visualisées dans les autres populations.

De manière originale, notre étude a surtout montré une corrélation significative entre la présence d'un hypersignal sur la séquence de diffusion et la sévérité clinique (UWDRS) des patients atteints de cette maladie. L'évolution clinique des patients présentant un hypersignal diffusion a également tendance à être plus péjorative à long terme. Nos observations pourront permettre d'identifier et de proposer un suivi personnalisé aux patients susceptibles de développer davantage de manifestations neurologiques. Nous proposons également l'intégration de l'imagerie de diffusion au score IRM décrit par *Dusek et al* mais il serait nécessaire de réaliser une étude dédiée, prospective, permettant d'analyser les performances de ce score IRM modifié.

  
**Professeur Christophe COGNARD**  
Chef de Service  
Neuroradiologie Diagnostique  
et Thérapeutique  
CHU - Hôpital Pierre Paul Riquet  
Place du Dr Baylac - TSA 40031  
31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Barbosa ER, Machado AAC, Cançado ELR, Deguti MM, Scaff M. Wilson's Disease: a case report and a historical review. *Arq Neuro-Psiquiatr.* juin 2009;67(2b):539-43.
2. Greydanus DE, Merrick J. Wilson's disease: the eponymous eminence of careful cognizance! *Int J Adolesc Med Health.* 4 juill 2018;31(5):/j/ijamh.2019.31.issue-5/ijamh-2018-0113/ijamh-2018-0113.xml.
3. Boide P, Wagner A, Steinberg H. [Wilson's disease and Westphal-Strümpell pseudosclerosis: conceptual history in German-speaking countries]. *Nervenarzt.* 1 oct 2011;82(10):1335-42.
4. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) *Brain* 1912: 34; 295-509. *Brain.* août 2009;132(Pt 8):1997-2001.
5. Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:681-709.
6. Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, Pelosse M, Lachaux A, Lloyd C, et al. Wilson's disease, 100 years later.... *Rev Neurol (Paris).* déc 2013;169(12):936-43.
7. Rumpel A. Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal-Strümpell). *Deutsche Zeitschrift f Nervenheilkunde.* 1 août 1913;49(1):54-73.
8. Spielmeyer W. Die histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerose. *Z f d g Neur u Psych.* 1 déc 1920;57(1):312-51.
9. Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain.* déc 1948;71(Pt. 4):410-5.
10. Warnock CG, Neill DW. DIMERCAPROL IN THE PRE-NEUROLOGICAL STAGE OF WILSON'S DISEASE (HEPATOLENTICULAR DEGENERATION). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1954;17(1):70-4.
11. Walshe JM. History of Wilson's disease: 1912 to 2000. *Mov Disord.* févr 2006;21(2):142-7.
12. Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol.* 1979;18(3):205-11.
13. Teive HAG, Barbosa ER, Lees AJ. Wilson's disease: the 60th anniversary of Walshe's article on treatment with penicillamine. *Arq Neuropsiquiatr.* janv 2017;75(1):69-71.
14. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* oct 1982;2(5):614-36.



