

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°3****PROPOSITIONS DE REPONSES \***

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

Le bilan biochimique est perturbé : hypoglycémie (N : 3,9 - 5,5 mmol/L) ; aminotransférases très augmentées (ALAT N : < 45 UI/L ; ASAT N : < 35 UI/L) témoignant d'une cytolysé hépatique (même si la LDH est modérément augmentée) (N : < 248 UI/L). La diminution de l'activité du complexe prothrombinique (TP) (N : 70 - 130%) est le signe d'une insuffisance hépatocellulaire sévère. La paracétamolémie à la 10<sup>ème</sup> heure est élevée ; elle indique une intoxication aiguë au paracétamol.

Pas d'anomalie sur le bilan ionique (sodium (N : 135 - 14,5 mmol/L), potassium (N : 3,5 - 4,5 mmol/L) et chlorure ( N : 95 - 105 mmol/L) ).

L'absence d'Ag HBs permet d'éliminer une hépatite B aiguë sévère ou fulminante.

Le dépistage HIV négatif n'est pas en faveur d'une infection, sauf contamination récente.

Le risque d'hépatotoxicité est important compte tenu de la paracétamolémie à la 10<sup>ème</sup> heure (80 mg/L). En effet, il existe un risque hépatotoxique pour des paracétamolémies supérieures à 200, 100, 50 mg/L respectivement aux 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> heure. La clinique est en accord avec l'intoxication : nausées, asthénie, sensibilité de l'hypocondre droit à la palpation abdominale.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

En cas de surdosage par le paracétamol, les processus habituels de conjugaison de la molécule (glucuroconjugaison 70 % et sulfoconjugaison 25 %) sont saturés, alors que l'élimination sous forme libre ne représente que 5 %. Le paracétamol en excès va être oxydé par les hépatocytes en N-hydroxyparacétamol, lui-même transformé en N-acétyl-parabenzoinone-imine (NAPBQI) fortement électrophile. Cette réaction est cytochrome P450 dépendante (1A2, 2E1, 3A4). Ce métabolite toxique subit normalement une détoxification par le glutathion réduit (GSH) pour être éliminé dans les urines sous forme d'acide mercapturique. Cependant en cas de surdosage, les réserves de GSH sont rapidement épuisées et la NAPBQI se lie de manière covalente sur les fonctions SH des protéines hépatocytaires provoquant la cytolysé et une dégénérescence centrolobulaire.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Chez l'éthylique chronique, la toxicité du paracétamol est profondément modifiée. Chez ce patient, la forte élévation des aminotransférases et la baisse de l'activité du complexe prothrombinique sont particulièrement précoces, elles s'expliquent par plusieurs mécanismes :

- la toxicité du paracétamol est augmentée par la déplétion en glutathion. Les sujets éthyliques chroniques ont souvent un apport protéique insuffisant qui affecte la concentration hépatique en glutathion ;

- la toxicité du paracétamol est également augmentée par les inducteurs enzymatiques

(éthanol, barbituriques), enzymes microsomaux hépatiques P450 dépendantes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments ; ici, elles majorent la production du métabolite toxique, la NAPBQI ;

- les sujets éthyliques chroniques peuvent avoir des concentrations plasmatiques abaissées de sélénium (cofacteur de la glutathion peroxydase) et de vitamine E (anti-oxydante).

#### **REPONSES QUESTION n°: 4**

Le traitement fait appel à la N-acétylcystéine (NAC) qui peut diffuser facilement vers l'hépatocyte pour servir de précurseur à la synthèse hépatique du glutathion réduit (GSH). Le GSH peut capter le métabolite toxique du paracétamol (N-acétyl-parabenzoinoneimine NAPBQI). Ce traitement peut être donné par voie orale ou par voie IV. La voie IV s'impose en cas de vomissements. Le traitement doit être initié le plus rapidement possible (en principe avant la 10ème heure après la prise) mais il s'est montré efficace même en cas d'instauration plus tardive. Il est noté de rares réactions allergiques comme effets secondaires du traitement par cet antidote.

Les traitements associés pour ce malade doivent corriger l'hypoglycémie et la diminution du TP, respectivement par mise en place d'une perfusion de sérum glucosé et apport de vitamine K.

#### **REPONSES QUESTION n°: 5**

Dans le cadre du suivi du malade, les examens doivent comporter :

- le dosage régulier du paracétamol dans le sang pour suivre sa décroissance et calculer sa demi-vie, mais aussi comparer les résultats obtenus avec les nomogrammes, en raison du contexte clinique (atteinte hépatique chez un éthylique chronique) ;

- le suivi du TP et le dosage sanguin de l'ion ammonium (pour évaluer l'encéphalopathie) afin d'envisager une greffe hépatique en urgence si aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire.

- le contrôle quotidien de la glycémie, des enzymes de la cytolyse hépatique (ASAT, ALAT), du TP et de l'équilibre hydro-électrolytique.