



***CLINIQUE D'HÉPATOLOGIE***



**MALADIE DE WILSON**

**Protocole**

**Karine Lauzon Gravel, infirmière clinicienne**

**Josée Beaucage, infirmière clinicienne**

**Coordonnatrices clinique d'hépatologie**

**CHU Sainte-Justine**

**Fernando Alvarez, hépatologue**

**Chef du Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition**

**CHU Sainte-Justine**

# MALADIE DE WILSON

## Étiologie

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, affectant le transport du cuivre. Le gène ATP7B (code pour le transporteur du cuivre) situé sur le chromosome 13q4.3 entraîne la maladie lorsqu'il est défectueux.

Normalement, l'excès de cuivre est excrété dans la bile afin de maintenir l'homéostasie intracellulaire. Dans les hépatocytes, le cuivre est transporté du cytosol à la lumière de l'appareil de Golgi et incorporé à l'apoceruloplasmine, alors elle est sécrétée comme holoceruloplasmine dans la circulation. Dans la maladie de Wilson, on observe une accumulation du cuivre au niveau du foie, des reins, du cerveau et de la cornée puisque celui-ci n'est pas excrété dans la bile. La progression de la maladie est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux (cuivre et zinc dans l'alimentation) ce qui explique que l'âge au moment de l'apparition des symptômes varie d'un patient à l'autre.

L'atteinte hépatique est la manifestation la plus commune de la maladie de Wilson et s'étend de l'hépatite due à la stéatose jusqu'à la cirrhose hépatique et l'insuffisance hépatique fulminante. En effet, plusieurs présentations cliniques et biologiques peuvent être observées chez les patients atteints de la maladie de Wilson lors de l'évaluation initiale.

## Signes et symptômes

Généralement, les enfants avec la maladie de Wilson peuvent être **symptomatiques** ou **non symptomatiques** et être référés suite à la découverte fortuite d'un bilan hépatique perturbé ou suite à un dépistage familial réalisé chez les membres de la famille d'un patient diagnostiqué avec la maladie de Wilson. L'insuffisance hépatique aigue sévère avec anémie hémolytique est une autre présentation clinique également observable chez ces patients (diagnostic différentiel des hépatites fulminantes).

D'autres éléments tels que des signes de maladie hépatique chronique (cirrhose), des angiomes stellaires, l'érythème palmaire, l'ictère, l'hépatomégalie, l'hypertension portale, la splénomégalie, l'hypersplénisme, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique bien que plutôt rare à la présentation peuvent être observables chez les patients.

Occasionnellement, des manifestations extra-hépatiques peuvent se manifester comme : symptômes ou signes neurologiques, l'insuffisance rénale, la présence de calculs rénaux et les infections urinaires à répétition.

## Laboratoires à la présentation

Plusieurs modifications au niveau du bilan sanguin des patients avec la maladie de Wilson peuvent être observées au moment de la présentation soit :

- ↑ Bilirubine
- ↑ INR
- ↓ Albumine
- ↓ Ceruloplasmine
- ↓ Cuivre sérique
- ↓ Cholestérol
- Signes de tubulopathie rénale
- ↑ Transaminases

## Histologie à la présentation

Au moment de la présentation, plusieurs particularités peuvent être observées à l'examen histologique de la biopsie hépatique soit :

- Stéatose micro-macro vasculaire
- Présence de glycogène au niveau des hépatocytes péri-portaux
- Nécrose hépatocellulaire focale
- Fibrose
- Cirrhose
- Inflammation (quelques fois avec hépatite d'interface, diagnostic différentiel de l'hépatite auto-immune)

## Bilan d'investigation initial

- Dosage sanguin de cuivre
- Dosage sanguin de zinc
- Bilan hépatique (Albumine, protéine, ALT, AST, Bili T, Bili C, GGT, Phosphatase alcaline, coagulogramme)
- FSC
- Urée/Créatinine
- Ceruloplasmine
- Cholestérol/triglycéride
- HDL/LDL
- Test de Coombs
- Sérologie hépatite A-B-C
- Auto-anticorps
- Virus (EBV, CMV)
- Biopsie hépatique (si INR le permet)
- IRM cérébral (si symptômes neurologiques)
- Analyse mutation génétique (séquençage du gène ATP7B)
- Consultation en ophtalmologie (recherche anneau de Kayser-Fleischer)