15. DuBois RS, Rodgerson DO, Martineau G, Shroter G, Giles G, Lilly J, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. *Lancet*. 13 mars 1971;1(7698):505-8.
16. Frydman M, Bonn -Tamir B, Farrer L, Conneally P, Magazanik A, Ashbel S, et al. Assignment of the Gene for Wilson Disease to Chromosome 13: Linkage to the Esterase D Locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1 avr 1985;82:1819-21.
17. Cz nkowska A, Gromadzka G, Chabik G. Monozygotic female twins discordant for phenotype of Wilson's disease. *Mov Disord*. 15 mai 2009;24(7):1066-9.
18. Leung M, Aronowitz PB, Medici V. The Present and Future Challenges of Wilson's Disease Diagnosis and Treatment. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 1 mai 2021;17(4):267-70.
19. 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*. mai 2013;136(Pt 5):1476-87.
20. Poujois A, Woimant F, Samson S, Cha ne P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. f vr 2018;42(1):57-63.
21. NE228\_enpratiqueBAT.pdf [Internet]. [cit  2 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.crmrwilson.com/wp-content/uploads/2020/06/NE228\\_enpratiqueBAT.pdf](https://www.crmrwilson.com/wp-content/uploads/2020/06/NE228_enpratiqueBAT.pdf)
22. Qiao L, Ge J, Li C, Liu Y, Hu C, Hu S, et al. Pathogenic gene variation spectrum and carrier screening for Wilson's disease in Qingdao area. *Mol Genet Genomic Med*. ao t 2021;9(8):e1741.
23. Jang JH, Lee T, Bang S, Kim YE, Cho EH. Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *J Hum Genet*. sept 2017;62(9):815-8.
24. Cz nkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. *J Neurol*. juin 2005;252(6):698-703.
25. Beinhardt S, Leiss W, St ttermayer AF, Graziadei I, Zoller H, Stauber R, et al. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. avr 2014;12(4):683-9.
26. Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:91-9.
27. Huster D, Finegold MJ, Morgan CT, Burkhead JL, Nixon R, Vanderwerf SM, et al. Consequences of Copper Accumulation in the Livers of the *Atp7b*<sup>-/-</sup> (Wilson Disease Gene) Knockout Mice. *Am J Pathol*. f vr 2006;168(2):423-34.
28. Kim JW, Kim JH, Seo JK, Ko JS, Chang JY, Yang HR, et al. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases. *World J Hepatol*. 27 mars 2013;5(3):156-9.
29. Valentino PL, Roberts EA, Beer S, Miloh T, Arnon R, Vittorio JM, et al.

Management of Wilson Disease Diagnosed in Infancy: An Appraisal of Available Experience to Generate Discussion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2020;70(5):547-54.

30. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore).* mars 2007;86(2):112-21.
31. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2005;11(4):441-8.
32. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* janv 2015;14(1):103-13.
33. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology.* avr 2007;132(4):1294-8.
34. Pendlebury ST, Rothwell PM, Dalton A, Burton EA. Strokelike presentation of Wilson disease with homozygosity for a novel T766R mutation. *Neurology.* 23 nov 2004;63(10):1982-3.
35. Smita B, Gafoor VA, Saifudheen K, Jose J. Acute stroke-like presentation of acquired hepatocerebral degeneration. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(2):204-6.
36. Woimant F, Trocello JM, Girardot-Tinant N, Chaine P, Sobesky R, Duclos-Vallée JC, et al. Maladie de Wilson. *EMC - Neurologie.* avr 2013;10(2):1-14.
37. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, Girardot N, Poujois A. The hidden face of Wilson's disease. *Rev Neurol (Paris).* nov 2018;174(9):589-96.
38. Svetel M, Kozić D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord.* juill 2001;16(4):719-23.
39. Olfati N, Shoeibi A, Charara H, Ghdiri Jozan N. Functional tremor in Wilson's disease. *Acta Neurol Belg.* avr 2022;122(2):561-3.
40. Cochen De Cock V, Lacombe S, Woimant F, Poujois A. Sleep disorders in Wilson's disease. *Sleep Med.* juill 2021;83:299-303.
41. Grover S, Sarkar S, Jhanda S, Chawla Y. Psychosis in an adolescent with Wilson's disease: A case report and review of the literature. *Indian J Psychiatry.* oct 2014;56(4):395-8.
42. Bigdon E, Feuerstacke J, Steinhorst NA, Spitzer M. [Diagnosis of Kayser Fleischer Ring: Can Early Diagnosis Improve the Outcome of Wilson's Disease?]. *Klin Monbl Augenheilkd.* oct 2020;237(10):1237-9.
43. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut.* janv 2007;56(1):115-20.
44. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cançado E, Azevedo RS, Scaff M, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord.* déc

2006;21(12):2192-6.