## Éléments pour confirmation du diagnostic

- Concentration de Cu hépatique > 250µg/g (poids sec)
- Ceruloplasmine < 20mg/dl
- Histoire familiale positive de maladie de Wilson
- Anneau de Kayser-Fleischer
- Changements au niveau de la structure des mitochondries
- Biopsie hépatique compatible avec maladie de Wilson (voir ci-haut)
- Collecte urinaire 24 h pour cuivre >75-100 µg/24h ou > 1000-1600 µg/24h après **test challenge à la D-PCA**

# PROTOCOLE POUR «DOSAGE DE CU<sup>++</sup> URINAIRE SOUS D-PÉNICILLAMINE»

Administrez 500 mg de D-PCA pré début de la collecte urinaire de cuivre de 24h et 500 mg de D-PCA 12h suite au début de la collecte urinaire de cuivre 24h

## Suivi

La prise en charge en milieu pédiatrique du patient avec la maladie de Wilson doit être globale et tenir compte autant du patient que de sa famille en plus d'être adapté à l'état du patient lors de sa présentation. En effet, le suivi peut varier en fonction de l'atteinte du patient lors de la présentation et des systèmes touchés par la maladie de Wilson.

Le suivi systématique doit comporter plusieurs aspects et faire participer différents intervenants :

- Consultation en génétique pour dépistage pour recherche de mutation dans le gène ATP7B
- Dépistage génétique au niveau de la fratrie pour mutation du gène responsable de la maladie
- Consultation et suivi éventuellement en ophtalmologie
- Un suivi médical régulier (hépatologie, néphrologie, neurologie selon atteintes)
- Examens (Radiologie, analyse sanguine, biopsie du foie, collecte urinaire 24 h, endoscopie haute (si HTP)
- Initiation du traitement et surveillance des effets secondaires
- Consultation avec travailleuse sociale (au besoin)
- Suivi du calendrier vaccinal adapté selon la condition de santé du patient + Vaccin hépatite A et B
- Consultation en nutrition (Mise en place d'une diète limitée en cuivre + suivi nutritionnel)

## Traitements

Dès la confirmation du diagnostic de la maladie de Wilson, il est impératif d'initier un traitement afin de réduire l'accumulation de cuivre au niveau hépatique et ce, afin de minimiser les lésions hépatiques et les risques de complications qui peuvent aller jusqu'à l'insuffisance hépatique et la cirrhose hépatique.

Le but du traitement est de diminuer l'accumulation de cuivre en **augmentant son excrétion urinaire**. Pour ce faire, l'utilisation d'agents chélateurs de cuivre tel que la Trientine ou la Pénicillamine (D-PCA) sont utilisés comme traitement de première ligne pour la maladie de Wilson.

## Pénicillamine : Chélateur du cuivre

**Présentation :** Capsule de 250 mg  
**Dose initiale :** 2-5 mg/kg/jour (Arrondir le plus près possible de 250 mg)

Augmenter graduellement la dose suite à une analyse d'urine (recherche d'albumine et hémoglobine) et un FSC

**Dose maximale pédiatrique :** 20 mg/kg/jour divisé en 2 ou 3 doses  
**Dose adulte moyenne:** 750 à 1000 mg (max. : 2g/jour)  
**Dose d'entretien :** 10 mg/kg/jour lorsque :

- **Patient stable cliniquement**
- **Normalisation des transaminases**
- **Fonction hépatique normale**
- **Cuivre urinaire 24h < 500µg**

**Effets secondaires :** Hématurie, Albuminurie, détérioration des symptômes neurologiques, leucopénie, réactions allergiques cutanées, perte de cheveux, prurit, vision brouillée, Arthralgie, faiblesses musculaires, hypoglycémie, anorexie.