45. Stremmel W, Merle U, Weiskirchen R. Clinical features of Wilson disease. *Ann Transl Med.* avr 2019;7(Suppl 2):S61.
46. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med.* avr 2019;7(Suppl 2):S60.
47. Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med.* avr 2019;7(Suppl 2):S67.
48. El Balkhi S, Trocello JM, 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.* 20 nov 2011;412(23-24):2254-60.
49. Fiche\_PPV\_Cuivre.pdf [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: [https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche\\_PPV\\_Cuivre.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Cuivre.pdf)
50. SPF. Imprégnation de la population française par le cuivre. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-le-cuivre.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
51. World Health Organization, Agency IAE, Nations F and AO of the U. Trace elements in human nutrition and health [Internet]. World Health Organization; 1996 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37931>
52. Canada E et C climatique. Cadre de gestion des risques du cuivre et de ses composés2020.Disponiblesur:<https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/evaluation-substances-existantes/cadre-gestion-risques-cuivre-composes.html>
53. Strickland GT, Beckner WM, Leu ML. Absorption of copper in homozygotes and heterozygotes for Wilson's disease and controls: isotope tracer studies with <sup>67</sup> Cu and <sup>64</sup> Cu. *Clin Sci.* nov 1972;43(5):617-25.
54. Cuivre INSPQ.Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/en/node/1860>
55. Medici V, Sarode GV, Napoli E, Song GY, Shibata NM, Guimarães AO, et al. mtDNA depletion-like syndrome in Wilson disease. *Liver Int.* nov 2020;40(11):2776-87.
56. Collins JF, Klevay LM. Copper12. *Adv Nutr.* 3 nov 2011;2(6):520-2.
57. Barceloux DG, Barceloux D. Copper. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology.* 1 janv 1999;37(2):217-30.
58. Nzenge Y. Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothionéines et de p53. Université Joseph-Fourier - Grenoble I; 200. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00281577>
59. Horoupian DS, Sternlieb I, Scheinberg IH. Neuropathological findings in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *Clin Neuropathol.* avr 1988;7(2):62-7.

60. Litwin T, Gromadzka G, Szpak GM, Jabłonna-Salach K, Bulska E, Członkowska A. Brain metal accumulation in Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 15 juin 2013;329(1-2):55-8.
61. Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:77-89.
62. Chun H, Catterton T, Kim H, Lee J, Kim BE. Organ-specific regulation of ATP7A abundance is coordinated with systemic copper homeostasis. *Sci Rep.* 20 sept 2017;7(1):12001.
63. Medici V, LaSalle JM. Genetics and epigenetic factors of Wilson disease. *Ann Transl Med.* avr 2019;7(Suppl 2):S58.
64. Ichai P, Saliba F. [Fulminant and subfulminant hepatitis: causes and treatment]. *Presse Med.* sept 2009;38(9):1290-8.
65. Samadzadeh S, Kruschel T, Novak M, Kallenbach M, Hefter H. Different Response Behavior to Therapeutic Approaches in Homozygotic Wilson's Disease Twins with Clinical Phenotypic Variability: Case Report and Literature Review. *Genes (Basel).* 7 juill 2022;13(7):1217.
66. Xiao QQ, Fan JG. [Advances in the treatment of Wilson Disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 20 janv 2021;29(1):79-82.
67. Ranjan A, Kalita J, Kumar S, Bhoi SK, Misra UK. A study of MRI changes in Wilson disease and its correlation with clinical features and outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* nov 2015;138:31-6.
68. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology.* sept 2006;48(9):613-21.
69. Dusek P, Bahn E, Litwin T, Jabłonna-Salach K, Łuciuk A, Huelnhagen T, et al. Brain iron accumulation in Wilson disease: a post mortem 7 Tesla MRI - histopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* oct 2017;43(6):514-32.
70. Sener RN. MR imaging of Wilson's disease: contrast enhancement of the cerebral cortex, and corticomedullary junction. *Comput Med Imaging Graph.* juin 1997;21(3):195-200.
71. Zhong W, Huang Z, Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci.* janv 2019;59:167-74.
72. Ac M, P C, Jr M, Ls L, La B, Er B, et al. Wilson's disease: MRI with clinical correlation. *Neuroradiology [Internet].* 1994 [cité 1 févr 2022];36(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8183467/>
73. Sener RN. Diffusion MRI findings in Wilson's disease. *Comput Med Imaging Graph.* 2003;27(1):17-21.

74. Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K. Mid-brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 1991;54(7):624-6.
75. Sonam K, Bindu PS, Gayathri N, Khan NA, Govindaraju C, Arvinda HR, et al. The « double panda » sign in Leigh disease. *J Child Neurol*. juill 2014;29(7):980-2.
76. Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The « double panda sign » in Wilson's disease. *Neurology*. 14 oct 2003;61(7):969.
77. Yousaf M. Caractéristiques IRM atypiques impliquant le cerveau dans la maladie de Wilson - PMC. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898005/>
78. Kim S, Song IU, Chung YA, Choi EK, Oh JK. Brain MRI, Tc-99m HMPAO SPECT and F-18 FP-CIT PET/CT Findings in a Patient with Wilson Disease: A Case Report. *Nucl Med Mol Imaging*. déc 2014;48(4):303-5.
79. Shribman S, Bocchetta M, Sudre CH, Acosta-Cabronero J, Burrows M, Cook P, et al. Neuroimaging correlates of brain injury in Wilson's disease: a multimodal, whole-brain MRI study. *Brain*. 20 juill 2021;awab274.
80. Magalhaes AC, Caramelli P, Menezes JR, Lo LS, Bacheschi LA, Barbosa ER, et al. Wilson's disease: MRI with clinical correlation. *Neuroradiology*. 1994;36(2):97-100.
81. Meenakshi-Sundaram S, Mahadevan A, Taly AB, Arunodaya GR, Swamy HS, Shankar SK. Wilson's disease: a clinico-neuropathological autopsy study. *J Clin Neurosci*. avr 2008;15(4):409-17.
82. Saatci I, Topcu M, Baltaoglu FF, Köse G, Yalaz K, Renda Y, et al. Cranial MR findings in Wilson's disease. *Acta Radiol*. mars 1997;38(2):250-8.
83. Trocello JM, Woimant F, El Balkhi S, Guichard JP, Poupon J, Chappuis P, et al. Extensive striatal, cortical, and white matter brain MRI abnormalities in Wilson disease. *Neurology*. 22 oct 2013;81(17):1557.
84. Schulman S, Barbeau A. Wilson's Disease: A Case with almost Total Loss of Cerebral White Matter. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1 janv 1963;22(1):107-19.
85. Mukherjee S, Solanki B, Guha G, Saha SP. White matter changes in Wilson's disease: A radiological enigma. *J Neurosci Rural Pract*. sept 2016;7(3):447-9.
86. Ferenci P, Litwin T, Seniow J, Czlonkowska A. Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure? *J Clin Exp Hepatol*. mars 2015;5(Suppl 1):S88-95.
87. Trocello JM, Guichard JP, Leyendecker A, Pernon M, Chaine P, El Balkhi S, et al. Corpus callosum abnormalities in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2011;82(10):1119-21.
88. Zhou ZH, Wu YF, Cao J, Hu JY, Han YZ, Hong MF, et al. Characteristics of neurological Wilson's disease with corpus callosum abnormalities. *BMC Neurol*. 3 mai 2019;19(1):85.

89. Kishibayashi J, Segawa F, Kamada K, Sunohara N. [Study of diffusion weighted magnetic resonance imaging in Wilson's disease]. *Rinsho Shinkeigaku*. oct 1993;33(10):1086-9.
90. Favrole P, Chabriat H, Guichard JP, Woimant F. Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson disease. *Neurology*. 14 févr 2006;66(3):384-9.
91. Atalar MH, İçağasıoğlu D. Vasogenic edema-like pattern in Wilson's disease: Diffusion-weighted imaging findings. *Journal of Pediatric Neurology*. mars 2006;04(1):61-4.
92. Diffusion magnetic resonance imaging patterns in metabolic and toxic brain disorders - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15515520/>
93. Miese F, Kircheis G, Wittsack HJ, Wenserski F, Hemker J, Mödler U, et al. 1H-MR spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion-weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. mai 2006;27(5):1019-26.
94. Mascalchi M, Vella A, Ceravolo R. Movement disorders: role of imaging in diagnosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(2):239-56.
95. Juan CJ, Chen CY, Liu YJ, Chung HW, Chin SC, Hsueh CJ, et al. Acute putaminal necrosis and white matter demyelination in a child with subnormal copper metabolism in Wilson disease: MR imaging and spectroscopic findings. *Neuroradiology*. juin 2005;47(6):401-5.
96. Kalita J, Naik S, Bhoi SK, Misra UK, Ranjan A, Kumar S. Pontomesencephalic Atrophy and Postural Instability in Wilson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. juill 2017;38(7):1343-7.
97. Song Y, Zou L, Zhao J, Zhou X, Huang Y, Qiu H, et al. Whole brain volume and cortical thickness abnormalities in Wilson's disease: a clinical correlation study. *Brain Imaging Behav*. août 2021;15(4):1778-87.
98. Dusek P, Lescinskij A, Ruzicka F, Acosta-Cabronero J, Bruha R, Sieger T, et al. Associations of Brain Atrophy and Cerebral Iron Accumulation at MRI with Clinical Severity in Wilson Disease. *Radiology*. juin 2021;299(3):662-72.
99. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Ravishankar S, Arunodaya GR, Vasudev MK. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. *Br J Radiol*. sept 2007;80(957):744-9.
100. Li X, Feng Z, Tang W, Yu X, Qian Y, Liu B, et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Brain MRI Change in Patients With Wilson's Disease in a Chinese Population. *Front Physiol*. 2018;9:1429.
101. Bhattacharya K. Wilson's Disease Update: An Indian Perspective - PMC. Disponible sur: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954307/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954307/)
102. Ahn JH, Song J, Choi I, Kim JS, Cho JW, Youn J. Atypical brain MRI in neurological Wilson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. sept 2020;78:70-2.