❖ **ALLERGIE CROISÉE AVEC LA PÉNICILLINE**

**Particularités :** **Prendre 1 heure avant ou 2 heures après repas**  
**Ne pas administrer en même temps que le zinc**

**Prescrire Vitamine B6 pour tous les patients sous D-PCA soit 25-50 mg par jour**

En raison du coût et de la couverture de remboursement du médicament, la Pénicillamine devrait être le choix premier de traitement. Par contre, en présence d'une allergie à la Pénicilline ou encore s'il y a présence d'effets secondaires indésirables, le traitement pourrait être modifié pour l'utilisation de la Trientine.

### **Trientine : Chélateur de cuivre**

**Présentation :** Capsule de 250 mg  
**Dose maximale pédiatrique :** 20 mg/kg/jour divisé en 2 ou 3 doses (Arrondir le plus près de 250 mg)  
**Dose adulte moyenne:** 750 à 1500 mg (Arrondir le plus près de 250 mg)  
**Effets secondaires :** Pancytopénie, anémie, réactions de type lupique  
**Particularités :** **Prendre 1 heure avant ou 2 heures après repas**  
**Ne pas administrer en même temps que le zinc et le fer**  
**Comprimés doivent être réfrigérés**

### **Zinc : Bloque l'absorption du cuivre au niveau des entérocytes dans l'intestin**

**Présentation :** Comprimé de 50 mg  
Solution de 4 mg/ml  
**Dose maximale pédiatrique :** < 50 kg : 25 mg/dose 3 fois par jour  
> 50 kg ou adulte : 50 mg/dose 3 fois par jour  
**Effets secondaires :** Vomissement, douleurs épigastriques, nausées, dyspepsie, hypotension, leucopénie, neutropénie  
**Particularités :** **Prendre 1 heure avant repas**  
**Éviter l'administration concomitante de produits laitiers**  
**Prendre avec de la nourriture si irritation gastrique**

**Prescription de vitamine E 200-400 UI DIE pour tous les patients avec la maladie de Wilson**

## Traitements complémentaires

En plus du traitement pharmaceutique, d'autres mesures doivent être mises en place afin d'assurer une prise en charge adéquate du patient au plan médical.

- Diète réduite en cuivre complémentaire au traitement médicale. Évitez :
  - Viande glandulaire (foie et abats)
  - Fruits de mer
  - Céréales à grains entiers, son, germe
  - Légumineuses
  - Noix, amande, beurre d'arachide, beurre d'amande
  - Chocolat et cacao
  - Champignon, petits pois, persil, chicorée, épinard, avocat
  - Mets préparés qui contiennent les aliments ci-haut mentionnés
  - Éviter l'eau du robinet si la tuyauterie est en cuivre
- Endoscopie haute +/- ligature de varices œsophagienne s'il y a présence d'hypertension portale

## PROTOCOLE DE SUIVI AU DIAGNOSTIC

### **BUT : S'assurer du bon déroulement de l'hospitalisation du patient et débiter la prise en charge ambulatoire de la famille**

- Présentation de l'équipe d'hépatologie à la famille et remise des coordonnées de la clinique.
- S'assurer que tous les examens radiologiques, laboratoires et consultations nécessaires sont demandés
- Monter un dossier hépatologie personnalisé et récupérer les résultats et consultations faits durant l'investigation
- Coordonner l'enseignement dispensé à la famille en vue du congé
- Communiquer avec la pharmacie communautaire du patient afin de s'assurer de la disponibilité du traitement D-PCA sinon faire le suivi auprès des pharmaciens du CHU Sainte-Justine pour les demandes de remboursement et la disponibilité de la Trientine.
- Fixer la 1<sup>ère</sup> visite en clinique ambulatoire selon l'état du patient et coordonner les examens et consultations
- Initier le dépistage génétique familial

### Suivi ambulatoire POST DÉBUT DU TRAITEMENT

#### **But : Surveillance des paramètres de laboratoire, des effets secondaires du traitement et de l'adhérence au traitement**

#### FRÉQUENCE DES RENDEZ-VOUS MÉDICAUX

- Chaque semaine pour un total de 4 semaines
- Chaque 2 semaine X 2
- Chaque mois X 6
- Rendez-vous chaque 3 à 4 mois par la suite

#### **Analyses**

- FSC
  - Protéine-Albumine
  - BUN-Créatinine
  - ALT-AST
  - Amylase/Lipase
  - GGT-Phosphatase alcaline
  - Bilirubine totale et conjuguée
  - INR
  - Analyse d'urine
  - Cuivre urinaire 24 heure, Céruloplasmine, Cuivre et Zinc sérique : à **1 mois, 3 mois, 6 mois et 1 an post début du traitement**
- } Semaine : 1-2-3-4-6-8-12-16-20-24-28-32 puis chaque 3 mois par la suite

#### **Paramètres**

- Poids/Taille
- Tension artérielle

#### **Consultation**

- Nutritionniste
- Travailleuse sociale

## **Suivi chaque 6 mois**

**But : Surveillance des paramètres de laboratoire, des effets secondaires du traitement et de l'adhérence au traitement**

### **Rendez-vous médical**

#### **Analyses**

- Poids/Taille/Tension artérielle
- Céruloplasmine
- Fer, capacité de fixation du fer
- Coagulogramme, facteur V, fibrinogène, INR
- Calcium
- Phosphore
- Magnésium
- Analyse d'urine
- FSC
- Protéine-Albumine
- BUN-Créatinine
- ALT-AST
- GGT-Phosphatase alcaline
- Bilirubine totale et conjuguée
- Collecte urinaire des 24 h pour le cuivre

#### **Paramètres**

- Poids/Taille
- Tension artérielle

#### **Consultation**

- Nutritionniste

## Suivi annuel

**But : Surveillance des paramètres de laboratoire, des effets secondaires du traitement et de l'adhérence au traitement**

### Rendez-vous médical

#### Analyses

- Rendez-vous médical
- Poids/Taille/Tension artérielle
- Céruloplasmine
- Fer, capacité de fixation du fer
- Coagulogramme, facteur V, fibrinogène, INR
- Calcium
- Phosphore
- Magnésium
- Analyse d'urine
- FSC
- Protéine-Albumine
- BUN-Créatinine
- ALT-AST
- GGT-Phosphatase alcaline
- Bilirubine totale et conjuguée
- Collecte urinaire des 24 h pour le cuivre (Zinc PRN si patient sous zinc PO)
- Alpha-foetoprotéines
- Vitamine A, D, E
- Cholestérol/Triglycéride/HDL/LDL

#### Radiologie

- Échographie foie/rein
- Fibroscan hépatique (CHUM St-Luc)

#### Paramètres

- Poids/Taille
- Tension artérielle

#### Consultation

- Nutritionniste
- Ophtalmologie (chaque 1-2 ans) : Surveillance anneau KF
- Néphrologie (au besoin)
- Neurologie (au besoin)
- Travailleuse sociale

## **Vaccination**

### **Vaccination Hépatite A**

**Indication : Hépatite A IgM (-) Hépatite A IgG(-)**

### **Vaccination Hépatite B**

**Indication : HBsAG (-) Anti-HBs < 10**

- **Ordonnance pour Vaccin hépatite A-B complet (à faire au CLSC du patient)  
(Gratuit chez patient avec maladie hépatique chronique)**

## **PROTOCOLE INFIRMIER**

- But :**
- **Assurer la surveillance et la coordination du suivi systématique du patient avec maladie de Wilson pour éviter les complications de la maladie, suivre les effets secondaires du traitement.**
  - **Aider le patient et sa famille à acquérir toutes les connaissances nécessaires pour favoriser une auto-prise en charge efficace de sa santé.**

### **Durant l'hospitalisation du patient :**

- Présentation de l'équipe d'hépatologie à la famille et remise des coordonnées de la clinique
- Répondre aux questions ponctuelles du patient et de sa famille
- S'assurer que tous les examens/consultations/laboratoires pour l'investigation de la maladie de Wilson sont faits et récupérer les résultats
- Fixer le 1<sup>ère</sup> rendez-vous en ambulatoire et remettre les requêtes à la famille
- Faire un suivi du dépistage familial et récupérer les résultats de ces analyses
- Planifier examens sanguins/radiologiques à faire en externe
- Monter un « dossier hépatologie personnalisé »
- Suivi du statut vaccinal hépatite A et B