103. Yu XE, Gao S, Yang RM, Han YZ. MR Imaging of the Brain in Neurologic Wilson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2019;40(1):178-83.
104. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 6 sept 2018;4(1):21.
105. Nishimuta M, Masui K, Yamamoto T, Ikarashi Y, Tokushige K, Hashimoto E, et al. Copper deposition in oligodendroglial cells in an autopsied case of hepatolenticular degeneration. *Neuropathology.* juin 2018;38(3):321-8.
106. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* nov 1986;161(2):401-7.
107. Sener RN. Diffusion MR imaging changes associated with Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2003;24(5):965-7.
108. Pulai S, Biswas A, Roy A, Guin DS, Pandit A, Gangopadhyay G, et al. Clinical features, MRI brain, and MRS abnormalities of drug-naïve neurologic Wilson's disease. *Neurol India.* avr 2014;62(2):153-8.
109. Leinweber B, Möller JC, Scherag A, Reuner U, Günther P, Lang CJG, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord.* janv 2008;23(1):54-62.
110. Volpert HM, Pfeiffenberger J, Gröner JB, Stremmel W, Gotthardt DN, Schäfer M, et al. Comparative assessment of clinical rating scales in Wilson's disease. *BMC Neurol.* 21 juill 2017;17(1):140.
111. Dusek P, Smolinski L, Redzia-Ogrodnik B, Golebiowski M, Skowronska M, Poujois A, et al. Semiquantitative Scale for Assessing Brain MRI Abnormalities in Wilson Disease: A Validation Study. *Mov Disord.* juin 2020;35(6):994-1001.
112. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1996;36(5):268-72.
113. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage.* juin 2012;61(2):324-41.
114. Wu P, Dong J, Cheng N, Yang R, Han Y, Han Y. Inflammatory cytokines expression in Wilson's disease. *Neurol Sci.* 1 mai 2019;40(5):1059-66.
115. Terwel D, Löschmann YN, Schmidt HHJ, Schöler HR, Cantz T, Heneka MT. Neuroinflammatory and behavioural changes in the Atp7B mutant mouse model of Wilson's disease. *J Neurochem.* juill 2011;118(1):105-12.
116. The exceptional sensitivity of brain mitochondria to copper - ScienceDirect. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233318301395>
117. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin

scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. mars 2007;38(3):1091-6.

118. Volpert HM, Pfeiffenberger J, Gröner JB, Stremmel W, Gotthardt DN, Schäfer M, et al. Comparative assessment of clinical rating scales in Wilson's disease. *BMC Neurol*. 21 juill 2017;17:140.

119. Członkowska A, Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, Bring J, Bjartmar C. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurol*. 5 avr 2018;18:34.

120. Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, Chabik G, Czepiel W, Członkowska A. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 août 2015;355(1):162-7.

121. Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A, Gołębiowski M, Poniatońska R. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease. *Metab Brain Dis*. 2013;28(1):69-75.



## ANNEXES

### Références nutritionnelles pour le cuivre - ANSES

#### Références nutritionnelles actualisées pour le cuivre (mg/j)

Tableau 1 : ANSES

Groupes de population	AS	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,3	
Nourrissons de 6 mois et plus	0,5	
Enfants de 1 à 3 ans	0,8	1
Enfants de 4 à 6 ans	1,0	2
Enfants de 7 à 10 ans	1,2	3
Adolescents de 11 à 14 ans	1,3	4
Adolescents de 15 à 17 ans	1,5	4
Adolescentes de 15 à 17 ans	1,1	4
Hommes de 18 ans et plus	1,9	5
Femmes de 18 ans et plus	1,5	5
Femmes enceintes ou allaitantes	1,7	

# Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS)

## Assessment of consciousness level (UWDRS I)

### 1. Consciousness:

- 0 - Normal.
- 1 - Drowsiness.
- 2 - Sopor.
- 3 - Coma.

## Items reported by the patient or family (UWDRS II)

*The following items are to be assessed, by enquiry to the patient or family, without specification of the underlying cause, i.e., the impairment can be due to any neurological symptom such as bradykinesia, rigidity, tremor, dystonia, ataxia, chorea, or their combinations.*

### 2. Mobility (on level surfaces):

- 0 - Independent.
- 1 - Slightly abnormal (does not need help).
- 2 - Walks with help of one person.
- 3 - Wheelchair-dependent.
- 4 - Immobile.

### 3. Falling:

- 0 - None.
- 1 - Rare falling.
- 2 - Occasionally falls, less than once per day.
- 3 - Falls an average of once daily.
- 4 - Falls more than once daily or is not mobile.

### 4. Transfer (from bed to chair and back):

- 0 - Independent.
- 1 - Minor help (verbal or physical).
- 2 - Moderate help (one people).
- 3 - Major help (two people, physical), can sit.
- 4 - Unable - no sitting balance.

### 5. Salivation:

- 0 - Normal.
- 1 - Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.
- 2 - Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.
- 3 - Marked excess of saliva with some drooling.
- 4 - Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

### 6. Swallowing:

- 0 - Normal.
- 1 - Rare choking.

- 2 - Occasional choking.
- 3 - Requires soft food
- 4 - Requires NG tube or gastrostomy feeding.

**7. Feeding (i.e., difficulty using a knife and fork):**

- 0 - Normal.
- 1 - Slightly impaired, but no help needed.
- 2 - Can cut most foods, although moderately impaired; some help needed.
- 3 - Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
- 4 - Needs to be fed or gastrostomy feeding.

**8. Dressing:**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat impaired, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 - Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 - Completely dependent on help.

**9. Taking a bath or a shower:**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional help needed.
- 3 - Requires assistance all the time.
- 4 - Completely dependent on help.

**10. Grooming (i.e., brushing hair, brushing teeth, and shaving):**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance; difficulty brushing teeth.
- 3 - Requires assistance all the time.
- 4 - Completely dependent on help.

**11. Toilet use:**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance.
- 3 - Requires assistance all the time.
- 4 - Completely dependent on help.

**Neurological examination (UWDRS III)**

*Except for items 12, 18, 19, 20, 22, 23, and 27, each item refers to the severity of basically one neurological symptom such as bradykinesia, rigidity, tremor, dystonia, ataxia, or chorea.*

**12. Speech:**

a)

- 0 - Normal.
- 1 - Slight dysarthria or slight loss of expression, diction and/or volume.

- 2 - Moderate dysarthria or monotone, slurred speech. Still understandable.
- 3 - Marked impairment, difficult to understand.
- 4 - Unintelligible.

If abnormal:  extrapyramidal  cerebellar  unclassified

### 13. Facial expression:

*Is facial expression: normal  or abnormal  ?*

*=> Proceed to item 14, if facial expression is normal. Continue with items 13A and B, if facial expression is abnormal.*

#### A Oromandibular dystonia (if score >2, skip item 13B)

- 0 - No dystonia present.
- 1 - Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (e.g., jaw opened or clenched; tongue movement).
- 2 - Mild. Movement present less than 50% of the time.
- 3 - Moderate dystonic movements or contractions present most of the time.
- 4 - Severe dystonic movements or contractions present most of the time.

#### b) B Hypomimia (i.e., reduced facial expressive movements)

- 0 - Normal.
- 1 - Minimal hypomimia, could be normal „Poker Face“.
- 2 - Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.
- 3 - Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 - Masked or fixed faces with severe or complete loss of facial expression; lips parted ¼ inch or more.

### 14. Oculomotor function:

- 0 - Normal.
- 1 - Abnormal.