### **1<sup>ère</sup> visite :**

- Évaluer les besoins de connaissances du patient et de la famille sur la maladie :
  - **Traitements/Effets secondaires**
  - **Suivi**
  - **Nutrition**
  - **Besoins d'informations pour garderie, école, club sportif etc.**
- Ajuster le plan d'enseignement aux besoins du patient et de la famille
- Vérifier l'adhérence au traitement
- Vérifier si le dépistage familial pour la maladie de Wilson a été fait pour toute la fratrie
- Explorer les croyances/préoccupations/besoins de la famille et référer au besoin
- Remettre au patient et sa famille (si pas fait durant l'hospitalisation):
  - **les coordonnées de l'infirmière coordonnatrice en hépatologie**
  - **les coordonnées de la clinique d'hépatologie, du centre de prélèvement et de la radiologie**
  - **les requêtes de laboratoire et d'échographie pour la prochaine visite**
  - **la marche à suivre pour coordonner leur rendez-vous**

## Visite clinique régulière :

- Mise à jour continue du « dossier hépatologie personnalisé »
- Vérification du statut vaccinal du patient et s'assurer qu'il est immunisé pour l'hépatite A-B. Si ce n'est pas le cas : remettre l'ordonnance du vaccin à faire au CLSC du patient.
- Réévaluer les besoins de connaissances du patient et de sa famille
- Vérifier l'adhérence au traitement
- Répondre aux besoins particuliers liés à l'âge du patient :
  - relations sexuelles/contraception
  - alcool/drogue
  - Traitements
  - UDIV
- Remettre les requêtes de laboratoire et radiologie pour leur prochain rendez-vous
- Préparer le patient à son transfert en milieu adulte en lui remettant le passeport-santé (à débiter vers l'âge de 12 ans)
- Prise des paramètres suivants : Poids/Taille/Tension artérielle
- Assurer un suivi et une communication entre les membres de l'équipe soit hépatologue, infirmière, nutritionniste, travailleuse sociale, différents consultants

## Références de sites internet pour patient et famille

- [www.orphanet.com](http://www.orphanet.com)
- [www.liver.ca](http://www.liver.ca) (Fondation canadienne du foie)
- [www.hepatoweb.com](http://www.hepatoweb.com)

## **RÉFÉRENCES**

### **Maladie de Wilson**

- Abdel Ghaffar, T.Y., Elsayed, S.M., Elnaghy, S., Shadeed, A., Elsobky, E. et Schmidt, H. (2011). Phenotypic and genetic characterization of a cohort of pediatric Wilson disease patients. *Pediatrics*, 11(56).
- Cope-Yokoyama, S., Finegold, M.J., Sturniolo, G.C., Kim, K., Mescoli, C., Rugge, M. et Medici, V. (2010). Wilson disease: Histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World of Journal of Gastroenterology*, 16(12); 1487-1494
- DiStefano, V., Lionetti, E., Rotolo, N., La Rosa, M. and Leonardi, S. (2012). Hypercalciuria and nephrocalcinosis as early feature of Wilson disease onset: Description of a pediatric case and literature review. *Hepatitis Monthly*, 12(8).
- Dong, Q. et Wu, Z. (2012). Advance in the pathogenesis and treatment of Wilson disease. *Translational Neurodegeneration*. 1(23).
- Manolaki, N., Nikolopoulou, G., Daikos, G.L., Panagiotakaki, E., Tzetis, M., Roma, E., Kanavakis, E. et Syriopoulou, V.P. (2008). Wilson disease in children: Analysis of 57 cases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(1).
- Schilsky, M.L. (2007). Diagnosis and long-term management of Wilson disease. *Gastroenterology & Hepatology* 3(1).
- Seessle, J., Gohdes, A., Gotthardt, D.N., Pfeiffenberger, J., Eckert, N., Stremmel, W., Reuner, U. et Weiss, K.H. (2011). Alterations of lipid metabolism in Wilson disease. *Lipids in Health and Disease*, 10(83)