**15. Tremor at rest** (patient should be asked to put his hands on his thighs) (*RUE = right upper extremity, LUE = left upper extremity, RLE = right lower extremity, LLE = left lower extremity*):

- |  | RUE                      | LUE                      | RLE                      | LLE                      |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Absent   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight and infrequently present.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate in amplitude and present most of the time.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Marked in amplitude and present most of the time.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### 16. Head tremor (when sitting or standing):

- 0 - None.
- 1 - Slight or hardly perceptible tremor. May be intermittent.
- 2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.

- 3 - Marked amplitude (2-4 cm). May be intermittent.
- 4 - Severe amplitude (> 4 cm). May be intermittent.

**17. Rigidity** (judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cog wheeling to be ignored.) (*N = neck*):

	N	RUE	LUE	RLE	LLE
0 - Absent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Mild to moderate.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Marked, but full range of motion easily achieved.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Severe, range of motion achieved with difficulty.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**18. Finger taps** (patient taps thumb with index finger in rapid succession) (*R = right, L = left*):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Mild impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Can not perform the task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**19. Rapid alternating movements of hands** (pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously):

	R	L
0 - Normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - Mild impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe impairment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Can not perform the task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**20. Handwriting** (to be kept in patient file):

0 - Normal.	<input type="checkbox"/>
1 - Slightly impaired.	<input type="checkbox"/>
2 - Moderately impaired; all words are legible.	<input type="checkbox"/>
3 - Severely impaired; few words are legible.	<input type="checkbox"/>
4 - Cannot hold a pen.	<input type="checkbox"/>

**21. Tremor in arms** (patient should be asked to stay in this position for at least 30 seconds)

**A Postural tremor** (arms outstretched to front, wrists mildly extended, fingers spread apart):

	R	L
0 - None.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1 - Slight or hardly perceptible postural tremor. May be intermittent. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Marked amplitude (2-4 cm).   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Severe amplitude (> 4 cm).   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**B Wing-beating tremor** (arms elevated to the sides and flexed):

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
|  | R                        | L                        |
| 0 - None.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight or hardly perceptible wing-beating tremor. May be intermittent. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Marked amplitude (2-4 cm).   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22 - Severe amplitude (> 4 cm).  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**22. Finger-to-nose-test** (patient should be asked to do this once with the eyes open and then shut):

- |                               |                          |                          |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                               | R                        | L                        |
| 0 - Normal.                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Mild impairment.          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Moderate impairment.      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Severe impairment.        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Can not perform the task. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**23. Leg agility** (patient tap heels on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least three inches.):

- |                               |                          |                          |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                               | R                        | L                        |
| 0 - Normal.                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Mild impairment.          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Moderate impairment.      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Severe impairment.        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Can not perform the task. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**24. Postural tremor LE** (patient lying down, legs flexed at hips and knees)

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
|   | R                        | L                        |
| 0 - None.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight or hardly perceptible tremor. May be intermittent. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Moderate amplitude (< 2 cm). May be intermittent.         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Marked amplitude (2-4 cm).                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Severe amplitude (> 4 cm).                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**25. Cervical dystonia:**

- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| 0 - No dystonia present.           | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight. Occasional pulling.    | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Obvious torticollis, but mild. | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate pulling.              | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Extreme pulling.               | <input type="checkbox"/> |

**26. Arm and hand dystonia:**

R	L
---	---

- 0 - No dystonia present.
- 1 - Slight dystonia. Clinically insignificant.
- 2 - Mild. Obvious dystonia, but not disabling.
- 3 - Moderate. Able to grasp, with some manual function.
- 4 - Severe. No useful grasp.

**27. Arising from chair** (patient attempts to rise from a straight-backed chair, with arms folded across chest):

- 0 - Normal.
- 1 - Slow; or may need more than one attempt.
- 2 - Needs arms of seat as support.
- 3 - Tends to falls back or to loose balance and may have to try several times,

but can get up without help.

- 4 - Unable to arise without help.

**28. Posture:**

*Is posture: normal  or abnormal ?*

*=> Proceed to item 29, if posture is normal. Continue with items 28A, B, and C, if posture is abnormal.*

**A Trunk dystonia** (if score >2, skip items 28B and C)

- 0 - No dystonia present.
- 1 - Slight bending; clinically insignificant.
- 2 - Definite bending, but not interfering with standing or walking.
- 3 - Moderate bending; interfering with standing or walking.
- 4 - Extreme bending of trunk preventing standing or walking.

**B Ataxia of stance**

- 0 - Absent.
- 1 - Slight (swaying only present without visual feedback).
- 2 - Moderate (moderate swaying; still able to stand with feet together).
- 3 - Marked (marked swaying; unable to stand with feet together).
- 4 - Severe to most severe (unable to stand without support or bedridden).

**C Parkinsonism**

- 0 - Normal erect.
- 1 - Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.
- 2 - Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.
- 3 - Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.
- 4 - Marked flexion with extreme abnormality of posture.

**29. Gait:**

*Is gait: normal  or abnormal ?*

*=> Proceed to item 30, if gait is normal. Continue with items 29A, B, and C, if gait is abnormal.*

**A. Leg dystonia** (if score >2, skip items 29B and C)

- |   |                          |
|---|--------------------------|
|   | R                        |
|   | L                        |
| 0 - No dystonia present.  | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight dystonia, but not causing impairment;<br>clinically insignificant. | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mild dystonia. Walks briskly and unaided.                                 | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance.       | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Severe. Unable to stand or walk on involved leg.                          | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> |

**B Ataxia**

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 0 - Absent.  | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight (ataxia only visible, when walking on tandem or without visual feedback).           | <input type="checkbox"/> |
|  | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Moderate (ataxia only visible in normal walking; difficulties<br>when walking on tandem).  | <input type="checkbox"/> |
|  | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Marked (broad-based, staggering gait; unable to walk on tandem).                           | <input type="checkbox"/> |
|  | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Severe to most severe (unable to walk without support, wheelchair-bound,<br>or bedridden). | <input type="checkbox"/> |
|  | <input type="checkbox"/> |

**C Parkinsonism**

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 0 - Normal.  | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination<br>(hastening steps) or propulsion.               | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have<br>festination, short steps, or propulsion | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Severe disturbance of gait, requiring assistance.  | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Cannot walk at all, even with assistance.  | <input type="checkbox"/> |

**30. Chorea** (F = face; T = trunk)

- |   | F                        | T                        | RUE                      | LUE                      | RLE                      | LLE                      |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 - Absent.                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 - Slight/intermittent.                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Mild/common or moderate/intermittent. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Moderate/common.                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Marked/prolonged.                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**31. Jaw tremor**

yes  no?

**32. Pyramidal signs** (are the knee and ankle jerks abnormally brisk?)

yes  no?

**33. Stereotyped actions** (gestures or verbal)

yes  no?

**34. Involuntary crying**

yes  no?



## **INTÉRÊT DE L'IRM DE DIFFUSION DANS L'IMAGERIE CÉRÉBRALE DE LA MALADIE DE WILSON**

---

### **RESUME EN FRANÇAIS :**

La maladie de Wilson est une pathologie génétique rare, dont la principale manifestation extra-hépatique est neurologique. Les anomalies morphologiques sur l'IRM cérébrale sont maintenant bien connues mais la plupart des études n'ont pas été réalisées sur des populations françaises. De plus, peu d'études se sont intéressées à la place de l'IRM de diffusion dans l'imagerie cérébrale de cette pathologie.

28 patients suivis au CHU de Toulouse pour une MW et disposant d'une IRM cérébrale ont été inclus de manière rétrospective.

Les anomalies morphologiques sont globalement similaires à celles décrites dans la littérature. De manière originale, nous avons montré une corrélation significative entre la présence d'un hypersignal b1000 et la sévérité clinique des patients (UWDRS). L'évolution clinique de ces patients semble également plus péjorative à long terme. Enfin nous proposons l'intégration de l'imagerie de diffusion dans le score IRM décrit par *Dusek et al*, ce qui nécessitera des études complémentaires pour établir la validation de ce score.

---

**TITRE EN ANGLAIS : INTEREST OF DIFFUSION MRI IN WILSON'S DISEASE  
BRAIN IMAGING**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique**

---

**MOTS-CLÉS : Maladie de Wilson, Dégénérescence hépato-lenticulaire, IRM  
cérébrale, Diffusion, DWI, UWDRS**

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**Directeur de thèse : Pr Fabrice BONNEVILLE**